(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585264 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380054349.0

(22)申请日 2023.07.18

(30)优先权数据
22185889.7 2022.07.20 EP
22188191.5 2022.08.02 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/069846 2023.07.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/017855 EN 2024.01.25

(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
安东尼奥·里奇

(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 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

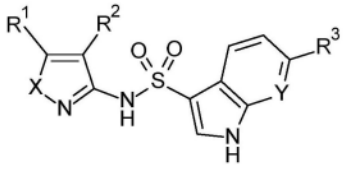
权利要求书4页 说明书30页

(54)发明名称

新颖异噻唑-3-基和异噁唑-3-基磺酰胺化合物

(57)摘要

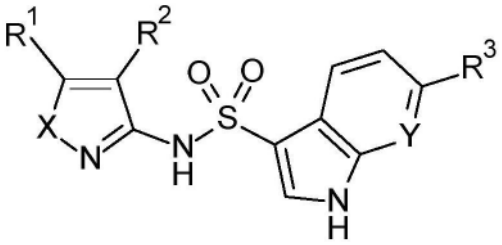
本发明涉及具有通式(I)的新颖化合物,其中R^1、R^2、R^3、X和Y如本文所述;包括所述化合物的组合物;以及使用所述化合物的方法。



(I)

CN 119585264 A

1.式I化合物,



I

其中,

R^1为烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、环丙基或卤代;

R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代;

R^3为卤代、烷基或卤代烷基;

X为-O-或-S-;

Y为CH或N;

及其药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基。

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H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^2为烷氧基或卤代。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^3为卤代或烷基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^3为卤代。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中X为-S-。

8.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基;

R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代;

R^3为卤代;

X为-O-或-S-;

Y为CH或N;

及其药用盐。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基;

R^2为烷氧基或卤代;

R^3为卤代;

X为-S-;

Y为CH或N;

及其药用盐。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其选自

6-氯-N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

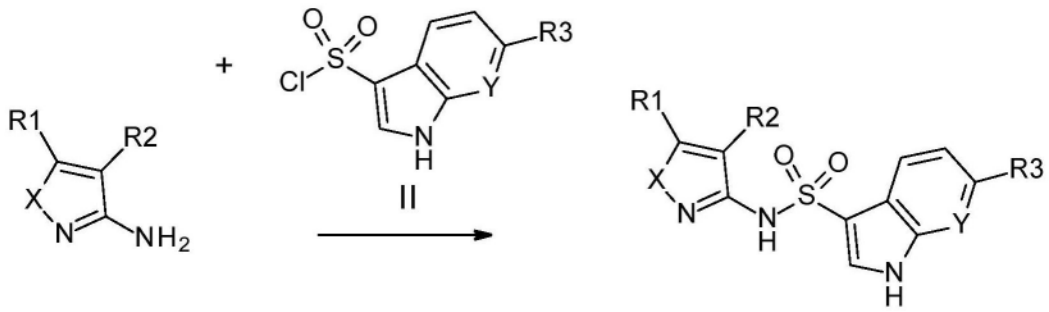
6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;

6-溴-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4,5-二甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-乙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-乙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(5-甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氰基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-甲基-5-丙基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
N-(4-溴-5-甲基-异噁唑-3-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺;
及其药用盐。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其选自
6-氯-N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-溴-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-乙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;
6-氯-N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;
及其药用盐。

12.一种制备根据权利要求1至11中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括:在选自N-乙基二异丙胺或吡啶的碱的存在下在添加或不添加催化剂4-二甲基氨基吡啶的情况下,或者在无机碱如磷酸钾的存在下,使式III化合物与式II化合物反应以提供式I化合物,



III I

其中R^1、R^2、R^3、X和Y如上所述。

13.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其用于治疗由GPR17调节的疾病。

15.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

16.根据权利要求1至11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。

17.根据权利要求1至11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。

18.根据权利要求1至11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。

19.根据权利要求1至11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。

20.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

21.一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11中任一项所述的化合物。

22.一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11中任一项所述的化合物。

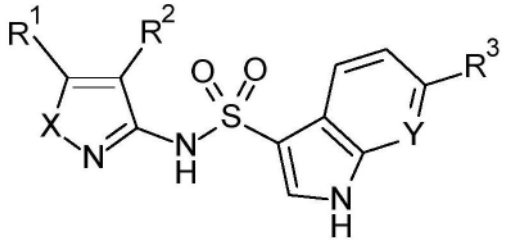
23.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其根据权利要求12所述的方法进行制造。

24.如前所述的本发明。

新颖异噻唑-3-基和异噁唑-3-基磺酰胺化合物

[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] 本发明提供式I的新颖化合物,

[0003] 

I

[0004] 其中,

[0005] R^1为烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、环丙基或卤代;

[0006] R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代;

[0007] R^3为卤代、烷基或卤代烷基;

[0008] X为-O-或-S-;

[0009] Y为CH或N;

[0010] 及其药用盐。

[0011] 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。

背景技术

[0012] 髓鞘形成是在发育过程中强烈发生的过程,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。在发育过程中,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鞘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,pe32-pe32,“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 a cell-intrinsic timer of myelination”)(Sun,L.O.等人.(2018).Cell 175,1811-1826.e21,“Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis”)。髓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")。

[0013] GPR17是A类孤儿G蛋白偶联受体(GPCR)。GPCR是7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),Cell 177,1933-1947.e25,"Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs")。

[0014] GPR17在髓鞘形成中的作用首先是在Olig1基因敲除小鼠的视神经筛选中确定的,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中表现出早熟髓鞘形成,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增加。

[0015] 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)中髓鞘(轴突周围的保护性脂肪脂质层)丢失。预防髓鞘损失或裸露轴突的髓鞘再生被认为可以预防轴突变性,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?")。由于髓鞘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,修复丢失的髓鞘将减轻与

MS相关联的神经系统症状。

[0016] 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。

[0017] 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:

[0018] 对髓鞘的直接损伤:

[0019] -导致中枢髓鞘破坏的代谢病症,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

[0020] -一氧化碳中毒,据报道大脑深层白质层出现少突胶质细胞功能障碍

[0021] 和再生障碍

[0022] -营养缺乏,导致髓鞘损失或在发育过程中无法正确生成髓鞘

[0023] -病毒诱导的脱髓鞘

[0024] 原发性脱髓鞘疾病

[0025] -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)

[0026] -急性和多相播散性脑脊髓炎

[0027] -视神经脊髓炎谱系疾病,包括视神经炎

[0028] -横贯性脊髓炎

[0029] -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鞘损失的遗传性脑白质营养不良

[0030] 具有相关联的髓鞘损失的CNS疾病:

[0031] -阿尔茨海默病

[0032] -精神分裂症

[0033] -帕金森病

[0034] -亨廷顿病

[0035] -肌萎缩性侧索硬化

[0036] -卒中引起的缺血

[0037] 其他疾病:

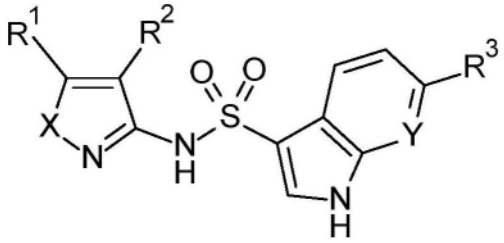
[0038] -CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎后CNS中的炎症式I化合物结合GPR17并调节其活性。

[0039] 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。

[0040] 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

[0041] 本发明提供式I的新颖化合物,

[0042] 

I

[0043] 其中,

[0044] R^1为烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、环丙基或卤代;

[0045] R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代;

[0046] R^3为卤代、烷基或卤代烷基;

[0047] X为-O-或-S-;

