(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110121499 B
(45)授权公告日 2022.12.20

(21)申请号 201780081379.5

(22)申请日 2017.12.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110121499 A

(43)申请公布日 2019.08.13

(30)优先权数据
16207137.7 2016.12.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/084602 2017.12.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/122232 EN 2018.07.05

(73)专利权人 优时比制药有限公司
地址 德国蒙海姆

(72)发明人 C·E·穆勒 C·佩谷立尔
M·L·R·德利奈
A·埃尔-塔耶博 J·霍克梅耶
M·勒德克 J·莫塞尔
L·普鲁温斯 N·M·博斯塔
S·巴塔莱 V·纳玛斯瓦雅姆
M·梵克 L·施瓦茨 S·果罗斯
D·冯劳芬伯格 A·巴雷

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王贵杰

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 421/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 493/04(2006.01)
C07D 209/30(2006.01)
C07D 209/90(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/02(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
C07D 333/62(2006.01)

(56)对比文件
US 2005187246 A1,2005.08.25
EP 2998294 A1,2016.03.23
WO 2010126002 A1,2010.11.04
US 6521658 B1,2003.02.18
CN 101402601 A,2009.04.08
CN 1531531 A,2004.09.22
EP 2997966 A1,2016.03.23
WO 2013167177 A1,2013.11.14
Rukmankesh Mehra等.Identification and optimization of Escherichia coli GlmU inhibitors: An in silico approach with validation thereof.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第92卷78-90.

(续)

审查员 李占成

权利要求书27页 说明书347页 附图5页

CN 110121499 B

(54)发明名称

(氮杂)吲哚-、苯并噻吩-和苯并呋喃-3-磺酰胺类

(57)摘要

本发明公开了具有GPR17调节特性的磺酰胺化合物,其可用于治疗或预防各种CNS和其它疾病,特别是用于预防和治疗髓鞘形成疾病或障碍。

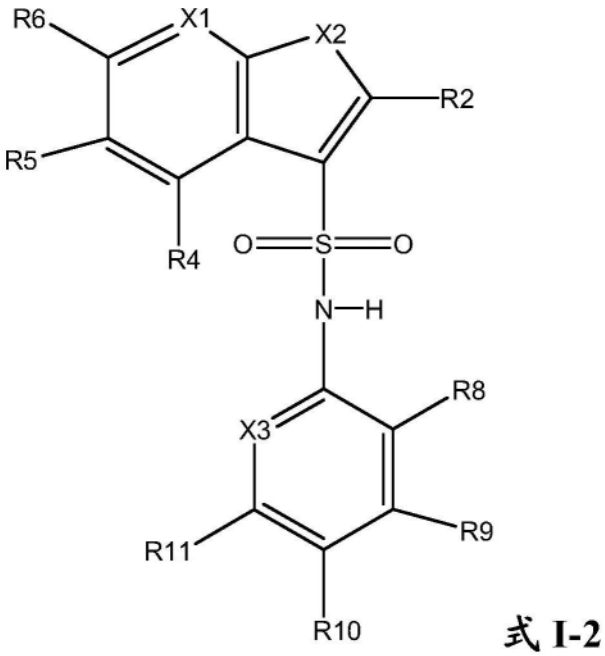
[转续页]

[接上页]

(56)对比文件 .2015,1-17.

CAS:.710850-08-0等.《STN-REG数据库》

1.具有式I-2的化合物，



式 I-2

其中

X1为N或C(R7)，

X2为NH,S或O，

X3为N或C(R12)，

R2选自氢，氟，氯，溴，碘和甲氧基，

R4选自氢，甲氧基和卤素，

R5选自氢，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基，其中每个烷基或烷氧基可以任选地被取代基取代一次或多次，所述取代基选自卤素，C_{1-3}烷氧基，氰基，叠氮基，C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨基，

或者如下所述R5和R6一起形成环，

R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，未取代的或取代的C_{2-3}烯基，未取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基亚磺酰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基，未取代的或取代的苄基磺酰基，未取代的或取代的苄基亚磺酰基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的C_{3-6}环烷氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基，未取代的或取代的C_{1-5}烷氧基(C_{1-5})烷基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，未取代的或取代的(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基，未取代的或取代的(C_{3-6})杂环烷基(C_{1-3})烷氧基，未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的苯氧基，未取代的或取代的噻吩基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的噁唑，未取代的或取代的噻唑，未取代的或取代的异噁唑，未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，其中R6中的每个可选取代基选自氟，氯，溴，未取代的或氟化的甲基，未取代的或氟化的甲氧基，羟基和氰基，

或者

(i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未取代的或取代的环己基,

其中每个取代基,如果存在,选自卤素,羟基,氰基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{3-7}环烷基,C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基,C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素和C_{1-3}烷氧基,

其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素和C_{1-3}烷氧基,

或者

(ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

R7选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,C_{1-3}烷基磺酰基,C_{1-3}烷基亚磺酰基,C_{5-6}杂芳基,和C_{5-6}杂芳基(C_{1-3})烷氧基,其中每个烷基或烷氧基部分可以被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,卤代(C_{1-6})烷氧基和C_{1-3}烷氧基,并且其中每个杂芳基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,甲基,羟基和甲氧基,

R8选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氰基和卤素,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,氰基和甲氧基,

R9选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和碘,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素和甲氧基,

或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑,1,3-苯并噻唑,1,3-苯并噁唑,其可以是未取代的或可以是部分氢化的和被氧代取代以形成2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑,1,3-苯并二氧杂环戊烯,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,2,3-二氢苯并噻吩,其可以是未取代的或被一个或两个氧代基团取代,1,3-二氢-2-苯并呋喃,其可以是未取代的或被一个或两个选自氧代,氟和甲基的基团取代,和二氢异吲哚,其可以是未取代的或被一个或多个选自氧代,氟和甲基的基团取代,

R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-5}烷基,C_{1-5}烷氧基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}杂环烷基,氰基,氰基甲基,氰基甲氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,其中每个烷基,烯基,炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,氰基,羟基,环丙基和吡啶基,其中吡啶基可以任选地被卤素,未取代的或氟化的甲基和/或未取代的或氟化的甲氧基取代,并且其中任意环烷基或杂环烷基可以是未取代的或被基团取代,所述基团选自卤素,氰基,羟基(C_{1-2})烷基,C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧基羰基,

R11选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基羰基和C_{1-3}烷氧基羰基,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

R12,如果存在,选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和碘,其中每个烷基或烷氧基可

以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

其中R5,R6和R7中的至少一个不同于氢,

或其药学上可接受的盐,

前提是所述化合物不是5-甲基-N-苯基-1-苯并噻吩-3-磺酰胺。

2.权利要求1的化合物,其中

X1为N或C(R7),

X2为NH,S或O,

X3为N或C(R12),

R2和R4均为氢,

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,甲基,乙基,丙基,异丙基,三氟甲基,乙烯基,乙炔基,炔丙基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基氧基,环丙基甲基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,甲氧基乙氧基,乙氧基甲氧基,环丙基甲氧基,氧杂环丁烷基,氧杂环丁烷基甲氧基,四氢呋喃基,四氢呋喃基甲氧基,苯基,苄基氧基,苯基氧基,苄基亚磺酰基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,其中每个苯基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑可以任选地被取代基取代一次或多次,所述取代基选自卤素,甲氧基和甲基,并且其中每个烷基,烯基,炔基和烷氧基可以被氟,甲氧基,氟甲氧基和羟基取代一次或多次,

或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选自苯基,吡啶基,环己基和环戊基,其各自可以是未取代的或进一步被一个或多个残基取代,所述残基选自卤素,羟基,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

R7选自氢,卤素,氰基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基,氟甲基和氟乙基,

R8选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,氟甲氧基,氰基,甲基和氟甲基,

R9选自氢,氟和氯,

或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯,所述双环环系统任选地被两个氟取代,

或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环系统选自3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其被一个或两个氧代取代,和任选地甲基化的3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,

R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,正丙基,异丙基,乙烯基,正丙烯基,异丙烯基,乙炔基,炔丙基,氟(C_{1-3})烷基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})炔基,C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷基羰基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷基羰基(C_{1-3})烷基氧基,氰基,乙酰基,叠氮基,硝基,五氟硫烷基,环丙基,环丙基氧基,环丙基甲氧基和(C_{1-3})烷氧基羰基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基和烷氧基基团可以是未取代的或被一个或多个残基取代,所述残基选自氟,氰基和/或羟基,并且其中所述环丙基任选地被一个或多个残基取代,所述残基选自氰基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,

R11选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

R12,如果存在,选自氢,氟,氯和溴,

其中R8,R10和R11中的至少两个不同于氢,

或其药学上可接受的盐。

3.权利要求1的化合物,其中

X1为N或C(R7),

X2为NH,S或O,

R2为氢或氟,

R4为氢或氟,

R5选自氢和卤素,

R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基甲基,环丙基甲氧基,苄基氧基,苄基亚磺酰基,噻吩基和吡啶基,

R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,甲氧基,氟甲基,氟甲氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

X3为N或C(R12),

R8选自氢,氟,氯,氰基,甲氧基和氟甲氧基,

R9为氢或氟,

R10选自氟,氯,溴,碘,叠氮基,氰基,氧杂环丁烷基,氰基(C_{1-2})烷基,氰基(C_{1-2})烷氧基,环丙基(C_{1-2})烷基,环丁基(C_{1-2})烷基,环丙基(C_{1-2})烷氧基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基环丙基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{2-3}烯基,未取代的或氟化的C_{2-3}炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,和五氟硫烷基,

R11选自氢,氟,氯,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,

R12,如果存在,为氢或氟,

其中R8和R11中的至少一个不同于氢,

或其药学上可接受的盐。

4.权利要求1的化合物,其中

X1为N或C(R7),

X2为NH,

X3为N或C(R12),

R2和R4均为氢,

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,溴,氯,叠氮基,氰基,甲基,氟甲基,乙基,氟乙基,异丙基,环丙基,环丙基甲基,环丙基甲氧基,甲氧基,乙氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,苄基氧基和噻吩基,

R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氰基,氟甲氧基,氟乙氧基,和单-、二-和三氟甲基,

R8选自氢,氟,氯和甲氧基,

R9为氢或氟,

R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,叠氮基,甲基,乙基,丙基,乙烯基,丙烯基,乙炔基,炔丙基,单-、二-和三氟甲基,环丙基甲氧基,环丙基乙氧基,甲氧基环丙基,乙氧基环丙基,甲氧基羰基环丙基,乙氧基羰基环丙基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二-和三氟乙氧基,乙氧基甲基,甲氧基乙基,乙氧基乙基,甲氧基丙基,氟乙氧基甲基,氟甲氧基乙基,氟乙氧基乙基,氟甲氧基丙基,乙氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,氟乙氧基甲氧基,氟甲氧基乙氧基,氟甲氧基丙氧基,甲氧基乙烯基,甲氧基丙烯基,氟甲氧基乙烯基和五氟硫烷基,

R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

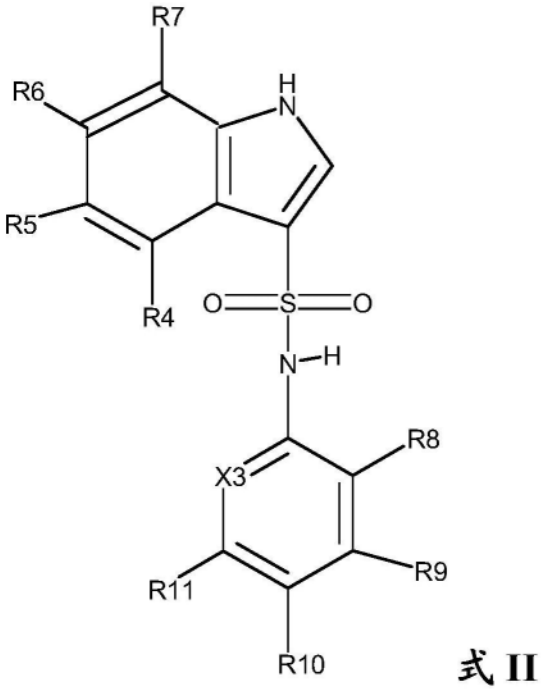
R12,如果存在,为氢或氟,

其中R8和R11中的至少一个不同于氢,

或其药学上可接受的盐。

5.权利要求1的化合物,其中

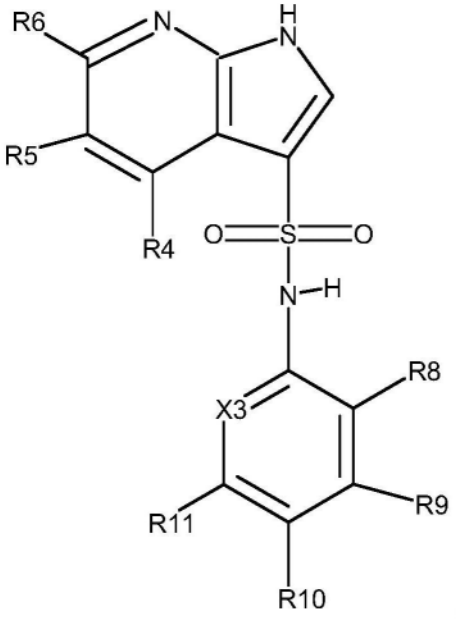
a)X1为CR7且X2为NH,因此具有式II的结构:



式 II

或者其中

b)X1为N且X2为NH,因此具有式III的结构:



式 III

其中

X3为N或C(R12)，

R4为氢，

R5选自氢，氟，氯和溴，

R6选自氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，甲基，乙基，正丙基，异丙基，三氟甲基，甲基亚磺酰基，甲基磺酰基，环丙基，环丙基甲基，甲氧基，乙氧基，甲氧基甲氧基，甲氧基乙氧基，乙氧基甲氧基，环丙基甲氧基，苯基，苄基氧基，苯基氧基，苄基亚磺酰基，苄基磺酰基，噻吩基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，其中R6中的每个烷基或烷氧基基团可以被一个或多个残基取代，所述残基选自氟，氰基和羟基，并且其中每个苯基，噻吩基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑可以任选地被取代基取代一次或多次，所述取代基选自卤素，甲氧基，氟甲氧基，甲基和氟甲基，

或者，在式II的化合物中，R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起可以形成环，所述环选自苯基，吡啶基，环己基和环戊基，其各自可以是未取代的或被基团取代一次或多次，所述基团选自甲基，氟化甲基，甲氧基，氟化甲氧基，羟基，氯和氟，

在式II的化合物中，R7选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，甲氧基，乙氧基，甲基亚磺酰基，甲基磺酰基，甲基，乙基，氟甲基，氟乙基和氟(C_{1-2})烷氧基，

R8选自氢，氟，氯，溴，碘，甲氧基，氟甲基和氟甲氧基，

R9选自氢，甲基，甲氧基，氟和氯，

或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被两个氟取代，

或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环系统选自3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚，1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻吩和3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃，其可以任选地在1个位置甲基化，

R10选自氢，氟，氯，溴，碘，未取代的或氟化的C_{1-3}烯基，未取代的或氟化的C_{1-3}炔基，未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷基，未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基，氰

基,氰基甲基,氰基甲氧基,环丙基,环丙基甲氧基,环丙基乙氧基,乙酰基,叠氮基,硝基,五氟硫烷基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})炔基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烷基,和未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烯基,其中R10中的每个环丙基基团可以是未取代的或进一步被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,氰基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,

R11选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

R12,如果存在,选自氢,氟,氯或溴,

其中,R8,R10和R11中的至少一个不同于氢和未取代的烷基,

或其药学上可接受的盐。

6.权利要求5的化合物,其中

R4,R5均为氢,

R6选自氟,氯,溴,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,

在式II的化合物中,R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氟甲基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

X3为N或C(R12),

R8为氟或甲氧基,

R9为氢,

R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,五氟硫烷基和环烷基,其被选自C_{1-2}烷氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基羰基和氟(C_{1-2})烷氧基羰基的取代基取代,

R11选自氢,甲氧基,氟甲氧基,氟甲基和氟,

R12,如果存在,为氢或氟,

或其药学上可接受的盐。

7.权利要求5的化合物,其具有式II,其中

R4为氢,

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,甲基,乙基,异丙基,氟甲基,氟乙基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,苯基,苄基氧基,2-噻吩基和3-噻吩基,

R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,氟(C_{1-2})烷基,和氟(C_{1-2})烷氧基,

X3为C(R12),

R8和R11独立地选自氢,氟,氯,氰基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

R9为氢,

R10选自氟,氯,溴,碘,叠氮基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,五氟硫烷基,乙炔基,丙炔基,氰基,氰基甲氧基和

氰基甲基,和

R12为氢和氟;

其中R8和R11中的至少一个是氟,

或其药学上可接受的盐。

8.权利要求5的化合物,其具有式III,其中

R4和R5均为氢,

R6选自氟,氯,溴,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基和环丙基,

X3为C(R12)或N,

R8选自氢,甲氧基和卤素,

R9为氢,

R10选自氟,溴,氯,碘,甲基,氟(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{2-3}烯基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{2-3})烯基,乙炔基,炔丙基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{2-3})炔基,叠氮基,五氟硫烷基,氰基甲基,氰基乙基和氰基,

R11为氢,氟,氯或甲氧基,

R12,如果存在,为氢或氟,

或其药学上可接受的盐。

9.权利要求5的化合物,其具有式III,其中

R4和R5均为氢,

R6选自氯,溴,甲氧基,单-、二-和三氟甲基,

X3为C(R12)或N,

R8选自氢,氟,氯,甲氧基和氟甲氧基,

R9为氢,

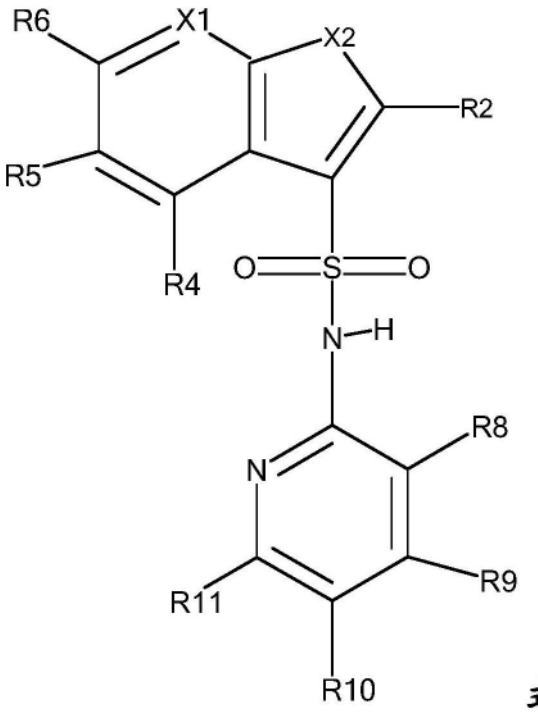
R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二-和三氟乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{2-3}烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基和C_{2-3}炔基,

R11为氢,甲氧基,氟或氯,和

R12,如果存在,为氢或氟,

或其药学上可接受的盐。

10.权利要求1的化合物,其中X3为N,因此具有式VI的结构:



式 VI

其中X1,X2,R2,R4,R5,R6,R8,R9,R10和R11具有前述权利要求任一项中所述的含义，或其药学上可接受的盐。

11.权利要求10的化合物,其中

X1为C-R7或N,

X2为NH,

R2和R4均为氢,

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,氯,溴,氰基,叠氮基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,环丙基,环丙基氧基,氧杂环丁烷基,四氢呋喃基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基,噻吩基,吡啶基和苄基氧基,其中R6中的每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基和环丙基,并且其中R6中的每个环丙基,噻吩基,吡啶基和苯基可以被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素,甲氧基,氟甲氧基,甲基,氟甲基和氰基,

或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未取代的或取代的环己基,其中R7中的每个取代基,如果存在,选自羟基,卤素,甲基或甲氧基,其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或氟化的,

R7,如果存在,选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,其中R7中的烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,氰基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,

R8选自氟,氯,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

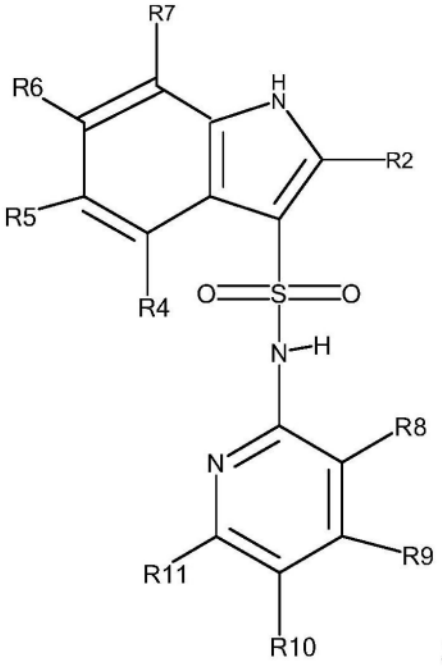
R9选自氢,氟,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

R10选自卤素,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基羰基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷基,C_{3-4}杂环烷基氧基和氰基,其中每个烷基,烯基,炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,氟化的或未取代的

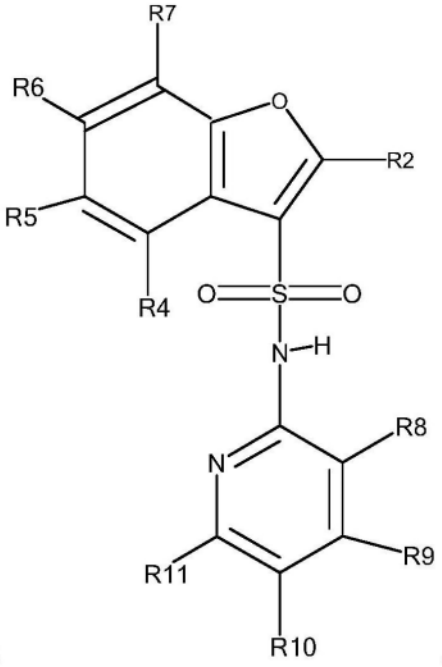
C_{1-3}烷基氧基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{3-5}环烷基，C_{3-5}环烷基氧基，C_{3-5}杂环烷基，C_{3-5}杂环烷基氧基，羟基和氰基，其中任意C_{3-5}环烷基和杂(C_{3-5})环烷基可以是未取代的或被一个或多个残基取代，所述残基选自卤素，羟基，羟基甲基，氰基，氟化的或未取代的甲基，氟化的或未取代的甲氧基和氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基(C_{1-3})烷基氧基，

R11选自氢，氟，氯，溴，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基，或其药学上可接受的盐。

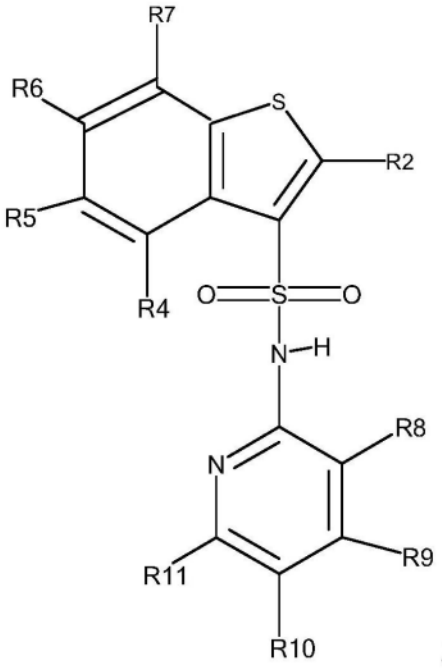
12.权利要求10的化合物，具有下式VIa，VIb，VIc或VId之一：



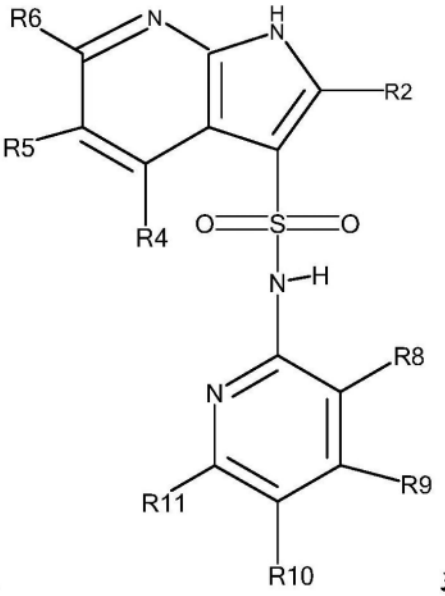
式 VIa



式 VIb



式 VIc



式 VId

其中

R2和R4均为氢，

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,氯,溴,叠氮基,氰基,苄基氧基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,环丙基,环丙基氧基和环丙基甲氧基,其中R6中的每个烷基,烷氧基和环丙基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,溴和未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,

其中在式VIa,VIb或VIc的化合物中,R6也可以和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未取代的或取代的环己基,其中R7中的每个取代基,如果存在,选自羟基,卤素,氰基,甲基或甲氧基,其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或氟化的和/或羟基化的,

R7,如果存在,选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,其中R7中的烷基,烷氧基或环烷基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,氰基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,

R8选自氢,氟,氯,未取代的或氟化的甲氧基和未取代的或氟化的甲基,

R9选自氢,氟,甲基和甲氧基,

R10选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷基和C_{3-4}杂环烷基氧基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基和烷基氧基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,溴,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基羰基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基羰基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷基,C_{3-4}杂环烷基氧基,羟基和氰基,并且其中R10中的每个环烷基和杂环烷基基团可以被残基取代,所述残基选自氟,氯,溴,羟基,羟基甲基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基C_{1-2}烷基氧基和氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基羰基,

