202417424

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202417424 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112132038 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/26 歐洲專利局 22192252.9

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

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

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

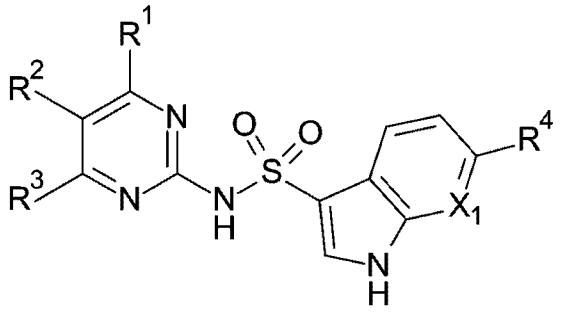
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 51 頁

(54)名稱

新穎氘化嘧啶－2－基磺醯胺衍生物

(57)摘要

本發明係關於具有通式 I 的新穎化合物，

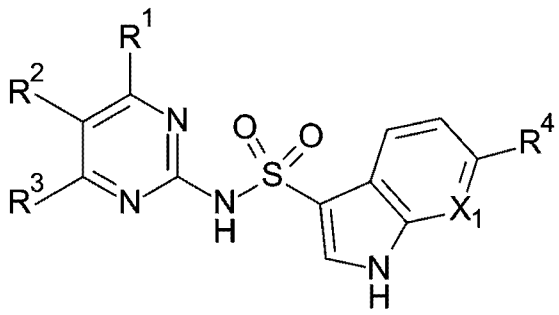


I

其中取代基 R^1、R^2、R^3、R^4 及 X_1 係如上述所定義；包含該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

***

The invention relates to novel compounds having the general formula I

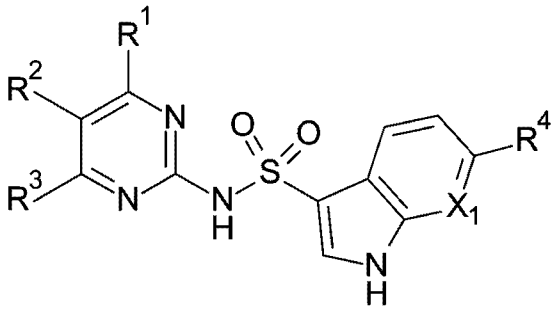


I

wherein the substituents R^1, R^2, R^3, $R^4$and $X_1$are as defined above, composition including the compounds and methods of using the compounds.

***

特徵化學式：



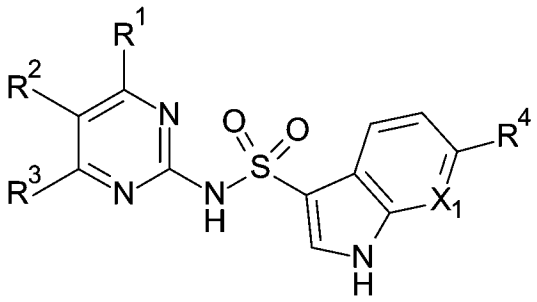
I

【發明摘要】

【中文發明名稱】　新穎氘化嘧啶-2-基磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】　Novel Deuterated Pyrimidin-2-yl Sulfonamide Derivatives

【中文】本發明係關於具有通式 I 的新穎化合物，

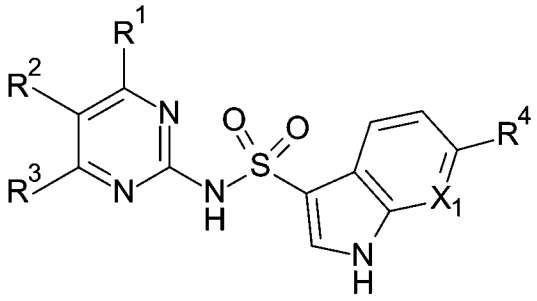


I

其中取代基 R^1、R^2、R^3、R^4 及 X_1 係如上述所定義；包含該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

***

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



I

wherein the substituents R^1, R^2, R^3, R^4 and X_1 are as defined above, composition including the compounds and methods of using the compounds.

***

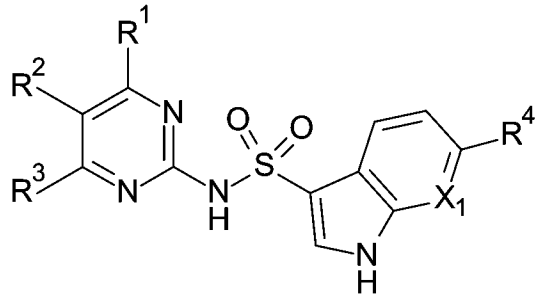
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

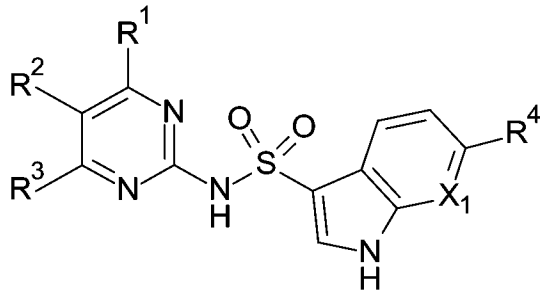
【中文發明名稱】　新穎氘化嘧啶-2-基磺醯胺衍生物

【英文發明名稱】Novel Deuterated Pyrimidin-2-yl Sulfonamide Derivatives

【技術領域】

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

【0002】本發明提供新穎的式 I 化合物



I

其中

R^1 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、1,1-二氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基或鹵烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

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

【先前技術】

【0004】髓鞘形成為在發育過程中強烈發生的過程，並且儘管在整個成人 CNS 中存在大量少樹突神經膠細胞前驅細胞 (OPC)，但在慢性髓鞘脫失疾病中，向有髓鞘少樹突神經膠細胞之轉變及裸露的軸突周圍的恢復性髓鞘之產生受到損害。在發育過程中，髓鞘形成以非常有序的方式進行，以表現諸如神經/神經膠質抗原 2 (NG2) 及血小板衍生的生長因子 α (PDGFRα) 等標記為特徵的 OPC 分化為少樹突神經膠細胞，其失去 NG2 及 PDGFRα 表現，並獲得諸如髓鞘鹼性蛋白 (MBP) 及髓鞘少樹突神經膠細胞醣蛋白 (MOG) 等標記的表現。藉由少樹突神經膠細胞產生髓鞘為非常嚴格地調控的過程，並且在 CNS 中，此可以藉由與在周邊但不在中樞神經系統中眾所周知的軸突的相互作用來控制 (Macklin, W.B.(2010).Sci. Signal.3, pe32–pe32,「The myelin brake: When Enough Is Enough」)。髓鞘形成也可以藉由少樹突神經膠細胞本身內的內部制動、藉由轉錄因子 EB (TFEB)-PUMA 軸或藉由 GPR17 拮抗作用來控制 (Chen, Y., 等人 (2009).Nat Neurosci 12, 1398–1406,「The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination」) (Sun, L.O.,等人 (2018).Cell 175, 1811-1826.e21,「Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis」)。髓鞘不僅用於保護軸突及促進神經元傳遞，而且還顯示少樹突神經膠細胞在軸突代謝以及維持軸突周圍的電解質平衡中發揮重要作用 (Schirmer, L.,等人

(2014).Ann Neurol 75, 810–828,「Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions」) (Simons, M., 及 Nave, K.-A. (2015).Cold Spring Harb Perspect Biol. 22,「Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support」)。

【0005】 GPR17 為 A 類孤兒 G 蛋白偶合受體 (GPCR)。GPCR 為 7 個結構域跨膜蛋白，它們經由其與由 G_{α}、G_{β}、G_{Υ} 次單元組成的小的異三聚體 G 蛋白錯合物的細胞內締合，透過細胞內訊息傳遞將細胞外配體偶合。正是 GPCR 與 G_{α} 次單元的偶合導致了下游的細胞內訊息傳遞通路。已知 GPR17 直接與 $G_{\alpha i/o}$ 偶合，從而抑制腺苷酸環化酶活性，導致環 AMP 產生 (cAMP) 減少。GPR17 還顯示與靶向磷脂酶 C 的 $G_{q/11}$ 偶合。磷脂酶 C 的活化導致磷脂醯肌醇 4,5-雙磷酸裂解，產生肌醇三磷酸 (IP_3) 及二醯基甘油 (DAG)。因此，IP_3 與內質網上的 IP_3 受體結合並且導致細胞內鈣含量升高 (Hanlon, C.D., 及 Andrew, D.J.(2015)。J Cell Sci. 128, 3533-3542,「Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family」) (Inoue, A., 等人 (2019), Cell 177, 1933-1947.e25,「Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs」)。