[0048] Y为CH或N;

[0049] 及其药用盐。

[0050] 术语“烷基”表示具有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。特定的烷基基团包括甲基、乙基和丙基。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。

[0051] 术语“烷氧基”表示式-O-R’的基团,其中R’为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。特定实例为甲氧基和乙氧基。

[0052] 术语“氰基”表示-C≡N基团。

[0053] “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。特定的实例为氰基乙基。

[0054] 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。特定的卤素为氯和溴。

[0055] 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。另外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。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,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。

[0056] 缩写uM意指微摩尔,并且与符号μM等同。

[0057] 缩写uL意指微升,并且与符号μL等同。

[0058] 缩写ug意指微克,并且与符号μg等同。

[0059] 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。

[0060] 根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是"R"或"S"构型。

[0061] 本发明的另一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。

[0062] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基。

[0063] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代。

[0064] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中R^2为烷氧基或卤代。

[0065] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中R^3为卤代或烷基。

[0066] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中R^3为卤代。

[0067] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中X为-S-。

[0068] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中

[0069] R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基;

[0070] R^2为H、烷基、烷氧基、氰基、环丙基或卤代;

[0071] R^3为卤代;

[0072] X为-O-或-S-;

[0073] Y为CH或N;

[0074] 及其药用盐。

[0075] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I化合物,其中

[0076] R^1为烷基、烷氧基、氰基烷基或环丙基;

[0077] R^2为烷氧基或卤代;

[0078] R^3为卤代;

[0079] X为-S-;

[0080] Y为CH或N;

[0081] 及其药用盐。

[0082] 如本文所述的式I化合物的特别的实例选自

[0083] 6-氯-N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0084] 6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0085] 6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;

[0086] 6-溴-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;

[0087] 6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0088] 6-氯-N-(4,5-二甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0089] 6-氯-N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0090] 6-氯-N-(4-氯-5-乙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0091] 6-氯-N-(4-乙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0092] 6-氯-N-(4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0093] 6-氯-N-(4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0094] 6-氯-N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0095] 6-氯-N-(5-甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0096] 6-氯-N-(4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0097] 6-氯-N-(4-氰基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0098] 6-氯-N-(4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0099] 6-氯-N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0100] 6-氯-N-(4-甲基-5-丙基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0101] 6-氯-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0102] 6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0103] N-(4-溴-5-甲基-异噁唑-3-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0104] 及其药用盐。

[0105] 如本文所述的式I化合物的优选的实例选自

[0106] 6-氯-N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0107] 6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0108] 6-溴-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺;

[0109] 6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0110] 6-氯-N-(4-氯-5-乙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0111] 6-氯-N-(4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

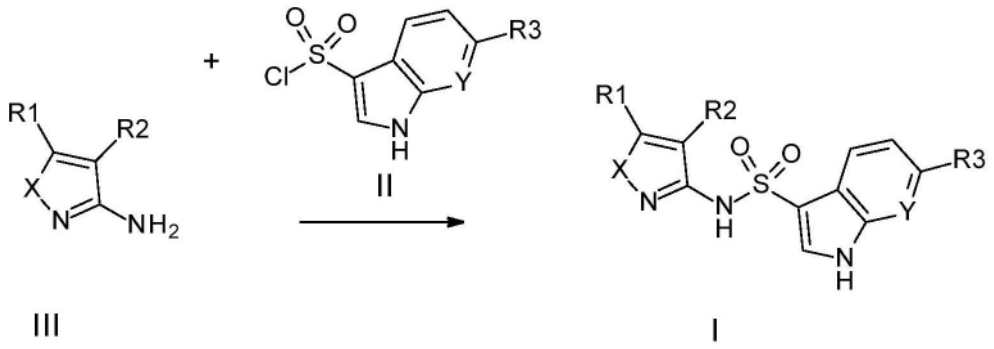
[0112] 6-氯-N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0113] 6-氯-N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0114] 及其药用盐。

[0115] 制造如本文所述的式I化合物的方法是本发明的目的。

[0116] 本发明的式I化合物及其药用盐可以通过本领域中已知的方法,例如通过下述方法制备,该方法包括在选自N-乙基二异丙胺或吡啶的碱的存在下在添加或不添加催化剂4-二甲基氨基吡啶的情况下,或者在无机碱如磷酸钾的存在下,使式III化合物与式II化合物反应以提供式I化合物,

[0117] 

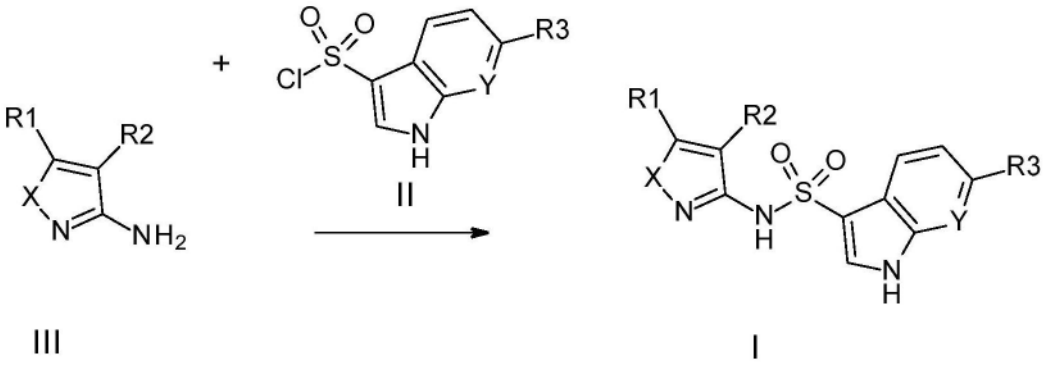
III I

[0118] 其中R^1、R^2、R^3、X和Y如上所述。

[0119] 一般合成方案式I化合物可根据上述方法变体和以下方案1制备。起始材料是可商

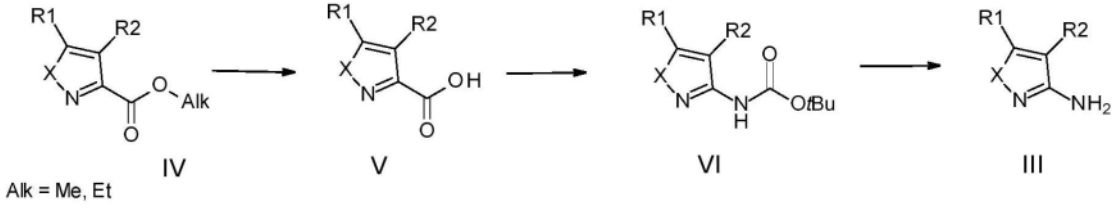
业获得的或可以根据已知方法制备。

[0120] 方案1

[0121] 

[0122] 通式I化合物可以通过在碱如N-乙基二异丙胺或吡啶的存在下在添加或不添加催化量的4-二甲基氨基吡啶的情况下,或者在无机碱如磷酸钾的存在下,使磺酰氯II与胺III反应来制备。起始材料是可商业获得的或可根据已知方法制备(参见方案1)。

[0123] 方案2

[0124] 

[0125] 式III的胺可以通过酯IV与碱(诸如氢氧化钠或氢氧化锂)皂化以得到酸V来制备。酸V与叠氮磷酸二苯酯在叔丁醇存在下反应生成中间体VI,其可以通过用酸(诸如盐酸或三氟乙酸)处理脱保护来得到胺III(参见方案2)。

[0126] 本发明的另一实施例提供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来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。配制物的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选地在约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化合物为无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0127] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。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。

[0128] 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。

[0129] 本发明化合物可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。

[0130] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋

形剂为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。配制物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,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0131] 式I化合物及其药用盐可与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,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助剂。