R11选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

或其药学上可接受的盐。

13.权利要求12的化合物,具有式VIa,VIb,VIc和VId之一,其中

R2,R4,R5和R9全部为氢,

R6选自卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,

R7,如果存在,选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,

R8选自氟,甲氧基和氟甲氧基,

R10选自卤素,C_{1-4}烷氧基,C_{1-4}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟,氰基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,和

R11选自氢,氟,甲氧基和氟甲氧基,

或其药学上可接受的盐。

14.权利要求12的化合物,具有式VIa,VIb,VIc和VId之一,其中

R2,R4和R5全部为氢,

R6选自氟,氯,溴,甲基亚磺酰基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

R7,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

R8选自氢,氟,氯,甲氧基和氟甲氧基,

R9为氢,甲氧基或氟,

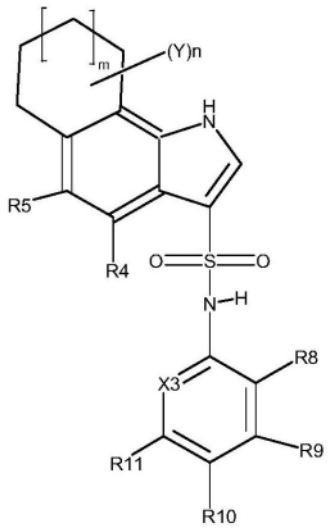
R10选自卤素,氰基,氰基甲基,氰基乙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基环丙基,

R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

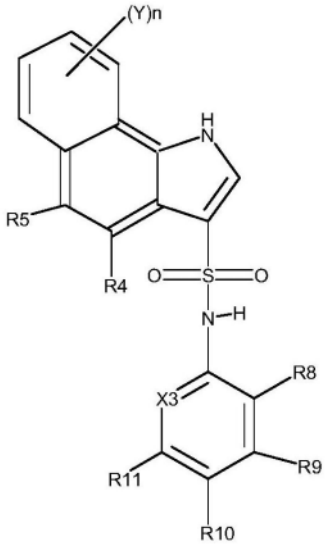
其中R8和R10中的至少一个不同于氢,

或其药学上可接受的盐。

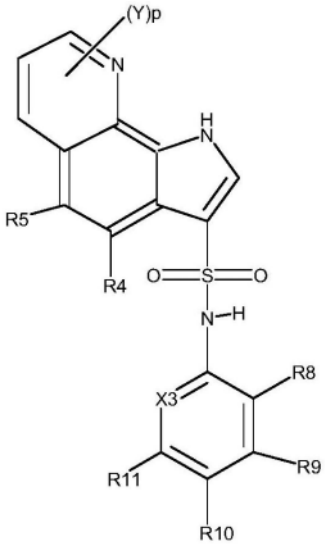
15.权利要求1、2或5的化合物,其中R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,使得所述化合物具有下式IIa-IIc之一的结构:



式 IIa



式 IIb



式 IIc

其中

n为0-4的任何数字,

m为0或1,

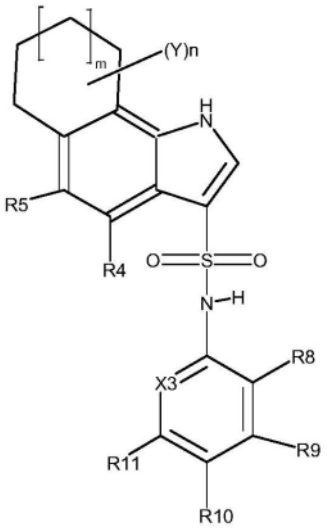
p为0-3的任何数字,

任意Y为取代基,独立地选自氟,氯,氰基,羟基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

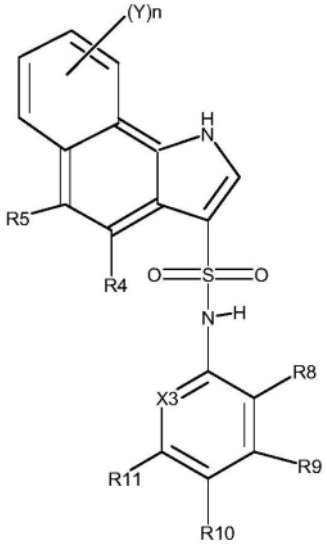
R4,R5,X3,R8,R9,R10和R11如式I-2或式II中所述,

或其药学上可接受的盐。

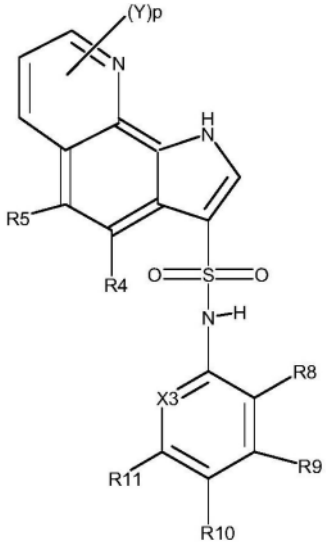
16.权利要求1的化合物,其中R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,使得所述化合物具有下式IIa-IIc之一的结构:



式 IIa



式 IIb



式 IIc

其中

m为0或1，

n为0,1或2，

p为0,1或2，

任意Y选自氢,卤素,羟基,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基，

R4和R5均为氢，

R8为氟或甲氧基，

X3为N或C(R12)，

R9为氢，

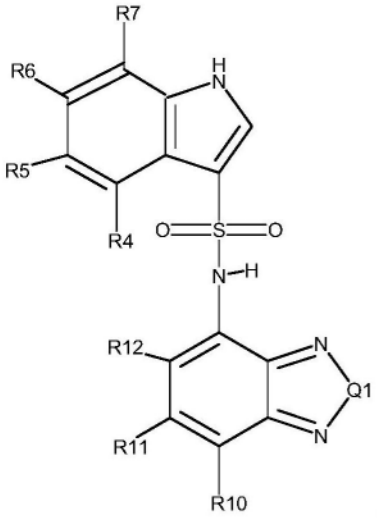
R10选自卤素,乙炔基,丙炔基,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的(C_{2-3})炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基氧基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{2-3})炔基和五氟硫烷基，

R11选自氢,氟和甲氧基,和

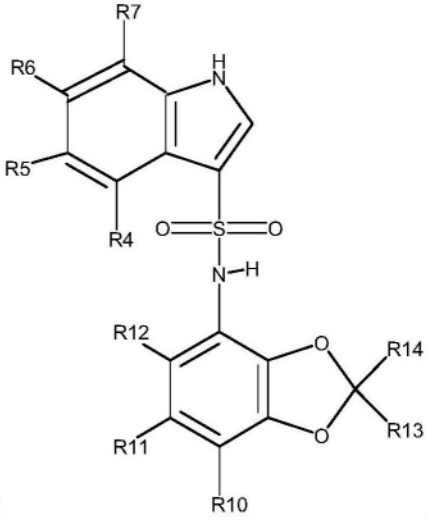
R12,如果存在,为氢或氟，

或其药学上可接受的盐。

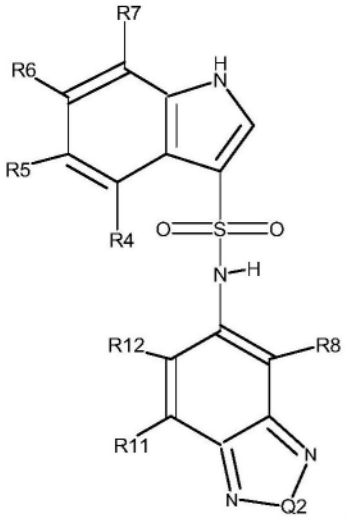
17.权利要求1-2和5任一项的化合物,其中R9和R8或R10与它们所连接的碳原子一起形成环,使得所述化合物具有下式IId-IIg之一



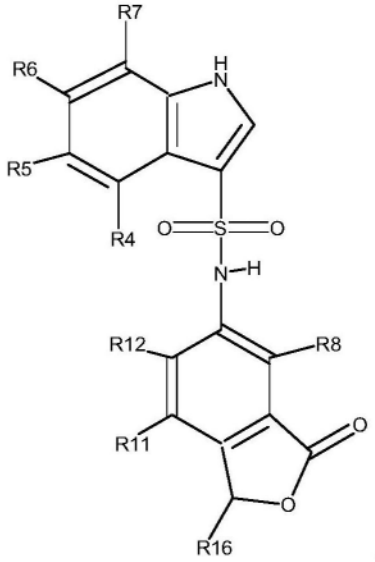
式 II(d)



式 II(e)



式 II(f)



式 II(g)

其中R4,R5,R6,R7,R8,R10,R11和R12如对式I-2或式II所述,

其中

(a)在式II(d)化合物中,Q1为S或O,

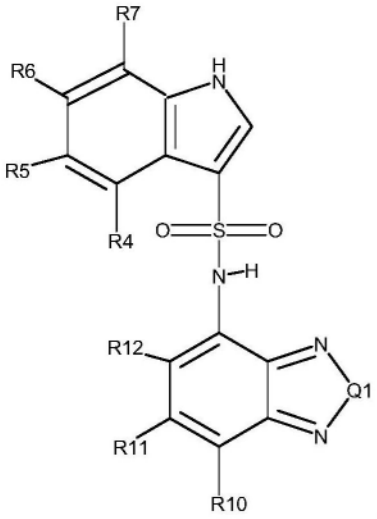
(b)在式II(e)化合物中,R13和R14选自氢,甲基和氟,

(c)在式II(f)化合物中,Q2为S或O,和

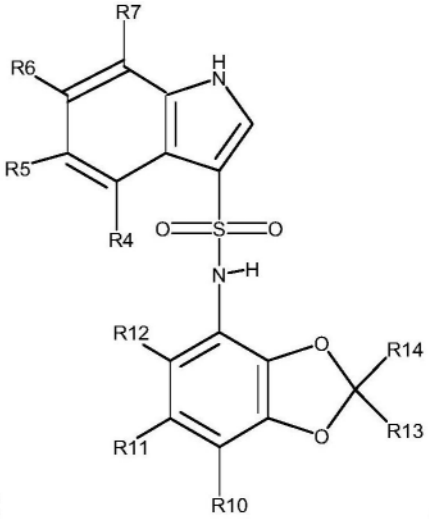
(d)在式II(g)化合物中,R16为氢,氟,羟基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

或其药学上可接受的盐。

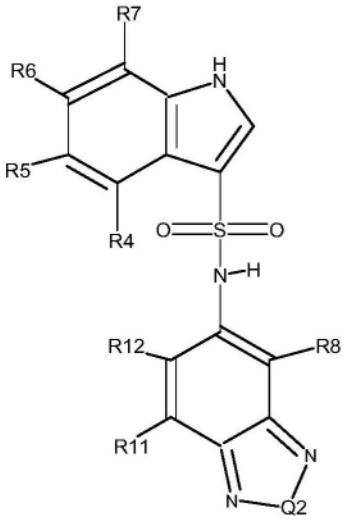
18.权利要求1的化合物,其中R9和R8或R10与它们所连接的碳原子一起形成环,使得所述化合物具有下式IId-IIg之一



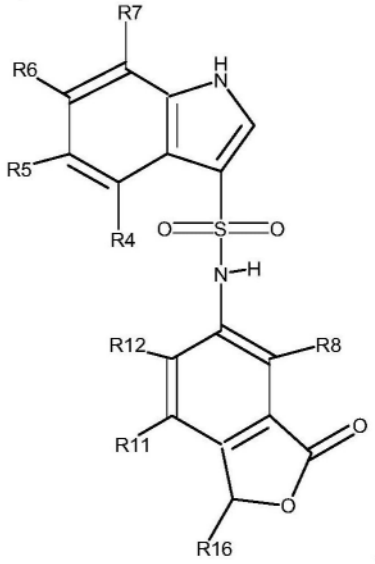
式 II(d)



式 II(e)



式 II(f)



式 II(g)

其中

(a)在式II(d)中,Q1为S或O,

(b)在式II(e)中,R13和R14均选自氢和氟,

(c)在式II(f)中,Q2为S或O,

(d)在式II(g)中,R16选自氢和甲基,和

R4为氢,

R5选自氢,氟,氯和溴,

R6选自氟,氯,溴,甲基,甲氧基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基,氟甲基,氟甲氧基,氰基和苄基氧基,

R7选自氢,氟,氯,溴,甲氧基,氰基,甲基和氟甲基,

R8,如果存在,选自氢和卤素,

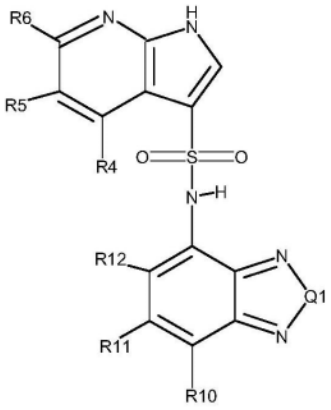
R10,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,氟甲基,氟甲氧基和氰基,

R11选自氢和氟,

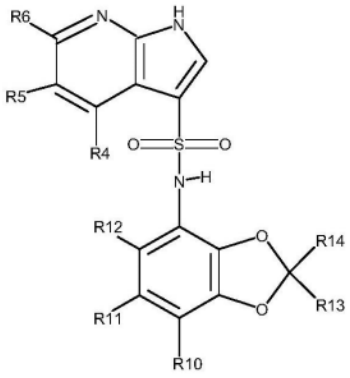
R12选自氢,卤素,甲氧基和氟甲基,

或其药学上可接受的盐。

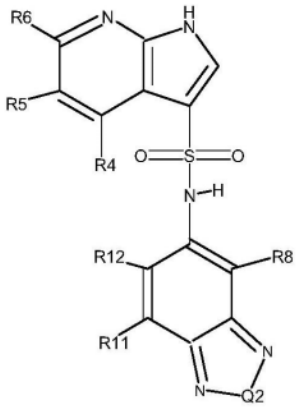
19.权利要求1、2和5任一项的化合物，其中R9和R8或R10与它们所连接的碳原子一起形成环，使得所述化合物具有下式III(a)-III(c)之一的结构：



式 III(a)



式 III(b)



式 III(c)

其中R4，R5，R6，R8，R10，R11和R12如对式I-2或式III所述，

其中

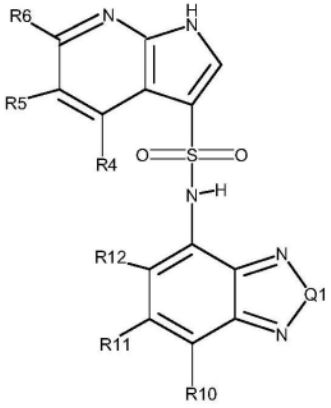
(a)在III(a)化合物中，Q1为S或O，

(b)在III(b)化合物中，R13和R14选自氢，甲基和氟，和

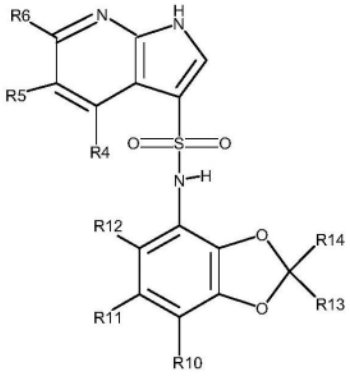
(c)在III(c)化合物中，Q2为S或O，

或其药学上可接受的盐。

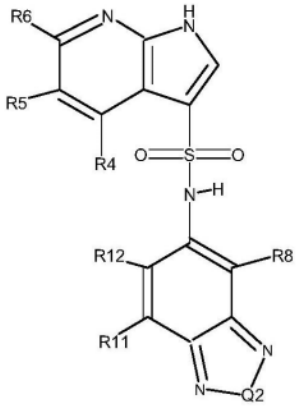
20.权利要求1的化合物，其中R9和R8或R10与它们所连接的碳原子一起形成环，使得所述化合物具有下式III(a)-III(c)之一的结构：



式 III(a)



式 III(b)



式 III(c)

其中

R4和R5均为氢，

R6选自氟，氯，溴，三氟甲基和苯基，

R8，如果存在，为氢或氟，

R10，如果存在，选自氢和卤素，

R11选自氢，卤素，三氟甲基和氰基，

R12选自氢，卤素和三氟甲基，

或其药学上可接受的盐。

21.权利要求1、2和5任一项的化合物，其中

(a)R5,R6和R7,如果R7存在,中的至少一个,和

(b)R8,R10和R11中的至少一个

不同于氢,

或其药学上可接受的盐。

22.化合物,选自

6-氯-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氰基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3-氟-5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-碘-3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-氰基-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(7-氰基-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-7-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2,5-二氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(3-羟基丙-1-烯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,5-二氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-{2-氟-4-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,3-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氯苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

5-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-溴-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

5-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

7-溴-6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-乙基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)丙酸乙酯

6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

(2E)-3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)丙-2-烯酸乙酯

N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-8-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,5-二氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并硒二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-(2-乙氧基乙基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻吩-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

7-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(5-溴-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-(氰基甲基)-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-叠氮基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氟-1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(二氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(丙-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-乙烯基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1-苯并呋喃-3-磺酰胺
N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-8-羟基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-[4-(2-氰基乙基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
6-氯-N-[4-(氰基甲基)-2-氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
N-(4-溴-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-二氟丙基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
5-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-6-硝基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并呋喃-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[3,6-二氟-5-(丙-2-基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺
7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基烷硫基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-3-氟吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-6-环丙基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
2-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)环丙烷甲酸乙酯
N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺
6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并噻吩-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基-2,6-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-溴-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
6-氰基-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-叠氮基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2-氟-4-碘苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[5-氯-3-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺

5-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-叠氮基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-(甲基磺酰基)-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3,6-二氟-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氨基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-(苄基亚磺酰基)-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-碘吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(环丙基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氟-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-7-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-甲氧基-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(环丙基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-乙酰基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氰基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-苯基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-硝基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-(甲基磺酰基)-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(噻吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[3,6-二氟-5-(3-羟基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(5-氟-1,1-二氧-2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-溴-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(6-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

6-氯-N-(3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(2-氰基-5-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-溴-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺
7-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-溴-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并硒二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
7-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氟-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(4-氯-2-氟苯基)-6-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-3-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺
6-溴-N-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2-氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氰基-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺
7-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺
N-(4-氯-2-氟苯基)-8-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺
N-(4-氰基苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺
N-(5-溴-4-氯-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺
6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-苯氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-苯氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-2-二氟丙基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

N-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(7-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,5-二氟苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

6-氯-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-8-羟基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-(5-氯噻吩-2-基)-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(2,2,7-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-7-甲氧基-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

6-氯-N-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

N-(4-乙炔基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺，

或其药学上可接受的盐。

23.权利要求1-14、16、18、20和22任一项的化合物或其药学上可接受的盐，包含至少一种选自(a)^{11}C，^{13}N，^{15}O，^{18}F，^{76}Br，和^{124}I和/或(b)^{99m}Tc，^{111}IN，^{82}Rb，^{137}Cs，^{123}I，^{125}I，^{131}I，^{67}Ga，^{192}IR和^{201}TI的同位素，其量分别适合于(a)PET和/或(b)SPECT成像。

24.权利要求1-22任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途。

25.权利要求1-22任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗选自髓鞘形成障碍和与脑组织损伤相关的障碍或综合征的障碍或综合征。

26.权利要求25的用途，其中所述综合征或障碍选自多发性硬化(MS)，视神经脊髓炎，慢性复发性炎症性视神经炎，急性播散性脑脊髓炎，急性出血性脑白质炎(AHL)，脑室周围白质软化，病毒或细菌感染引起的脱髓鞘，脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解，由于创伤性脑组织损伤引起的脱髓鞘，响应缺氧、中风或缺血或其它心血管疾病的脱髓鞘，由于暴露于二氧化碳、氰化物或其它CNS毒素导致的脱髓鞘，希尔德病，巴洛同心性硬化，围产期脑病，神经退行性疾病，精神分裂症，双相障碍，和外周髓鞘形成疾病。

27.权利要求26的用途，其中所述神经退行性疾病选自肌萎缩侧索硬化(ALS)，阿尔茨海默病(AD)，多系统萎缩，帕金森病，脊髓小脑性共济失调(SCA)和亨廷顿病。

28.权利要求26的用途，其中所述外周髓鞘形成疾病选自脑白质营养不良，周围神经病，德热里纳-索塔斯综合征和夏科-马里-图思三氏病。

29.权利要求1-22任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗多发性硬化(MS)。

30.药物组合物,包含权利要求1-22任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

(氮杂)吲哚-、苯并噻吩-和苯并呋喃-3-磺酰胺类

[0001] 背景

[0002] G-蛋白偶联受体(GPCR)构成细胞中最大的膜受体家族。它们将 细胞外信号转导至细胞内效应系统,并且涉及多种生理现象,因此代 表了药学药物的最常见靶标,尽管目前的疗法仅靶向一小部分 GPCR。

[0003] GPCR响应多种配体。由于人类基因组测序的进展,对于已经鉴 定的超过400种GPCR(不包括嗅觉GPCR)中的约25%,仍然缺乏确 定的生理学相关配体。这些受体被称为“孤儿GPCR”。预期“脱孤”及 其体内作用的鉴定将阐明新的调节机制,并因此公开新的药物靶标。GPR17是否是这种孤儿受体仍然是一个争论的问题。在系统发育上, GPR17与核苷酸P2Y受体和半胱氨酰白三烯(CysLT1,CysLT2)受体 密切相关,氨基酸序列同一性分别为约30%至约35%。

[0004] 多组织蛋白质印迹和RT-PCR分析表明GPR17在中枢神经系统 (CNS)中的优势表达(Ciana等人,2006,EMBO J 25(19):4615; Blasius等人,1998,J Neurochem 70(4):1357)并且另外在心脏和肾 脏即通常经历缺血性损伤的器官中的优势表达。已鉴定出两种人GPR17同种型,它们的N-末端长度不同。短GPR17同种型编码具有 典型视紫红质7型跨膜基序的339个氨基酸-残基蛋白。长同种型编码 具有28个氨基酸长的N-末端的受体(Blasius等人,1998)。GPR17在 脊椎动物物种中是高度保守的(与小鼠和大鼠直系同源物的氨基酸序列 的约90%同一性),这可能构成在药物发现背景下开发小分子配体和动 物模型的有利特征。

[0005] 在最初的脱模报告中,GPR17被鉴定为尿嘧啶核苷酸和半胱氨酰 白三烯(cysLT)LTC4和LTD4的双重受体,分别基于^{35}SGTPγS结合 和cAMP抑制试验以及单细胞钙成像(Ciana等人,2006,同上)。GPR17功能的证据在不同的细胞背景中提供,例如1321N1,COS7,CHO和HEK293细胞(Ciana等人,2006,同上)。随后,一项独立研 究证实了GPR17通过尿嘧啶核苷酸激活,但未能通过CysLT概括激 活(recapitulate activation)(Benned-Jensen和Rosenkilde,2010,Br J Pharmacol,159(5):1092)。然而,最近的独立报告(Maekawa等人,2009,PNAS 106(28),11685;Qi等人,2013,J Pharmacol Ther 347,1,38;Hennen等人,2013,Sci Signal 6,298)提出在稳定表达 GPR17(1321N1,CHO,HEK293细胞)的不同细胞背景中缺乏对尿嘧 啶核苷酸和CysLT的GPR17响应性。还提出了GPR17的新型调节作 用:GPR17—与CysLT1受体共表达时—使得CysLT1受体对其内源 性脂质介质LTC4和LTD4无响应。显然,需要额外的体外研究来更 深入地探测GPR17的药理学和功能。

[0006] 调节GPR17活性的药物可具有神经保护,抗炎和抗缺血作用,因 此可用于治疗脑,心脏和肾缺血和中风(WO2006/045476),和/或用于 改善这些事件的恢复(Bonfanti等人,Cell Death and Disease,2017, 8,e2871)。

[0007] GPR17调节剂也被认为参与食物摄取,胰岛素和瘦蛋白反应,因 此声称其在肥胖症治疗中具有作用(WO2011/113032)。

[0008] 此外,有强有力的证据表明GPR17参与髓鞘形成过程,并且负 GPR17调节剂(拮抗剂或反向激动剂)可以作为治疗或缓解髓鞘形成障 碍如多发性硬化或脊髓损伤的有价值

的药物(Chen等人,Nature neuroscience 2009,12(11):1398-406;Ceruti等人,Brain:a journal of neurology 2009 132(Pt 8):2206-18;Hennen等人,Sci Signal,6,2013,298;Simon et al J BiolChem 291,2016,705; Fumagalli等人,Neuropharmacology 104,2016,82)。已显示 GPR17的活化抑制少突胶质细胞前体细胞(OPC)成熟,从而阻止有效 的髓鞘形成(Simon等人,同上)。因此,有效的和选择性的GPR17拮 抗剂或反向激动剂的鉴定将在髓鞘形成障碍的治疗中具有重要意义。

[0009] 已知几种严重的髓鞘形成疾病是由髓鞘形成的紊乱引起的,或者 是由于髓磷脂的丧失(通常称为脱髓鞘),和/或是由于身体不能正常形 成髓磷脂(有时称为髓鞘形成障碍)。髓鞘形成疾病可能是特发性疾病 或继发于某些触发事件,例如:创伤性脑损伤或病毒感染。髓鞘形成 疾病可能主要影响中枢神经系统(CNS),但也可能与周围神经系统有 关。髓鞘形成疾病特别包括多发性硬化,视神经脊髓炎(也称为德维克 病(Devic's)病),脑白质病,格林-巴利(Guillain-Barré)综合征和许多 其它疾病,如下文进一步详细描述的(还参见例如Love,J Clin Pathol,59,2006,1151,Fumagalli等人,同上)。神经退行性疾病 如阿尔茨海默病,亨廷顿病,帕金森病,肌萎缩侧索硬化(ALS)和多 系统萎缩(MSA)最近也与减少的髓鞘形成密切相关(参见例如Ettle等 人,MolNeurobiol 53,2016,3046;Jellinger和Welling, Movement Disorders,31,2016;1767;Kang等人,Nature Neurosci 6,2013,571;Bartzokis,Neurochem Res(2007)32: 1655)。