【0006】 GPR17 在髓鞘形成中的作用首先在 *Olig1* 敲除小鼠的視神經篩選中被確定，以識別調節髓鞘形成的基因。發現 GPR17 表現僅在 CNS 的髓鞘細胞中表現，而在許旺細胞 (Schwann cell)，也就是周圍神經系統的髓鞘細胞中不存在。發現 GPR17 的表現僅在少樹突神經膠細胞譜系細胞中表現，並在有髓鞘少樹突神經膠細胞中下調 (Chen, Y.,等人 (2009))。具體而言，發現 GPR17 表現在 OPC 早期以低水準存在，並且在成熟的有髓鞘少樹突神經膠細胞中表現下調之前，在髓鞘形成前的少樹突神經膠細胞中表現增加 (Boda, E., 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 gpr17 receptor—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 敲除動物顯示出在整個 CNS 中表現出早熟的髓鞘形成，並且相反，在具有 CNP-Cre (2', 3' - 環-核苷酸 3'-磷酸二酯酶) 啟動子的少樹突神經膠細胞中過表現 *GPR17* 的轉基因小鼠表現出髓鞘生成缺陷，與對髓鞘形成過程的細胞內在制動的預期一致 (Chen, Y.,等人 (2009))。此外，GPR17 的缺失增強了溶血磷脂醯膽鹼誘發的脫髓鞘後的髓鞘再生 (Lu, C., Dong, 等人. (2018), Sci. Rep.8, 4502,「G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination」)。因此，促進少樹突神經膠細胞譜系細胞分化為成熟的有髓鞘少突膠質細胞的 GPR17 的拮抗作用將導致脫髓鞘後髓鞘形成增加。

【0007】 多發性硬化症 (MS) 為一種慢性神經退行性疾病，其特徵在於中樞神經系統 (CNS) 中髓鞘 (軸突周圍的保護性脂肪脂質層) 的喪失。預防髓鞘喪失或裸露軸突的髓鞘再生被認為可以預防軸突變性，從而防止疾病進展 (Franklin, R.J.(2002), Nat Rev Neurosci 3, 705–714,「Why does remyelination fail in multiple sclerosis?」)。由於髓鞘修復對中樞神經系統的恢復性影響，此種治療將有益於所有類型的 MS，即復發緩解型、繼發性漸進型、首發漸進型及漸

進複發型 MS。由於保留軸突的神經保護作用，修復喪失的髓鞘將減輕與 MS 相關聯的神經症狀。

【0008】 由於髓鞘形成在神經系統功能中發揮重要作用，促進 OPC 向少樹突神經膠細胞分化有可能影響多種疾病，在該等疾病中，由於疾病本身或炎症，觀察到由於髓鞘少樹突神經膠細胞喪失或 OPC 向少樹突神經膠細胞分化受阻導致的白質缺陷/不規則性。此為除 GPR17 表現本身發生改變的疾病之外的疾病。

【0009】 因此可以使用 GPR17 拮抗作用產生積極疾病結果的疾病包括但不限於：

髓鞘直接損傷：

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

原發性髓鞘脫失病症

- 多發性硬化症 (復發緩解型、繼發性漸進型、首發漸進型及漸進複發型 MS)
- 急性和多相性播散性腦脊髓炎
- 泛視神經脊髓炎病症，包括視神經炎

- 橫貫性脊髓炎

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

與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症：

- 阿滋海默症 (Alzheimer's disease)

- 思覺失調症

- 帕金森病 (Parkinson's disease)

- 亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)

- 肌肉萎縮性側索硬化症

- 中風引起的缺血

其他疾病：

- 中樞神經系統炎症，例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎

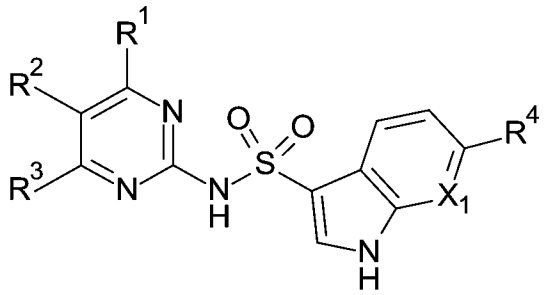
【0010】式 I 化合物結合並且調節 GPR17 活性。

【0011】因此，式 I 化合物特定而言可用於治療與 GPR17 拮抗作用有關的疾病。

【0012】式 I 化合物特定而言可用於治療或預防多發性硬化症 (MS)、與髓鞘直接損傷有關的病況諸如一氧化碳中毒或病毒誘發的脫髓鞘、原發性髓鞘脫失病症諸如急性和多相性播散性腦脊髓炎，以及其他與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症，諸如阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病及亨汀頓舞蹈症。

【發明內容】

【0013】本發明提供新穎的式 I 化合物



I

其中

R^1 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、1,1-二氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基或鹵烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

【0014】術語「烷基」表示 1 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和的烴基團。在一些實施例中，若非另有說明，否則烷基包含 1 至 6 個碳原子（C_{1-6}-烷基）或 1 至 4 個碳原子（C_{1-4}-烷基）。C_{1-6}-烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基及戊基。特定的烷基基團包括甲基、乙基及丙基。在命名具有特定碳原子數之烷基殘基時，可涵蓋具有該碳原子數之所有幾何異構物。因此，例如，「丁基」可包括正丁基、二級丁基、異丁基和叔丁基，且「丙基」可包括正丙基和異丙基。烷基的特定實例為甲基。

【0015】術語「烷氧基」表示式 -O-R' 的基團，其中 R' 為 C_{1-6}-烷基基團。C_{1-6}-烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及三級丁氧基。特定的實例為甲氧基。

【0016】術語「鹵素」、「鹵化物」及「鹵基」可在本文中互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。特定的鹵素為氟、氯及溴。

【0017】術語「鹵烷基」表示 C_{1-6}-烷基基團，其中該 C_{1-6}-烷基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。

【0018】術語「鹵烷氧基」表示 C_{1-6}-烷氧基基團，其中該 C_{1-6}-烷氧基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。

【0019】術語「醫藥上可接受之鹽」指代彼等保有生物效應及游離鹼或游離酸特性，且並非在生物學上或在其他方面有不利之處的鹽。該等鹽係與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，特定而言鹽酸形成，以及與有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯半胱胺酸形成。此外，此等鹽可由無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺樹脂。式 I 化合物亦可以兩性離子的形式存在。特別較佳的式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽為與甲酸形成的鹽及與鹽酸形成的鹽，產生鹽酸鹽、二鹽酸鹽或三鹽酸鹽。

【0020】 縮寫 uM 表示微莫耳，等同於符號 μM。

【0021】 縮寫 uL 表示微升，等同於符號 μL。

【0022】 縮寫 ug 表示微克，等同於符號 μg。

【0023】 式 I 化合物可含有數個非對稱中心，且其形式可為光學上純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物（例如外消旋物）、光學上純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物、非鏡像異構外消旋物或非鏡像異構外消旋物的混合物。

【0024】 根據 Cahn-Ingold-Prelog 序列法則，非對稱碳原子可為「R」或「S」組態。

【0025】 再者，本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽，更特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物。

【0026】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 化合物，其中 R^1 為 H 或烷氧基。

【0027】 本發明的實施例提供根據如本文所述的式 I 之化合物，其中 R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基。

【0028】 本發明的實施例提供根據如本文所述的式 I 之化合物，其中 R^3 為烷氧基。

【0029】 本發明的實施例提供根據如本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 為鹵基或烷基。

【0030】 本發明的實施例提供根據如本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 為鹵基。

【0031】本發明的實施例提供根據如本文所述的式 I 之化合物，其中 R^5 為 H 或鹵基。

【0032】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物，其中

R^1 為 H 或烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、1,1-二氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為鹵基或烷基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0033】本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物，其中

R^1 為 H 或烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為鹵基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0034】如本文所述之式 I 化合物的特定實例選自

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

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

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

及其醫藥上可接受之鹽。

【0035】 如本文所述之式 I 化合物的其他特定實例選自

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

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

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

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

6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

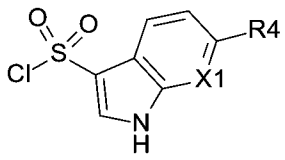
N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0036】製造如本文所述之式 I 化合物之方法為本發明的目的。

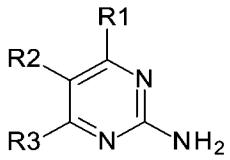
【0037】本發明的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽可以藉由本領域已知的方法例如藉由以下描述的方法製備，該方法包含

a) 使式 II 化合物



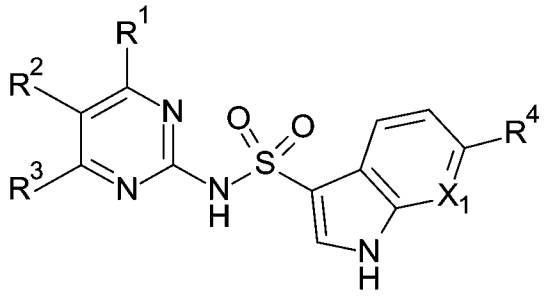
II

與式 III 化合物



III

在選自 N,N-二異丙基乙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的鹼之存在下反應以提供式 I 化合物，