[0132] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0133] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0134] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0135] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0136] 用于局部眼用制剂的合适的助剂为例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0137] 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。

[0138] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,在口服施用的情况下,每kg体重约0.1mg至20mg、优选地每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)的日剂量应当是合适的,其优选地分为1至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,配制物可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可以为0.1mg至25mg,每天或每周单次施用、或每天多次施用(2至4次),或每周多次施用。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。

[0139] 本发明还特别涉及:

[0140] 一种用作治疗活性物质的式I化合物;

[0141] 用于治疗由GPR17调节的疾病的式I化合物;

[0142] 同样,本发明的一目的为一种药物组合物,其包含如本文所述的根据式I的化合物以及治疗惰性载体。

[0143] 式I化合物用于治疗或预防病症的用途,所述病症由髓鞘直接损伤(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中的炎症引起。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 式I化合物用于制备用于治疗或预防病症的药物用途,所述病症由髓鞘直接损伤(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中的炎症引起。

[0147] 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。

[0148] 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。

[0149] 根据式I的化合物,其用于治疗或预防病症,所述病症由髓鞘直接损伤(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中的炎症引起。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 一种用于治疗或预防病症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物,所述病症由髓鞘直接损伤(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中的炎症引起。

[0153] 本发明的实施例是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。

[0154] 本发明的特定实施例是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。

[0155] 当根据所述方法中的任一者制造时,本发明的一个实施例还提供如本文所述的式I化合物。

[0156] 测定程序

[0157] GPR17 cAMP测定方案:

[0158] 在补充有10%胎牛血清和400μg/ml遗传霉素的DMEM(达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)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CHO-K1细胞。

[0159] 使用Nano-TRF检测分析试剂盒(Roche Diagnostics,Cat.No.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。

[0160] 用Accutase分离CHO-GPR17S细胞并重悬于由Hank平衡盐溶液(HBSS)、10mM HEPES(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸溶液)和0.1%牛血清白蛋白(pH 7.4)组成的测定缓冲液中。然后将这些细胞以每孔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。

[0161] 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)和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)的HBSS缓冲液中(0.5mM最终浓度)并在室温下添加到细胞中。在测试化合物加入5分钟后加入毛喉素(15μM最终浓度),并将细胞在室温下孵育30分钟。通过在室温下添加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。

[0162] 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。

[0163] 表1中提供了式I化合物的hGPR17 cAMP测定结果

[0164] 表1:

[0165]

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.019
2	0.051
3	0.131
4	0.103
5	0.106
6	0.216
7	0.452
8	0.105
9	0.659
10	0.113
11	0.054

实例编号	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
12	0.074
13	0.629
14	1.110
15	0.499
16	0.857
17	0.078
18	0.815
19	0.550
20	0.404
21	0.315

[0166] 现在将通过以下实例说明本发明,所述实例不具有限制性。

[0167] 如果制备例以对映异构体的混合物的形式获得,则纯对映异构体可通过本文所述

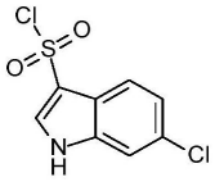
的方法或本领域的技术人员所知的方法诸如例如手性色谱或结晶来获得。

[0168] 实例

[0169] 如果没有另行说明,则所有实例和中间体在氮气气氛下制备。

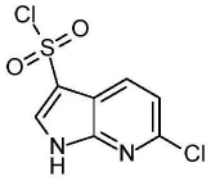
[0170] 中间体A

[0171] 中间体A1:6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯

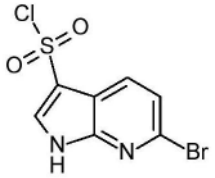
[0172] 

[0173] 中间体A1是商业的(CAS1216060-79-5)

[0174] 中间体A2:6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯

[0175] 

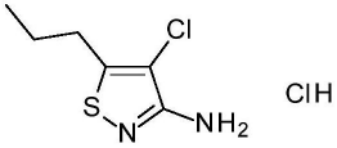
[0176] 中间体A2是已知的(CAS2231234-21-0)并且根据WO2018/122232合成。中间体A3:6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯

[0177] 

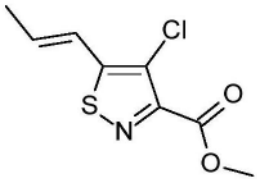
[0178] 中间体A3是已知的(CAS2231234-27-6)并且根据WO2018/122232合成。

[0179] 中间体B

[0180] 中间体B1:4-氯-5-丙基-异噻唑-3-胺盐酸盐

[0181] 

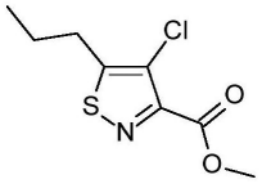
[0182] 步骤1:4-氯-5-丙-1-烯基-异噻唑-3-甲酸甲酯

[0183] 

[0184] 将4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯(CAS166668-76-4,200mg,0.94mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(792mg,4.72mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(39mg,0.047mmol)和碳酸钾(521mg,3.77mmol)在1,4-二噁烷(4ml)和水(0.5ml)中的反应混合物在90℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 5ml)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-20%乙酸乙酯)纯化,以得到为浅黄色

固体的4-氯-5-丙-1-烯基-异噻唑-3-甲酸甲酯(114mg,53%产率)。MS m/z:218.0[M+H]$^+$,ESI pos。

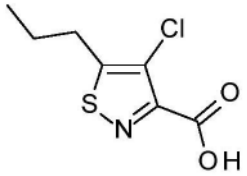
[0185] 步骤2:4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯

[0186] 

[0187] 将4-氯-5-丙-1-烯基-异噻唑-3-甲酸甲酯(114mg,0.50mmol)在甲醇(3ml)中的溶液用氩气吹扫并在真空下抽真空(3x)。然后添加氧化铂(IV)(7mg,0.025mmol)并重复抽真空。在室温下,将反应混合物在氢气气氛下搅拌16h。

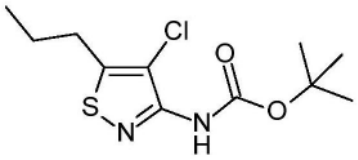
[0188] 将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩至干,以得到为灰白色液体的4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯(33mg,24%)。MS m/z:220.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0189] 步骤3:4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸

[0190] 

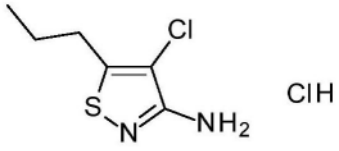
[0191] 向4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯(33mg,0.15mmol)在四氢呋喃(0.5ml)中的溶液中添加氢氧化钠溶液(水中的1M,179ul,0.179mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后用1M盐酸酸化并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到为浅棕色固体的4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸(37mg,98%产率)。MS m/z:206.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0192] 步骤4:N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0193] 

[0194] 向4-氯-5-丙基-异噻唑-3-甲酸(37.5mg,0.145mmol)在叔丁醇(0.5ml)中的溶液中添加叠氮磷酸二苯酯(44mg,34ul,0.160mmol)和三乙胺(29mg,41uL,0.29mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将粗制化合物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-25%乙酸乙酯)纯化,以得到为无色油状物的N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg,83%产率)。221.0[M-异丁烯+H]$^+$,ESI pos。

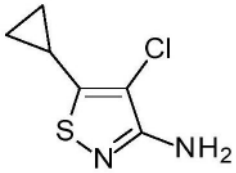
[0195] 步骤5:4-氯-5-丙基-异噻唑-3-胺盐酸盐

[0196] 