[0010] 多发性硬化(MS)是一种慢性进行性疾病。它是一种炎性自身免疫 疾病,引起少突胶质细胞损伤,脱髓鞘和最终的轴突丧失,从而导致 严重神经系统疾病的广谱体征和症状,例如,疲劳,头晕,移动和行 走问题,言语和吞咽困难,疼痛和其它。MS有多种形式,新症状发 生在孤立的发作(复发形式)或随着时间的推移逐渐形成(渐进形式)。虽 然某些症状可能在孤立的发作之间完全消失,但严重的神经系统问题 通常仍然存在,特别是当疾病前进到更加进行性的形式时。根据美国 多发性硬化协会的统计,美国大约有400,000人被诊断为MS,全世界 有多达250万人,估计每年在美国诊断出10,000例新病例。多发性硬 化在女性中比男性多两到三倍。

[0011] 对于多发性硬化或许多其它髓鞘形成疾病,没有已知的因果治疗 或治愈方法。治疗通常是有症状的,并且通过解决疾病的炎症成分, 试图在发作后改善功能并防止新的发作。这些免疫调节药物通常仅适 度有效,特别是如果疾病进展,但可能具有副作用并且耐受性差。此 外,大多数可用的药物,如β-干扰素,格拉默醋酸盐或治疗性抗体仅 以注射形式提供和/或仅解决疾病的炎症成分而不是直接解决脱髓鞘。其它药物,如皮质类固醇,显示出相当不明显的抗炎和免疫抑制作 用,因此可能导致慢性副作用,例如表现为库欣综合征。

[0012] 因此,强烈需要一种安全有效的药物,用于治疗髓鞘形成疾病, 如MS,优选用于适合口服给药的药物。理想地,这样的药物将通过 减少脱髓鞘和/或通过促进受影响的神经元的髓鞘再生来逆转脱髓鞘过 程。有效降低GPR17受体活性的化合物可满足这些要求。

[0013] 然而,已知只有少数化合物可有效调节GPR17活性。

[0014] WO2005/103291提出内源性分子5氨基乙酰丙酸(5-ALA)和胆色 素原(PBG)作为GPR17的活化配体,公开了GPR17激动剂的镇痛作 用,并提出使用GPR17激动剂治疗神经性疼痛和作为GPR17筛选试 验的工具。然而,报道的5-ALA和PBG的亲和力非常低,并且在测

定中所需的量是显著的,即在5-ALA的三位数微摩尔范围内或甚至在 PBG的mM范围内,这使得两种化合物都不适合用于常规筛选试验或 甚至用于治疗。此外,PBG是一种化学不稳定的活性化合物,在暴露 于空气和光线后迅速分解,使得常规处理变得不切实际。因此,这些化合物不能提供开发治疗有效的负GPR17调节剂的有希望的起点。

[0015] 孟鲁司特和普仑司特最初是作为白三烯受体拮抗剂开发的,最近 发现它们也作用于GPR17受体(Ciana等人,EMBO J.2006,25, 4615-4627)。然而,随后的功能测定结果对于孟鲁司特是矛盾的 (Hennen等人,2013,同上),而用普仑司特对GPR17的药理学抑制 促进了原代小鼠(Hennen等人,2013,同上)和大鼠(Ou等人,J. Neurosci.36,2016,10560-10573)少突胶质细胞的分化。普仑司特甚 至可以显示GPR17抑制在局灶性脱髓鞘的溶血卵磷脂模型中的作用, 因为GPR17敲除和普仑司特处理的野生型小鼠显示出较早的髓鞘再生(Ou,同上)。这些结果有力地支持了GPR17抑制剂为治疗人类脱髓鞘 疾病提供潜力的假设。

[0016] 然而,孟鲁司特和普仑司特对GPR17的亲和力仅在高微摩尔范围 内(**Köse**等人,ACS Med.Chem.Lett.2014,5,326-330)。鉴于两种 化合物的高蛋白质结合及其脑渗透性差,它们不太可能达到足够高的 游离浓度以适合人类治疗的量结合GPR17受体。此外,由于它们对 CYSLT1受体具有高度亲和力,因此难以解释用这些化合物在体内获 得的结果。

[0017] US8,623,593公开了某些吲哚-2-甲酸作为GPR17激动剂及其在筛 选试验中的用途。然而,这些衍生物全部为有效的激动剂,并且不适 合在治疗髓鞘形成障碍如MS中所需的下调GPR17活性。此外,这类 GPR17激活剂由于其易于电离的羧基而不能充分通过血脑屏障,因此 没有合适的先导化合物来产生负GPR17调节剂。还参见Baqi等人,Med.Chem.Commun.,2014,5,86和**Köse**等人,2014,同上。

[0018] WO2013/167177提出某些苯基三唑和苯并二氮杂(benzodiazepine) 化合物作为GPR17拮抗剂。然而,所公开的化合物仅基于计算机筛选 结果选择,并且根本没有提供生物学数据。本申请的发明人无法证实 迄今为止该在前专利申请的作者提出的任何所谓配体的GPR17拮抗剂 调节活性。

[0019] 因此,需要鉴定GPR17的有效调节剂,优选负调节剂,其能够有 效降低GPR17活性,优选通过口服给药。

[0020] Mehra等人(Eur J Med Chem,92,2015,78-90)公开了多种具 有大肠杆菌乙酰转移酶抑制活性的化合物,包括四个苯基取代的吡咯 并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺类(表S7的化合物20[N-(3,4-二氟苯基1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],32[N-(3,5-二甲氧基苯基1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺],化合物37[N-(2,5-二氟苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺]和化合物43[N-(3,5-二氟苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺])。这四种氮杂吲哚化合物在结构上与本发明公开的化合物区别在 于Mehra中的氮杂吲哚核心未被进一步取代。此外,Mehra等人没有 提出任何这些化合物的GPR17抑制性质和/或它们的化合物用于治疗 髓鞘形成障碍的任何用途。相反,Mehra等人公开了化合物作为潜在 的抗生素。

[0021] 附图:

[0022] 图1显示在蛋白质印迹测定中作为少突胶质细胞成熟的标志物的 髓磷脂碱性蛋白(MBP)的表达。在施用于少突胶质细胞祖细胞(OPC) 后,与单独的媒介物相比,本发明的化合物,特别是化合物I-112,I- 185,I-108和I-116刺激MBP表达。

[0023] 图2显示了本发明的化合物(I-116)对由OPC表达的髓鞘的长度的 影响。在施用于OPC后,与单独添加媒介物后的OPS相比,化合物 I-116诱导更长的髓鞘形成。

[0024] 图3显示了在小鼠中腹膜内给药后本发明的化合物I-1的血浆和 脑暴露。

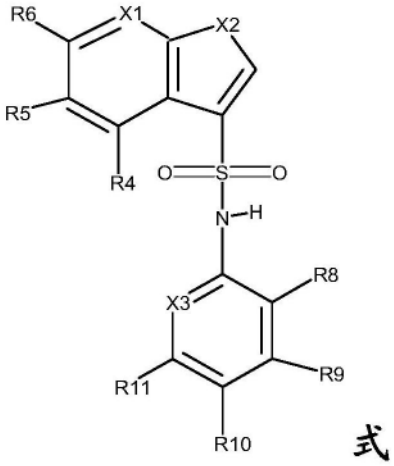
[0025] 图4显示了在用抗PLP-抗体进行免疫组织化学染色后,在小鼠脑 的两个相关区域,区域1(图4.1)和区域2(图4.2)中PLP(髓磷脂标记物) 的分布。该设置用于测量本发明的化合物在铜宗模型中的作用(结果显 示在图5中)。

[0026] 图5显示了通过免疫组织化学染色测量的本发明的化合物(I-228) 对从铜宗处理恢复期间小鼠中PLP表达的影响。在向小鼠口服施用剂 量为6mg/kg和20mg/kg的I-228后,髓磷脂相关蛋白PLP在某些小 鼠脑区中比在仅施用媒介物后显著更快地再现。

[0027] 发明描述

[0028] 本发明涉及一类化学化合物,它们是负GPR17调节剂。

[0029] 这些化合物具有式I的一般结构:

[0030] 

式

[0031] 其中

[0032] X1为N或C(R7),

[0033] X2为NH,S或O,

[0034] X3为N或C(R12),

[0035] R4选自氢,甲氧基和卤素,包括氟,且优选为氢,

[0036] R5选自氢,卤素,氰基,C_{1-6}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-6}烷 氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基 磺酰基,其中每个烷基或烷氧基可以任选地被取代一次或多次,取代 基选自卤素,C_{1-3}烷氧基,氰基,叠氮基,羟基,C_{1-3}烷基氨基和二 (C_{1-3}烷基)氨基和C_{1-3}烷基氨基羰基(其中优选的所述烷基和烷氧基基 团的任选取代基为卤素和C_{1-6}烷氧基),或者如本文所述R5和R6一 起形成环,

[0037] R6选自氢,羟基,卤素,氰基,叠氮基,硝基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}烷氧基,C_{3-7}环烷基,C_{3-6}环烯基,C_{3-7}杂环烷 基,C_{3-7}杂环烯基,苯基,C_{5-10}杂芳基,C_{8-10}杂环基,-ORx,-SRx, -SORx,SO_2Rx,-五氟硫烷基(-pentafluorosulfanyl),NRyRzz,- NRyCORx,-$NRyCO_2$Rx,-NRxCONRyRz,-NRySORx,- $NRySO_2$Rx,-CORx,-CO_2Rx,-CONRyRz,其中R6中的每个烷 基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,杂环烷基,环烯基,苯基,杂芳 基或杂环基基团可以是未取代的或被一个或更多个残基取代,所述残 基优选选自卤素,羟基,氧代,氰基,叠氮基,硝基,C_{1-6}烷基,卤 代(C_{1-6})烷基,C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}环烷基,C_{3-7}杂环烷基,苯 基,

C_{5-10}(优选C_{5-6})杂芳基,ORx,-SRx,-SORx,SO_2Rx,-五氟硫 烷基,NRyRz,-NRyCORx,-$NRyCO_2Rx$,-CORx,-CO_2Rx,- CONRyRz,

[0038] 其中Rx,Ry,Rz和Rzz独立地选自氢,C_{1-6}烷基,C_{3-7}环烷 基,C_{3-6}环烯基,C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷基,苯基,苯基(C_{1-6})烷基,C_{3-7}杂环烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷基,C_{5-6}杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基, 该基团的任意一个可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述 取代基选自如上所述的那些,并且其中Rzz优选不同于氢,

[0039] 或者Ry和Rz或Ry和Rzz与它们二者所连接的氨基原子一起可 以形成芳族或非芳族的、未取代的或取代的C_{5-6}杂环,其中任意取代 基选自如上所述的取代基,

[0040] 或R6和R5或R7与它们所连接的碳原子一起形成5或6元芳族 或非芳族环,其可以任选地含有一个或多个选自S,O和N的杂原 子,并且其中所述环可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,

[0041] 其中优选(i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代 的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊 基或者未取代的或取代的环己基,

[0042] 其中由R6和R7形成的环的每个取代基,如果存在,优选选自卤 素,羟基,氰基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{3-7}环烷基,C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基和C_{1-6}烷氧基,其中每个烷 基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,羟基,和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,C_{3-7}环烷基和C_{3-7}杂环烷基,其中苯基,吡啶基,环戊基和环己基的任意取代基优选选 自氟,氯,氰基,羟基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[0043] 或者(ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧 戊环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取 代,或

[0044] R7,如果存在,选自氢,卤素,氰基,叠氮基,硝基,氨基,C_{1-6}烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{2-6}炔基,C_{2-6}烯基,C_{1-6}烷基羰基,C_{1-6}烷氧基 羰基,C_{1-6}烷基磺酰基,C_{1-6}烷基亚磺酰基,C_{1-6}烷硫基(alkylthio), C_{1-3}烷基羰基氨基,C_{1-6}烷基氨基羰基,二(C_{1-3})烷基氨基羰基,C_{3-7}环 烷基,C_{3-7}环烷氧基,C_{3-7}杂环烷基,C_{3-6}杂环烷氧基,苯基,苯基氧 基,苯基(C_{1-2})烷基,苯基(C_{1-2})烷氧基,苯基磺酰基,苯基亚磺酰基, C_{5-6}杂芳基,C_{5-6}杂芳基氧基,C_{5-6}杂芳基(C_{1-3})烷基,C_{5-6}杂芳基(C_{1-3}) 烷氧基,C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基,C_{3-6}杂环烷 基(C_{1-2})烷基,C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷氧基,并且其中R7中的每个基 团,尤其每个烷基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,杂环烷基,苯基 或杂芳基基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代 基选自卤素,羟基,氰基,未取代的或卤化的C_{1-6}烷基和未取代的或 卤化的C_{1-6}烷氧基,

[0045] R8选自氢,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}烷 基亚磺酰基,C_{1-3}烷基磺酰基,C_{1-3}烷硫基,氰基和卤素,其中每个烷 基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基 选自卤素和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,或者如本文所述与R9一起形成环系统,

[0046] R9选自氢,卤素,氰基,叠氮基,C_{1-6}烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基和卤素,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,

[0047] 或R9和R8或R10与它们所连接的C原子一起形成5或6元 环,其其可以任选地被进

一步取代并且其可以含有一个或多个选自 N,S,O和Se的成环杂原子；

[0048] 其中由R9和R8或R10形成的环与它们所连接的环形成双环环系 统，所述双环环系统优选选自(a)2,1,3-苯并噻二唑，(b)2,1,3-苯并硒二 唑，(c)2,1,3-苯并噁二唑，(d)1,3-苯并噻唑，(e)1,3-苯并噁唑，其可以 是未取代的或可以是部分氢化和未取代的或被氧代取代，(f)1,3-苯并 二氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取 代基取代，(g)苯并噻吩，其可以是未取代的或可以是部分氢化的和未 取代的或被一个或两个选自氧代，甲基或氟的取代基取代，其中苯并 噻吩优选部分氢化成1,3-二氢-2-苯并噻吩，其优选被两个氧代取代， 形成1,1-二氧-2,3-二氢-1-苯并噻吩，其可以任选地进一步被取代，(h) 苯并呋喃，其可以是未取代的或可以是部分氢化的和未取代的或被一 个或两个选自氧代，氟和甲基的基团取代，优选被一个氧代基团取 代，其中苯并呋喃优选部分氢化成1,3-二氢-2-苯并呋喃，其优选被氧 代取代，形成3-氧代-1,3二氢苯并呋喃，其可以任选地进一步被取 代，例如，被甲基取代，和(i)2,3-二氢-1H-异吲哚，其优选被氧代取代，得到3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚，其可以任选地进一步被取代。

[0049] R10选自氢，卤素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔 基，氰基，氰基(C_{1-6})烷基，氰基(C_{1-6})烷基氧基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，C_{1-6}烷基亚磺酰基，C_{1-6}烷硫基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷基氧基，氨基， 叠氮基，五氟硫烷基，硝基，C_{1-5}烷基羰基氨基，C_{1-5}烷基氨基羰基， 二(C_{1-3})烷基氨基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基，其中每 个烷基，烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基 取代，所述取代基选自卤素，C_{1-6}烷氧基，卤代(C_{1-6})烷氧基羟基(C_{1-6}) 烷氧基，任选卤化的C_{1-6}烷硫基，任选卤化的C_{1-3}烷基羰基，任选卤 化的C_{1-3}烷基氧基羰基，任选卤化的C_{1-3}烷基磺酰基，任选卤化的C_{1-3}烷基亚磺酰基，C_{1-3}烷基羰基氨基，C_{1-3}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基 氨基羰基，羟基，氰基，硝基，氧代，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷氧基， C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷氧基，苯基，苯基氧基和C_{5-6}杂芳基，其中 任意C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷氧基，苯 基和杂芳基可以是未取代的一个或多个残基取代，所述残基选自卤素，羟基，羟基甲基，氧代，氰基，硝基，氨基，任选卤化的或羟基 化的C_{1-3}烷基，任选羟基化的或卤化的C_{1-3}烷氧基，任选卤化的C_{1-3}烷基羰基和任选卤化的C_{1-3}烷氧基羰基，并且其中氨基可以被一个或 两个基团取代，所述基团选自C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基磺酰基，C_{1-3}烷基羰 基和C_{1-3}烷氧基羰基，或者如本文所述R10和R9一起形成环系统，

[0050] R11选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，和C_{1-6}烷基亚磺酰基， C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素和卤化优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基，

[0051] R12，如果存在，选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基和卤素，其中每 个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取 代基选自卤素和卤化优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基，

[0052] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0053] 在一个实施方案中，在式I的化合物中，

[0054] X1是N或C(R7)，

[0055] X2是NH或O，

[0056] X3是N或C(R12)，

[0057] R4选自氢和氟，且优选为氢，

[0058] R5选自氢，卤素，氰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基，其中每个 烷基或烷氧基可以任选地被取代一次或多次，取代基选自卤素，C_{1-3}烷氧基，C_{2-3}炔基，C_{2-3}烯基，氰基，叠氮基，羟基和任选地C_{1-3}烷基 化的氨基(其中优选的所述烷基和烷氧基的可选取代基为卤素和C_{1-6}烷 氧基)，或者如本文所述R5和R6一起形成环，

[0059] R6选自氢，羟基，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基， C_{2-6}炔基，C_{1-6}烷氧基，C_{3-7}环烷基，C_{3-6}环烯基，C_{3-7}杂环烷基，C_{3-7}杂环烯基，苯基，C_{5-10}杂芳基，C_{8-10}杂环基，-ORx，-SRx，-SORx， SO_2Rx，-五氟硫烷基，NRyRzz，-NRyCORx，-NRyCO_2Rx，- NRxCONRyRz，--CORx，-CO_2Rx，-CONRyRz，其中R6中每个烷 基，烯基，炔基，烷氧基，环烷基，杂环烷基，环烯基，苯基，杂芳 基或杂环基基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取 代基优选选自卤素，羟基，氧代，氰基，叠氮基，硝基，C_{1-6}烷基， C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}杂环烷基，苯基，C_{5-10}(优选 C_{5-6})杂芳基，ORx，-SRx，-SORx，SO_2Rx，-五氟硫烷基，NRyRz， -NRyCORx，-NRyCO_2Rx，-CORx，-CO_2Rx，-CONRyRz，

[0060] 其中Rx，Ry，Rz和Rzz独立地选自氢，C_{1-6}烷基，C_{3-7}环烷 基，C_{3-6}环烯基，C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷基，苯基，苯基(C_{1-6})烷基，C_{3-7}杂环烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷基，C_{5-6}杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基， 该基团的任意一个可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，或者Ry和Rz或Ry和Rzz与它们二者所连接的氨基原子一起可以形成芳 族或非芳族的、未取代的或取代的C_{5-6}杂环，其中Rzz优选不同于 氢，

[0061] 或者R6和R5或R7与它们所连接的碳原子一起形成5或6元芳 族或非芳族环，其可以任选地含有一个或多个选自S，O和N的杂原 子，并且其中所述环可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，

[0062] 其中优选(i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代 的或取代的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊 基或者未取代的或取代的环己基，其中每个取代基，如果存在，选自 卤素，C_{1-3}烷基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基 (C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取 代，或者(ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1，3-二氧 戊环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取 代，或

[0063] R7选自H，卤素，氰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}烯基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，C_{1-6}烷基亚 磺酰基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}杂环烷基，苯基，C_{5-6}杂芳基，其中每个烷 基，烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和 C_{1-6}烷氧基的取代基取代，

[0064] R8选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取 代，或者如本文所述与R9一起形成环系统，

[0065] R9选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基和卤素，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取

代，

[0066] 或R9和R8或R10与它们所连接的C原子一起形成5或6元 环，其可以任选地被进一步取代并且其可以含有一个或多个选自N，S，O和Se的成环杂原子；

[0067] 其中由R9和R8或R10与它们所连接的环形成的环优选选自双环 环系统，所述双环环系统选自(a)2,1,3-苯并噻二唑，(b)2,1,3-苯并硒二 唑，(c)2,1,3-苯并噁二唑，(d)1,3-苯并噻唑，(e)1,3-苯并噁唑，其可以 是未取代的或可以是部分氢化的和未取代的或被氧代取代的，(f)1,3- 苯并二氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基 的取代基取代，(g)苯并噻吩，其可以是未取代的或可以是部分氢化的 和未取代的或被一个或两个选自氧代，甲基或氟的取代基取代，或(h) 苯并呋喃，其可以是未取代的或可以是部分氢化的和未取代的或被一 个或两个选自氧代，氟和甲基的基团取代，优选被一个氧代基团取 代，

[0068] R10选自氢，卤素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔 基，氰基，氰基(C_{1-6})烷基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基 磺酰基，C_{1-6}烷基亚磺酰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，其中每个 烷基，烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-6}烷氧基的取代基取代，或者如本文所述R10和R9一起形成环 系统，

[0069] R11选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，和C_{1-6}烷基亚磺酰基， C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0070] R12选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取 代，

[0071] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0072] 通常，在本发明的化合物中，R8和R9或R9和R10一起形成双 环环系统如2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑， 二氢(1,3)-苯并噁唑，1,3-苯并噻唑，二氢苯并噻吩，二氢苯并呋喃， 二氢异吲哚或1,3-苯并二氧杂环戊烯等时，如本文所述，这些双环基 团的所有苯基部分通常可以是取代的或未取代的，如由本文中取代基 R8，R10，R11和R12的各自定义确定的，而由R8和R9，或R9和 R10分别形成的二氢苯并噻吩，二氢苯并呋喃，二氢苯并噁唑或苯并 二氧杂环戊烯的环状部分可以如本文明确定义的那样任选地被取代。作为非限制性实例，当由R8和R9或R9和R10与它们所连接的环形 成的1,3-二氢-2-苯并呋喃被称为任选地被一个或两个选自氧代，氟和 甲基的基团取代时，这种特别的氧代、氟代或甲基取代是由R8和R9 或R9和R10形成的环的取代，视情况而定，而与R8和R9或R9和 R10连接的苯环可以独立地进一步被取代，如本文中残基R8，R10， R11和R12所定义的那样。同样地，例如，如果苯并二氧杂环戊烯基 团被定义为未取代的，则这将是指由R8和R9或R9和R10形成的 环，而它们所连接的苯环可以根据本文中R8，R10，R11和R12的定 义被取代。

[0073] 在一个优选的实施方案中，在式I的化合物中，如果R6是氢且 X1是N，则R5不同于氢；在一个优选的实施方案中，R5是碘。

[0074] 在一个实施方案中，R5，R6和R7，如果存在，不同时全部为 氢。

[0075] 在一个实施方案中，R4，R5，R6和R7，如果存在，不同时全部 为氢。

[0076] 在一个实施方案中，R5，R6，R7(如果R7存在)，R8，R9，R10 和R11不同时全部为氢。

[0077] 在本发明的一个优选实施方案中,在式I的化合物中,或者

[0078] (a)X1为CR7且X2为NH,S或O,或者

[0079] (b)X1为N且X2为NH。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,在式I的化合物中,X2为NH或 O。在这一实施方案中,X1优选为CR7。在本发明的一个实施方案 中,在式I的化合物中,X2为S。在这一实施方案中,X1优选为 CR7。

[0081] 在本发明的一个实施方案中,在式I的化合物中,X2为NH。

[0082] 在本发明的一个实施方案中,在式I的化合物中,X2为O。在这 一实施方案中,X1优选为CR7。

[0083] 在本发明的一个优选实施方案中,在式I化合物中,如果X1为 N,则X2也为N。在这一实施方案中,优选R4,R5和R6中的至少 一个不同于氢。

[0084] 在优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R8,R9,R10和 R11中的至少一个不同于氢。在另一个优选的实施方案中,R8,R9, R10和R11中的至少一个不同于氢和未取代的烷基。

[0085] 在一个方面,本发明的项目不包括化合物N--3,4-二氟苯基1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺,N-(3,5-二甲氧基苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-磺酰胺,N-(2,5-二氟苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺,和N- (3,5-二氟苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺本身,通常用作药物或 作为药物组合物中的活性成分。在一个方面,本发明包括用于预防和/ 或治疗如本文进一步定义的髓鞘形成障碍的这些化合物,特别是用于 预防和/或治疗多发性硬化和/或治疗或预防GPR17相关障碍,特别是 髓鞘形成障碍,例如多发性硬化的方法。

[0086] 在一个特定方面,本发明的化合物不包括[N-(4-甲基苯基)-1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-[4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺],N-(4-氟-2-甲基苯基1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺],[N-(2-氯-4-氟苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-(6-溴-2- 吡啶基)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-(5-氯-2-吡啶基)1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺],[N-(3-乙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],N-(2,5- 二甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-[4-(乙基磺酰基)苯 基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺],1[N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺],[N-(2-乙基-6-甲基苯基)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N- (2,4-二氟苯基)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[N-[2-(-三氟甲氧基) 苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺],[6-氨基-N-(3-溴苯基)-1H-吲 哚-3-磺酰胺],[6-氨基-N-(2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺],[6-氨基-N- (3-溴-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺],[N-(4-氯-2-甲基苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-磺酰胺]和[N-(4-丙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺自身,另一方面,本发明包括这些特定化合物用于(a)治疗和/或诊 断,(b)治疗或预防髓鞘形成障碍和/或与GPR17相关的任何其它疾病 或病症,如GPR17功能障碍,(c)作为药物组合物中的活性成分与任 选的药物载体一起,和/或(d)治疗或预防与GPR17相关的障碍的方 法,例如GPR17功能障碍,特别是髓鞘形成障碍,例