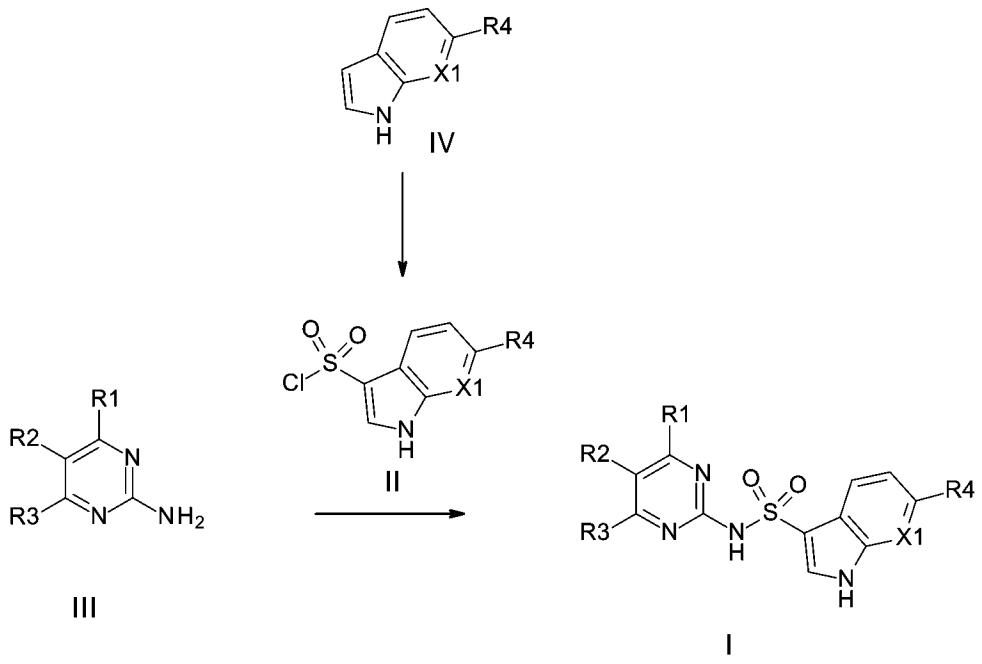
I

其中取代基 R^1、R^2、R^3、R^4 及 X_1 係如上述所定義，

【0038】**一般合成方案**

【0039】式 I 化合物可根據上述方法變體及以下方案 1 進行製備。起始材料可商購獲得或可根據已知方法來製備。

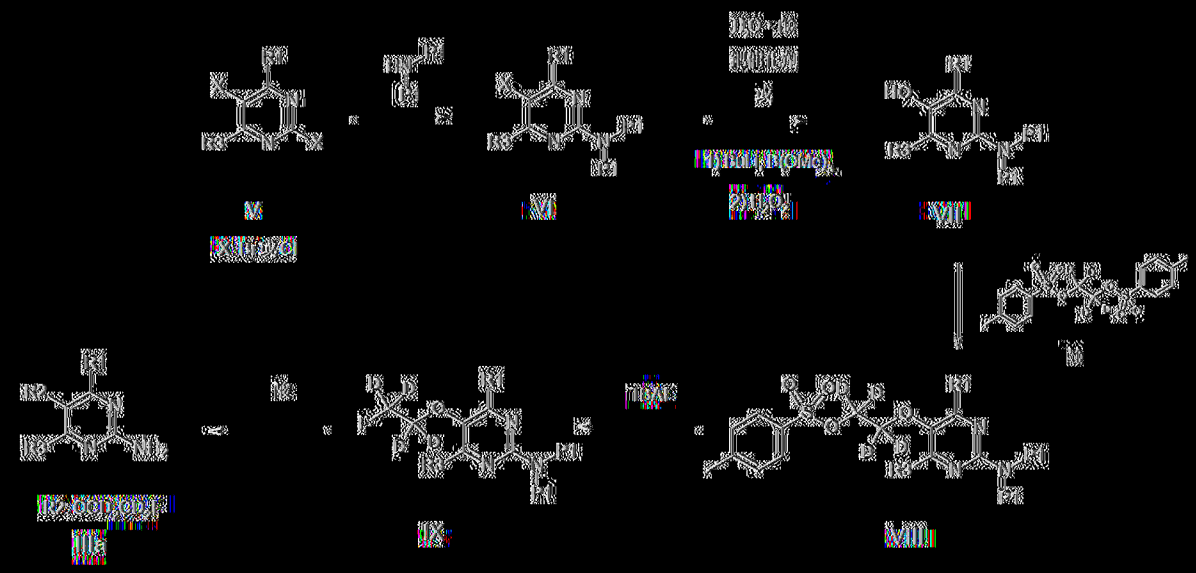
方案 1



【0040】通式 I 化合物可以藉由使磺醯氯 II 與 2-胺基-嘧啶 III 在鹼如 N,N-二異丙基乙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的存在下反應來製備。II 可以由中間體 IV 在氯磺醯化劑如氯磺酸的存在下或在磺醯化劑如三氧化硫 N,N-二甲基甲醯胺錯合物的存在下，然後用氯化劑如亞硫醯氯氯化中間體磺酸來製備。

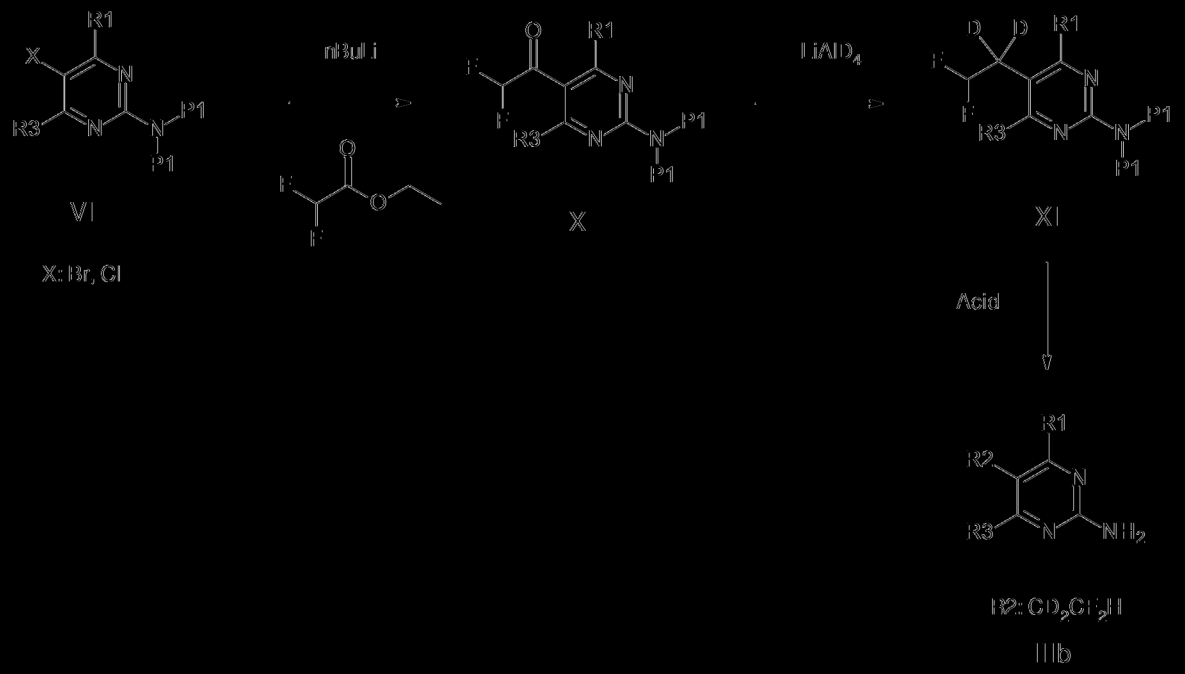
【0041】式 III 的 2-胺基-嘧啶可根據已知方法製備或可根據以下方案 2-3 中描述的方法變體製備。起始材料可商購獲得或可根據已知方法來製備。