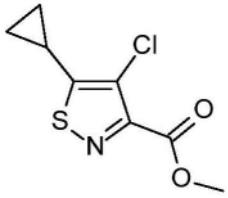
[0197] 将N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg,0.134mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液用4M盐酸(202mg,168ul,0.670mmol)处理,并且将混合物在23℃下搅拌1h。

将反应混合物蒸发至干,以得到为白色粉末的标题化合物(20.5mg,61%)。MS m/z:176.9[M+H]$^+$,ESI pos。

[0198] 中间体B2:4-甲氧基-2-丙基-嘧啶-5-胺盐酸盐

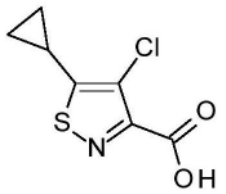
[0199] 

[0200] 步骤1:4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯

[0201] 

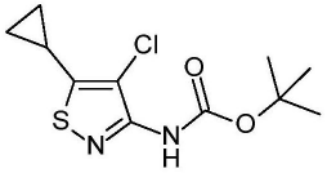
[0202] 将4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯(CAS166668-76-4,200mg,0.943mmol)、环丙基(三氟)硼酸钾(698mg,4.72mmol)、乙酸钯(II)(11mg,0.047mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(17mg,0.047mmol)和碳酸铯(922mg,2.83mmol)在甲苯(3.5ml)和水(0.35ml)中的反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2x 20ml)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-25%乙酸乙酯)纯化,以得到为浅黄色油状物的4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯(111mg,51%产率)。MS m/z:218.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0203] 步骤2:4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸

[0204] 

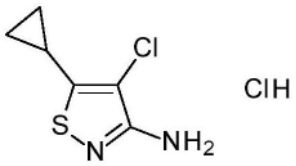
[0205] 向4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸甲酯(111mg,0.484mmol)在四氢呋喃(2ml)中的溶液中添加1M氢氧化钠水溶液(581ul,0.581mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用1M盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到为浅棕色粉末的4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸(97mg,97%)。MS m/z:204.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0206] 步骤3:N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0207] 

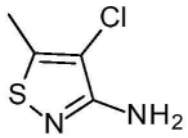
[0208] 向4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-甲酸(97mg,0.471mmol)在叔丁醇(3ml)中的溶液中添加叠氮磷酸二苯酯(142mg,111ul,0.518mmol)和三乙胺(95mg,131ul,0.941mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h,并且冷却至室温。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物

通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-25%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色粉末的N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(108mg,80%)。1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 0.78-0.87(m,2H)1.14-1.23(m,2H)1.54(s,9H)2.08-2.18(m,1H)7.12(br s,1H)。步骤4:4-甲氧基-2-丙基-嘧啶-5-胺盐酸盐

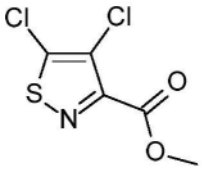
[0209] 

[0210] 将N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(95mg,0.328mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液用4M盐酸水溶液(493mg,411ul,1.64mmol)处理并在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干,以得到为白色粉末的(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)胺盐酸盐(76mg,99%)。MS m/z:175.0$[M+H]^+$,ESI pos。

[0211] 中间体B3:4-氯-5-甲基-异噻唑-3-胺

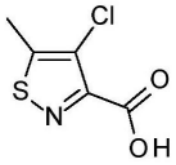
[0212] 

[0213] 步骤1:4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯

[0214] 

[0215] 在0℃下在5min内在氩气下向4,5-二氯异噻唑-3-甲酸(CAS131947-13-2,400mg,2.02mmol)在四氢呋喃(10ml)和甲醇(1ml)中的溶液中滴加2M重氮甲基(三甲基)硅烷二乙醚(1.5ml,3.0mmol)。将浅黄色溶液在室温下搅拌15min。将反应冷却至0℃并用乙酸和水的溶液(1:1,0.4ml)淬灭。将黄色溶液在0℃下搅拌30min以及在室温下搅拌约15min。添加水,并且将水相用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-20%乙酸乙酯)纯化,以获得为白色固体的4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯(395mg,92%产率)。MS m/z:212.0$[M+H]^+$,ESI pos。

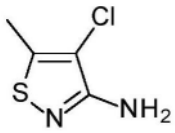
[0216] 步骤2:4-氯-5-甲基-异噻唑-3-甲酸

[0217] 

[0218] 向4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯(310mg,1.45mmol)、甲基硼酸(893mg,14.5mmol)和碳酸钾(2.0g,14.5mmol)在1,4-二噁烷(6ml)和水(0.6ml)的混合物中的悬浮液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(120mg,0.145mmol)。将橙色悬浮液在90℃下搅拌75min,然后冷却至室温。将橙色悬浮液用水和乙酸乙酯稀释。将混合物用盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到为橙色固体的粗制4-氯-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(185mg,45%纯度,29%产率),其直接用

于下一步骤。MS m/z:178.1[M+H]$^+$,ESI pos。

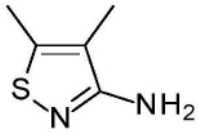
[0219] 步骤3:4-氯-5-甲基-异噻唑-3-胺

[0220] 

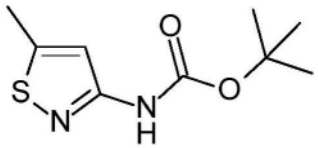
[0221] 向4-氯-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(185mg,45%纯度,0.469mmol)在叔丁醇(1ml)中的溶液中添加三乙胺(95mg,131ul,0.937mmol)和叠氮磷酸二苯酯(142mg,111ul,0.516mmol)。在90℃下搅拌过夜后,添加更多的三乙胺(47mg,65ul,0.468mmol)和叠氮磷酸二苯酯(129mg,100ul,0.468mmol),并且继续搅拌2h,然后允许反应冷却至室温并在真空中浓缩。将反应物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-20%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色固体的N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,17%产率)和4-氯-5-甲基-异噻唑-3-胺(16mg,23%产率)。

[0222] 将N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.081mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(0.17ml)和三氟乙酸(46mg,31ul,0.404mmol)中,以获得第二批标题化合物。在室温下搅拌8h后将反应物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用二氯甲烷萃取(3x)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到为灰白色固体的标题化合物(9mg,73%产率)。MS m/z:149.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0223] 中间体B4:4.5-二甲基异噻唑-3-胺

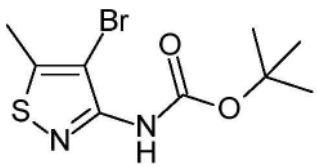
[0224] 

[0225] 步骤1:N-(5-甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0226] 

[0227] 在-10℃下,向5-甲基异噻唑-3-甲酸(300mg,2.1mmol)和三乙胺(233mg,322ul,2.31mmol)在四氢呋喃(9ml)的溶液中滴加氯甲酸乙酯(250mg,220ul,2.31mmol)。将混合物在-10℃下搅拌30min。然后缓慢添加叠氮化钠(682mg,10.5mmol)在水(3ml)中的溶液,允许混合物温热至室温并搅拌1h。将混合物用冰/水(20ml)稀释并用二氯甲烷(3x 20ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物溶解在甲苯(9ml)中,添加叔丁醇(4.5ml)并将混合物加热至80℃持续3.5h。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的0-30%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色固体的N-(5-甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(233mg,52%产率)。MS m/z:159.0[M-异丁烯+H]$^+$,ESI pos。

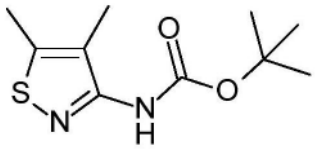
[0228] 步骤2:N-(4-溴-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0229] 