如多发性硬化。

[0087] 在进一步的实施方案中，在式I的化合物中，

[0088] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝基，未取代的或 取代的C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基，单-、二-或三氟甲基， 未取代的或取代的C_{2-3}烯基，未取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的 或取代的C_{1-3}烷基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代 的或取代的C_{1-3}烷基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基，其可以进一步被 一至三个氟取代，未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基，优选甲基磺酰 基，其可以进一步被一至三个氟取代，未取代的或取代的苄基磺酰 基，未取代的或取代的苄基亚磺酰基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷 基，优选环丙基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，优选环丙 基甲基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基氧基，优选环丙基甲 氧基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基，优选四氢呋喃基，未取代的 或取代的C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基 (C_{1-3})烷基氧基，优选四氢呋喃基甲氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧 基，优选甲氧基或乙氧基，其各自可以任选地被一个或多个卤素优选 氟取代，未取代的或取代的C_{3-6}环烷氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂 环烷氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的 (C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的(C_{3-6}) 杂环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选四氢呋喃基甲氧基，未取代的或取代的苯 基，未取代的或取代的苯基氧基，未取代的或取代的噻吩基，未取代 的或取代的吡啶基，优选未取代的吡啶基，未取代的或取代的噁唑 基，未取代的或取代的噻唑基，未取代的或取代的异噁唑基，未取代 的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，其中R6中的每个可选 取代基优选选自氟，氯，溴，未取代的或氟化的甲基，未取代的或氟 化的甲氧基，羟基和氰基，

[0089] 或者

[0090] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0091] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，羟基，C_{1-3}烷基，C_{3-7}环 烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基和 C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0092] 或者

[0093] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0094] 其中，优选地，如果R6为氢且X1为N，则R5优选不同于氢且 更优选为碘。

[0095] 在进一步的实施方案中，在式I的化合物中，

[0096] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基或三氟甲基，未取代的或取代的 C_{2-3}烯基，未取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基 羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷 基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰 基，优选甲基磺酰基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基，优选环丙基， 未取代的或取代的C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，优选环丙基甲基，未取代的 或取代的C_{3-7}杂环烷基，优选四氢呋喃基，未取代的或取代的C_{3-7}杂 环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，未取 代的或取代的C_{3-6}环烷氧基，

未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基，未 取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，未取代 的或取代的(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的(C_{3-6})杂环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选四氢呋喃基甲氧基，未取代的 或取代的苯基，未取代的或取代的苯基氧基，未取代的或取代的噻吩 基，未取代的或取代的吡啶基，优选未取代的吡啶基，未取代的或取 代的噁唑，未取代的或取代的噻唑，未取代的或取代的异噁唑，未取 代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，其中R6中的每个可 选取代基优选选自氟，氯，溴，甲基，甲氧基和氰基，

[0097] 或者

[0098] (iii)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取 代的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者 未取代的或取代的环己基，

[0099] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，C_{1-3}烷基，C_{3-7}环烷基， C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷 氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多 个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0100] 或者

[0101] (iv)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0102] 其中，优选地，如果R6为氢且X1为N，则R5优选不同于氢且 更优选为碘。

[0103] 在每次出现时，其中本发明的化合物含有R6和R7基团，其与它 们所连接的双环环系统的成环原子一起形成选自苯基，吡啶基，环戊 基和环己基的另一个环时，该环与其环化的双环部分一起形成三环部 分，所述三环部分优选选自1H-苯并[g]吲哚-3-基，1H-吡咯并[3,2-h] 喹啉-3-基，1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3基和6,7,8,9-四氢-1H-苯 并[g]吲哚-3-基。在一个实施方案中，1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基部分 的任何取代优选在8位，以至得到例如8-(氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹 啉。

[0104] 在一个优选的实施方案中，在式I的化合物中，

[0105] X1为N或C(R7)，

[0106] X2为NH，S或O，优选NH，

[0107] X3为N或C(R12)，

[0108] R4选自氢，甲氧基和卤素，且优选氢或氟，最优选氢，

[0109] R5选自氢，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基，其中每个 烷基和烷氧基可以任选地被取代基取代一次或多次，所述取代基选自 卤素，C_{1-3}烷氧基，氰基，叠氮基，C_{1-3}烷基氨基和二(C_{1-3}烷基)氨 基，优选甲氧基或卤素，或者如下所述R5和R6一起形成环，

[0110] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝基，未取代的或 取代的C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基或单-、二-或三氟甲基， 未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，乙氧基，单-、二-或三 氟甲氧基和单-、二-或三氟乙氧基，未取代的或取代的C_{2-3}烯基，未 取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基羰基，未取代 的或取代的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基亚磺酰基， 优选甲基亚磺酰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基，优选甲基磺 酰基，未取代的或取代的苄基磺酰基，未取代的或取代的苄基亚磺酰 基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基，优选环丙基，未取代的或取代的 C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，优选

环丙基甲基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环 烷基，优选四氢呋喃基和氧杂环丁烷基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环 烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的C_{3-6}环烷氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基，未取代的或取代的C_{1-5}烷氧基(C_{1-5})烷基，未取代的 或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，未取代的或取 代的(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的 (C_{3-6})杂环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选四氢呋喃基甲氧基，未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的苯基氧基，未取代的或取代的噻吩基，未 取代的或取代的吡啶基，优选未取代的吡啶基，未取代的或取代的噁 唑，未取代的或取代的噻唑，未取代的或取代的异噁唑，未取代的或 取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，其中R6中的每个可选取代 基优选选自氟，氯，溴，未取代的或氟化的甲基，未取代的或氟化的 甲氧基，羟基和氰基中的一个或多个，

[0111] 或者

[0112] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0113] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，羟基，氰基，C_{1-6}烷 基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂 环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基 或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0114] 其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0115] 或者

[0116] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0117] R7选自H，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基磺酰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基，C_{5-6}杂 芳，优选异噁唑，和C_{5-6}杂芳基(C_{1-3})烷氧基，优选吡啶基甲氧基，其 中每个烷基或烷氧基部分可以被一个或多个取代基取代，优选被卤 素，卤代(C_{1-6})烷氧基或C_{1-3}烷氧基取代，并且其中每个杂芳基可以被 一个或多个取代基取代，优选被卤素，甲基，羟基或甲氧基取代，或 者如本文所述R7和R6一起形成环，

[0118] R8选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，氰基和卤素，其中每个烷基 或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基选 自卤素，氰基和甲氧基，或者如本文所述R8与R9一起形成环系统，

[0119] R9选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，氟，氯，溴和碘，其中每个 烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和甲氧基的取 代基取代，

[0120] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二 唑，1,3-苯并噻唑，1,3-苯并噁唑，其可以是未取代的或可以是部分氢 化的并且被氧代取代以形成2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，1,3-苯并 二氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代以优选形成2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，2,3-二氢苯并噻 吩，其可以是未取代的或被一个或两个氧代基团取代以优选形成1,1- 二氧-2,3-二氢-1-苯并噻吩，1,3-二氢-2-苯并呋喃，其可以是未取代的 或被一个或两个选自氧代，氟和甲基的基团取代，优

选被至少一个氧 代基团取代以形成3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃或1-甲基-3-氧代-1,3-二 氢-2-苯并呋喃,和二氢异吲哚,其可以是未取代的或被一个或多个选 自氧代,氟和甲基的取代基取代并且其优选为3-氧代-2,3-二氢-1H-异 吲哚,

[0121] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-5}烷基,优选C_{1-3}烷基,C_{1-5}烷 氧基,优选C_{1-3}烷氧基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}杂环 烷基,氰基,氰基甲基,氰基甲氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰 基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,其中每个烷基,烯基,炔基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤 素,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,氰基,羟基,环丙基和吡啶 基,其中吡啶基可以任选地被卤素,未取代的或氟化的甲基和/或未取 代的或氟化的甲氧基取代,并且其中任意环烷基或杂环烷基可以是未 取代的或被基团取代,所述基团选自卤素,氰基,羟基(C_{1-2})烷基,C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧基羰基,或者如本文所述R10与R8一起形成环系 统,

[0122] R11选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴,碘,氰基, C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,其中每个烷基和烷氧基可以是未取代 的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

[0123] R12,如果存在,选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和 碘,其中每个烷基和烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取 代,所述取代基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

[0124] 其中在一个优选的实施方案中,如果R6为氢且X1为N,则R5 不同于氢且特别优选为碘,

[0125] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢,且更优选地R8,R9,R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基,

[0126] 并且其中在另一个优选的实施方案中,R5,R6和R7中的至少一 个,如果存在,不同于氢,

[0127] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0128] 在一个优选的实施方案中,在式I的化合物中,

[0129] X1为N或C(R7),

[0130] X2为NH或O,优选NH,

[0131] X3为N或C(R12),

[0132] R4为氢或氟,优选氢,

[0133] R5选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基羰 基,C_{1-3}烷氧基羰基,C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基,其中每个 烷基或烷氧基可以任选地被取代基取代一次或多次,所述取代基选自 卤素,C_{1-3}烷氧基,氰基,叠氮基和任选地烷基化的氨基基团,优选 甲氧基或卤素,或者如下所述R5和R6一起形成环,

[0134] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,异丙基或三氟甲基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,未取代的或取代的C_{2-3}烯基,未取代的或 取代的C_{2-3}炔基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基羰基,未取代的或取代 的C_{1-3}烷氧基羰基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基亚磺酰基,优选甲基 亚磺酰基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基,优选甲基磺酰基,未 取代的或取代的C_{3-7}环烷基,优选环丙基,未取代

的或取代的C_{3-7}环 烷基(C_{1-3})烷基,优选环丙基甲基,未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基, 优选四氢呋喃基,未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基,未取代 的或取代的C_{3-6}环烷氧基,未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基,未取 代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲氧基乙氧基,未取代的 或取代的(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选环丙基甲氧基,未取代的或取 代的(C_{3-6})杂环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选四氢呋喃基甲氧基,未取代的或 取代的苯基,未取代的或取代的苯基氧基,未取代的或取代的噻吩 基,未取代的或取代的吡啶基,优选未取代的吡啶基,未取代的或取 代的噁唑,未取代的或取代的噻唑,未取代的或取代的异噁唑,未取 代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基,优选苄基氧基,其中R6中的每个可 选取代基优选选自氟,氯,溴,甲基,甲氧基和氰基,

[0135] 或者

[0136] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基,

[0137] 其中每个取代基,如果存在,选自卤素,C_{1-3}烷基,C_{3-7}环烷基, C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷 氧基(C_{1-3})烷基,

[0138] 其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-3}烷氧基的取代基取代,

[0139] 或者

[0140] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[0141] R7选自H,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基羰 基,C_{1-3}烷氧基羰基,C_{1-3}烷基磺酰基和C_{1-3}烷基亚磺酰基,其中每个 烷基或烷氧基部分可以被一个或多个取代基取代,优选被卤素或C_{1-3}烷氧基取代,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0142] R8选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基和卤素,其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤 素,氰基和甲氧基,或者如本文所述R8与R9一起形成环系统,

[0143] R9选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和碘,其中每个 烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和甲氧基的取 代基取代,

[0144] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二 唑,1,3-苯并噻唑,1,3-苯并噁唑,其可以是未取代的或可以是部分氢 化的并且被氧代取代,1,3-苯并二氧杂环戊烯,其可以是未取代的或被 一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,2,3-二氢苯并噻吩,其可以是未取代的或被一个或两个氧代基团取代,和1,3-二氢-2-苯并呋喃,其 可以是未取代的或被一个或两个选自氧代,氟和甲基的基团取代,优 选被一个氧代基团取代,

[0145] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,C_{2-4}烯 基,C_{2-4}炔基,氰基,氰基甲基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,叠 氮基,五氟硫烷基和硝基,其中每个烷基,烯基,炔基或烷氧基可以 是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代,或 者如本文所述R10与R8一起形成环系统,

[0146] R11选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基 羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,其中每个烷基和烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,

氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧 基,

[0147] R12选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和碘,其中每个 烷基和烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代 基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

[0148] 其中如果R6为氢且X1为N,则R5优选不同于氢且特别优选为 碘,

[0149] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢,且更优选地R8,R9,R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基,

[0150] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0151] 进一步的实施方案涉及式I的化合物,

[0152] 其中

[0153] X1为N或C(R7),

[0154] X2为NH,S或O,优选NH,

[0155] X3为N或C(R12),

[0156] R4为氢或氟,优选氢,

[0157] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,优选 甲基或三氟甲基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,未取代的或氟化 的C_{1-2}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基羰基,C_{1-2}烷基亚 磺酰基,优选甲基亚磺酰基,和C_{1-2}烷基磺酰基,优选甲基磺酰基, 其中R5优选选自氢,甲基,氟,氯,溴和碘,或者如本文所述R5和 R6一起形成环,

[0158] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,异丙基或三氟甲基,未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优 选甲氧基羰基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基亚磺酰基,优选甲基亚磺酰基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基磺酰基,优选甲基磺酰基,未取代 的或取代的C_{3-6}环烷基,优选环丙基,未取代的或取代的C_{3-6}环烷基 (C_{1-3})烷基,优选环丙基甲基,未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷基,未取 代的或取代的C_{3-6}环烷氧基,未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,乙氧基,氟甲氧基和氟乙 氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲氧基乙氧 基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或取代的C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选环丙基甲氧基,未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基,优选苄基氧基,未取代的或取代的 苯基氧基,未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷基磺酰基,优选苄基磺酰 基,未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷基亚磺酰基,优选苄基亚磺酰基, 未取代的或取代的噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,并且其中 R6中的每个可选取代基优选选自氟,氯,未取代的或氟化的甲基,未 取代的或氟化的甲氧基,羟基和氰基,

[0159] 条件是如果R6为氢且X1为N,则R5优选不同于氢且优选为 碘,

[0160] 或者

[0161] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基,

[0162] 其中每个取代基,如果存在,选自卤素,羟基,甲基或甲氧基, 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素,优选氟,和甲氧基,

[0163] 或者

[0164] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[0165] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基,优选甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷基,优选单-、二-或氟甲基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选单-、二-或三氟甲氧基和单-、二-和三氟乙氧基,未取 代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,甲 基亚磺酰基,甲基磺酰基,氟化甲基亚磺酰基,氟化甲基磺酰基,取 代的或未取代的C_{5-6}杂芳基,取代的或未取代的C_{5-6}杂芳基氧基和C_{5-6}杂芳基甲氧基,其中所述杂芳基优选选自吡啶基,噁唑和异噁唑,并 且其中所述杂芳基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤 素,未取代的或氟化的甲基,未取代的或氟化的甲氧基,或者如本文 所述R7和R6一起形成环,

[0166] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧 基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,或者如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0167] R9选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,氰基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,且优选为氢,氟,氯或溴,

[0168] 或R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环 系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噁唑,其可以是未取代的或可以是部分氢化的并且被氧代取代 (得到2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑),和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任 选地被一个或两个氟取代,

[0169] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噻唑,3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其 被一个或两个氧代取代(优选被两个氧代取代,得到1,1-二氧代-2,3-二 氢-1-苯并噻吩),3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,其任选地被甲基取代, 得到1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,和1,3-苯并二氧杂环戊烯, 其任选地被一个或两个氟取代,

[0170] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,卤代(C_{1-3})烷基,优选 氟(C_{1-3})烷基,特别是三氟甲基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,卤代(C_{1-3}) 烷基氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,环丙基氰基,氰基甲基,氰基乙基, 未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,其中 R10中的每个烷基,环丙基,烷氧基,烯基或炔基,除非另有说明, 否则可以任选地进一步被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 氟,氯,氰基,羟基,C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,卤代C_{1-3}烷氧基和 未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,其中每个烷基和烷氧基也可以被 环丙基取代,其可以如上定义的任选地被取代,或者如本文所述R10 和R9一起形成环系统,

[0171] R11选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选氟化甲基如三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3}) 烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选 乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,和氰基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0172] R12,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲 基,氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,和氰基,且更优选为氢,氟,氯或 溴,

[0173] 其中，在优选的实施方案中，R8，R9，R10和R11中的至少一个 不同于氢，且更优选地R8，R9，R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基，

[0174] 并且其中在另一个优选的实施方案中，R5，R6和R7中的至少一 个，如果存在，不同于氢，并且其中在一个优选的实施方案中，如果 X1为N，则X2为NH，

[0175] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0176] 进一步的实施方案涉及式I的化合物，

[0177] 其中

[0178] X1为N或C(R7)，

[0179] X2为NH或O，优选NH，

[0180] X3为N或C(R12)，

[0181] R4为氢，

[0182] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，未取代的或氟化的C_{1-2}烷基，优选 甲基或三氟甲基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基，未取代的或氟化 的C_{1-2}烷基羰基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基羰基，C_{1-2}烷基亚 磺酰基，优选甲基亚磺酰基，和C_{1-2}烷基磺酰基，优选甲基磺酰基， 优选氢，甲基或碘，或者如本文所述R5和R6一起形成环，

[0183] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基或三氟甲基，未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优 选甲氧基羰基，(C_{1-3})烷基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基，(C_{1-3})烷基磺酰基，优选甲基磺酰基，C_{3-6}环烷基，优选环丙基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3}) 烷基，优选环丙基甲基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}环烷氧基，C_{3-6}杂环烷氧 基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧 基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的 苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，未取代的或取代的苯基氧基，未取 代的或取代的噻吩基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，并且其中R6 中的每个可选取代基优选选自氟，氯，甲基，甲氧基和氰基，

[0184] 条件是如果R6为氢且X1为N，则R5优选不同于氢且优选为 碘，

[0185] 或者

[0186] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0187] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，甲基或甲氧基，其中每 个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选自氟和甲氧基的取 代基取代，

[0188] 或者

[0189] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0190] R7选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基， 氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，氟(C_{1-3})烷氧基，优选三氟甲氧基，未取 代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，甲 基亚磺酰基和甲基磺酰基，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[0191] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基， 或者如本文所述R8和R10一起形成环系统，

[0192] R9选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优

选甲基，氰基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟 甲基，且优选为氢，氟，氯或溴，

[0193] 或R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环 系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑， 1,3-苯并噁唑，其可以是未取代的或可以是部分氢化的并且被氧代取代 (得到2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑)，和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任 选地被一个或两个氟取代，

[0194] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑， 1,3-苯并噻唑，2,3-二氢-1-苯并噻吩，其被一个或两个氧代取代(优选 被两个氧代取代，得到1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻吩)，3-氧代-1,3- 二氢-2-苯并呋喃，和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被一个或两个氟取代，

[0195] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，卤代(C_{1-3})烷基，优选 氟(C_{1-3})烷基，特别是三氟甲基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，卤代(C_{1-3}) 烷基氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，氰基甲基，未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，或者如本文所述R10和 R9一起形成环系统，

[0196] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，和氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0197] R12选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，和氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0198] 其中，在优选的实施方案中，R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢，且更优选地R8,R9,R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基，

[0199] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0200] 在一个优选的实施方案中，在如本文所述的式I的化合物中，如 果X2为O，则X1为C(R7)。

[0201] 进一步的实施方案涉及式I的化合物，

[0202] 其中

[0203] X1为N或C(R7)，

[0204] X2为NH,S或O，条件是如果X1为N，则X2优选也为N，

[0205] X3为N或C(R12)，

[0206] R4为氢或氟，优选氢，

[0207] R5选自氢，甲基，氟，氯和溴，

[0208] 或者如本文所述R5和R6一起形成环，

[0209] R6选自氢，卤素，氰基，硝基，叠氮基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基亚 磺酰基，优选甲基亚磺酰基，C_{1-3}烷基磺酰基，优选甲基磺酰基，环 丙基，环丙基甲基，环丙基氧基，C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基或乙氧 基，苯基，苯基氧基，苄基，苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，苄基 亚磺酰基，苄基磺酰基，四氢呋喃基和5-6元杂芳基，优选选自噻吩 基，吡啶基，噁唑和异噁唑，并且其中每个烷基，烷氧基，环丙基， 四氢呋喃基，苯基或杂芳基基团可以任选地被取代基取

代一次或多 次,所述取代基选自氟,氯,羟基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,未 取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基和氰基,

[0210] 或者

[0211] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基,

[0212] 其中每个取代基,如果存在,选自卤素,羟基,甲基或甲氧基, 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素,优选氟,和甲氧基,

[0213] 或者

[0214] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[0215] R7选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,氟(C_{1-3})烷 基,优选单-、二-和三氟甲基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选单-、二-和三氟 甲氧基或单-、二-和三氟乙氧基,未取代的或氟化的甲基亚磺酰基, 未取代的或氟化的甲基磺酰基,C_{5-6}杂芳基,C_{5-6}杂芳基氧基,C_{5-6}杂 芳基甲基和C_{5-6}杂芳基甲氧基,其中所述杂芳基(在R7的每次出现中) 优选选自吡啶基,噁唑和异噁唑,并且其中所述杂芳基是未取代的或 被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,氰基,未取代的或 氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,或者如本文所述R7和R6一 起形成环,

[0216] R8选自氢,氟,氯,溴,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷 氧基,优选氟甲氧基,和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,优选氟甲基, 或者如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0217] R9选自氢,氟,氯,甲氧基,氟甲氧基,甲基和氟甲基,

[0218] 或R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环 系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噁唑,其可以是未取代的或可以是部分氢化的并且被氧代取代 (得到2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑),和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任 选地被一个或两个氟取代,

[0219] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噻唑,3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其 被一个或两个氧代取代(优选被两个氧代取代,得到1,1-二氧代-2,3-二 氢-1-苯并噻吩),3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,其任选地被甲基取代, 得到1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,和1,3-苯并二氧杂环戊烯, 其任选地被一个或两个氟取代,

[0220] R10选自氢,卤素,氰基,叠氮基,五氟硫烷基,硝基,C_{1-3}烷 基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰 基,C_{3-6}环烷基,优选环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选环烷基氧基, C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}杂环烷基氧基,其中每个环烷基任选地被一个或多 个取代基取代,所述取代基选自氟,氰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷 氧基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,并且其中R10中的每个烷 基,烷氧基,烯基或炔基可以任选地进一步被一个或多个取代基取 代,所述取代基选自环丙基,卤素,优选氟,氰基,羟基,C_{1-3}烷氧 基,卤代(C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷 基羰基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,或者如本文所述R10和 R9一起形成环系统,

[0221] R11选自氢,氟,氯,溴,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷基, 优选氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选氟甲 氧基,和氰基,

[0222] R12,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基 和氟甲氧基,其中优选地,R12为氢或氟,

[0223] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶;

[0224] 其中,在优选的实施方案中,R8,R10和R11中的至少一个,更 优选两个不同于氢,且更优选地R8,R10和R11中的至少一个也不同 于未取代的烷基,

[0225] 并且其中在另一个优选的实施方案中,R5,R6和R7中的至少一 个,如果存在,不同于氢。

[0226] 进一步的实施方案涉及式I的化合物,

[0227] 其中

[0228] X1为N或C(R7),

[0229] X2为NH,S或O,优选NH或O,

[0230] X3为N或C(R12),

[0231] R4为氢,

[0232] R5选自氢,氟,氯和溴,

[0233] R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,氨基,硝基,甲基,乙 基,正丙基,异丙基,三氟甲基,乙烯基,乙炔基,炔丙基,甲基亚 磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基氧基,环丙基甲基,甲氧基, 乙氧基,丙氧基,甲氧基乙氧基,乙氧基甲氧基,环丙基甲氧基,氧 杂环丁烷基,氧杂环丁烷基甲氧基,四氢呋喃基,四氢呋喃基甲氧 基,苯基,苄基氧基,苯基氧基,苄基亚磺酰基,噻吩基,吡啶基, 噁唑,噻唑和异噁唑,其中每个苯基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑 和异噁唑可以任选地被优选选自卤素,甲氧基和甲基的取代基取代一 次或多次,并且其中每个烷基,烯基,炔基和烷氧基基团可以被卤 素,优选氟,甲氧基,氟甲氧基和羟基取代一次或多次,

[0234] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自苯基,吡啶基,环己基和环戊基,其各自可以是未取代的或进一步 被一个或多个残基取代,所述残基选自卤素,羟基,未取代的或氟化 的甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

[0235] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰 基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基,氟甲基和氟乙基,或者如 本文所述R7和R6一起形成环,

[0236] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,氟甲氧基,氰基,甲基和 氟甲基,或者如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0237] R9选自氢,氟和氯,且优选为氢,

[0238] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被两个氟取代,

[0239] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其被 一个或两个氧代取代(优选被两个氧代取代,得到1,1-二氧代-2,3-二氢- 1-苯并噻吩),和任选地甲基化的3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,

[0240] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,正丙基,异丙基, 乙烯基,正丙烯基,异丙烯基,乙炔基,炔丙基,氟(C_{1-3})烷基,优选 三氟甲基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,氟(C_{1-3})烷氧基C_{1-3}烷氧基(C_{1-3}) 烷基,C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})炔基,C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷基羰基(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷基 羰基(C_{1-3})烷基氧基,氰基,乙酰基,叠氮基,硝基,五氟硫烷基,环 丙基,环丙基氧基,环丙基甲氧基,和C_{1-3}烷氧基羰基,包括甲氧基 羰基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基和烷氧基基团可以是未取 代的或被一个或多个残基取代,所述残基选自卤素,优选氟,氰基和/ 或羟基,并且其中所述环丙基任选地被一个或多个残基取代,所述残 基选自氰基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基, 或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,