方案 2



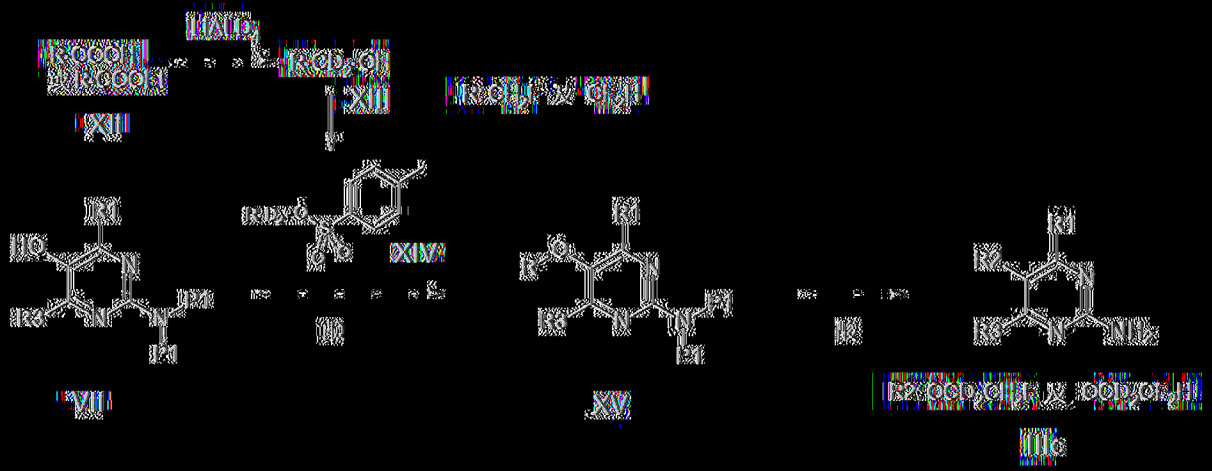
[0042] 其中 R^2 為 1,1,2,2-四氟-2-氟乙氧基以其鹽的式 IIIa 的 2-胺基-嘧啶可以藉由中間體 IX 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基下基、3,4-二甲氧基下基或 Boc 基團。IX 可以藉由親核含氟試劑諸如 TBAF 與甲苯磺酸酯 VIII 反應獲得。反過來，VIII 可以藉由在鹼如碳酸鉀或碳酸銫以及烷基化劑諸如[1,1,2,2-四氟-2-(對甲苯基磺醯基氧基)乙基]4-甲基苯磺酸鹽的存在下將醇 VII 烷基化來製備。醇 VII 可以由二鹵化起始材料 V 藉由以下方式來製備：使 V 與受保護的胺反應得到單鹵化中間體 VI，該中間體在 Pd-催化反應條件下烷基化或首先轉化為硼酸酯，然後在氧化劑如過氧化氫的存在下將其氧化。

方案 3



[0043] 其中 R^2 為 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基基團的式 IIIb 的 2-胺基-嘧啶可以藉由中間體 XI 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基苄基、3-4-二甲氧基苄基或 Boc 基團。XI 可以藉由在氘化還原劑諸如氘化鋁鋰的存在下還原酮 X 來獲得。X 可以在 VI 的鋰/鹵素交換並與二氟乙酸乙酯反應後來製備。

方案 4



[0044] 其中 R^2 為 1,1-二氘-2-氟-乙氧基或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基基團的式 IIIc 的 2-胺基-嘧啶可以藉由中間體 XV 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製

備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基苄基、3-4-二甲氧基苄基或 Boc 基團。XV 可以藉由將羥基嘧啶化合物 VII 與甲苯磺酸酯 XIV 在鹼如碳酸銫或碳酸鉀的存在下反應來獲得。反過來，XIV 可以藉由用氘化鋁鋰還原合適的含氟羧酸或羧酸酯 XII 以得到醇 XIII，然後在鹼的存在下與對甲苯磺醯氯 XIV 反應來製備。

【0045】 本發明之另一實施例提供包含本發明之化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備此類組成物及藥物的方法。在一個實例中，可藉由在適當 pH 於環境溫度中，及在所需之純度將式 I 化合物與生理學上可接受之載劑 (亦即，在採用的劑量及濃度對接受者無毒的載劑) 混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個實例中，式 I 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 I 化合物為無菌的。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0046】 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。

【0047】 本發明之化合物可藉由任何合適的方式投予，這些方式包括口服、局部 (包括口頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外和鼻內，以及 (如果需要的話) 用於局部治療、病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

【0048】本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有醫藥製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0049】典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載體和賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，並且詳細描述在例如，Ansel, Howard C., 等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2004；Gennaro，Alfonso R.等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia: Lippincott，Williams & Wilkins，2000；及 Rowe，Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物 (亦即，本發明之化合物或其醫藥組成物) 之良好呈現或輔助製造藥品 (亦即，藥劑)。

【0050】式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上惰性、無機或有機佐劑一起加工，用於製造錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質明膠膠囊、注射溶液或局部調配物，可將例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等用作錠劑、糖衣錠及硬質明膠膠囊之此類佐劑。

【0051】軟質明膠膠囊之適合佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

【0052】 用於產生溶液及糖漿之適合佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

【0053】 注射溶液之適合佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

【0054】 栓劑之適合佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

【0055】 用於局部眼用調配物之適合佐劑為例如環糊精、甘露醇或本技術領域中已知的許多其他載體及賦形劑。

【0056】 此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0057】 劑量可在較寬界限內改變且當然將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在口服投予的情況下，每公斤體重約 0.1 mg 至 20 mg，較佳為每公斤體重約 0.5 mg 至 4 mg (例如每人約 300 mg) 的每日劑量較佳分成 1 至 3 個獨立劑量 (其可由例如相同量組成) 應該是適當的。在局部投予的情況下，調配物可含有按 0.001 重量% 至 15 重量% 的藥物，且可在 0.1 mg 與 25 mg 之間的所需劑量可每天或每週單一劑量投予，或每天多劑量 (2 至 4 劑量) 投予，或每週多劑量投予，然而，顯而易見的是，當表明有指示時，可以超過本文給定的上限或下限。

【0058】 本發明還特別涉及：

一種用為治療活性物質的式 I 化合物。

一種用於治療由 GPR17 調節的疾病的式 I 化合物。

【0059】同樣地，本發明之目的為一種醫藥組成物，包含根據本文所述的式 I 化合物及治療惰性載劑。

【0060】一種式 I 化合物用於治療或預防由以下引起的病況之用途：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0061】本發明的實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症之用途。

【0062】本發明的特定實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症之用途。

【0063】一種式 I 化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防由以下引起的病況：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症（包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0064】本發明的實施例為式 I 化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症。

【0065】本發明的特定實施例為式 I 化合物用於製備治療或預防多發性硬化症的藥物之用途。

【0066】一種式 I 化合物，其用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病況(包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0067】本發明的實施例為式 I 化合物，其用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症。

【0068】本發明的特定實施例為根據式 I 的化合物用於治療或預防多發性硬化症。

【0069】一種治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病況 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症

後的中樞神經系統炎症的方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量的式 I 化合物。

【0070】 本發明的實施例提供一種治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症之方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量的式 I 化合物。

【0071】 本發明的特定實施例為一種治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量的式 I 化合物。

【0072】 再者，當根據所述的任何一種方法製造時，本發明的實施例提供如本文所述之式 I 化合物。

【0073】 測定程序

【0074】 **GPR17 cAMP 測定規程：**

【0075】 在 37°C/5% CO2 條件下，在補充有 10% 胎牛血清及 400 µg/ml Geneticin 的 DMEM (杜氏改良伊格爾培養基，Dulbecco's Modified Eagle Medium):F-12 (1:1) 中培養穩定表現含有未標記的人 GPR17 短同功型 (Roche) 的載體的 CHO-K1 細胞。

【0076】 使用 Nano-TRF 偵測測定試劑盒 (Roche Diagnostics, Cat. No. 05214386001) 對細胞內環腺苷單磷酸 (cAMP) 水準的變化進行量化。該測定允許在均勻溶液中直接進行 cAMP 量化。cAMP 的偵測基於時間解析螢光能量轉移 (TR-FRET) 以及釕化 (ruthenylated) cAMP 及內源性 cAMP 與用 AlexaFluor-700 標記的抗 cAMP 單株抗體的競爭性結合。釕錯合物作為 FRET 供體並將能量轉移到 AlexaFluor-700。FRET 訊號與 cAMP 濃度成反比。

【0077】 CHO-GPR17S 細胞用 Accutase 分離並重懸於由 Hank 平衡鹽溶液 (HBSS)、10mM HEPES (4-(2-羥乙基)哌啡-1-乙磺酸溶液) 及 0.1% 牛血清白蛋白 (pH 7.4) 組成的測定緩衝液中。將細胞以 10,000 個細胞/20μl 之測定緩衝液密度接種在黑色 384 孔板 (Corning) 中，直到添加化合物。

【0078】 測試拮抗劑化合物在二甲基亞碸 (DMSO) 中連續稀釋並點注在 384 孔板中。然後，將化合物在補充有 EC80 濃度的 MDL29,951 (3-(2-羧基-4,6-二氯吲哚-3-基)丙酸) (GPR17 促效劑) 加 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX) (0.5mM 最終濃度) 的 HBSS 緩衝液中稀釋，並在室溫下添加到細胞中。在室溫將測試化合物及細胞孵育 30 分鐘，接著，在 5 分鐘後，添加 Forskolin (15μM 最終濃度)。藉由在室溫下添加 cAMP 偵測混合物 (含有用於細胞分解的清潔劑) 90 分鐘，停止測定。

【0079】 使用 Paradigm 讀數器 (Molecular Devices) 測量細胞 cAMP。根據 cAMP 試劑盒使用說明，基於測定的 P 因數，使用原始資料計算 FRET 訊號。將資料歸一化為參考拮抗劑的最大活性，並使用 S 形劑量反應模型（Genedata Screener）將劑量反應曲線擬合為測試化合物的活性百分比。