[0230] 在22℃下,向N-(5-甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(203mg,0.947mmol)在乙酸(2.6ml)中的溶液添加乙酸钠(256mg,3.13mmol),随后添加溴(332mg,108ul,2.08mmol)。将管密封并将混合物在50℃下搅拌1.5h。冷却后,将混合物倒入冷的10%碳酸钠水溶液(60ml)中。将水层用乙酸乙酯(2x 50ml)萃取,然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。

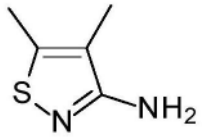
[0231] 将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的0-30%乙酸乙酯)纯化,以得到为浅黄色油状物的N-(4-溴-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(128mg,46%产率)。MS m/z:237.0,239.0$[M+H]^+$,ESI pos。

[0232] 步骤3:N-(4.5-二甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0233] 

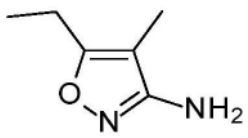
[0234] 在22℃下,向N-(4-溴-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(63mg,0.215mmol)在1,4-二噁烷(1.3ml)中的溶液中添加三甲基环硼氧烷(67mg,75ul,0.537mmol),随后添加在水(0.26ml)中的碳酸钾(119mg,0.86mmol)。将混合物通过用氩气吹扫10min脱气。然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(8.8mg,0.011mmol)。用氩气吹扫后,将管密封并加热至100℃持续1.5h。将混合物冷却至室温,并进一步添加三甲基环硼氧烷(67mg,0.537mmol),并在100℃下继续加热一小时。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)处理并用乙酸乙酯(2x 10ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色固体的N-(4,5-二甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,40%)。MS m/z:173.0$[M-异丁烯+H]^+$,ESI pos。

[0235] 步骤4:4.5-二甲基异噻唑-3-胺

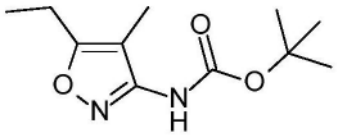
[0236] 

[0237] 在22℃下,向N-(4,5-二甲基异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(24mg,0.105mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液中添加三氟乙酸(120mg,80ul,1.05mmol)。将混合物在22℃下搅拌18h,然后在真空中浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)处理并用乙酸乙酯(2x 10ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到为浅黄色固体的标题化合物(12.5mg,93%产率)。MS m/z:129.0$[M+H]^+$,ESI pos。

[0238] 中间体B5:5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-胺

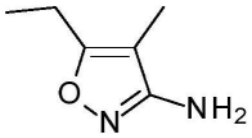
[0239] 

[0240] 步骤1:N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0241] 

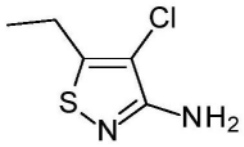
[0242] 将5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-甲酸(CAS1119452-16-2,208mg,1.31mmol)溶解在叔丁醇(2.9ml)中。添加三乙胺(266mg,366ul,2.63mmol),随后添加叠氮磷酸二苯酯(398mg,311ul,1.45mmol),并将所得溶液在90℃下加热18h。将溶剂在减压下去除。将所得材料在乙酸乙酯与水之间分配。将层萃取,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至100%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色粉末的N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)氨基甲酸叔甲基酯(100mg,33%)。MS m/z:227.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0243] 步骤2:5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-胺

[0244] 

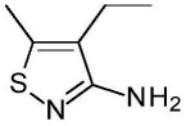
[0245] 将N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.433mmol)溶解在超干燥的1,2-二氯乙烷(1ml)中,并且将三氟乙酸(248.64mg,168ul,2.18mmol)小心滴加到混合物中。将所得溶液在室温下搅拌20h。完成后,将饱和碳酸氢钠溶液添加到混合物,并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到为黄色油状物的标题化合物(47mg,81%),其不经进一步纯化即使用。MS m/z:127.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0246] 中间体B6:4-氯-5-乙基-异噻唑-3-胺

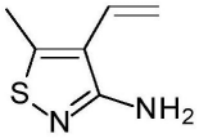
[0247] 

[0248] 类似于中间体B1,由4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备为白色固体标题化合物,MS(ESI)m/z:163.0[M+H]$^+$。

[0249] 中间体B7:4-乙基-5-甲基-异噻唑-3-胺

[0250] 

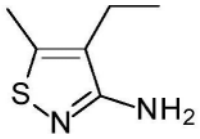
[0251] 步骤1:5-甲基-4-乙烯基-异噻唑-3-胺

[0252] 

[0253] 在氩气下添加N-(4-溴-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(参见中间体B4步骤2,300mg,0.972mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(195mg,1.26mmol)、1,4-二噁烷(4ml)、2M碳酸钠水溶液(1.46ml,2.92mmol)和1,1'-双(二苯基膦

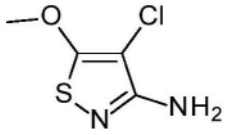
基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(80mg,0.097mmol)。将反应混合物在90℃搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷(2ml)中,添加三氟乙酸(1.11g,749ul,9.72mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗制材料通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至50%乙酸乙酯)纯化,以得到为灰白色固体的5-甲基-4-乙烯基-异噻唑-3-胺(76mg,53%产率)。MS(ESI)m/z:141.1[M+H]$^+$。

[0254] 步骤2:4-乙基-5-甲基-异噻唑-3-胺

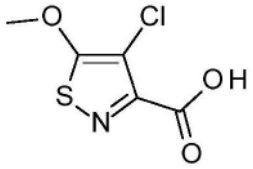
[0255] 

[0256] 在氩气下,向(5-甲基-4-乙烯基-异噻唑-3-基)胺(76mg,0.542mmol)在乙酸乙酯(20ml)中的溶液中添加活性炭载钯(58mg,0.054mmol)。将反应物置于氢气气氛下并将黑色悬浮液在室温下搅拌90min。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。在真空中浓缩滤液,以得到为灰白色半固体的标题化合物(66mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:143.1[M+H]$^+$。

[0257] 中间体B8:4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-胺

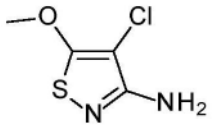
[0258] 

[0259] 步骤1:4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-甲酸

[0260] 

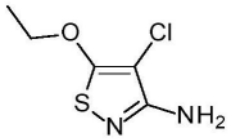
[0261] 将氢化钠(60%分散在矿物油中,3.03g,75.75mmol)小心地添加至甲醇(105ml,2.59mol)并将混合物在25℃下搅拌30min。接下来,添加4,5-二氯异噻唑-3-甲酸(CAS131947-13-2,3.0g,15.15mmol)并将混合物在80℃下搅拌6h。添加水(5ml)并通过添加1N盐酸将混合物的pH调节至<7。混合物用乙酸乙酯(3x 200ml)萃取,并且合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um),水-乙腈)纯化,以得到为灰白色固体的4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-甲酸(1.0g,34%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=4.16(s,3H)。

[0262] 步骤2:4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-胺

[0263] 

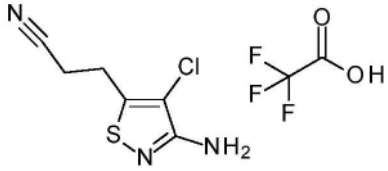
[0264] 向4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-甲酸(300mg,1.55mmol)在叔丁醇(10ml)中的溶液中添加三甲胺(188mg,1.86mmol)和叠氮磷酸二苯酯(415mg,1.7mmol)。将混合物在90℃下搅

拌12h。LCMS显示叔丁基基团已经裂解。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um,水-乙腈)纯化,以得到为灰白色固体的标题化合物(120mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:164.9[M+H]$^+$。中间体B9:4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-胺