[0241] R11选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲 氧基,

[0242] R12,如果存在,选自氢,氟,氯和溴,且优选为氢或氟,

[0243] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一 个,更优选至少一个或至少两个,最优选R8,R10和R11全部不同于 氢,且R8,R10和R11中的至少一个,优选至少两个,优选也不同于 未取代的烷基,

[0244] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0245] 进一步的实施方案涉及式I的化合物,

[0246] 其中

[0247] X1为N或C(R7),

[0248] X2为NH,S或O,优选NH或O,

[0249] X3为N或C(R12),

[0250] R4为氢,

[0251] R5选自氢,氟,氯和溴,

[0252] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,硝基,甲基,乙基,异丙基,三氟 甲基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,甲氧基,苯基,苄基氧 基,苯基亚磺酰基,苄基亚磺酰基,噻吩-2-基和噻吩-3-基,其中R6 中的每个烷基和烷氧基基团可以被氟,甲氧基,氰基和羟基取代一次 或多次,

[0253] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自苯基,吡啶基,环己基和环戊基,其各自可以任选地被基团取代一 次或多次,所述基团选自甲基,氟化甲基,甲氧基,氟化甲氧基和 氟,

[0254] R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,乙基,甲基磺酰基,甲基 亚磺酰基,甲氧基,乙氧基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二-和三氟 乙氧基,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟乙基,或者如本文所述 R7和R6一起形成环,

[0255] R8选自氢,氟,氯,溴,甲氧基,氰基,和单-、二-和三氟甲 基,或者如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0256] R9为氢或氟,优选氢,

[0257] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,1,3-苯并二氧 杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[0258] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自3-氧

代-2,3-二氢-1H-异吲哚,3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃 和1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,

[0259] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,丙基,乙烯基,丙 烯基,乙炔基,炔丙基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,氰基,氰基甲 基,氰基乙基,氰基甲氧基,氟(C_{1-3})烷基,包括三氟甲基,氟化的和/ 或羟基化的C_{1-3}烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,未取代的或氟化的和/或 羟基化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,优选甲氧基丙基,乙氧基乙基和氟甲 氧基甲基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基, 优选氟甲氧基乙氧基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-2}烷氧基 (C_{2-3})烯基,优选甲氧基丙烯基和乙氧基乙烯基,C_{1-2}烷氧基环丙基,C_{1-2}烷氧基羰基环丙基,环丙基(C_{1-2})烷氧基,乙酰基,叠氮基和五氟 硫烷基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,并且其中在优 选的实施方案中,R8和R10不均为氢,

[0260] R11选自氢,氟,氟甲基,氯,甲氧基和氟甲氧基,

[0261] R12,如果存在,选自氢和氟,

[0262] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶,

[0263] 其中在一个优选的实施方案中,如果R9不和R8形成环,则R10 不同于氢。

[0264] 一个实施方案涉及式I的化合物,

[0265] 其中

[0266] X1为N或C(R7),

[0267] X2为NH,S或O,优选NH或O,优选NH,

[0268] R4为氢,

[0269] R5选自氢,氟,氯和溴,

[0270] R6选自氟,溴,氯,硝基,叠氮基,氰基,甲基,氟甲基,乙 基,氟乙基,异丙基,环丙基,环丙基甲基,环丙基甲氧基,甲氧 基,乙氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,苄 基氧基,噻吩基,且优选为氯,

[0271] R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氰基,氟甲氧基,氟乙氧基, 和单-、二-和三氟甲基,

[0272] X3为N或C(R12),

[0273] R8选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0274] R9为氢或氟,优选氢,

[0275] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧 基,叠氮基,甲基,乙基,丙基,乙烯基,丙烯基,乙炔基,炔丙 基,单-、二-和三氟甲基,环丙基甲氧基,环丙基乙氧基,甲氧基环 丙基,乙氧基环丙基,甲氧基羰基环丙基,乙氧基羰基环丙基,单-、 二-和三氟甲氧基,单-、二-和三氟乙氧基,乙氧基甲基,甲氧基乙 基,乙氧基乙基,甲氧基丙基,氟乙氧基甲基,氟甲氧基乙基,氟乙 氧基乙基,氟甲氧基丙基,乙氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基丙 氧基,氟乙氧基甲氧基,氟甲氧基乙氧基,氟甲氧基丙氧基,甲氧基 乙烯基,甲氧基丙烯基,氟甲氧基乙烯基,氟甲氧基乙烯基,乙炔 基,炔丙基和五氟硫烷基,

[0276] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[0277] R12,如果存在,为氢或氟,优选氢,

[0278] 其中,在优选的实施方案中,R8和R11中的至少一个不同于 氢,

[0279] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0280] 一个优选的实施方案涉及式I的化合物,

[0281] 其中

[0282] X1为N或C(R7)，

[0283] X2为NH,S或O,优选NH，

[0284] R4和R5均为氢，

[0285] R6为甲氧基,氯或溴,优选氯，

[0286] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基，

[0287] X3为N或C(R12)，

[0288] R9和R8与R8和R9所连接的苯基环一起形成2,1,3-苯并噻二 唑,1,3-苯并二氧杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[0289] R10为氢或氟，

[0290] R11选自氢,氟,氰基和甲氧基,且优选为氢，

[0291] R12,如果存在,为氢或氟,优选氢，

[0292] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0293] 一个优选的实施方案涉及式I的化合物，

[0294] 其中

[0295] X1为N或C(R7)，

[0296] X2为NH,S或O，

[0297] R4和R5均为氢，

[0298] R6选自氟,氯,溴,氰基,叠氮基,甲基,乙基,异丙基,氟甲 基,环丙基,甲氧基,氟甲氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,噻吩- 2-基,噻吩-3-基和苄基氧基,且优选为氯或溴，

[0299] R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氰基,单-、二-和三氟甲基， 甲基亚磺酰基,甲基磺酰基和氟(C_{1-2})烷氧基，

[0300] X3为N或C(R12)，

[0301] R8选自氟和甲氧基，

[0302] R9为氢，

[0303] R10选自氟,氯,溴,叠氮基,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰 基甲氧基,环丙基(C_{1-2})烷基,环丙基(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基环丙 基,C_{1-2}烷氧基羰基环丙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,优选甲 基,乙基和氟甲基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,二 氟甲氧基,二氟乙氧基和三氟乙氧基,未取代的或氟化的C_{2-3}烯基， 未取代的或氟化的C_{2-3}炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷 基,优选甲氧基丙基,乙氧基乙基和氟甲氧基甲基,未取代的或氟化 的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲氧基乙氧基和氟甲氧基乙氧基,未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,优选甲氧基丙烯基,乙氧基乙 烯基和氟甲氧基丙烯基,和五氟硫烷基，

[0304] R11选自氢,氟和甲氧基，

[0305] R12,如果存在,为氢，

[0306] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0307] 进一步的实施方案涉及式I的化合物，

[0308] 其中

[0309] X1为N或C(R7)，

[0310] X2为NH或O，

[0311] X3为N或C(R12)，

[0312] R4和R5均为氢，

[0313] R6选自氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，甲基，乙基，异丙基， 三氟甲基，甲基亚磺酰基，甲基磺酰基，环丙基，环丙基甲基，甲氧 基，乙氧基，甲氧基乙氧基，环丙基甲氧基，苯基，苄基氧基，苯基 氧基，噻吩基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，

[0314] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环，所述环选 自苯基，吡啶基和环戊基，

[0315] R7选自氢，氟，氯，溴，碘，甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧 基，甲基，二氟甲基和三氟甲基，或者如本文所述R7和R6一起形成 环，

[0316] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，甲氧基，甲基和三氟甲基，或者如 本文所述R8和R10一起形成环系统，

[0317] R9选自氢，氟和氯，且优选为氢，

[0318] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被两个氟取代，

[0319] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，乙炔基，炔丙基，氟(C_{1-2}) 烷基，优选三氟甲基，甲氧基，氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，氰基甲基，乙 酰基，叠氮基，五氟硫烷基和甲氧基羰基，或者如本文所述R10和 R9一起形成环系统，

[0320] R11选自氢，氟，氯，溴和甲氧基，

[0321] R12选自氢，氟，氯或溴，

[0322] 其中，在优选的实施方案中，R8，R9，R10和R11中的至少一个 不同于氢和未取代的烷基，

[0323] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0324] 进一步的实施方案涉及式I的化合物，

[0325] 其中

[0326] X1为N或C(R7)，

[0327] X2为NH或O，

[0328] X3为N或C(R12)，

[0329] R4和R5均为氢，

[0330] R6选自氟，氯，溴，叠氮基，甲基，异丙基，三氟甲基，甲基磺 酰基，环丙基，甲氧基，苯基，苄基氧基，噻吩-2-基和噻吩-3-基，

[0331] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环，所述环选 自苯基，吡啶基和环戊基，

[0332] R7选自氢，氟，氯和甲氧基，或者如本文所述R7和R6一起形 成环，

[0333] R8选自氢，氟，氯，溴，甲氧基和三氟甲基，或者如本文所述 R8和R10一起形成环系统，

[0334] R9为氢或氟，优选氢，

[0335] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,

1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,1,3-苯并二氧 杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[0336] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,乙炔基,炔丙基,甲氧基,氰 基,氰基甲基,三氟甲基,氟(C_{1-2})烷氧基,乙酰基,叠氮基和五氟硫 烷基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,并且其中,在优 选的实施方案中,R8和R10不均为氢,

[0337] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0338] R12选自氢和氟,

[0339] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0340] 一个实施方案涉及式I的化合物,

[0341] 其中

[0342] X1为N或C(R7),

[0343] X2为NH或O,优选NH,

[0344] R4和R5均为氢,

[0345] R6为溴或氯,优选氯,

[0346] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[0347] X3为N或C(R12),

[0348] R8选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0349] R9为氢或氟,优选氢,

[0350] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,三氟甲基,二氟乙氧 基,三氟乙氧基和五氟硫烷基,

[0351] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0352] R12为氢或氟,优选氢,

[0353] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢,

[0354] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0355] 一个优选的实施方案涉及式I的化合物,

[0356] 其中

[0357] X1为N或C(R7),

[0358] X2为NH或O,优选NH,

[0359] R4和R5均为氢,

[0360] R6为氯或溴,优选氯,

[0361] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[0362] X3为N或C(R12),

[0363] R9和R8与R8和R9所连接的苯基环一起形成2,1,3-苯并噻二唑 或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[0364] R10为氢或氟,

[0365] R11选自氢、氟和甲氧基,

[0366] R12为氢或氟,优选氢,

[0367] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0368] 一个优选的实施方案涉及式I的化合物,

[0369] 其中

[0370] X1为N或C(R7)，

[0371] X2为NH，

[0372] R4和R5均为氢，

[0373] R6为氯或溴，优选氯，

[0374] R7为氢，甲氧基，氟或三氟甲基，

[0375] X3为N或C(R12)，

[0376] R8选自氟和甲氧基，

[0377] R9为氢，

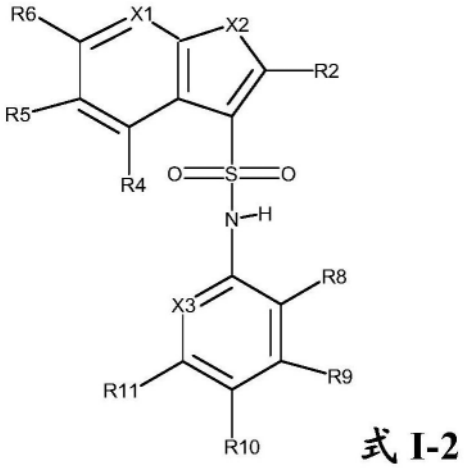
[0378] R10选自氟，氯，溴，氰基，氰基甲基，三氟甲基，二氟乙氧 基，三氟乙氧基和五氟硫烷基，

[0379] R11选自氢，氟和甲氧基，

[0380] R12为氢，

[0381] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0382] 本发明的一个实施方案涉及通式I-2的化合物，

[0383] 

式 I-2

[0384] 其中

[0385] R2选自氢，氟，氯，溴，碘和甲氧基，优选选自氢和氟，并且其 中R4，R5，R6，R7，如果存在，R8，R9，R10，R11，X1，X2和 X3如本文中对式I的化合物所述。

[0386] 一个实施方案涉及式I-2的化合物，

[0387] 其中

[0388] X1为N或C(R7)，

[0389] X2为NH，S或O，优选NH或O，更优选NH，

[0390] R2为氢或氟，

[0391] R4为氢或氟，

[0392] R5选自氢和卤素，

[0393] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝基，未取代的或 氟化的C_{1-3}烷基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基，甲基亚磺酰基，甲 基磺酰基，环丙基，环丙基甲基，环丙基甲氧基，苄基氧基，苄基亚 磺酰基，噻吩基和吡啶基，且优选为氯或溴，

[0394] R7选自氢，氟，氯，溴，氰基，甲基，甲氧基，氟甲基，氟甲氧 基，甲基亚磺酰基和甲

基磺酰基，

[0395] X3为N或C(R12)，

[0396] R8选自氢，氟，氯，氰基，甲氧基和氟甲氧基，

[0397] R9为氢或氟，优选氢，

[0398] R10选自氟，氯，溴，碘，叠氮基，氰基，氧杂环丁烷基，氰基 (C_{1-2})烷基，氰基(C_{1-2})烷氧基，环丙基(C_{1-2})烷基，环丁基(C_{1-2})烷基， 环丙基(C_{1-2})烷氧基，任选氟化的C_{1-2}烷氧基环丙基，任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基和氟甲基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，二氟甲氧基， 二氟乙氧基和三氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{2-3}烯基，未取代的或 氟化的C_{2-3}炔基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，优选甲氧 基丙基，乙氧基乙基和氟甲氧基甲基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基和氟甲氧基乙氧基，未取代的或氟化 的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基，优选甲氧基丙烯基，乙氧基乙烯基和氟甲氧 基丙烯基，和五氟硫烷基，

[0399] R11选自氢，氟，氯，甲氧基，氟甲氧基和氟甲基，

[0400] R12，如果存在，为氢或氟，优选氢，

[0401] 其中，在优选的实施方案中，R8和R11中的至少一个不同于 氢，

[0402] 其中，在另一个优选的实施方案中，R6不为氢，

[0403] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0404] 一个优选的实施方案涉及式I-2的化合物，

[0405] 其中

[0406] X1为N或C(R7)，

[0407] X2为NH，S或O，优选NH，

[0408] R2为氢，

[0409] R4选自氢和氟，

[0410] R5选自氢，氟，氯和溴，

[0411] R6选自卤素，叠氮基，氰基，苄基氧基，噻吩基，优选噻吩-2- 基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，优选异丙基和氟甲基，环丙基，环 丙基甲基，环丙基甲氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧 基，氟甲氧基和氟乙氧基，甲基亚磺酰基和甲基磺酰基，其中R6优 选为氯或溴，

[0412] R7选自氢，氟，溴，氯，氰基，甲基，氟甲基，甲氧基，氟甲氧 基，氟乙氧基，甲基亚磺酰基和甲基磺酰基，

[0413] X3为N或C(R12)，

[0414] R8选自氢，氟，甲氧基和氟甲氧基，且优选为氟或甲氧基，

[0415] R9选自氢，氟和甲氧基，且优选为氢，

[0416] R10选自氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝基，五氟硫烷基， C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，环丙基，环丙基甲氧基 和环丙基乙氧基，其中R10中的每个烷基，烯基和烷氧基基团可以被 一个或多个残基取代，所述残基选自氟，氯，氰基，C_{1-3}烷基氧基和 氟(C_{1-3})烷基氧基，并且其中每个环烷基可以是未取代的或被残基取 代，所述残基选自氟，甲基，C_{1-2}烷氧基，C_{1-2}烷氧基羰基和氰基，

[0417] R11选自氢，氟，甲基，氟甲基，甲氧基和氟甲氧基，

[0418] R12,如果存在,为氢或氟,优选氢,

[0419] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶,

[0420] 其中在一个优选的实施方案中,如果X1为N,则X2也为N,和

[0421] 其中在另一个优选的实施方案中,R8和R11中的至少一个不同 于氢。

[0422] 一个优选的实施方案涉及式I-2的化合物,

[0423] 其中

[0424] X1为N或C(R7),

[0425] X2为NH,

[0426] R2,R4和R5全部为氢,

[0427] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,异丙基,环丙基,甲氧基,氟甲 基,氟甲氧基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基和苄基氧基,且优选为氯 或溴,

[0428] R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,乙基,氟甲基,氟乙基, 甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

[0429] X3为N或C(R12),

[0430] R8选自氟和甲氧基,

[0431] R9为氢,

[0432] R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,氰基甲基,氰基乙 基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,甲基,乙基,丙基,环丙基,环丙基 甲基,环丙基乙基,甲氧基甲基,甲氧基乙基,甲氧基丙基,乙氧基 甲基,乙氧基乙基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,环丙基甲氧基,环丙 基乙氧基,甲氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,乙氧基甲 氧基,乙氧基乙氧基,丙氧基甲氧基,乙烯基,丙烯基,甲氧基乙烯 基,甲氧基丙烯基,乙炔基,丙炔基,甲氧基羰基乙基,乙氧基羰基 乙基,甲氧基羰基乙烯基,乙氧基羰基乙烯基和五氟硫烷基,其中 R10中的每个烷基或烷氧基基团可以被氟化和/或羟基化,优选氟化一 次或多次,并且其中每个环丙基基团可以被取代基取代,所述取代基 选自氟,C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧基羰基,

[0433] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[0434] R12,如果存在,为氢或氟,

[0435] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0436] 一个实施方案涉及式I或I-2的化合物,其中

[0437] X1为N或C(R7),

[0438] X2为NH,S或O,且优选为NH,

[0439] X3为N或CR12,

[0440] R2,如果存在,R4,R5和R9全部为氢,

[0441] R6选自卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基,优选 C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基, 优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基, 其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟化的 C_{1-3}烷氧基,

[0442] R7选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基, 优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷 基,优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧 基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟 化的

C_{1-3}烷氧基，

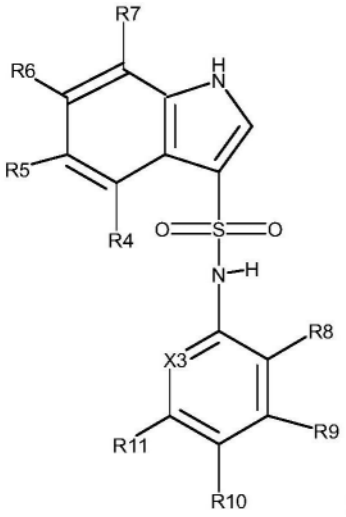
[0443] R8选自氟，甲氧基和氟甲氧基，优选选自氟和甲氧基，

[0444] R10选自卤素，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{3-6}环烷基，优选C_{3-4}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，优选C_{3-4}环烷基氧基， C_{3-6}杂环烷基，优选C_{3-4}杂环烷基，和C_{3-6}杂环烷基氧基，优选C_{3-4}杂环烷基氧基，其各自可以任选地被残基取代，所述残基选自氟，氰 基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基，

[0445] R11选自氢，氟，甲氧基和氟甲氧基，优选选自氟和甲氧基，

[0446] 并且R12，如果存在，选自氢，氟，氟甲基，甲氧基和氟甲氧 基。

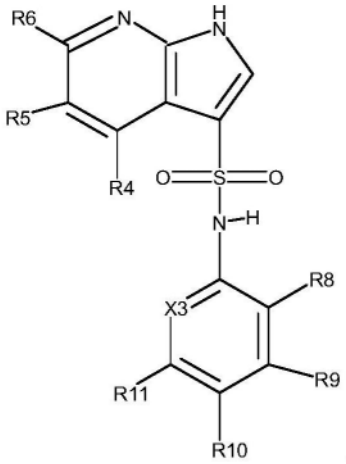
[0447] 本发明的一个实施方案涉及式I的化合物，其中X1为CR7且X2 为NH，因此具有式II的结构

[0448] 

式 II

[0449] 其中R4，R5，R6，R7，R8，R9，R10，R11，R12，如果存 在，和X3如本文中对式I所述，及其药学上可接受的盐，溶剂合物， 同位素和共晶。

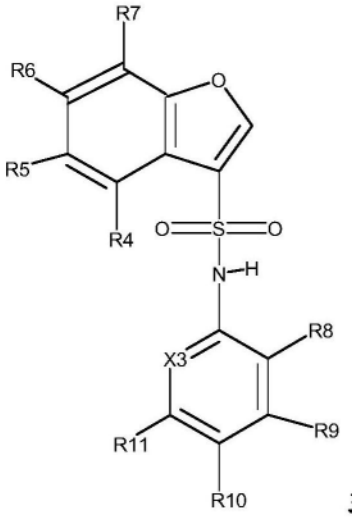
[0450] 另一个实施方案涉及式I的化合物，其中X1为N且X2为NH， 因此具有式III的结构

[0451] 

式 III

[0452] 其中R4，R5，R6，R8，R9，R10，R11，R12，如果存在，和 X3如本文中对式I所述，及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素 和共晶。

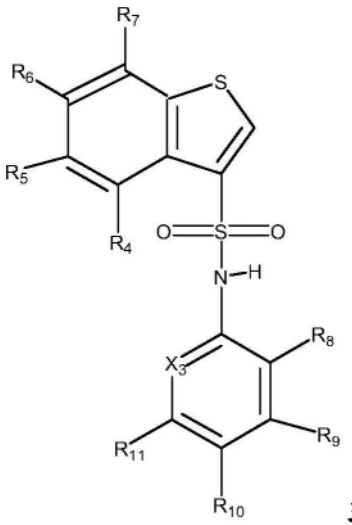
[0453] 另一个实施方案涉及式I的化合物，其中X2为O且X1为 C(R7)，因此具有式IV的结构

[0454] 

式 IV

[0455] 其中R4,R5,R6,R7,R8,R9,R10,R11,R12,如果存 在,和X3如本文中对式I所述,及其药学上可接受的盐,溶剂合物, 同位素和共晶。

[0456] 另一个实施方案涉及式I的化合物,其中X2为S且X1为 C(R7),因此具有式V的结构

[0457] 

式 V

[0458] 其中R4,R5,R6,R7,R8,R9,R10,R11,R12,如果存 在,和X3如本文中对式I所述,及其药学上可接受的盐,溶剂合物, 同位素和共晶。

[0459] 应当理解,随后在式II,III,IV和V的化合物的取代基的任何 定义中,对R7的潜在参考仅适用于式II,IV和V的化合物,而其它 取代也适用于式III化合物。

[0460] 在式I,II,III,IV和V化合物的一个实施方案中,X3为 C(R12)。

[0461] 在式I,II,III,IV和V的化合物的一个实施方案中,X3为N。

[0462] 在一个实施方案中,在具有式III的化合物中,R4,R5和R6中 的至少一个不同于氢,特别是R5和R6中的至少一个不同于氢。

[0463] 在一个实施方案中,在式III的化合物中,如果R6为氢,则R5 为卤素;在一个具体实施方案中,R5为碘。

[0464] 在一个实施方案中,在式I,II,IV和/或V的化合物中,R5, R6和R7中的至少一个不同于氢。

[0465] 在一个实施方案中,在式I,II,III,IV和/或V的化合物中,如 果R6为氢,则R7与不

同于氢,且优选选自氟,氯,溴,氰基,甲氧 基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基,未 取代的或氟化的甲基磺酰基和未取代的或氟化的甲基亚磺酰基,且优 选选自氟,氯,溴,甲基,甲氧基,氟甲基,氟甲氧基,氟乙氧基, 甲基磺酰基和甲基亚磺酰基。

[0466] 在一个优选的实施方案中,在式I,II,III,IV和V的化合物 中,如果R10为氢,则R8和R11均不同于氢。

[0467] 进一步的实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,

[0468] 其中

[0469] X3为N或C(R12),

[0470] R4为氢,

[0471] R5选自氢,氟,氯和溴,

[0472] R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,硝基,甲基,乙基,正 丙基,异丙基,三氟甲基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环 丙基甲基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,乙氧基 甲氧基,环丙基甲氧基,苯基,苄基氧基,苯基氧基,苄基亚磺酰 基,苄基磺酰基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,其中R6 中的每个烷基和烷氧基基团可以被一个或多个残基取代,所述残基选 自氟,氰基和羟基,并且其中每个苯基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻 唑和异噁唑可以任选地被取代一次或多次,优选被选自卤素,甲氧 基,氟甲氧基,甲基和氟甲基的取代基取代,或者在式II,IV或V的 化合物中,特别是在式II的化合物中,R6可以和R7与R6和R7所 连接的碳原子一起形成环,所述环选自苯基,吡啶基,环己基和环戊基,其各自可以是未取代的或被基团取代一次或多次,所述基团选自 甲基,氟化甲基,甲氧基,氟化甲氧基,羟基,氯和氟,

[0473] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,甲氧基,乙氧基,甲基亚磺 酰基,甲基磺酰基,甲基,乙基,氟甲基,氟乙基和氟(C_{1-2})烷氧基, 或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0474] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,氟甲基和氟甲氧基,或者 如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0475] R9选自氢,甲基,甲氧基,氟和氯,且优选为氢,

[0476] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被两个氟取代,

[0477] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并 噻吩,3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃,其可以任选地在1个位置甲基 化,