【0080】 表 1 中提供了式 I 化合物的 hGPR17 cAMP 的測定結果

【0081】 **表 1：**

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.085
2	0.042
3	0.063
4	0.094
5	0.107

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
6	0.105
7	0.055
8	0.137
9	0.023
10	0.081

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
11	0.037

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
12	0.057

【0082】 現在將藉由以下無限制性特徵的實例來說明本發明。

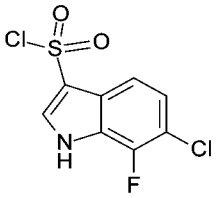
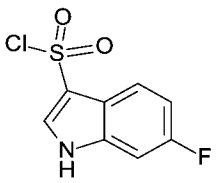
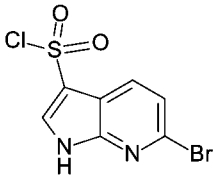
【0083】 如果製備例為鏡像異構物的混合物，則純鏡像異構物可藉由本文所述方法或熟習本技術領域者已知的方法獲得，諸如手性層析法或結晶。

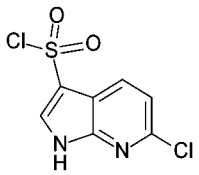
實例

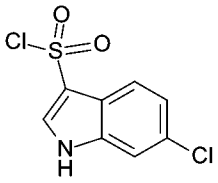
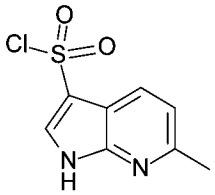
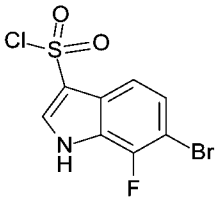
【0084】 如果沒有另外說明，所有實例及中間體均在氮氣環境下製備。

【0085】 **中間體 A**

【0086】 中間體 A1-A4 為已知的，並已按照所示專利申請案中所述的程序製備：

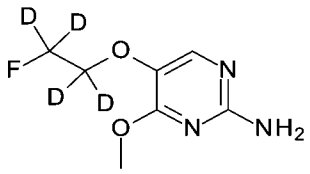
中間體編號	結構	名稱（CAS 編號）	專利申請號
A1		6-氯-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯氯 (2231234-36-7)	WO2018122233
A2		6-氟-1H-吲哚-3-磺醯氯 (1216026-07-1)	WO2018122232
A3		6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯氯 (2231234-27-6)	WO2018122232

A4		6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯氯 (2231234-21-0)	WO2018122233

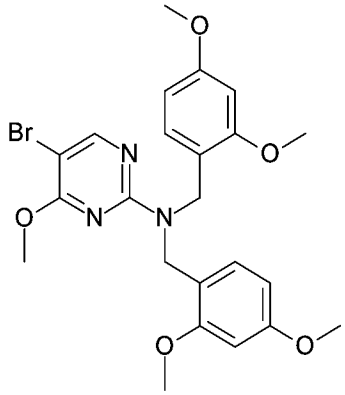
中間體編號	結構	名稱（CAS 編號）	專利申請號
A5		6-氯-1H-吲哚-3-磺醯氯 (1216060-79-5)	WO2019243303
A6		6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯氯 (2827057-38-3)	WO2022180136
A7		6-溴-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯氯 (2827057-05-4)	WO2022180136

【0087】 **中間體 B**

【0088】 **中間體 B1**：4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

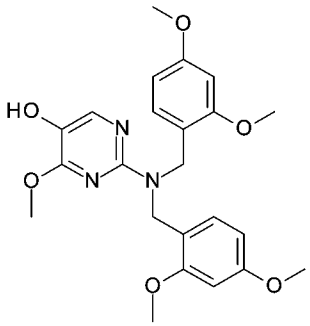


【0089】 步驟 1：5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



【0090】 向 5-溴-2-氯-4-甲氧基-嘧啶 (50.0 g，223.75 mmol) 於 DMF (400 mL) 中之溶液中添加 1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺 (78.12 g，246.13 mmol) 及碳酸鉀 (61.85 g，447.51 mmol)，然後將混合物在 80°C 攪拌 16 h。將反應混合物用水 (500 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (500 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-100% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (77 g，65% 產率)。MS (ESI): m/z= 504.1 $[M+H]^+$

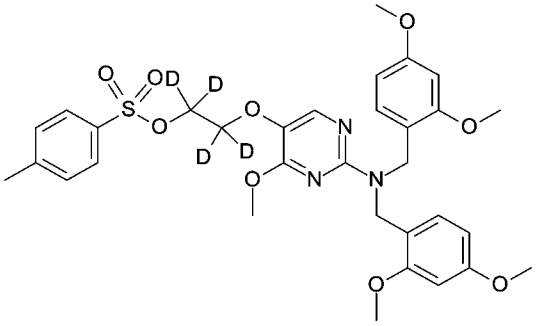
【0091】 步驟 2：2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇



【0092】 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (10.0 g，19.83 mmol) 及三級丁醇鈉 (5716.24 mg，59.48 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (1 mL) 中的混合物中添加 TBUBRETTPHOS PD G3 (1000.0 mg，1.17 mmol)。將反應混合物用氮氣脫氣 1 分鐘並加熱至 120°C，在氮氣下在此溫度

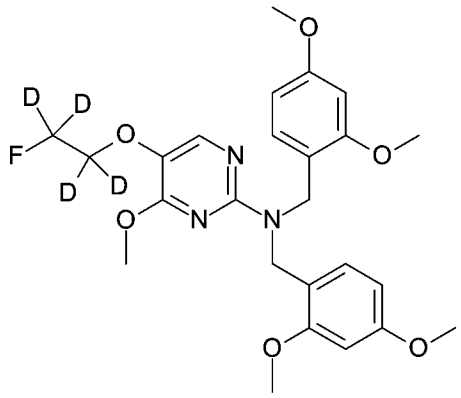
下攪拌16 h。將反應混合物過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-50% 純化殘餘物，得到黑色固體形式的標題化合物 (10 g，95% 產率)。MS (ESI): m/z= 442.1 [M+H]+

【0093】 步驟 3：[2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]氧-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸鹽



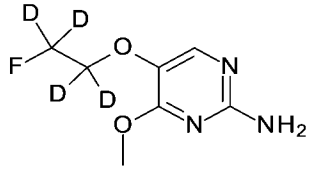
【0094】 向 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇 (2.0 g，4.53 mmol) 及碳酸鉀 (1.25 g，9.06 mmol) 在 DMF (15 mL) 中的溶液中添加 [1,1,2,2-四氘-2-(對甲苯基磺醯基氧基)乙基] 4-甲基苯磺酸鹽 (2.04 g，5.44 mmol，CAS: 164936-35-0)，將反應在 70°C 劇烈攪拌 2 h。將反應混合物轉移至分液漏斗，分離有機層，並用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取水層。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並過濾，在真空中濃縮以得到黃色油狀形式的標題化合物 (2.9 g，99% 產率)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0095】 步驟 4：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺



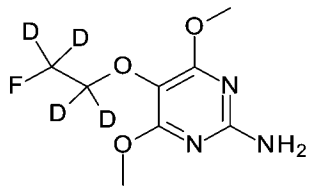
【0096】 在 25°C 向 [2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]氧-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸鹽 (2.9 g，4.5 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的溶液中添加 TBAF (13.51 mL，13.51 mmol)。將混合物加熱至 85°C 持續 1 h。將反應混合物轉移至分液漏斗，分離有機層，並用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取水層。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並過濾，在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色油狀物形式的標題化合物 (1.3g，56% 產率)。MS (ESI): m/z= 492.2 [M+H]+

【0097】 步驟 5：4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

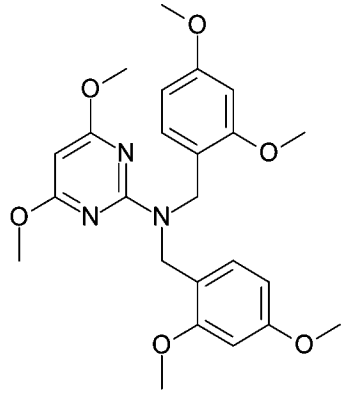


【0098】 在 0°C 向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺 (11.0 g，22.38 mmol) 在二氯甲烷 (35 mL) 中的溶液中添加 TFA (35.0 mL)。將混合物在 25°C 攪拌 2 h，用飽和碳酸氫鈉水溶液 (600 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物與石油醚 (30 mL) 混合，在 25°C 攪拌 30 min 並過濾，得到白色固體形式的標題化合物 (2.3 g，53% 產率)。MS (ESI): m/z= 192.1 [M+H]+

【0099】 **中間體 B2**：4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

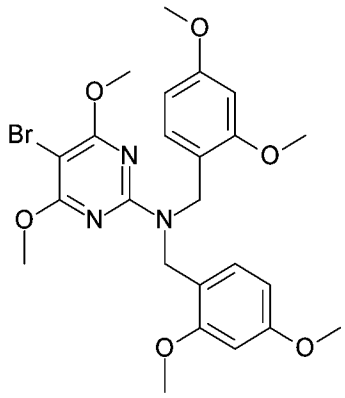


【0100】 步驟 1：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4.6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