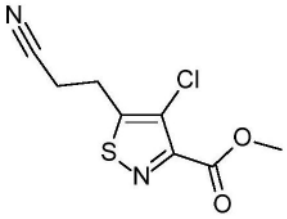
[0265] 

[0266] 类似于中间体B8,由乙醇代替甲醇来制备标题化合物。白色固体,MS(ESI)m/z:151.1[M-Et+H]$^+$。179.1[M+H]$^+$。

[0267] 中间体B10:3-(3-氨基-4-氯-异噻唑-5-基)丙腈三氟乙酸酯

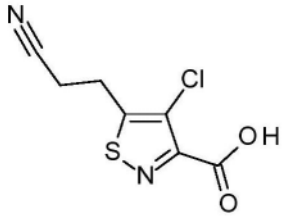
[0268] 

[0269] 步骤1:4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸甲酯

[0270] 

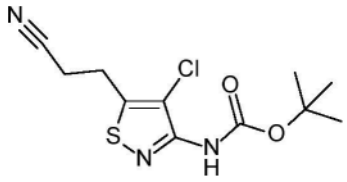
[0271] 在反应管中加入4,5-二氯异噻唑-3-甲酸甲酯(CAS166668-76-4,1.15g,5.42mmol)和tBuXPhos Pd G3(862mg,1.08mmol)。将管密封、脱气并填充四氢呋喃(超干燥,40mL)和2-氰乙基溴化锌溶液(0.5M的THF,16.3mL,8.13mmol)。将所得混合物在60℃加热过夜。将反应混合物浓缩并通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-70%乙酸乙酯)纯化,以得到为黄色油状物的4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸甲酯(209mg,17%),MS(ESI)m/z:231.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0272] 步骤2:4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸

[0273] 

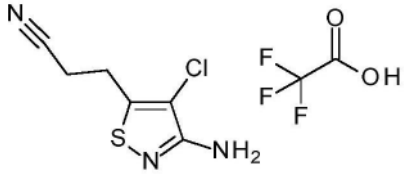
[0274] 向4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸甲酯(50mg,0.173mmol)在四氢呋喃(1ml)中的溶液中添加氢氧化锂溶液(1M水,(260ul,0.26mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用盐酸(1M水)酸化并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到为浅棕色油状物的4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸(50mg,99%)。MS(ESI)m/z:217.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0275] 步骤3:N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0276] 

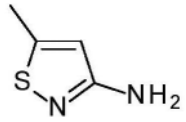
[0277] 向4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-甲酸(50mg,0.173mmol)在叔丁醇(1ml)中的溶液中添加叠氮磷酸二苯酯(52mg,41ul,0.190mmol)和三乙胺(35mg,48ul,0.346mmol),并将反应混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化,以得到为无色油状物的N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(19mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:286.1[M-H]⁻,ESI neg。

[0278] 步骤4:3-(3-氨基-4-氯-异噻唑-5-基)丙腈三氟乙酸酯

[0279] 

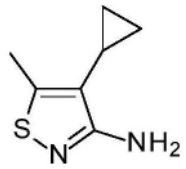
[0280] 向N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(19mg,0.066mmol)在二氯甲烷(0.5ml)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(75mg,51ul,0.66mmol)并将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩,以得到为无色半固体的标题化合物(20mg,100%)。MS(ESI)m/z:188.0[M+H]⁺,ESI pos。

[0281] 中间体B11:5-甲基异噻唑-3-胺

[0282] 

[0283] 中间体B11是商业的(CAS128146-85-0)。

[0284] 中间体B12:4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-胺

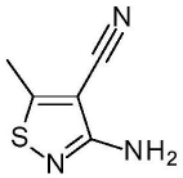
[0285] 

[0286] 在室温下向N-(4-溴-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(参见中间体B4步骤2,200mg,0.682mmol)在甲苯(4ml)中的溶液中添加环丙基硼酸(147mg,1.71mmol),随后添加在水(0.8ml)中的磷酸钾(579mg,2.73mmol)。将混合物通过用氩气吹扫10min脱气。然后添加乙酸钯(II)(7.5mg,0.034mmol),随后添加三环己基膦(19mg,0.068mmol),并将混合物再次用氩气吹扫。将管密封并加热至100℃持续3h,然后将混合物冷却至22℃,用碳酸钠水溶液(30ml)处理并用乙酸乙酯(2x 30ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化,以得到N-(4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,26%产率)和4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-胺(51mg,48%产率)。

[0287] 将N-(4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(36mg,0.142mmol)溶解在

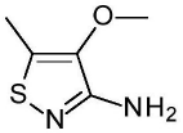
二氯甲烷(1.3ml)中,并且在室温下添加三氟乙酸(162mg,108ul,1.42mmol)并将混合物搅拌过夜,以获得第二批标题化合物。将混合物在真空中浓缩并将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)处理并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残留物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的10-70%乙酸乙酯)纯化,以得到为灰白色固体的标题化合物(18mg,80%产率)。MS(ESI)m/z:155.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0288] 中间体B13:3-氨基-5-甲基-异噻唑-4-甲腈

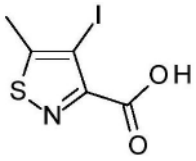
[0289] 

[0290] 中间体B13是已知化合物(CAS13599-06-9),其例如由Hartke,K.等人在Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft(1968),301(8),611-21中描述。

[0291] 中间体B14:4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-胺

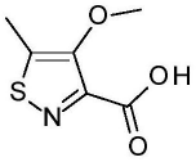
[0292] 

[0293] 步骤1:4-碘-5-甲基-异噻唑-3-甲酸

[0294] 

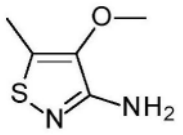
[0295] 向5-甲基异噻唑-3-甲酸(CAS110632-59-2,500mg,3.49mmol)在三氟乙酸(10ml)中的搅拌溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(1.1g,4.89mmol),并且将反应混合物在20℃下搅拌18h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机物用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以获得为灰白色固体的4-碘-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(383mg,41%产率),其不经进一步纯化即使用。MS(ESI)m/z:269.8[M+H]$^+$,ESI pos。

[0296] 步骤2:4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-甲酸

[0297] 

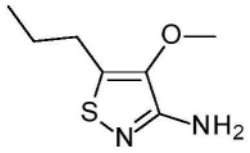
[0298] 向甲醇钠(558mg,10.3mmol)的甲醇(50ml)溶液中添加4-碘-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(556mg,2.1mmol)和碘化亚铜(I)(118mg,0.62mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌48h,然后用水稀释,蒸发并用1M磷酸酸化至pH 2-3。将水层用乙酸乙酯萃取(3x)并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um),水-乙腈)纯化,以获得为灰白色固体的4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(110mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:174.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0299] 步骤3:4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-胺

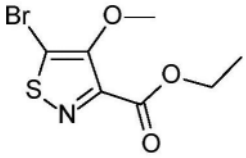
[0300] 

[0301] 将4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-甲酸(100mg,0.58mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.12ml,0.58mmol)和三乙胺(0.16ml,1.16mmol)在叔丁醇(1.0ml)中混合并在90℃下加热18h。将反应混合物用碳酸钾溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取并蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(0.5ml)中,添加三氟乙酸(0.5ml)并将反应混合物在20℃下搅拌18h。将混合物用稀释的氢氧化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以获得为无色油状物的标题化合物(22mg,26％产率)。MS(ESI)m/z:145.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0302] 中间体B15:4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-胺

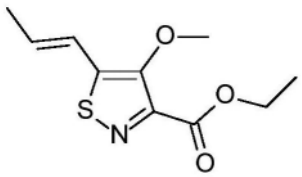
[0303] 