[0478] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,未取代的或氟化的C_{1-3}烯基,包 括乙烯基和丙烯基,未取代的或氟化的C_{1-3}炔基,包括乙炔基和炔丙 基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷基,包括甲基,乙基,异 丙基和三氟甲基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基,包括 甲氧基和氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲基,氰基甲氧基,环丙基,环 丙基甲氧基,环丙基乙氧基,乙酰基,叠氮基,硝基,五氟硫烷基, 未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,优选甲氧基丙 基和乙氧基乙基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷 氧基,优选甲氧基乙氧基和氟甲氧基乙氧基,未取代的或氟化的和/或 羟基化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基,优选甲氧基丙烯基和乙氧基乙烯基, 未取代的或氟化的和/或羟基

化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})炔基,未取代的或氟 化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烷基,优选乙氧基羰基乙基, 和未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基羰基(C_{1-3})烯基,优选乙 氧基羰基乙烯基,其中R10中的每个环丙基基团可以是未取代的或进 一步被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,氰基,任选 氟化的C_{1-2}烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,或者如本文所述 R10和R9一起形成环系统,

[0479] R11选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的甲基和未取代的或 氟化的甲氧基,

[0480] R12,如果存在,选自氢,氟,氯或溴,且优选为氢或氟;

[0481] 其中,在优选的实施方案中,R8,R10和R11中的至少一个,优 选两个,不同于氢和未取代的烷基,

[0482] 并且其中在一个实施方案中,R10中的残基优选为未取代的或氟 化的,

[0483] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0484] 一个实施方案涉及式II,III,IV和V的化合物,其中

[0485] X3为N或C(R12),

[0486] R4为氢,

[0487] R5选自氢,氟,氯和溴,

[0488] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,氰基,甲基,乙基,正丙基,异丙 基,三氟甲基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,甲氧基,苯 基,苄基氧基,噻吩-2-基和噻吩-3-基,其中R6中的每个烷基和烷氧 基基团可以是未取代的或被一个或多个残基取代,所述残基选自氟, 环丙基和甲氧基,优选氟,

[0489] R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,乙基,甲基亚磺酰基,甲 基磺酰基,氟甲基,氟乙基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基和氟丙氧 基,

[0490] R8选自氢,氟,氯,溴,甲氧基,氟甲基和氟甲氧基,或者如本 文所述R8和R10一起形成环系统,

[0491] R9为氢或氟,优选氢,

[0492] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑,1,3-苯并二氧杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环 戊烯,

[0493] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并 噻吩,3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃和1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋 喃,

[0494] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,丙基,乙烯基,丙 烯基,乙炔基,炔丙基,氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,甲氧基,乙氧 基,氟(C_{1-3})烷氧基,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,乙酰 基,叠氮基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟 化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基环丙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基环丙基和五氟硫烷 基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,并且其中,在优选 的实施方案中,R8和R10不均为氢,

[0495] R11选自氢,氟,氯,氟化甲基和未取代的或氟化的甲氧基,

[0496] R12,如果存在,选自氢和氟,

[0497] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0498] 进一步的实施方案涉及式II,III或IV的化合物,

[0499] 其中

[0500] X3为N或C(R12),

[0501] R4和R5均为氢,

[0502] R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,甲基,乙基,异丙基, 三氟甲基,乙酰基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基甲 基,甲氧基,乙氧基,甲氧基乙氧基,环丙基甲氧基,苯基,苄基氧 基,苯基氧基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,

[0503] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自苯基,吡啶基和环戊基,

[0504] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,乙氧基,甲基,三氟甲基 和氟(C_{1-2})烷氧基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0505] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,甲基和三氟甲基,或者如 本文所述R8和R10一起形成环系统,

[0506] R9选自氢,氟和氯,且优选为氢,

[0507] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被两个氟取代,

[0508] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,乙炔基,炔丙基,三氟甲基,甲 氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲基,乙酰基,叠氮基,五氟硫烷 基和甲氧基羰基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,

[0509] R11选自氢,氟,氯,溴和甲氧基,

[0510] R12选自氢,氟,氯或溴,

[0511] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢和未取代的烷基,

[0512] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0513] 一个实施方案涉及式II,III和IV的化合物,其中

[0514] X3为N或C(R12),

[0515] R4和R5均为氢,

[0516] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,甲基,异丙基,三氟甲基,甲基磺 酰基,环丙基,甲氧基,苯基,苄基氧基,噻吩-2-基和噻吩-3-基,

[0517] R7选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0518] R8选自氢,氟,氯,溴,甲氧基和三氟甲基,或者如本文所述 R8和R10一起形成环系统,

[0519] R9为氢或氟,优选氢,

[0520] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑,1,3-苯并二氧杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环 戊烯,

[0521] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙炔基,三氟甲基,甲氧 基,氟(C_{1-2})烷氧基,氰

基,氰基甲基,乙酰基,叠氮基和五氟硫烷 基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,并且其中,在优选 的实施方案中,R8和R10不均为氢,

[0522] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0523] R12选自氢和氟,

[0524] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0525] 一个实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,

[0526] 其中

[0527] R4和R5均为氢,

[0528] R6为甲氧基,三氟甲基,溴或氯,优选氯,

[0529] R7为氢,氟,甲氧基或三氟甲基,

[0530] X3为C(R12),

[0531] R9和R8或R10与R8和R9或R9和R10所连接的苯基环一起形 成2,1,3-苯并噻二唑或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[0532] R10选自氢和氟,

[0533] R11选自氢,氟和甲氧基,且优选为氢,和

[0534] R12,如果存在,为氢或氟,

[0535] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0536] 一个实施方案涉及式II,III或IV的化合物,

[0537] 其中

[0538] R4和R5均为氢,

[0539] R6为溴或氯,优选氯,

[0540] R7为氢,氟,甲氧基或三氟甲基,

[0541] X3为C(R12),

[0542] R9和R8或R10与R8和R9或R9和R10所连接的苯基环一起形 成2,1,3-苯并噻二唑或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[0543] R10选自氢和氟,

[0544] R11选自氢,氟和甲氧基,和

[0545] R12为氢,

[0546] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0547] 一个优选的实施方案涉及式I的化合物,

[0548] 其中

[0549] R4和R5均为氢,

[0550] R6为氯或溴,优选氯,

[0551] R7为氢,氟,甲氧基或三氟甲基,

[0552] X3为N或C(R12),

[0553] R8选自氟,氯和甲氧基,

[0554] R9为氢,

[0555] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,三氟甲基和五氟硫烷 基,

[0556] R11选自氢,氟和甲氧基,

[0557] R12为氢，

[0558] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0559] 本发明的一个优选实施方案涉及式II，III，IV或V的化合物，其中

[0560] X3为N或C(R12)，

[0561] R4为氢或氟，优选氢，

[0562] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，甲氧基，和氟化C_{1-2}烷基，包括三氟甲基，优选氢，甲基，氟，氯，溴或碘，或者如本文所述R5 和R6一起形成环，

[0563] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基，二氟甲基，二氟乙基，三氟乙 基和/三氟甲基，未取代的或取代的C_{2-3}烯基，未取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的或未取代的或取代的(C_{1-3})烷基亚磺酰基，优选甲基亚 磺酰基，未取代的或未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基，优选甲基磺 酰基，未取代的或取代的C_{3-6}环烷基，优选环丙基，未取代的或取代 的C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基，优选环丙基甲基，未取代的或取代的C_{3-6}环 烷基(C_{1-3})烷基氧基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷基，未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷基(C_{1-3})烷基氧基，优选杂环丙基 甲氧基，未取代的或取代的C_{3-6}环烷氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂 环烷氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，二氟甲氧 基，三氟甲氧基，二氟乙氧基，三氟乙氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧 基(C_{1-3})烷基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基，优选环丙基甲氧基，未取代的 或取代的苯基，未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷基，优选苄基，未取代 的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，未取代的或取代的苯基 氧基，未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷基磺酰基，优选苄基磺酰基，未 取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷基亚磺酰基，优选苄基亚磺酰基，未取代 的或取代的噻吩基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的嘧 唑，未取代的或取代的噻唑和未取代的或取代的异噁唑，并且其中R6 中的每个可选取代基优选选自氟，氯，未取代的或氟化的甲基，未取 代的或氟化的甲氧基，羟基和氰基，

[0564] 条件是在式III的化合物中，如果R6为氢，则R5和R7中的至 少一个不同于氢，其中R5优选为碘，

[0565] 或者

[0566] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0567] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，羟基，甲基或甲氧基， 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代， 所述取代基选自卤素，优选氟，和甲氧基，

[0568] 或者

[0569] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0570] R7选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基， 优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷基，优选二氟甲基或三氟甲基，氟(C_{1-3})烷氧 基，优选二氟甲氧基，二氟乙氧基，三氟乙氧基和三氟甲氧基，甲基 亚磺酰基，甲基磺酰基，氟化甲基亚磺酰基，氟化甲基磺酰基，取代 的或未取代的C_{3-6}环烷基，取代的或未取代的C_{3-6}杂环烷基，取代的 或未取代的C_{3-6}环烷基氧

基,取代的或未取代的C_{3-6}杂环烷基氧基,取代的或未取代的C_{5-6}杂芳基,取代的或未取代的C_{5-6}杂芳基氧基和 C_{5-6}杂芳基甲氧基,其中所述杂芳基优选选自吡啶基,噁唑和异噁 唑,并且其中所述杂芳基可以被一个或多个取代基取代,所述取代基 选自卤素,未取代的或氟化的甲基,未取代的或氟化的甲氧基,或者 如本文所述R7和R6一起形成环,

[0571] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧 基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,

[0572] R9选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧 基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,且优选为氢,甲氧基或氟,

[0573] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,卤代(C_{1-3})烷基,优选 氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,卤 代(C_{1-3})烷基氧基,优选氟(C_{1-3})烷氧基,氰基,氰基甲基,氰基乙基, 未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,环丙基,环丙基氧基,叠氮基,五氟 硫烷基和硝基,其中任意环丙基残基优选被基团取代,所述基团选自 氟,氰基,C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷氧基羰基,并且其中R10中的每个烷 基,烷氧基,烯基或炔基可以任选地进一步被一个或多个取代基取 代,所述取代基选自环丙基,氟,氯,溴,碘,氰基,羟基,卤代(C_{1-3})烷氧基和C_{1-3}烷氧基,优选氟,甲氧基,氟甲氧基或氟乙氧基,

[0574] R11选自氢,氟,氯,氰基,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选 氟(C_{1-2})烷氧基,且更优选为氢,氟,氯,甲氧基,氟甲氧基或氟甲 基,

[0575] R12,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选 甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基, 和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,且更优选为氢,氟,或氟甲基,

[0576] 其中,在优选的实施方案中,R8,R10和R11中的至少一个不同 于氢,且更优选地R8,R10和R11中的至少一个也不同于未取代的烷 基,

[0577] 并且其中,优选地,在式II的化合物中,R5,R6和R7中的至少 一个,如果存在,不为氢,

[0578] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0579] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III或IV的化合物,其中

[0580] X3为N或C(R12),

[0581] R4为氢,

[0582] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,甲氧基,乙酰基,甲氧基羰 基和三氟甲基,优选氢,甲基或碘,或者如本文所述R5和R6一起形 成环,

[0583] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,异丙基或三氟甲基,未取代的或氟化的 C_{1-2}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,(C_{1-3})烷基亚磺酰 基,优选甲基亚磺酰基,C_{1-3}烷基磺酰基,优选甲基磺酰基,C_{3-6}环烷基,优选环丙基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基,优选环丙基甲基,C_{3-6}杂环 烷基,C_{3-6}环烷氧基,C_{3-6}杂环烷氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧 基,优选甲氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲 氧基乙氧基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选环丙基甲氧基,未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基,优选苄基氧基, 未取代的或取代的苯

基氧基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁 唑,并且其中R6中的每个可选取代基优选选自氟,氯,甲基,甲氧 基和氰基,

[0584] 条件是在式III的化合物中,如果R6为氢,则R5不同于氢,且 优选为碘,

[0585] 或者

[0586] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基,

[0587] 其中每个取代基,如果存在,选自卤素,甲基或甲氧基,其中每 个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代选自氟和 甲氧基,

[0588] 或者

[0589] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[0590] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基, 氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选三氟甲氧基,未取 代的或氟化的C_{1-2}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,甲 基亚磺酰基和甲基磺酰基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0591] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,

[0592] R9选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧 基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,且优选为氢,氟,氯或溴,

[0593] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,卤代(C_{1-3})烷基,优选 氟(C_{1-3})烷基,特别是三氟甲基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,卤代(C_{1-3}) 烷基氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲基,未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,

[0594] R11选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优 选氟(C_{1-2})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,和氰基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0595] R12选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0596] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢,且更优选地R8,R9,R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基,

[0597] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0598] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物, 其中

[0599] R4为氢或氟,更优选氢,

[0600] R5选自氢,氟,溴,氯,碘和甲基,

[0601] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,丙基,优选异丙基, 乙酰基,氰基,硝基,叠氮基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基,氟(C_{1-2}) 烷基,甲氧基,乙氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基甲氧基,氟化 (C_{1-2})烷氧基甲氧基,氟化(C_{1-2})烷氧基甲基,苯基,苯基氧基,苄基氧 基,苄基亚磺酰基,吡啶-3-基,噻吩-2-基,噻吩-3-基,环丙基,环丙 基氧基,环丙基甲基和环丙

基甲氧基,其中每个苯基,噻吩基,吡啶 基和环丙基可以任选地被甲氧基、氟和/或氯取代一次或多次,并且其 中R6优选不为氢,

[0602] 或者,在式II的化合物中,R6可以和R7与R6和R7所连接的 碳原子一起形成环,所述环选自未取代的或取代的苯基,未取代的或 取代的吡啶基,和未取代的或取代的环己基和未取代的或取代的环戊 基,其中所述苯基,吡啶基和环戊基的任何取代基选自氟,氯,羟基,氟化的或未取代的甲氧基和氟化的或未取代的甲基,其中所述环 优选选自未取代的苯基,吡啶基或环戊基,

[0603] R7选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲基,甲氧基,甲基磺酰基,甲 基亚磺酰基,氟甲基,氟乙基,氟甲氧基,氟乙氧基,和任选地甲基 化的异噁唑,其优选为3,5-二甲基-1,2-噁唑,

[0604] X3为N或C(R12),且优选为C(R12),

[0605] R8选自氢,甲氧基,氟甲氧基,氰基,氯和氟,且优选为氟,甲 氧基或氟甲氧基,

[0606] R9选自氢,甲氧基和氟,

[0607] R10选自氢,乙烯基,丙烯基,乙炔基,炔丙基,氰基,氰基甲 基,乙酰基,氟,氯,溴,碘,叠氮基,硝基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,优选甲基和三氟甲基,羟基(C_{1-3})烷氧基,优选羟基乙氧基, 氰基(C_{1-3})烷氧基,优选氰基甲氧基,环丙基(C_{1-2})烷基,环丙基(C_{1-3}) 烷氧基,优选环丙基甲氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,优选二 氟乙氧基和三氟乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,优 选甲氧基丙基和乙氧基乙基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧 基,优选甲氧基乙氧基和氟甲氧基乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,优选甲氧基丙烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基 (C_{2-3})炔基,和五氟硫烷基,C_{1-2}烷氧基环丙基和C_{1-2}烷氧基羰基环丙 基,

[0608] R11选自氢,氟,氯,氰基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[0609] R12为氢或氟,

[0610] 并且其中R8,R10和R11中的至少一个,优选至少两个不同于 氢,

[0611] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0612] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III或IV的化合物,其中

[0613] R4为氢或氟,更优选氢,

[0614] R5为氢,碘或甲基,

[0615] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,异丙基,乙酰基,三 氟甲基,甲氧基,乙氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,(C_{1-2})烷氧基甲氧基,氰基 甲基磺酰基,苯基,苯基氧基,苄基氧基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡 啶基,2-噻吩基,3-噻吩基,环丙基,环丙基氧基和环丙基甲氧基,

[0616] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基和未取代的或取 代的环戊基,其中任意取代基选自氟,甲氧基和甲基,其中所述环优 选选自未取代的苯基,吡啶基或环戊基,

[0617] 并且其中在式II中,如果R6为氢,则R5为碘,

[0618] R7选自氢,甲基,甲氧基,三氟甲基,氟,氯和溴,

[0619] X3为N或C(R12),且优选为C(R12),

[0620] R8选自氢,甲氧基,氰基,氯和氟,

[0621] R9选自氢和氟,

[0622] R10选自氢,乙炔基,氰基,氰基甲基,乙酰基,氟,氯,溴, 碘,叠氮基,硝基,三氟甲

基,二氟乙氧基,三氟乙氧基和五氟硫烷 基,

[0623] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[0624] R12为氢或氟

[0625] 并且其中R8,R9,R10和R11中的至少一个不同于氢,

[0626] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0627] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,特别优选式II或III的化合物,其中

[0628] R4为氢,

[0629] R5选自氢,氟,氯和溴,且优选为氢,

[0630] R6选自氟,氯,溴,氰基,甲基,乙基,丙基,优选异丙基,甲 基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基氧基,苄基氧基,噻吩, 甲氧基,乙氧基,氟(C_{1-3})烷氧基和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,

[0631] R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氰基,甲基亚磺酰基,甲基磺 酰基,C_{1-3}烷氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基和氟(C_{1-3})烷基,优选三 氟甲基,

[0632] 或者,在式II的化合物中,R6和R7与它们所连接的成环C原子 一起可以形成环,所述环选自苯基,环戊基和吡啶基,其各自可以是 未取代的或被一个或多个残基取代,所述残基选自氟,氯,羟基,氟 化的或未取代的甲氧基和氟化的或未取代的甲基,其中苯基,环戊基 和环己基环优选是未取代的,并且其中吡啶基环优选是未取代的或在 8-位被取代,

[0633] X3为-C(R12)-或N,

[0634] R8为氢,氟,甲氧基或氟甲氧基,且优选为氟或甲氧基,

[0635] R9为氢,

[0636] R10选自卤素,叠氮基,硝基,氰基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷氧基,C_{3-5}环烷基,优选环丙基,C_{3-5}环烷基氧基和五氟 硫烷基,其中每个烷基,烯基,炔基和烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个残基取代,所述残基选自卤素,优选氟,氰基,环丙基,C_{1-3}烷氧基和氟C_{1-3}烷氧基,并且其中任意环烷基部分可以是未取代的或 被一个或多个残基取代,所述残基选自氟,氰基,未取代的或氟化的 C_{1-3}烷氧基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,

[0637] R11选自氢,氟,氯,氰基,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,和

[0638] R12选自氢和氟,

[0639] 其中优选R8和R11中的至少一个不同于氢,并且其中优选R8和R11中的至少一个选自氟,氯和甲氧基,

[0640] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0641] 一个实施方案涉及式II,III,IV和V的化合物,优选式II和 III;

[0642] 其中

[0643] R4和R5均为氢,

[0644] R6选自甲基,乙基,丙基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰基,甲氧 基,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟乙基,单-、二-和三氟甲氧 基,单-、二-和三氟乙氧基,氰基,叠氮基,氟,溴和氯,且优选选 自氯和溴,

[0645] R7,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,氰基,甲氧基,氟甲氧 基,氟乙氧基,甲基,氟甲

基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

[0646] X3为C(R12),

[0647] R8选自氢,氟,氯和甲氧基,或者如本文所述与R9形成环,

[0648] R9和R8或R10与R8和R9或R9和R10所连接的苯基环一起形 成2,1,3-苯并噻二唑或1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被两个氟取 代,

[0649] R10选自氢和氟,或者如上所述R10和R9一起形成环,

[0650] R11选自氢,氟和甲氧基,

[0651] R12为氢,

[0652] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0653] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,特别优选式II或III的化合物,其中

[0654] R4,R5均为氢,

[0655] R6选自氟,氯,溴,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,

[0656] R7选自氢,甲氧基,氟,氯,溴,氟甲基,优选三氟甲基,氟甲 氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,

[0657] X3为N或CR12,

[0658] R8为氟或甲氧基,

[0659] R9为氢,

[0660] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基和氟甲基,未取代 的或氟化的C_{1-3}烷氧基,优选氟甲氧基和氟乙氧基,未取代的或氟化 的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,优选甲氧基丙基,氟化甲氧基丙基,乙氧基乙基和氟化甲氧基甲基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,包 括甲氧基丙烯基和乙氧基乙烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3}) 烷氧基,优选甲氧基乙氧基,五氟硫烷基和环烷基,其被取代基取 代,所述取代基选自C_{1-2}烷氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基羰基和 氟(C_{1-2})烷氧基羰基,

[0661] R11选自氢,甲氧基,氟甲氧基,氟甲基和氟,

[0662] R12,如果存在,为氢或氟,

[0663] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0664] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III或IV的化合物,特别 优选式II或III的化合物,其中

[0665] R4和R5均为氢,

[0666] R6选自氟,氯,溴,异丙基,苄基氧基和三氟甲基,

[0667] R7为氢,甲氧基,氟或溴,优选氢,

[0668] 或R6和R7与它们所连接的成环C原子一起形成环,所述环选自 苯基,环戊基和吡啶基,

[0669] X3为-C(R12)-,

[0670] R8为氟,氢或甲氧基,

[0671] R9为氢,

[0672] R10为乙炔基,三氟甲基,二氟乙氧基,氰基,氯,溴或碘,

[0673] R11选自氢和氟,和

[0674] R12选自氢和氟,

[0675] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0676] 一个实施方案涉及式II,III和IV的化合物,优选式II和III的 化合物;

[0677] 其中

[0678] R4和R5均为氢,

[0679] R6为溴或氯,优选氯,

[0680] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[0681] X3为C(R12),

[0682] R8选自氢,氟和甲氧基,或者如本文所述与R9形成环,

[0683] R9和R8或R10与R8和R9或R9和R10所连接的苯基环一起形 成2,1,3-苯并噻二唑或1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被两个氟取 代,

[0684] R10选自氢和氟,或者如上所述R10和R9一起形成环,

[0685] R11选自氢,氟和甲氧基,

[0686] R12为氢,

[0687] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0688] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III或IV的化合物,特别 优选式II或III的化合物,其中

[0689] R4,R5为氢,

[0690] R6为溴,氯或三氟甲基,

[0691] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[0692] R8为氟或甲氧基,

[0693] R9为氢,

[0694] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,三氟甲基,二氟乙氧基 和五氟硫烷基,

[0695] R11选自氢,甲氧基和氟,

[0696] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0697] 本发明的一个实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,优选 式II或III的化合物,其中

[0698] X3为C(R12),

[0699] R4为氢或氟,优选氢,

[0700] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基和三氟甲基,优选氢,或者如 本文所述R5和R6一起形成环,

[0701] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,异丙基或三氟甲基,C_{1-2}烷基羰基,C_{1-2}烷氧基羰基,(C_{1-3})烷基亚磺酰基,优选甲基亚磺酰基,(C_{1-3})烷基磺酰 基,优选甲基磺酰基,未取代的或取代的苄基磺酰基,未取代的或取代的苄基亚磺酰基,C_{3-6}环烷基,优选环丙基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷 基,优选环丙基甲基,C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}环烷氧基,C_{3-6}杂环烷氧 基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,单-、二-和三氟乙 氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲氧基乙氧 基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基,(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧 基,优选环丙基甲氧基,未取

代的或取代的苯基，未取代的或取代的 苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，未取代的或取代的苯基氧基，噻吩 基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，并且其中R6中的每个可选取代 基优选选自氟，氯，未取代的或氟化的甲基，未取代的或氟化的甲氧 基，羟基和氰基，

[0702] 条件是在式III的化合物中，如果R6为氢，则R5优选为碘，

[0703] 或者

[0704] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0705] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，羟基，甲基或甲氧基， 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代， 所述取代基选自卤素，优选氟，和甲氧基，

[0706] 或者

[0707] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0708] R7选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基， 氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，氟(C_{1-3})烷氧基，优选氟甲氧基或氟乙氧 基，C_{1-2}烷基羰基，C_{1-2}烷氧基羰基，甲基亚磺酰基和甲基磺酰基，或 者如本文所述R7和R6一起形成环，

[0709] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，

[0710] R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环 系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2- 氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，1,3-苯并噻唑，2,3-二氢-1-苯并噻吩，其 被一个或两个氧代取代(优选被两个氧代取代，得到1,1-二氧代-2,3-二 氢-1-苯并噻吩)，3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基，其可以是未取代 的或被一个或两个选自氧代，氟和甲基的基团取代，优选被至少一个 氧代基团取代以形成3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃或1-甲基-3-氧代-1,3- 二氢-2-苯并呋喃，和二氢异吲哚，其可以是未取代的或被一个或多个 取代基取代，所述取代基选自氧代，氟和甲基，并且其优选为3-氧代- 2,3-二氢-1H-异吲哚，和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被一个或两个氟取代以优选形成2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[0711] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0712] R12选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0713] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0714] 本发明的一个实施方案涉及式II，III或IV的化合物，优选式II 或III的化合物，其中

[0715] X3为C(R12)，

[0716] R4为氢，

[0717] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基和三氟甲基，优选氢或碘，或 者如本文所述R5和R6

一起形成环，

[0718] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷基，优选甲基，乙基，异丙基或三氟甲基，C_{1-2}烷基羰基，C_{1-2}烷氧基羰基，(C_{1-3})烷基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基，(C_{1-3})烷基磺酰 基，优选甲基磺酰基，C_{3-6}环烷基，优选环丙基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基，优选环丙基甲基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}环烷氧基，C_{3-6}杂环烷氧 基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧基，(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧 基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的 苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，未取代的或取代的苯基氧基，噻吩 基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，并且其中R6中的每个可选取代 基优选选自氟，氯，甲基，甲氧基和氰基，