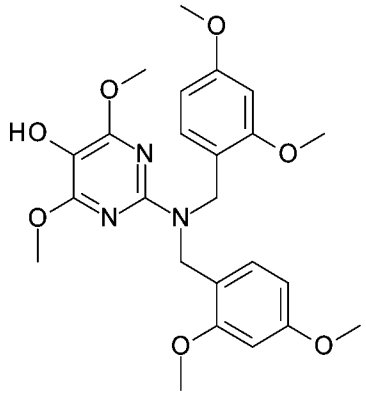
【0101】 向 2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶 (20.0 g，114.56 mmol) 及 1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺 (43.63 g，137.47 mmol) 在 NMP (400 mL) 中的溶液中添加碳酸銫 (74.69 g，229.12 mmol)。將混合物於 120°C 攪拌 16 h。將反應混合物用水 (500 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (200 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物在乙酸乙酯中研製。將所得固體過濾並乾燥，得到 25 g 標題化合物。將濾液在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-100% 純化殘餘物，得到白色固體。將該固體與上面獲得的固體藉由過濾合併，得到白色固體形式的標題化合物 (43 g，75% 產率)。MS (ESI): m/z= 456.2 [M+H]+

【0102】 步驟 2：5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0103】 向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (32.0 g，70.25 mmol) 在 MeCN (320 mL) 中的溶液中添加 N-溴琥珀醯亞胺 (11.25 g，63.23 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 3 h。反應完成後，將混合物藉由亞硫酸鈉 (500 mL) 水溶液淬滅，並在 20°C 攪拌 0.5 h。將混合物用二氯甲烷 (500 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (500 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將膠狀物在乙酸乙酯中研製，將形成的沉澱物過濾，得到白色固體形式的標題化合物 (28 g，62% 產率)。MS (ESI): m/z= 534.2 [M+H]+

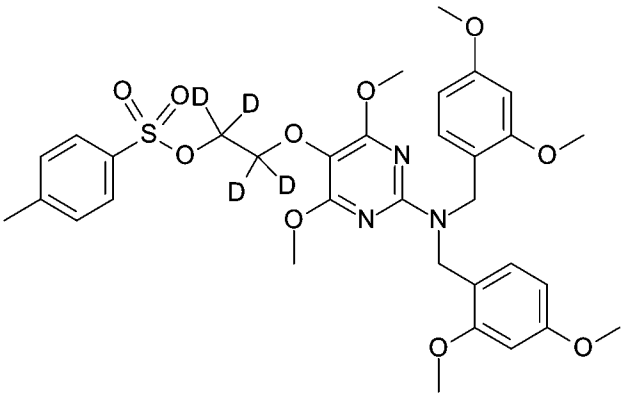
【0104】 步驟 3：2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇



【0105】 在 -70°C 向 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (33.0 g，61.75 mmol) 在 THF (650 mL) 中的溶液中添加正丁基鋰

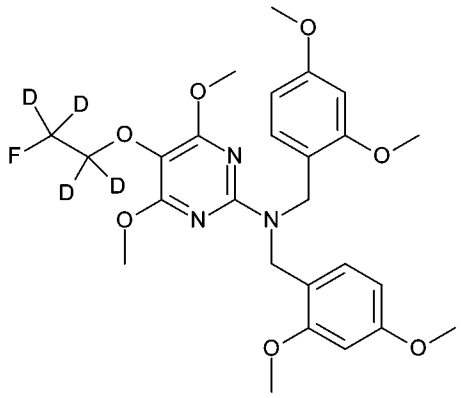
(32.11 mL，80.28 mmol)。將混合物在 -70°C 攪拌 0.5 h。然後在 -70°C 添加硼酸三甲酯 (13.81 mL，123.5 mmol) 並將混合物在 -70°C 攪拌 2 h。將混合物溫熱至 0°C 並在 0°C 添加乙酸 (7.84 mL，135.85 mmol)、過氧化氫 (13.87 mL，135.85 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 2 h。反應完成後，用亞硫酸鈉 (500 mL) 水溶液淬滅混合物，在 20°C 攪拌 0.5 h，並用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (20 mL × 2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-50% 純化殘餘物，得到黃色油狀物形式的標題化合物 (23.8 g，76% 產率)。MS (ESI): m/z= 472.3 [M+H]+

【0106】 步驟 4：[2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸鹽



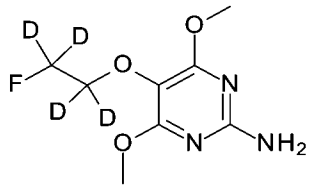
【0107】 以與中間體 B1 步驟 3 類似之方式，由 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 674.4 [M+H]+

【0108】 步驟 5：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺



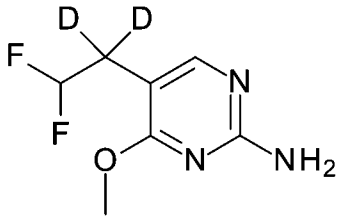
【0109】 以與中間體 B1 步驟 4 類似之方式，由 [2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧-1,1,2,2-四氘-乙基] 4-甲基苯磺酸鹽製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 522.4 [M+H]+

【0110】 步驟 6：4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺

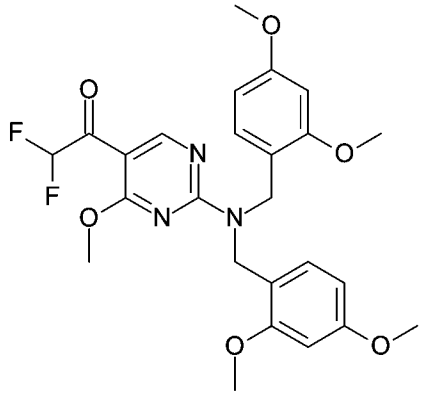


【0111】 以與中間體 B1 步驟 5 類似之方式，由 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-胺製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 222.2 [M+H]+

【0112】 **中間體 B3**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

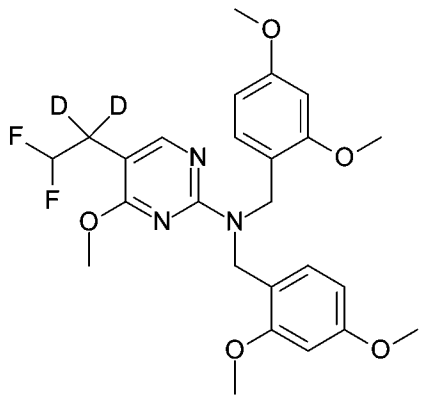


【0113】 步驟 1：1-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮



【0114】 在 -70°C 向 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-6-甲氧基-吡啶-2-胺 (2000.0 mg，3.97 mmol，中間體 B1 步驟 1) 在THF (3 mL) 中的溶液中分批添加正丁基鋰 (1.91 mL，4.77 mmol)，並將溶液在 -70°C 攪拌 0.5 小時。然後在 -70°C 分批添加二氟乙酸乙酯 (1.31 mL，11.92 mmol)。將溶液在 20°C 攪拌 2 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨溶液 (250 mL) 中並用乙酸乙酯 (150 ml×3) 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-30% 純化殘餘物，得到黃色油狀物形式的標題化合物 (0.8 g，33% 產率)。MS (ESI): m/z= 504.1 [M+H]+

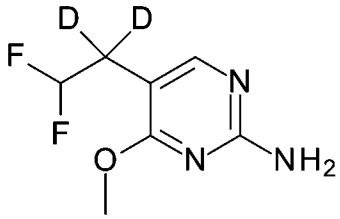
【0115】 步驟 2：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



【0116】 向在氮氣氣氛下攪拌 15 min 的 LiAlD4 (2.0 g，47.67 mmol) 及 $AlCl_3$ (6.99 g，52.43 mmol) 在乙醚 (200 mL) 中的溶液中，添加 1-[2-[雙[(2,4-二

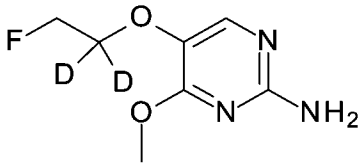
甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-基]-2,2-二氟-乙酮 (24.0 g，47.67 mmol) 在乙醚 (50 mL) 中的溶液。將混合物在 20°C 攪拌 2 h，用 D_2O (100 mL)，隨後用 6N 硫酸 (100 mL) 淬滅，且然後用水 (150 mL) 稀釋。用乙酸乙酯 (3×300 mL) 萃取水層，用水及用 10% 碳酸氫鈉水溶液洗滌合併之有機層。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/醚 0%-30% 純化殘餘物，得到黃色油狀物形式的標題化合物 (15 g，64% 產率)。MS (ESI): m/z= 492.2 [M+H]+