[0304] 步骤1:5-溴-4-甲氧基-异噻唑-3-甲酸乙酯

[0305] 

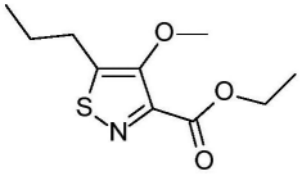
[0306] 在室温下,将碘甲烷(676mg,4.76mmol)添加至5-溴-4-羟基-异噻唑-3-甲酸乙酯(CAS 321601-49-4,描述于WO2001014339中,400mg,1.59mmol)和碳酸钾(658mg,4.76mmol)在二甲基甲酰胺中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌18h。添加水后,将混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。经硫酸钠干燥并去除溶剂,以得到5-溴-4-甲氧基-异噻唑-3-甲酸乙酯(270mg,90％纯度,58％产率)。MS(ESI)m/z:266.0,268.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0307] 步骤2:4-甲氧基-5-丙-1-烯基-异噻唑-3-甲酸乙酯

[0308] 

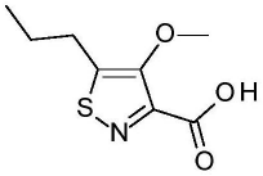
[0309] 向5-溴-4-甲氧基-异噻唑-3-甲酸乙酯(206mg,0.77mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(156mg,0.93mmol)在1,4-二噁烷(1ml)和水(0.25ml)中的的混合物中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(28.5mg,0.03mmol)和碳酸铯(507mg,1.56mmol)。将反应混合物抽真空并用氩气重新填充3次,并在90℃下搅拌1.5h。然后将混合物冷却并用水(20ml)稀释并用乙酸乙酯(80ml)洗涤。将合并的有机层用盐水(40ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到4-甲氧基-5-丙-1-烯基-异噻唑-3-甲酸乙酯(170mg,84％产率),MS(ESI)m/z:228.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0310] 步骤3:4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸乙酯

[0311] 

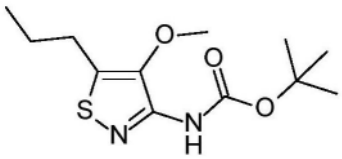
[0312] 向4-甲氧基-5-[(E)-丙-1-烯基]异噻唑-3-甲酸乙酯(170mg,0.75mmol)在甲醇(10ml)中的溶液中添加20℃下是炭载钯(80mg)。将反应混合物在氢气的气氛和5bar下搅拌18h。将反应混合物过滤并且在减压下蒸发溶剂,以得到4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸乙酯(168mg,85%产率),MS(ESI)m/z:230.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0313] 步骤4:4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸

[0314] 

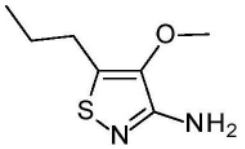
[0315] 将4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸乙酯(151mg,0.66mmol)和氢氧化钠(40mg,0.99mmol)在乙醇(1.5ml)和水(0.5ml)中混合在一起,并在20℃下搅拌18h。接下来将其蒸发并用二氯甲烷(3x 10ml)萃取。将有机层丢弃。将水相用磷酸酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将有机萃取物用盐水(5×20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以得到为固体的4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸(110mg,83%产率),MS(ESI)m/z:202.2[M+H]$^+$,ESI pos。

[0316] 步骤5:N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0317] 

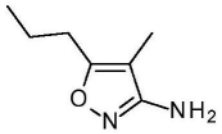
[0318] 4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-甲酸(110mg,0.55mmol)、二苯基膦叠氮化物(150mg,0.12ml,0.55mmol)和三乙胺(111mg,0.15ml,1.09mmol)在叔丁醇(0.5ml)中的溶液在90℃下加热18h。将反应混合物用碳酸钾溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取,以获得N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(118mg,53%产率),MS(ESI)m/z:217.02[M-tBu+H]$^+$,ESI pos。

[0319] 步骤6:4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-胺

[0320] 

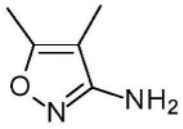
[0321] 向N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(118mg,0.43mmol)在二氯甲烷(0.5ml)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(0.5ml),并且将反应混合物在20℃下搅拌18h。添加水和氢氧化铵溶液(25%)并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以获得为油状物的标题化合物(87mg,85%纯度,99%产率),MS(ESI)m/z:173.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0322] 中间体B16:4-甲基-5-丙基-异噁唑-3-胺

[0323] 

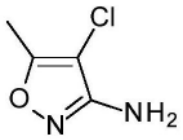
[0324] 中间体B16是商业的(CAS1207175-25-4)。

[0325] 中间体B17:4.5-二甲基异噁唑-3-胺

[0326] 

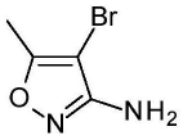
[0327] 中间体B17是商业的(CAS13999-39-8)。

[0328] 中间体B18:4-氯-5-甲基-异噁唑-3-胺

[0329] 

[0330] 中间体B18是商业的(CAS 5819-39-6)。

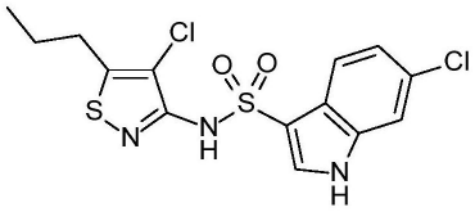
[0331] 中间体B19:4-溴-5-甲基-异噁唑-3-胺

[0332] 

[0333] 中间体B19是商业的(CAS 5819-40-9)。

[0334] 实例

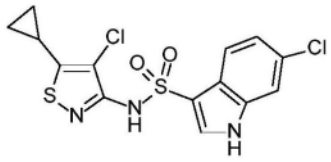
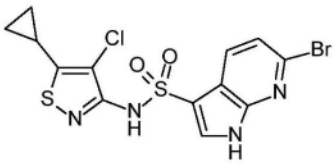
[0335] 实例1:6-氯-N-(4-氯-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0336] 

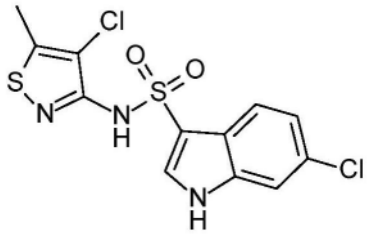
[0337] 向4-氯-5-丙基-异噻唑-3-胺盐酸盐(中间体B1,20.5mg,0.082mmol)在超干燥的二氯甲烷(0.5ml)中的溶液中添加二异丙基乙胺(32mg,43ul,0.245mmol),随后添加6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,26.5mg,0.106mmol)。将反应混合物在23℃搅拌2h,然后用水稀释并用二氯甲烷(2x 7ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将粗制化合物通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart C18,12nm,5um,100x 30mm,乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到为白色泡沫的标题化合物(22mg,66%产率)。MS m/z:390.1 $[M+H]^+$,ESI pos。

[0338] 类似于实例1,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2-4。

[0339]

实例	结构	名称	Int. A	中间体 B	MS (ESI): m/z
2		6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B2	388.1 $[M+H]^+$
3		6-氯-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	A2	B2	389.1 $[M+H]^+$
4		6-溴-N-(4-氯-5-环丙基-异噻唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	A3	B2	435.1 $[M+H]^+$

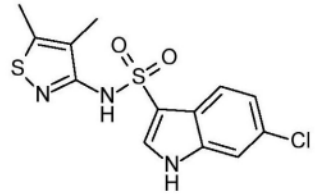
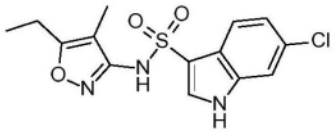
[0340] 实例5:6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0341] 