[0719] 条件是在式II的化合物中，如果R6为氢，则R5优选为碘，

[0720] 或者

[0721] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0722] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，甲基或甲氧基，其中每 个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选自氟和甲氧基的取 代基取代，

[0723] 或者

[0724] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0725] R7选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基， 氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，氟(C_{1-3})烷氧基，优选三氟甲氧基，C_{1-2}烷基羰基，C_{1-2}烷氧基羰基，甲基亚磺酰基和甲基磺酰基，或者如本 文所述R7和R6一起形成环，

[0726] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，

[0727] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑， 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，1,3-苯并噻唑，2,3-二氢-1-苯并噻吩， 其被一个或两个氧代取代(优选被两个氧代取代，得到1,1-二氧代-2,3- 二氢-1-苯并噻吩)，3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基，和1,3-苯并二氧 杂环戊烯，其任选地被一个或两个氟取代，

[0728] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0729] R12选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0730] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0731] 本发明的一个优选实施方案涉及式II，III或式IV的化合物，特 别优选式II或III的化合物，其中

[0732] X3为C(R12)，

[0733] R4，R5均为氢，

[0734] R6选自氟,氯,溴,甲氧基,三氟甲基,甲基磺酰基和氰基,

[0735] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取 代的环己基和未取代的或取代的环戊基,其中任意取代基选自氟,甲 氧基和甲基,并且其中环优选选自未取代的苯基,吡啶基,环己基或 环戊基,

[0736] R7选自氢,甲基,氟甲基,优选三氟甲基,甲氧基,氟,氯和 溴,优选氢,氟和三氟甲基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0737] R8为氢或氟,

[0738] R9和R10与它们所连接的C原子一起形成环,所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚,3-氧代- 1,3-二氢-2-苯并呋喃,1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃和2,2-二氟- 取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯,优选2,1,3-苯并噻二唑,

[0739] R11为氢或氟,优选氢,和

[0740] R12为氢或氟,

[0741] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0742] 本发明的一个优选实施方案涉及式II,III或式IV的化合物,特 别优选式II或III的化合物,其中

[0743] X3为C(R12),

[0744] R4,R5均为氢,

[0745] R6为氟,氯,溴,三氟甲基,甲基磺酰基或氰基,

[0746] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的吡啶基和未取代的或取 代的环戊基,其中任意取代基选自氟,甲氧基和甲基,并且其中环优 选选自未取代的苯基,吡啶基或环戊基,

[0747] R7选自氢,甲基,三氟甲基,甲氧基,氟,氯和溴,优选氢和 溴,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0748] R8为氢或氟,

[0749] R9和R10与它们所连接的C原子一起形成环,所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑和2,2二氟-取代的1,3-苯并二氧杂环戊 烯,优选2,1,3-苯并噻二唑,

[0750] R11为氢或氟,和

[0751] R12为氢或氟,

[0752] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0753] 进一步的实施方案涉及式II,III,IV或V的化合物,

[0754] 其中

[0755] X3为C(R12),

[0756] R4为氢或氟,优选氢,

[0757] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基和氟甲基,优选氢,或者如本 文所述R5和R6一起形成环,

[0758] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,丙基,单-、二-和三氟甲基,未取代的或 取代的C_{1-2}烷基羰基,未取代的或取代的C_{1-2}烷

氧基羰基，(C_{1-3})烷基 亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基，(C_{1-3})烷基磺酰基，优选甲基磺酰基，C_{3-6}环烷基，优选环丙基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基，优选环丙基甲基， C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}环烷氧基，C_{3-6}杂环烷氧基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷氧基，优选甲氧基，单-、二-和三氟甲氧基，单-、二-和三氟乙 氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，优选甲氧基乙氧 基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧 基，优选环丙基甲氧基，未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的 苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，未取代的或取代的苯基氧基，噻吩 基，吡啶基，噁唑，噻唑和异噁唑，并且其中R6中的每个可选取代 基优选选自氟，氯，甲基，甲氧基和氰基，条件是在式III的化合物 中，如果R6为氢，则R5优选为碘，

[0759] 或者

[0760] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[0761] 其中每个取代基，如果存在，选自卤素，羟基，甲基或甲氧基， 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选自氟和甲氧 基的取代基取代，

[0762] 或者

[0763] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[0764] R7，如果存在，选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基，氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，氟(C_{1-3})烷氧基，优选氟甲氧 基或氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷基羰基，未取代的或氟化的 C_{1-2}烷氧基羰基，甲基亚磺酰基，吡啶基甲氧基，异噁唑和甲基磺酰基，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[0765] R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环系 统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2-氧 代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被一 个或两个氟取代，

[0766] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，卤代(C_{1-3})烷基，优选 氟(C_{1-2})烷基，卤化优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，C_{2-3}炔基，卤化优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烯基，甲氧基，乙 氧基，卤代(C_{1-3})烷基氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，卤化优选氟化的或未 取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，氰基，氰基甲基，氰基乙基，未取代 的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧 基羰基，优选甲氧基羰基，环丙基甲氧基，(C_{1-2})烷氧基环丙基，(C_{1-2}) 烷氧基羰基环丙基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，并且其中在一个实 施方案中，R10为氢，甲氧基或卤素，

[0767] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，和氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0768] R12选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0769] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0770] 进一步的实施方案涉及式II,III或IV的化合物,

[0771] 其中

[0772] X3为C(R12),

[0773] R4为氢,

[0774] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基和三氟甲基,优选氢或碘,或 者如本文所述R5和R6一起形成环,

[0775] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷基,优选甲基,乙基,异丙基或三氟甲基,未取代的或取代的 C_{1-2}烷基羰基,未取代的或取代的C_{1-2}烷氧基羰基,(C_{1-3})烷基亚磺酰 基,优选甲基亚磺酰基,(C_{1-3})烷基磺酰基,优选甲基磺酰基,C_{3-6}环烷基,优选环丙基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基,优选环丙基甲基,C_{3-6}杂 环烷基,C_{3-6}环烷氧基,C_{3-6}杂环烷氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧 基,优选甲氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,优选甲 氧基乙氧基,(C_{3-6})环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选环丙基甲氧基,未取代的 或取代的苯基,未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基,优选苄基氧基, 未取代的或取代的苯基氧基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁 唑,并且其中R6中的每个可选取代基优选选自氟,氯,甲基,甲氧 基和氰基,条件是在式II的化合物中,如果R6为氢,则R5优选为 碘,

[0776] 或者

[0777] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基,

[0778] 其中每个取代基,如果存在,选自卤素,甲基或甲氧基,其中每 个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选自氟和甲氧基的取 代基取代,

[0779] 或者

[0780] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环,其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[0781] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基, 氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选三氟甲氧基,未取 代的或氟化的C_{1-2}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基,甲 基亚磺酰基和甲基磺酰基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[0782] R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环系 统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧 代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑,和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被一 个或两个氟取代,

[0783] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,卤代(C_{1-3})烷基,优选 氟(C_{1-2})烷基,C_{2-3}炔基,甲氧基,乙氧基,卤代(C_{1-3})烷基氧基,优选 氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基, 优选乙酰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基, 叠氮基,五氟硫烷基和硝基,并且其中在一个实施方案中,R10为 氢,甲氧基或卤素,

[0784] R11选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优 选氟(C_{1-2})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,和氰基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0785] R12选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,且更优选为氢,氟,氯或

溴，

[0786] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0787] 另一个实施方案涉及式II，III，IV或V的化合物，特别优选式 II或III的化合物，其中

[0788] X3为C(R12)，

[0789] R4和R5均为氢，

[0790] R6选自氟，氯，溴，甲氧基，氟甲氧基，甲基亚磺酰基，甲基磺 酰基和氟甲基，且优选氯，溴或氟甲基，

[0791] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环，所述环选 自未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取 代的环己基和未取代的或取代的环戊基，其中任意取代基选自氟，氟 化的或未取代的甲氧基和氟化的或未取代的甲基，并且其中环优选选 自未取代的苯基，吡啶基，环己基或环戊基，

[0792] R7选自氢，氟，氯，溴，甲氧基，甲基，乙酰基，氰基，氟甲 基，氟甲氧基和氟乙氧基，优选氢和三氟甲基，或者如本文所述R7 和R6一起形成环，

[0793] R8和R9与它们所连接的C原子一起形成环，所述环选自2,1,3- 苯并硒二唑，2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，未取代的1,3-苯 并二氧杂环戊烯，2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑和2,2-二氟-1,3-苯并二 氧杂环戊烯，

[0794] R10选自氢，氟，氯，溴和氟甲基，

[0795] R11选自氢，氰基，氟和氯，且优选为氢，和

[0796] R12选自氢，氟，氯和氟甲基，

[0797] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0798] 另一个实施方案涉及式II，III或IV的化合物，特别优选式II或 III的化合物，其中

[0799] X3为C(R12)，

[0800] R4和R5均为氢，

[0801] R6选自氟，氯，溴，和三氟甲基，

[0802] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环，所述环选 自未取代的或取代的苯基，未取代的或取代的吡啶基和未取代的或取 代的环戊基，其中任意取代基选自氟，甲氧基和甲基，并且其中环优 选选自未取代的苯基，吡啶基或环戊基，

[0803] R7选自氢，氟，氯，溴，甲氧基，甲基，乙酰基和三氟甲基，优 选氢和三氟甲基，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[0804] R8和R9与它们所连接的C原子一起形成环，所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，未取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯，2- 氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑和2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[0805] R10为氢或氟，

[0806] R11选自氢，氟，氯，溴和氰基，和

[0807] R12为氢，氟，氯和三氟甲基，

[0808] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0809] 另一个实施方案涉及式II，III，IV或V的化合物，特别优选式 II或III的化合物，

其中

[0810] X3为C(R12)，

[0811] R4和R5均为氢，

[0812] R6选自氟，氯，溴和氟甲基，

[0813] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环，所述环选 自苯基，吡啶基，环己基和环戊基，

[0814] R7，如果存在，选自氢，氟，氯，溴，甲氧基，甲基，氟甲基， 氟甲氧基和氟乙氧基，优选氢，氟和三氟甲基，或者如本文所述R7 和R6一起形成环，

[0815] R8和R9与它们所连接的C原子一起形成环，所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑和2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[0816] R10为氢或氟，

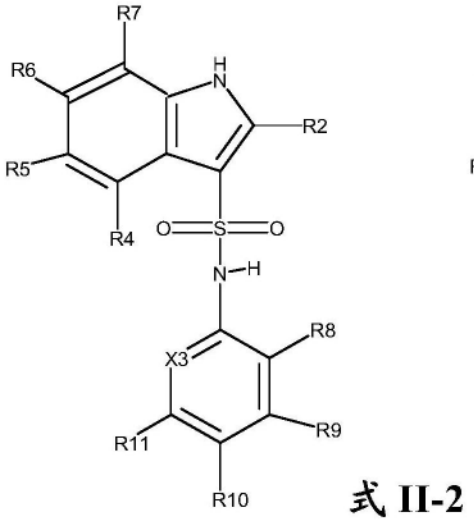
[0817] R11选自氢，氟和氰基，和

[0818] R12选自氢，氟和氟甲基，

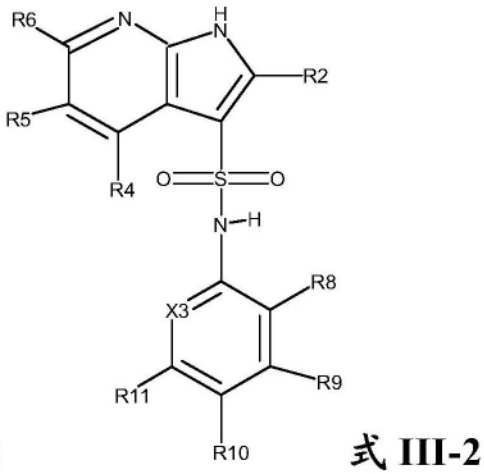
[0819] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0820] 一个实施方案涉及通式II，III，IV和V的化合物，其任选地在 上部双环的2-位取代，因此具有通式II-2，III-2，IV-2和V-2的结 构，如下所示：

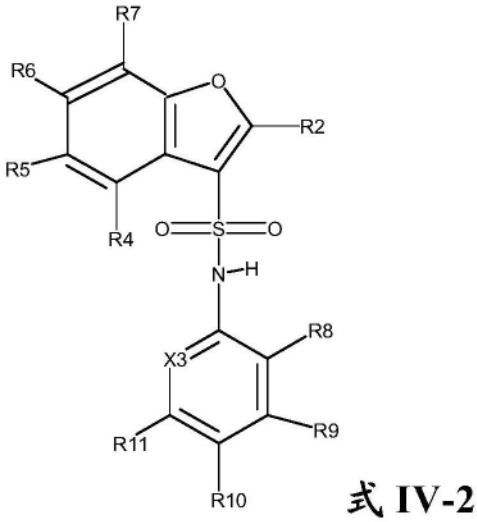
[0821]



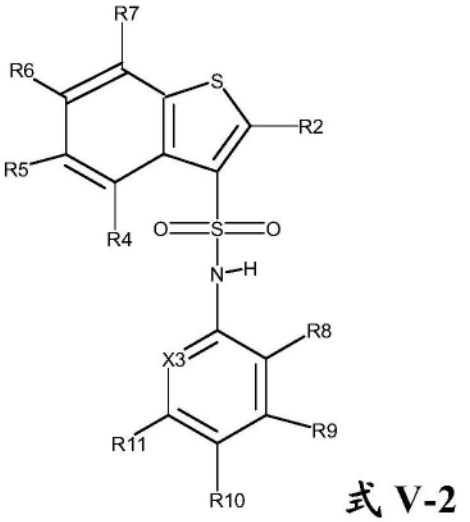
式 II-2



式 III-2



式 IV-2



式 V-2

[0822] 其中R2选自氢，氟，氯，溴，碘和甲氧基，且优选为氢或氟， 特别优选为氢，

[0823] 且其中R4,R5,R6,R7,如果存在,R8,R9,R10,R11和 X3如本文中各自对式II,III,IV和V的相应化合物所述。

[0824] 在本发明的一个优选实施方案中,在式II,II-2,III,III-2, IV,IV-2,V和V-2的化合物中,

[0825] X3为N或CR12,

[0826] R2,如果存在,R4,R5和R9全部为氢,

[0827] R6选自卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基,优选 C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基, 优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基, 其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,

[0828] R7选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基, 优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷 基,优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧 基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟 化的C_{1-3}烷氧基,

[0829] R8选自氟,甲氧基和氟甲氧基,优选选自氟和甲氧基,

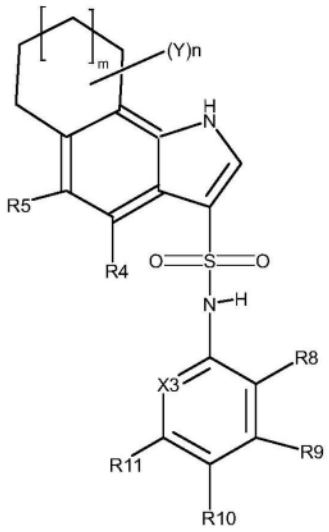
[0830] R10选自卤素,C_{1-4}烷氧基,C_{1-4}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{3-6}环烷基,优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基, C_{3-6}杂环烷基,优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟,氰 基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,和

[0831] R11选自氢,氟,甲氧基和氟甲氧基,优选选自氟和甲氧基,

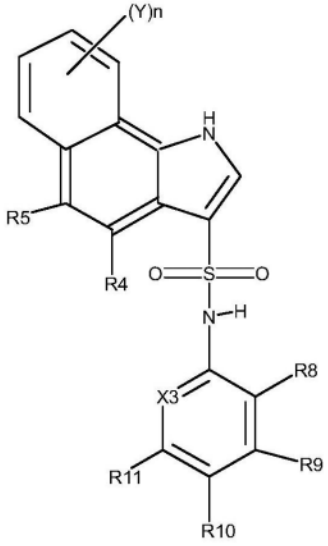
[0832] 并且R12,如果存在,选自氢,氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧 基。

[0833] 在进一步的实施方案中,本发明的化合物由下式IIa-IIc之一表 示:

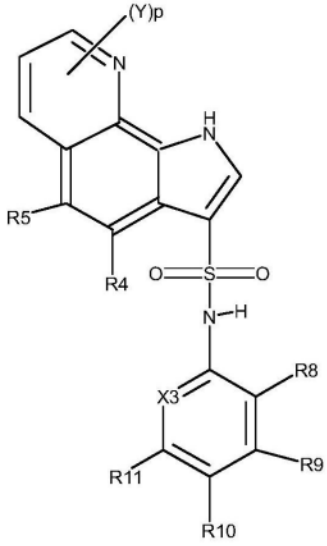
[0834]



式 IIa



式 IIb



式 IIc

[0835] 其中

[0836] n为0-4的任何数字,

[0837] m为0或1,

[0838] p为0-3的任何数字,

[0839] 和

[0840] 任意Y是独立选择的取代基，所述取代基选自卤素，羟基，氰 基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷 基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基，其 中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0841] R4,R5,X3,R8,R9,R10,R11和R12如本文式I和II的化 合物中所述。

[0842] 根据一个实施方案，在式II(a)-II(c)的化合物中

[0843] m为0或1，优选0，

[0844] n为0-4的任何数字，优选0-2，更优选0或1，

[0845] p为0-3的任何数字，优选0-2，更优选0或1，

[0846] 任意Y是独立选择的取代基，所述取代基选自卤素，羟基，氰 基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧和C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷 氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基 取代，

[0847] R4为氢或氟，优选氢，

[0848] R5选自氢，卤素，C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基，其中每个烷基或烷氧 基可以任选地被取代一次或多次，优选被甲氧基或卤素取代，

[0849] X3为N或C(R12)，

[0850] R8选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤 素，氰基和甲氧基，或者如本文所述R8与R9一起形成环系统，

[0851] R9选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，氟，氯，溴和碘，其中每个 烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和甲氧基的取 代基取代，并且其中R9优选为氢，

[0852] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二 唑，1,3-苯并噁唑，其可以任选地是部分氢化的和2-氧代-取代的， 1,3-苯并二氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲 基的取代基取代，1,3-苯并噻唑，2,3-二氢-1-苯并噻吩，其被一个或两 个氧代取代(优选被两个氧代取代，得到1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻 吩)，3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚，或1,3-二氢-2-苯并呋喃，其可以是 未取代的或被一个或两个选自氧代，氟和甲基基团的取代，优选被一 个氧代基团取代，或被一个氧代和一个甲基基团取代，

[0853] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{2-4}烯 基，C_{2-4}炔基，氰基，氰基甲基，氰基乙基，氰基甲氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，其中每个烷基， 烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所 述取代基选自卤素，氰基，羟基，氟(C_{1-3})烷氧基和C_{1-3}烷氧基，或者 如本文所述R8和R10一起形成环系统，

[0854] R11选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基 羰基，氟，氯，溴和碘，其中每个烷基和烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个取代基取代，所述取代基选自氟，氯，溴，碘和C_{1-3}烷氧 基，

[0855] R12，如果存在，选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，氟，氯，溴和 碘，其中每个烷基和烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取 代，所述取代基选自氟，氯，溴，碘和C_{1-3}烷

氧基，

[0856] 其中，在优选的实施方案中，R8，R10和R11中的至少一个不同 于氢，且更优选地R8，R9，R10和R11中的至少一个也不同于未取 代的烷基，

[0857] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0858] 在一个优选的实施方案中，在具有式IIa，IIb和IIc结构的化合 物中，Y选自氢，卤素，羟基，未取代的或氟化的甲基和未取代的或 氟化的甲氧基。在一个实施方案中，Y为氟，氯，甲氧基或三氟甲 基。在一个优选的实施方案中，n和p的值独立地为0，1或2。

[0859] 在另一个优选的实施方案中，在具有式IIa，IIb或IIc结构的化 合物中，m，n和p的值全部为0。

[0860] 在式IIa，IIb和IIc的化合物的特别优选的实施方案中，

[0861] m为0或1，

[0862] n和p独立地为0，1或2，

[0863] Y选自卤素，羟基，氟化的甲基和未取代的或氟化的甲氧基，

[0864] R4为氢，

[0865] R5为氢，甲基，甲氧基或卤素，优选氢，

[0866] X3为N或C(R12)，

[0867] R8选自氢，氟，氯，溴，甲氧基，氟甲氧基和氟甲基，或者如本 文所述R8与R9一起形成环系统，

[0868] R9为氢或氟，优选氢，

[0869] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2，1，3-苯并噻二唑，2，1，3-苯并噁二唑，1，3-苯并二氧 杂环戊烯，2-氧代-2，3-二氢-1，3-苯并噁唑，2，2-二氟-1，3-苯并二氧杂环 戊烯和4-甲基-2-氧代二氢苯并呋喃，

[0870] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，氰基，氰基甲基，氰基乙 基，氰基甲氧基，乙烯基，丙烯基，乙炔基，炔丙基，五氟硫烷基， 未取代的、氟化的或羟基化的C_{1-3}烷基氧基，包括单-、二-和三氟甲 氧基和单-、二-和三氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基(C_{1-3}) 烷基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基(C_{1-3})烷基氧基，未取代的或氟 化的C_{1-3}烷基氧基(C_{2-3})烯基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基(C_{2-3})炔 基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，包括三氟甲基，和环丙基，其被取 代基取代，所述取代基选自羟基，羟基甲基，C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧 基羰基，

[0871] 或者如本文所述R10和R9一起形成环系统，

[0872] R11选自氢，氟，氯和甲氧基，

[0873] R12，如果存在，选自氢和氟，

[0874] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶，

[0875] 其中在一个优选的实施方案中，如果R9不与R8或R10形成环， 则R10不为氢，且更优选地R8和R10均不为氢。

[0876] 在式IIa，IIb和IIc化合物的特别优选的实施方案中，

[0877] m，n和p的值全部为0，

[0878] R4为氢，

[0879] R5为氢，甲基，甲氧基或卤素，优选氢，

[0880] X3为N或C(R12)，

[0881] R8选自氢，氟，氯，溴，甲氧基，氟甲氧基和单-、二-和三氟甲 基，且优选选自氟和甲氧基，或者如本文所述R8与R9一起形成环系 统，

[0882] R9为氢或氟，优选氢，

[0883] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，1,3-苯并二氧 杂环戊烯，2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环 戊烯，

[0884] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，氰基甲基，氰基乙基，氰 基甲氧基，五氟硫烷基，氟(C_{1-2})烷氧基，优选二氟乙氧基或三氟乙氧 基，和氟(C_{1-2})烷基，优选三氟甲基，或者如本文所述R10和R9一起 形成环系统，

[0885] R11选自氢，氟，氯，甲氧基和氟甲氧基，优选氟和甲氧基，

[0886] R12，如果存在，选自氢，甲氧基和氟，

[0887] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶，其中

[0888] 在一个优选的实施方案中，如果R9不与R8形成环，则R10不为 氢，且更优选地R8和R10均不为氢。

[0889] 在式IIa，IIb和IIc化合物的特别优选的实施方案中，

[0890] m，n和p的值全部为0，

[0891] R4为氢，

[0892] R5为氢，甲基，甲氧基或卤素，优选氢，

[0893] R8选自氢，氟，氯，溴，甲氧基和三氟甲基，或者如本文所述 R8与R9一起形成环系统，

[0894] R9为氢或氟，优选氢，

[0895] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，1,3-苯并二氧 杂环戊烯，2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环 戊烯，

[0896] R10选自氢，氟，氯，溴，氰基，氰基甲基，五氟硫烷基，二氟 乙氧基，三氟乙氧基和三氟甲基，或者如本文所述R10和R9一起形 成环系统，其中，在优选的实施方案中，R8和R10不均为氢，

[0897] R11选自氢，氟，氯和甲氧基，

[0898] R12选自氢和氟，

[0899] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0900] 进一步的实施方案涉及式IIa-IIc的化合物，其中

[0901] m为0或1，优选0，

[0902] n为0-3的任何数字，且优选为0或1，

[0903] p为0-2的任何数字，且优选为0或1，

[0904] 任意Y是一个取代基，独立地选自卤素，羟基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自 卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0905] R4为氢，

[0906] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，甲氧基和三氟甲基，且优选 为氢，

[0907] X3为N或C(R12)，

[0908] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，

[0909] R9选自氢，氟，氯或溴，且优选为氢，

[0910] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基， C_{1-3}烷基氧基，氰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰 基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，叠氮基， 五氟硫烷基和硝基，其中每个烷基，烷氧基，烯基或炔基可以任选地 被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素，氰基，羟基和未取 代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基，

[0911] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，和氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0912] R12，如果存在，选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选 甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基， 和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[0913] 其中，在优选的实施方案中，R8，R10和R11中的至少一个不同 于氢，且优选地R8，R10和R11中的至少一个也不同于未取代的烷 基，

[0914] 其中，在一个优选的实施方案中，R10不同于氢，且在特别优选 的实施方案中，R10和R8均不为氢，

[0915] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[0916] 进一步的实施方案涉及式IIa-IIc的化合物，其中

[0917] m为0或1，优选0，

[0918] n为0-3的任何数字，且优选为0或1，

[0919] p为0-2的任何数字，且优选为0或1，

[0920] 任意Y是一个取代基，独立地选自卤素，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧 基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[0921] R4为氢，

[0922] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，甲氧基和三氟甲基，优选氢 或碘，且优选为氢，

[0923] X3为N或C(R12)，

[0924] R8选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，

[0925] R9选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，氰基，和氟(C_{1-3})烷基，优选三氟 甲基，且优选为氢，氟，氯或溴，