【0117】 步驟 3：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

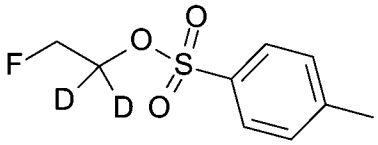


【0118】 以與中間體 B1 步驟 5 類似之方式，由 5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 192.1 [M+H]+

【0119】 **中間體 B4**：5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



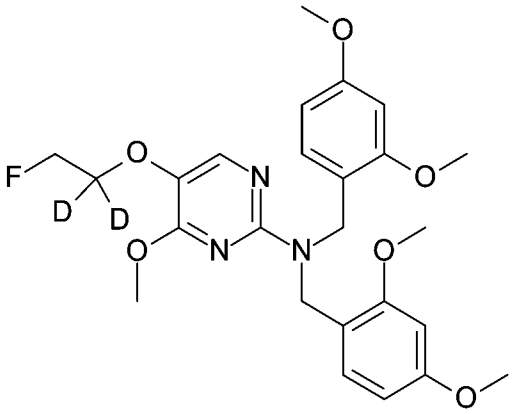
【0120】 步驟 1：(1,1-二氘-2-氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽



【0121】 在 0-10°C，向氟乙酸乙酯 (500 mg，4.71 mmol) 在四氫呋喃 (10 ml) 中的溶液中分批添加氘化鋁鋰 (198 mg，4.71 mmol)，並將混合物在 20°C

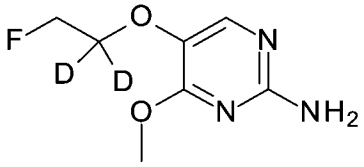
攪拌 1 h。然後小心逐滴添加水 (170 mg，9.43 mmol)，隨後逐滴添加 Na2SO4 (1 g)。將混合物過濾並用二氯甲烷 (10 ml) 洗滌。在 0-10℃ 向濾液中添加三乙胺 (1.96 ml，14.14 mmol)及對甲苯磺醯氯 (1.35 g，7.07 mmol) 並將混合物在 20℃ 攪拌 16 h。將反應混合物用二氯甲烷 (30 ml) 稀釋，用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚:乙酸乙酯 = 1:0 至 5/1) 純化，以得到無色油狀形式的(1,1-二氘-2-氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽 (230 mg，21% 產率)。

【0122】 步驟 2：5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



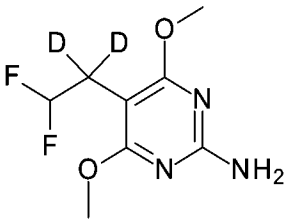
【0123】 向 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇 (2.5 g，5.66 mmol，參見中間體 B1) 及碳酸銫 (3.69 g，11.3 mmol) 在二甲基甲醯胺 (50 ml) 中的混合物中添加 (1,1-二氘-2-氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽 (1.7 g，7.72 mmol) 並將混合物在 60℃ 攪拌 2 h。然後將混合物用水 (200 ml) 稀釋並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:0 至 5:1) 純化，得到棕色油狀物形式的 5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (1.5 g，53% 產率)，MS (ESI) m/z= 490.3 $[M+H]^+$。

【0124】 步驟 3：5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺



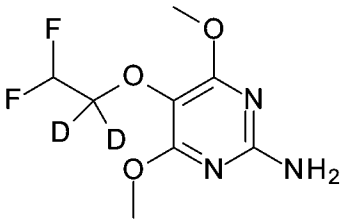
【0125】 在 0-10°C 向 5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (1.40 g，2.86 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中添加三氟乙酸 (10 ml，135 mmol)，並將混合物在 20°C 攪拌 2 h。然後用飽和 NaHCO3 水溶液將混合物的 pH 調節至 pH 7 並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (2 ml) 研製並過濾。收集濾餅，得到白色固體形式的 5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺 (467 mg，85% 產率)，MS (ESI) m/z= 190.2 $[M+H]^+$。

【0126】 **中間體 B5**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

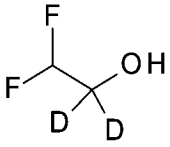


【0127】 以與中間體 B3 類似之方式，在步驟 1) 中由 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (參見中間體 B2) 代替 5-溴-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-6-甲氧基-吡啶-2-胺來製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI) m/z: 222.1 $[M+H]^+$。

【0128】 **中間體 B6**：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

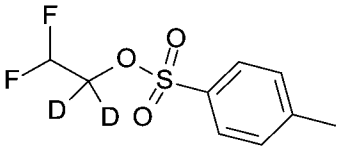


【0129】步驟 1：1,1-二氘-2,2-二氟-乙醇



【0130】在 0°C、在氮氣下向氘化鋁鋰 (437 mg，10.4 mmol) 在四氫呋喃 (20 ml) 的懸浮液中緩慢添加二氟乙酸 (1.0 g，10.4 mmol)，然後將混合物在 60°C 在氮氣氣氛下攪拌 2 h。冷卻至 20°C 後，將濕 Na2SO4 添加至上述混合物中直至停止冒泡。然後添加二氯甲烷 (30 ml) 及乾燥 Na2SO4 並將混合物攪拌 5 min，然後過濾並小心蒸發。獲得無色液體 (875 mg，99% 產率)，其直接用於下一步。

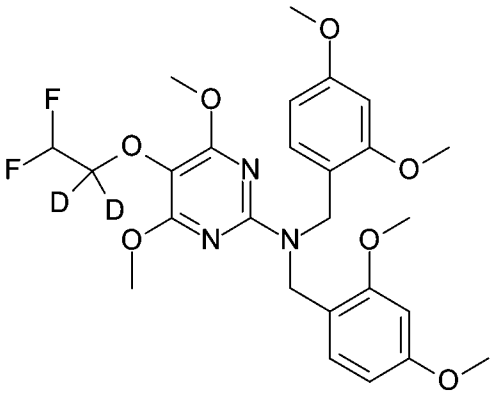
【0131】步驟 2：(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽



【0132】向對甲苯磺醯氯 (2.38 g，12.5 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中添加三乙胺 (2.16 ml，15.6 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (64 mg，0.52 mmol，0.05 eq) 及 1,1-二氘-2,2-二氟-乙醇 (875 mg，10.4 mmol)，並將混合物在 20°C 攪拌 12 h。在 20°C 藉由添加飽和 NaHCO3 溶液 (80 ml) 淬滅反應混合物，且然後用乙酸乙酯 (50 ml × 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na2SO4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/石油

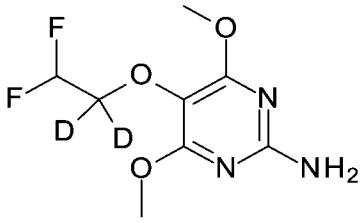
醚) 純化殘餘物，得到無色油狀形式的 (1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽 (1.44 g，58% 產率)，MS (ESI) m/z: 238.8 $[M+H]^+$。

【0133】 步驟 3：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4.6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0134】 以與中間體 B4 類似之方式，在步驟 2) 中由 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (參見中間體 B2) 代替 2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇以及 (1,1-二氘-2,2-二氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽代替 (1,1-二氘-2-氟-乙基) 4-甲基苯磺酸鹽來製備黃色固體形式的標題化合物，MS (ESI): m/z= 538.2 $[M+H]^+$。

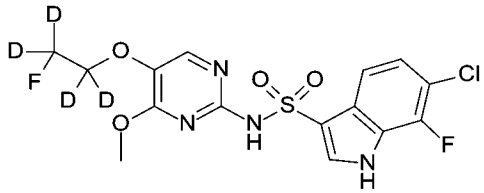
【0135】 步驟 4：5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0136】 以與中間體 B4 類似之方式，在步驟 3) 中由 5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺代替 5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-甲氧基-嘧啶-2-胺來製備灰白色固體形式的標題化合物，MS (ESI): m/z= 238.0 $[M+H]^+$。

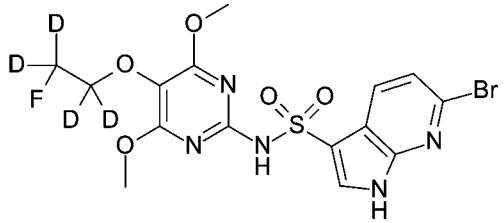
實例

【0137】 **實例 1**：6-氯-7-氟-N-[4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺



【0138】 在 22°C 向 6-氯-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯氯 (337.79 mg，1.26 mmol，中間體 A1) 及 [4-甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]胺 (172.08 mg，900 umol，中間體 B1)在乙腈 (3.5 mL) 中的溶液中添加磷酸三鉀 (286.56 mg，1.35 mmol)。將混合物於 22°C 攪拌 16 h。將混合物用碳酸氫鈉的飽和水溶液 (25 mL) 處理並用乙酸乙酯 (3 x 25 mL) 萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 30%-100% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (190 mg，50% 產率)。MS (ESI): m/z= 423.1 [M+H]+。