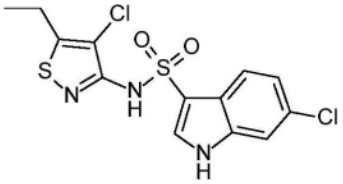
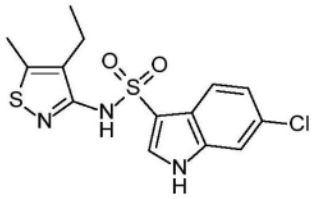
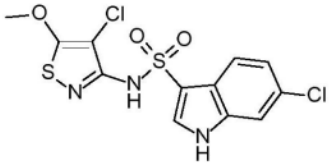
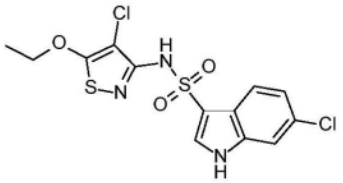
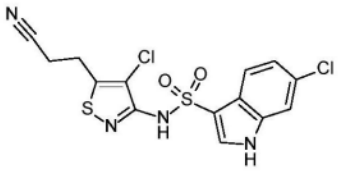
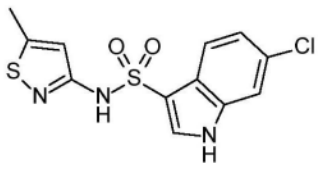
[0342] 向4-氯-5-甲基-异噻唑-3-胺(中间体B3,26mg,0.166mmol)在超干燥的二氯甲烷(0.6ml)中的溶液中添加二异丙基乙胺(43mg,58ul,0.332mmol)和6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,54mg,0.216mmol),并将混合物在室温下搅拌45min。然后将其用乙酸乙酯和水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色固体的标题化合物(21mg,35%)。MS m/z:362.2$[M+H]^+$,ESI pos。

[0343] 类似于实例5,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6-14。

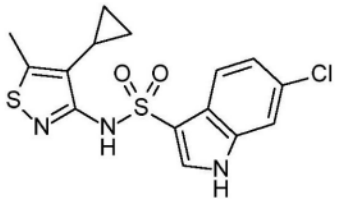
[0344]

实例	结构	名称	Int. A	中间体 B	MS (ESI): m/z
6		6-氯-N-(4,5-二甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B4	342.1 $[M+H]^+$
7		6-氯-N-(5-乙基-4-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B5	340.1 $[M+H]^+$

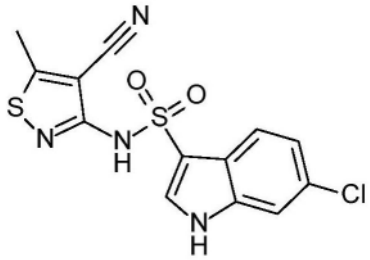
[0345]

8		6-氯-N-(4-氯-5-乙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B6	376.2 $[M+H]^+$
9		6-氯-N-(4-乙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B7	356.2 $[M+H]^+$
10		6-氯-N-(4-氯-5-甲氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B8	378.0 $[M+H]^+$
11		6-氯-N-(4-氯-5-乙氧基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B9	392.0 $[M+H]^+$
12		6-氯-N-[4-氯-5-(2-氰基乙基)异噻唑-3-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B10	398.9 $[M-H]^-$
13		6-氯-N-(5-甲基异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B11	328.0 $[M+H]^+$

[0346]

14		6-氯-N-(4-环丙基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B12	368.2 $[M+H]^+$

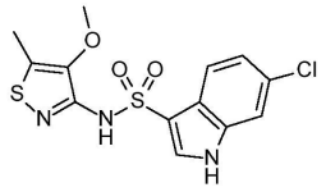
[0347] 实例15:6-氯-N-(4-氰基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0348] 

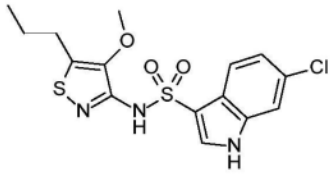
[0349] 向3-氨基-5-甲基-异噻唑-4-甲腈(中间体B13,25mg,0.180mmol)和6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,57mg,0.216mmol)的混合物添加吡啶(800ul)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后将溶液在真空中浓缩。将粗制材料通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0-60%乙酸乙酯)纯化,随后通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart C18,12nm,5um,100x30mm,乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到为白色固体的标题化合物(12mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:353.0 $[M+H]^+$。

[0350] 类似于实例15,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16-17。

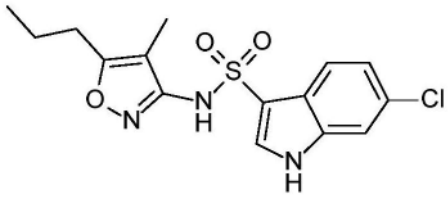
[0351]

实例	结构	名称	Int. A	中间体 B	MS (ESI): m/z
16		6-氯-N-(4-甲氧基-5-甲基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B14	358.0 $[M+H]^+$

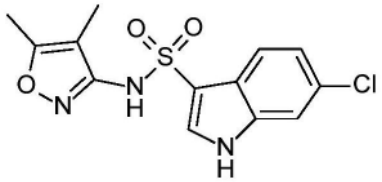
[0352]

17		6-氯-N-(4-甲氧基-5-丙基-异噻唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B15	386.0 $[M+H]^+$

[0353] 实例18:6-氯-N-(4-甲基-5-丙基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

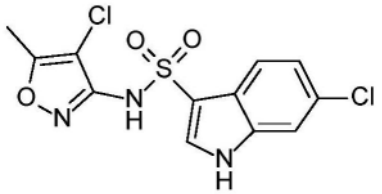
[0354] 

[0355] 向4-甲基-5-丙基-异噁唑-3-胺(中间体B16,38mg,0.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(52mg,0.07ml,0.41mmol)在干燥吡啶(1ml)中的溶液中添加6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,75mg,0.3mmol),并将混合物在室温下搅拌18h。然后将混合物通过制备型HPLC(柱:YMC Triart C18,100x20mm,5um,水/乙腈+0.1% NH4OH)纯化,以得到为黄色固体的标题化合物(8mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:354.0[M+H]$^+$。实例19:6-氯-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0356] 

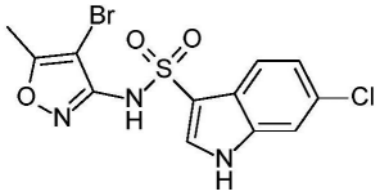
[0357] 类似于实例18,由中间体B17代替中间体B16来制备标题化合物。橙色固体,MS(ESI)m/z:326.0[M+H]$^+$。

[0358] 实例20:6-氯-N-(4-氯-5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0359] 

[0360] 4-氯-5-甲基-异噁唑-3-胺(中间体B18,40mg,0.30mmol)、6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,50mg,0.20mmol)和4-二甲基氨基吡啶(2.5mg,0.02mmol)被引入反应瓶中。在室温下添加吡啶(超干燥,3ml)并将混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,用柠檬酸(1M水)稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩至干。残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart C18,12nm,5um,100x 30mm,乙腈/水+0.1% HCOOH)纯化,以得到为白色固体的标题化合物(19mg,27%产率),MS(ESI)m/z:346.1[M+H]$^+$。

[0361] 实例21:N-(4-溴-5-甲基-异噁唑-3-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0362] 

[0363] 类似于实例20,由中间体B19代替中间体B18来制备标题化合物。白色固体,MS(ESI)m/z:391.9[M+H]$^+$。

[0364] 实例A

[0365] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的片剂的活性成分:

[0366]

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

[0367] 实例B

[0368] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的胶囊的活性成分：

[0369]

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

[0370]