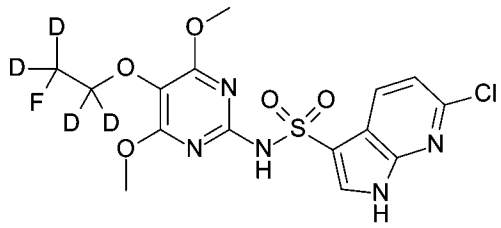
【0139】 **實例 2**：6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺



【0140】 將 [4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]胺 (200 mg，876.96 umol，中間體 B2) 及正乙基二異丙胺 (173.48 mg，229.47 uL，1.32 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 中的溶液加熱至 70°C。在 27 min 內分 10 份添加

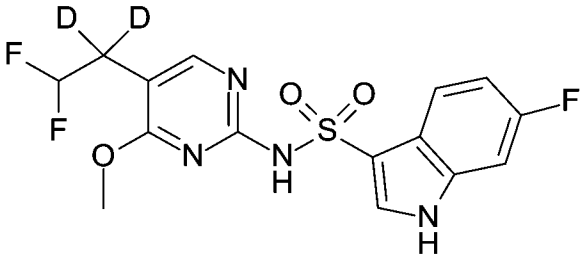
6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯氯 (327.38 mg，1.05 mmol，中間體 A3)。在 70°C 繼續攪拌 15 min。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (53 mg，12% 產率)。MS (ESI): m/z= 482.1 [M+H]+。

【0141】 **實例 3**：6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺



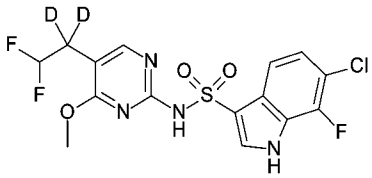
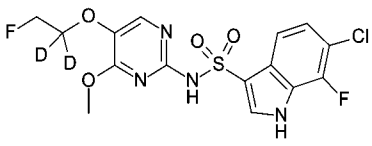
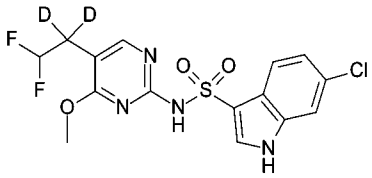
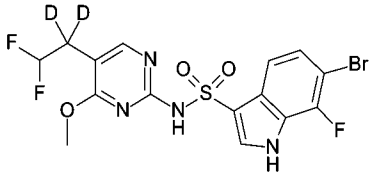
【0142】 在室溫向 [4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]胺 (164 mg，741.34 umol，中間體 B2) 及正乙基二異丙胺 (146.65 mg，193.99 uL，1.11 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的攪拌溶液中逐滴添加 6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯氯 (241.99 mg，963.75 umol，中間體 A4) 在乙酸乙酯 (8 mL) 中的懸浮液。將反應混合物攪拌 1 h，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (53 mg，16% 產率)。MS (ESI): m/z= 436.1 [M+H]+

【0143】 **實例 4**：N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-1H-吲哚-3-磺醯胺

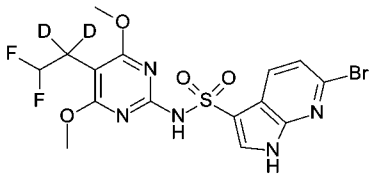
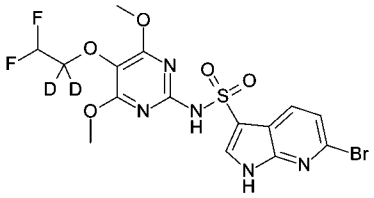
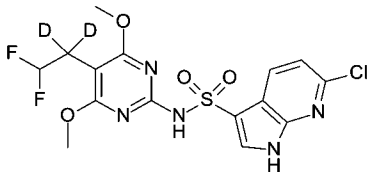


【0144】以與實例 3 類似之方式，藉由將中間體 A2 與中間體 B3 偶合來製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 389.2 [M+H]+。

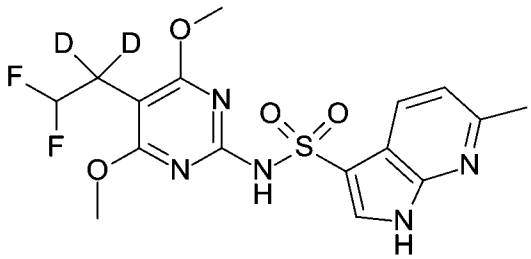
【0145】以與實例 1 類似之方式，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶合來製備以下實例 5-8。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
5		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯胺	A1	B3	423.2 $[M+H]^+$
6		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2-氟-乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯胺	A1	B4	421.1 $[M+H]^+$
7		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B3	405.1 $[M+H]^+$
8		6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺醯胺	A7	B3	469.2 $[M+H]^+$

【0146】以與實例 2 類似之方式，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶合來製備以下實例 9-11。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
9		6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺	A3	B5	482.1 $[M+H]^+$
10		6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺	A3	B6	498.0 $[M+H]^+$
11		6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺	A4	B5	436.1 $[M+H]^+$

【0147】**實例 12**：N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺



【0148】以與實例 3 類似之方式，藉由將中間體 A6 與中間體 B5 偶合來製備白色固體形式的標題化合物。MS (ESI): m/z= 414.2 $[M-H]^-$。

實例 A

【0149】式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分：

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

實例 B

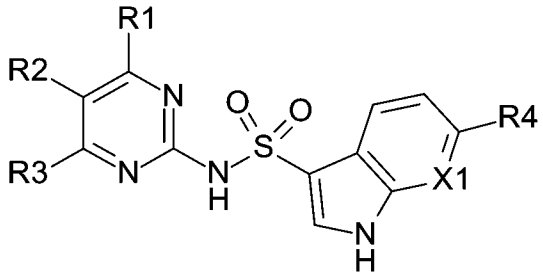
【0150】式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分：

	每個膠囊
活性成分	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
	220.0 mg

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式 I 化合物，



I

其中

R^1 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、1,1-二氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基或鹵烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 H 或烷氧基。

【請求項3】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物，其中 R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^3 為烷氧基。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^4 為鹵基或烷基。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^4 為鹵基。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 R^5 為鹵基。

【請求項8】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為 H 或烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、1,1-二氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為鹵基或烷基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為 H 或烷氧基；

R^2 為 1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基、或 1,1-二氘-2,2-二氟-乙基；

R^3 為烷氧基；

X_1 為 CR^5 或 N；

R^4 為鹵基；

R^5 為 H 或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其選自

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

6-溴-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

6-氯-N-[4,6-二甲氧基-5-(1,1,2,2-四氘-2-氟-乙氧基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

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

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其選自

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

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

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

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

6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

6-溴-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

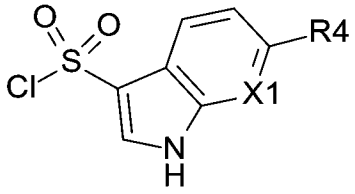
6-氯-N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

N-[5-(1,1-二氘-2,2-二氟-乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

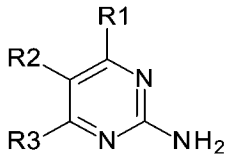
【請求項12】

一種製備如請求項 1 至 11 中任一項之化合物之方法，其包含使式 II 化合物



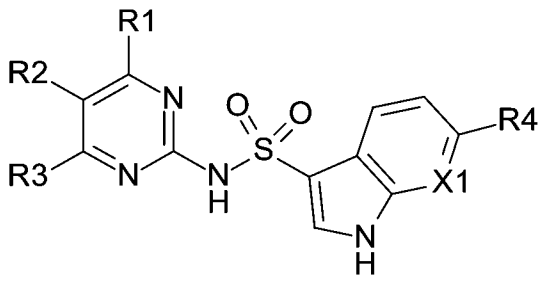
II

與式 III 化合物



III

在選自 N,N-二異丙基乙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的鹼之存在下反應以提供式 I 化合物，



I

其中取代基 R^1、R^2、R^3、R^4 及 X_1 係如上述所定義。

【請求項13】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其用為治療活性物質。

【請求項14】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其用於治療由 GPR17 調節的疾病。

【請求項15】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 11 中任一項之化合物及治療惰性載劑。

【請求項16】

一種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物用於治療或預防由以下引起的病況之用途：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦 (pontine) 中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統 (CNS) 病症 (包括但不限於阿滋海默症 (Alzheimer's disease)、思覺失調症、帕金森病 (Parkinson's disease)、亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項17】

一種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物用於治療或預防多發性硬化症之用途。

【請求項18】

一種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防由以下引起的病況：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦

中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項19】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其用於治療或預防由以下引起的病況：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項20】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其用於治療或預防多發性硬化症。

【請求項21】

一種治療或預防由以下引起的病況之方法：髓鞘直接損傷 (包括但不限於橋腦中央和橋腦外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨

汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 11 中任一項之化合物。

【請求項22】

一種治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 11 中任一項之化合物。

【請求項23】

如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其根據如請求項 12 之方法製造。

【請求項24】

如前文所述之本發明。