[0926] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，卤代(C_{1-3})烷基，优选 氟(C_{1-3})烷基，特别是三氟甲基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，卤代(C_{1-3}) 烷基氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，氰基甲基，未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，或者如本文所述R10和 R9一起形成环系统，

[0927] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}

烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-3})烷氧基,优 选氟(C_{1-2})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,优选甲氧基羰基,和氰基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0928] R12选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,优选氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,且更优选为氢,氟,氯或溴,

[0929] 其中,在优选的实施方案中,R8,R9,R10和R11中的至少一个 不同于氢,且更优选地R8,R9,R10和R11中的至少一个也不同于 未取代的烷基,

[0930] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0931] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0932] m为0或1,

[0933] n为0,1或2,且优选为0或1,

[0934] p为0或1,

[0935] 任意Y选自氢,卤素,羟基,未取代的或氟化的甲基和未取代的 或氟化的甲氧基,

[0936] R4和R5均为氢,

[0937] R8选自氢,甲氧基,氟甲氧基,氟和氯,且优选为氟,

[0938] X3为N或C(R12),

[0939] R9选自氢,甲氧基,氟和氯,且优选为氢,

[0940] R10选自氢,乙炔基,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧 基,乙炔基,氟,氯,溴,碘,叠氮基,三氟甲基,三氟甲氧基,二 氟乙氧基,三氟乙氧基和五氟硫烷基,

[0941] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,和

[0942] R12,如果存在,为氢或氟,

[0943] 并且其中R8,R9,R10和R11中的至少一个不同于氢,并且其 中,在优选的实施方案中,至少R10不同于氢,并且其中在特别优选 的实施方案中,R8和R10均不同于氢,

[0944] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0945] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0946] m为0或1,

[0947] n为0,1或2,且优选为0或1,

[0948] p为0,1或2,

[0949] 任意Y选自氢,卤素,羟基,未取代的或氟化的甲基和未取代的 或氟化的甲氧基,

[0950] R4和R5均为氢,

[0951] R8为氟或甲氧基,

[0952] X3为N或C(R12),

[0953] R9选自氢,甲氧基,氟和氯,且优选为氢,

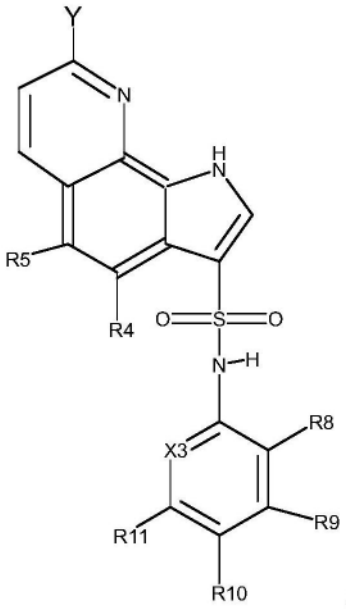
[0954] R10选自卤素,乙炔基,丙炔基,氰基,氰基甲基,氰基乙基, 氰基甲氧基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的(C_{2-3})烯 基,未取代的或氟化的(C_{2-3})炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基, 未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷 基氧基,未取代的或氟化的甲氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的甲氧 基(C_{2-3})炔基和五氟硫烷基,

[0955] R11选自氢,氟和甲氧基,和

[0956] R12,如果存在,为氢或氟,

[0957] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0958] 在式IIc化合物的一个优选实施方案中,p为1,且Y连接在三环 系统的8-位上,得到式II-c1的化合物,其中Y优选选自卤素,甲 基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基和羟基,并且其中X3,R4,R5, R8,R9,R10和R11如本文对式II-c化合物所述。

[0959] 

式 IIc-1

[0960] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0961] m为0或1,

[0962] n为0,1或2,且优选为0或1,

[0963] p为0或1或2,

[0964] 任意Y选自氢,卤素,羟基,未取代的或氟化的甲基和未取代的 或氟化的甲氧基,

[0965] R4和R5均选自氢和氟,

[0966] R8为氟或甲氧基,

[0967] X3为N,

[0968] R9选自氢,甲氧基,氟和氯,且优选为氢,

[0969] R10选自氟,氯,溴,乙炔基,丙炔基,氰基,氰基甲基,氰基 乙基,氰基甲氧基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的 (C_{2-3})烯基,C_{2-3}炔基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或 氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基 氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基和五氟硫烷基,

[0970] R11选自氢,氟,氯,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,

[0971] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶,

[0972] 其中在优选的实施方案中,R10选自氯,溴,氰基甲基,氰基乙 基,氰基甲氧基,未取代的或氟化的(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的 C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-2})烷基氧基和未取代 的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基,并且在另一个优选的实施方案中为氯。

[0973] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中R10选自卤

素,氰基,氰基甲基和氰基乙基。

[0974] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0975] m为0或1,

[0976] n为0-3的任何数字,且优选为0或1,

[0977] p为0-2的任何数字,且优选为0或1,

[0978] 任意Y是一个取代基,独立地选自卤素,羟基,氰基,C_{1-3}烷 基,C_{1-3}烷氧基,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或 多个取代基取代,所述取代基选自卤素,羟基和C_{1-3}烷氧基,

[0979] X3为C(R12),

[0980] R4为氢,

[0981] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,甲氧基和三氟甲基,优选氢 或碘,

[0982] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,和C_{1-3}烷氧 基,其中R8优选选自氟和甲氧基,

[0983] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噻唑,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其被一个或两个氧代取代(优选 被两个氧代取代,得到1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻吩),任选地甲基 化的3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基,和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其 任选地被一个或两个氟取代,

[0984] R11选自氢,氟,氯,溴,碘和甲氧基,和

[0985] R12选自氢,氟,氯,溴,甲氧基,氟甲氧基,甲基和氟甲基。

[0986] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0987] m为0或1,

[0988] n为0,1或2,且优选为0,

[0989] p为0或1,优选0,

[0990] 任意Y选自氢,卤素,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化 的甲氧基,

[0991] R4,R5均为氢,

[0992] X3为C(R12),

[0993] R8为氢,甲氧基或氟,且优选为氢,

[0994] R9和R10与它们所连接的C原子一起形成环,所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,和2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯, 优选2,1,3-苯并噻二唑,

[0995] R11为氢或氟,和

[0996] R12为氢或氟,

[0997] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[0998] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa,IIb或IIc结构的化合 物,其中

[0999] m为0或1,

[1000] n为0-3的任何数字,且优选为0或1,

[1001] p为0-2的任何数字,且优选为0或1,

[1002] 任意Y为取代基,独立地选自卤素,羟基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧 基,其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-3}烷氧基的取代基取代,

[1003] X3为C(R12)，

[1004] R4为氢，

[1005] R5选自氢，氟，氯，溴，碘，甲基，甲氧基和三氟甲基，优选氢 或碘，

[1006] R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环系 统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2-氧 代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，和1,3-苯并二氧杂环戊烯，其任选地被一 个或两个氟取代，

[1007] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，卤代(C_{1-3})烷基，优选 氟(C_{1-3})烷基，特别是三氟甲基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，卤代(C_{1-3}) 烷基氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，氰基甲基，氰基乙基，氰基甲 氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝 基，其中R10优选为氢，氟，氯或溴，

[1008] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，优选甲基，氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，优 选氟(C_{1-2})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，优选乙酰基，未 取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，优选甲氧基羰基，和氰基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[1009] R12选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，优选甲氧基，氟 (C_{1-3})烷氧基，优选氟(C_{1-2})烷氧基，C_{1-3}烷基，优选甲基，和氟(C_{1-3})烷 基，优选三氟甲基，且更优选为氢，氟，氯或溴，

[1010] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1011] 另一个优选的实施方案涉及具有式IIa，IIb或IIc结构的化合 物，其中

[1012] m为0或1，

[1013] n为0，1或2，且优选为0，

[1014] p为0或1，且优选0，

[1015] 任意Y选自氢，卤素，未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化 的甲氧基，

[1016] X3为C(R12)，

[1017] R4和R5均为氢，

[1018] R8和R9与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环系 统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2-氧 代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，未取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯和2,2-二 氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

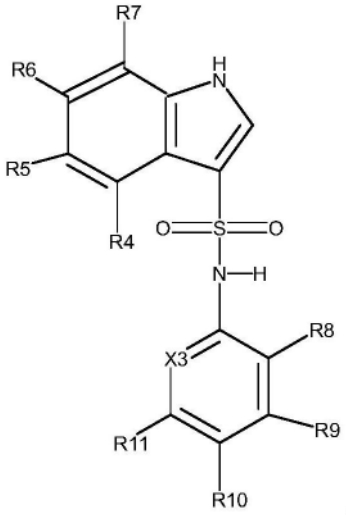
[1019] R10选自氢，氟，氯，溴，三氟甲基，三氟甲氧基，二氟乙氧 基，三氟乙氧基和氰基，且优选为氢或氟，

[1020] R11选自氢，甲氧基，氟，氯，溴和氰基，且优选为氢或氟，

[1021] R12为氢，氟，氯和三氟甲基，

[1022] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1023] 另一个优选的实施方案涉及具有式II结构的化合物，

[1024] 

式 II

[1025] 其中

[1026] R4和R5均为氢或氟；

[1027] R6选自氟，氯，溴，氨基，硝基，氰基，叠氮基，未取代的或氟 化的C_{1-3}烷基，优选选自甲基，乙基，丙基，优选异丙基，氟甲基， 优选三氟甲基，未取代的或氟化的甲基磺酰基，未取代的或氟化的甲 基亚磺酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基，优选选自甲氧基，氟甲氧基和氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基(C_{1-2})烷基氧基， 包括甲氧基乙氧基，环丙基，环丙基甲氧基，苯基，苯基氧基，苄基 氧基，苄基亚磺酰基，2-噻吩基，3-噻吩基，3-吡啶基，4-吡啶基，四 氢呋喃基，四氢呋喃基甲氧基和二甲基噁唑，其中每个苯基，苯基氧基，苄基氧基，2-噻吩基，3-噻吩基，3-吡啶基，4-吡啶基残基可以任 选地被一个或多个氟，氯，未取代的或氟化的甲基或未取代的或氟化 的甲氧基取代，

[1028] X3为C(R12)或N，

[1029] R7选自氢，甲基，氟(C_{1-2})烷基，优选单-、二-或三氟甲基，甲基 磺酰基，甲基亚磺酰基，甲氧基，氟(C_{1-2})烷氧基，氰基，吡啶基，吡 啶基甲氧基，苯氧基，噁唑，异噁唑，氰基，氟，氯或溴，且优选为 氢，甲氧基，氟或溴，其中每个吡啶基，异噁唑和苯基残基可以任选地被一个或多个氟，氯，未取代的或氟化的甲基或未取代的或氟化的 甲氧基取代；

[1030] R8和R11独立地选自氢，氟，氯和未取代的或氟化的甲氧基；

[1031] R9为氢，

[1032] R10选自氟，氯，溴，碘，乙酰基，叠氮基，硝基，氰基，氰基 甲基，氰基乙基，氰基甲氧基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基环丙 基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基，环丙基甲氧基，环丙 基甲基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，优选选自甲基和三氟甲基，未 取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基，优选选自甲氧基，二氟甲 氧基，三氟甲氧基，二氟乙氧基和三氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基，优选未取代的或氟化的甲氧基丙基，未取代的或 氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，包括氟甲氧基乙氧基，未取代的或氟化的C_{2-3}烯基，未取代的或氟化的C_{2-3}炔基，优选乙炔基，未取代的 或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基，优选甲氧基丙烯基，未取代的或氟化 的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})炔基和五氟硫烷基；

[1033] R12，如果存在，为氢或氟，

[1034] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1035] 另一个优选的实施方案涉及具有式II结构的化合物，其中R4和 R5均为氢；R6选自

氟，氯，溴，甲基，乙基，异丙基，三氟甲基， 甲基磺酰基，甲氧基，环丙基，环丙基甲氧基，苯基，苯基氧基，苄 基氧基，2-噻吩基，3-噻吩基，3-吡啶基，4-吡啶基，四氢呋喃基和二 甲基噁唑，X3为C(R12)，R9为氢；R7选自氢，甲基，三氟甲基， 甲氧基，氟，氯或溴，且优选为氢，甲氧基或溴；R8和R11独立地 选自氢，氟，氯和甲氧基；R10为氟，氯，溴，碘，乙酰基，叠氮 基，乙炔基，氰基，氰基甲基，三氟甲基，二氟乙氧基，三氟乙氧基 或五氟硫烷基；R12为氢或氟，及其药学上可接受的盐，溶剂合物， 同位素和共晶。

[1036] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中

[1037] R4为氢或氟，优选氢；

[1038] R5选自氢，氟，氯，溴，甲氧基和氟甲氧基，

[1039] R6选自卤素，氰基，氨基，硝基，未取代的或氟化的甲基磺酰 基，未取代的或氟化的甲基亚磺酰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基，C_{2-3}烯基，环丙基，苯基，苯基氧基，苄基氧基，苄基亚磺酰基，2-噻吩 基，3-噻吩基，3-吡啶基和4-吡啶基，其中每个苯基，苯基氧基，苄 基氧基，2-噻吩基，3-噻吩基，3-吡啶基，4-吡啶基可以任选地被一个 或多个氟，氯，未取代的或氟化的甲基或未取代的或氟化的甲氧基取 代，并且其中每个烷基，烯基和烷氧基可以是未取代的或被一个或多 个基团取代，所述基团选自卤素，甲氧基，氟甲氧基，氰基，环丙基 和卤素，

[1040] X3为C(R12)或N，

[1041] R7选自氢，氰基，氟，氯，溴，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，优 选选自甲基，氟甲基和氟乙基，和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基， 优选选自甲氧基，氟甲氧基和氟乙氧基，

[1042] R8和R11独立地选自氢，氟，氯，氰基，甲基，氟甲基，甲氧 基和氟甲氧基；

[1043] R9为氢或氟，优选氢，

[1044] R10选自卤素，叠氮基，氰基，环丙基，硝基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷 氧基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基羰基(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基羰基 (C_{1-3})烷基和五氟硫烷基，其中每个烷基，烯基，炔基和烷氧基基团可 以是未取代的或被一个或多个残基取代，所述残基选自氟，氯，氰基，环丙基和未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷氧基，并且其中 每个环丙基基团可以被一个或多个残基取代，所述残基选自卤素，羟 基，羟基甲基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷氧基羰基和氰基，

[1045] R12，如果存在，为氢或氟，

[1046] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1047] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中

[1048] R4为氢，

[1049] R5选自氢，氟，氯和溴，

[1050] R6选自氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，甲基，乙基，异丙基，氟 甲基，优选三氟甲基，氟乙基，甲氧基，氟甲氧基，氟乙氧基，氰 基，甲基亚磺酰基，甲基磺酰基，环丙基，苯基，苄基氧基，2-噻吩 基和3-噻吩基，

[1051] R7选自氢，氟，氯，溴，氰基，氟(C_{1-2})烷基，优选三氟甲基， 和氟(C_{1-2})烷氧基，且优选选自氢，氟，甲氧基，氟甲氧基和氟乙氧 基，

[1052] X3为C(R12)，

[1053] R8和R11独立地选自氢，氟，氯，氰基，氟甲基，甲氧基和氟 甲氧基，

[1054] R9为氢，

[1055] R10选自氟，氯，溴，碘，叠氮基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷 基，优选三氟甲基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基，优选选自二氟 乙氧基，三氟甲氧基和三氟乙氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基(C_{2-3})烯基，五氟硫烷基，乙炔基，丙炔基，氰基，氰基 甲氧基和氰基甲基，和

[1056] R12为氢和氟，

[1057] 其中优选R8和R11中的至少一个为氟或氯，优选氟。

[1058] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为氢，R6 选自氟，氯，溴，碘，甲基，异丙基，三氟甲基，甲基磺酰基，环丙 基，苯基，苄基氧基，2-噻吩基和3-噻吩基，X3为C(R12)，R7选自 氢，甲基，甲氧基，氟，氯，溴和三氟甲基，优选氢，氟和溴，R8和 R11独立地选自氢，氟，氯和甲氧基，R9为氢，R10选自氢，氟， 氯，溴，碘，叠氮基，三氟甲基，二氟乙氧基，三氟甲氧基，三氟乙 氧基，五氟硫烷基，乙炔基，氰基和氰基甲基，R12为氢和氟，其中 优选R8和R11中的至少一个为氟或氯，优选氟。

[1059] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为氢，R6 选自氟，氯，溴，异丙基，三氟甲基，环丙基，甲氧基，氟甲氧基， 氟乙氧基，甲基亚磺酰基和苄基氧基，R7为氢，甲基，甲氧基，氟甲 氧基，氟乙氧基，氟甲基，氰基，溴或氟，X3为C(R12)，R9为氢， R10选自氟，溴，氯，碘，甲基，氟甲基，优选三氟甲基，氟(C_{1-2})烷 氧基，优选二氟乙氧基和三氟甲氧基，五氟硫烷基，氰基，氰基甲氧 基，氰基甲基和氰基乙基，R12为氢或氟，和R8和R11独立地选自 氢，氟，氯，甲氧基和氟甲氧基，并且在一个优选的实施方案中，均 不同于氢。

[1060] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为氢，R6 选自氟，氯，溴，异丙基，三氟甲基，环丙基和苄基氧基，R7为氢， 甲氧基或氟，X3为C(R12)，R9为氢，R10选自氟，溴，氯，碘，三 氟甲基，二氟乙氧基，三氟甲氧基，五氟硫烷基，氰基和氰基甲基， R12为氢或氟，和R8和R11均不同于氢且优选为氟，氯，甲氧基或 氰基，更优选氟。

[1061] 另一个优选的实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为 氢，R6选自氟，氯，溴，异丙基，氟甲基，甲氧基，氟甲氧基和苯氧 基，R7为氢，甲氧基，氟甲氧基，氟乙氧基，氰基，氟或氯，X3为 C(R12)，R9为氢或氟，R10为氢，R12为氢或氟，和R8和R11均独 立地选自氟，氯和甲氧基。

[1062] 另一个优选的实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为 氢，R6选自氟，氯，溴，异丙基，三氟甲基和苯氧基，R7为氢，甲 氧基或氟，X3为C(R12)，R9为氢或氟，R10为氢，R12为氢或氟， 和R8和R11均独立地选自氟，氯和氰基。

[1063] 另一个优选的实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为 氢，R6选自氟，氯，溴，碘，甲基，乙基，异丙基，氟甲基，优选三 氟甲基，甲氧基，甲基亚磺酰基，甲基磺酰基，环丙基，苯基，苄基 氧基，2-噻吩基和3-噻吩基，且优选选自氟，氯，溴和三氟甲基，R7 为氢，甲氧基或氟，优选氢，X3为C(R12)，R8为氢，R9和R10与 它们所连接的C原子一起形成2,1,3-苯并噻二唑，3-氧代-1,3-二氢-2- 苯并呋喃或1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃，和R11和R12独立 地选自氢和氟。

[1064] 另一个实施方案涉及式II的化合物，其中R4和R5均为氢，R6 选自氟，氯，溴和甲基磺酰基，R7选自氢，氟，溴，氯，甲氧基和三 氟甲基，X3为C(R12)，R8和R9与它们所连接的环一起形成2,1,3-苯 并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二唑或任选地2,2-氟-取

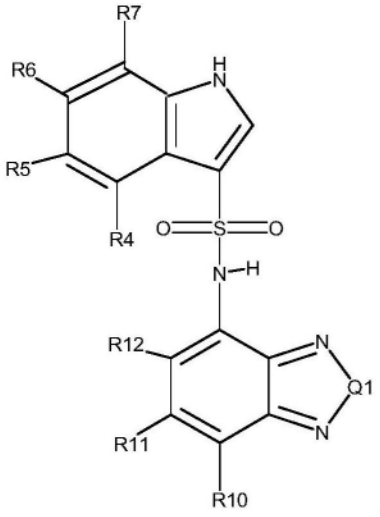
代 的1,3-苯并二氧杂环戊烯,R10为氢,氟或溴,R11选自氢,氟和氰 基,和R12为氢,氟或三氟甲基。

[1065] 另一个实施方案涉及式II的化合物,其中R4为氢,R5选自氢和 氟,R6选自氟,氯,溴,甲氧基和三氟甲基,R7选自氢,卤素,甲 基磺酰基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基和氟甲基,优选三氟甲基, X3为N,R8为氟,氯或甲氧基,R9选自氢,氟,氯,甲基和甲氧基 并且优选为氢,R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基, 五氟硫烷基,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二- 和三氟乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或 氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-2})烷氧基,乙炔基和氰基甲基,和R11选自氢, 氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基。

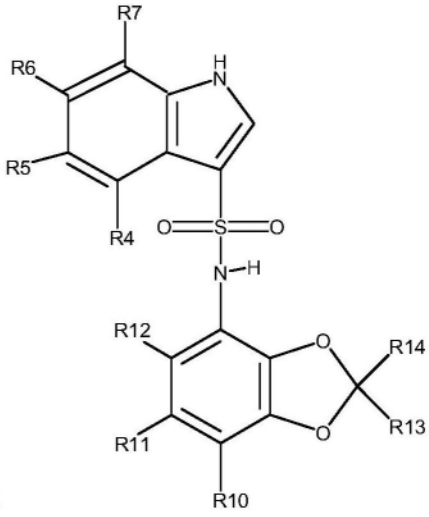
[1066] 另一个实施方案涉及式II的化合物,其中R4,R5均为氢,R6选 自氟,氯,溴和甲氧基,R7选自氢,氟,氯,溴,氟甲基,甲氧基和 氟甲氧基,X3为N,R8为氟或甲氧基,R9为氢,R10选自氟,氯, 溴,氰基,氰基甲基,乙酰基,甲基,乙基,乙氧基乙基,甲氧基丙 基,氟化甲氧基丙基,氟甲基,氟甲氧基甲基,甲氧基羰基环丙基, 乙氧基羰基环丙基,乙烯基,乙氧基乙烯基,甲氧基,氟甲氧基,氟 乙氧基,氟丙氧基,甲氧基乙氧基,氟化甲氧基乙氧基,乙氧基乙氧 基,氟化乙氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,氟化甲氧基丙氧基,甲氧基 丙烯基和氟甲氧基丙烯基,和R11为氢,甲氧基,氟或氯。

[1067] 另一个实施方案涉及式II的化合物,其中R4和R5均为氢,R6 为氯或溴,R7选自氢,氟,氯,溴和甲氧基,和X3为C(R12)或N, R8为氟,氯或甲氧基,R9为氢或氟,优选氢,R10选自氟,氯, 溴,氰基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基和C_{1-3}烷氧基,其中每个烷基,烯基和 烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 卤素,优选氟,氰基,C_{1-2}烷氧基和氟(C_{1-2})烷氧基,和R11为氢,氟 或甲氧基。

[1068] 另一个实施方案涉及具有式II(d),II(e),II(f)和II(g)的化合物,

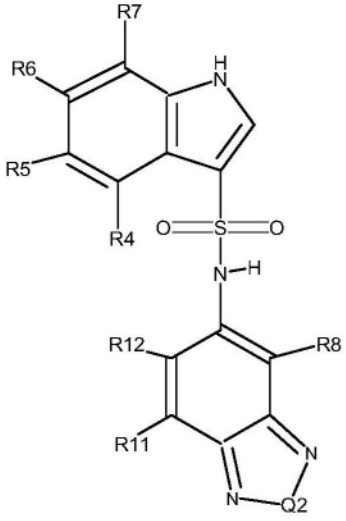


式 II(d)

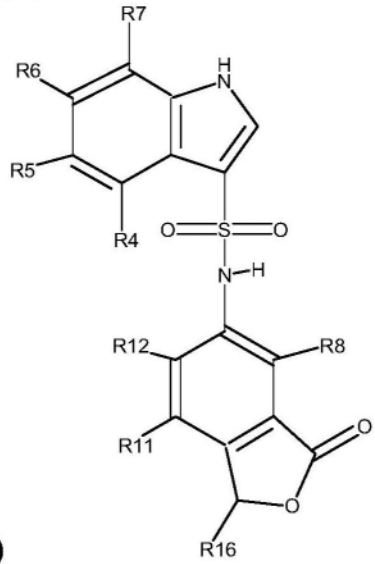


式 II(e)

[1069]



式 II(f)



式 II(g)

[1070] 其中R4,R5,R6,R7,R8,R10,R11和R12如本文对式I和 II所述,

[1071] 其中在式II(d)中,Q1为S或O,和

[1072] 其中在式II(e)中,R13和R14选自氢,甲基和氟且优选均为氢或 均为氟,

[1073] 其中在式II(f)中,Q2为S或O,优选S,

[1074] 并且其中在式II(g)中,R16选自氢,氟,羟基,甲基,氟甲基, 甲氧基和氟甲氧基,且优选选自氢和甲基,

[1075] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1076] 一个实施方案涉及式II(d),II(e),II(f)和II(g)的化合物,

[1077] 其中

[1078] 其中在式II(d)中,Q1为S或O,和

[1079] 其中在式II(e)中,R13和R14均选自氢和氟,

[1080] 其中在式II(f)中,Q2为S或O,优选S,

[1081] 其中在式II(g)中,R16选自氢和甲基,

[1082] R4为氢,

[1083] R5选自氢,氟,氯和溴,且优选为氢,

[1084] R6选自氟,氯,溴,甲基,甲氧基,甲基磺酰基,甲基亚磺酰 基,氟甲基,氟甲氧基,

氰基和苄基氧基,优选选自氟,氯,溴和氟 甲基,

[1085] R7选自氢,氟,氯,溴,甲氧基,氰基,甲基和氟甲基,优选选 自氢和单-、二-和三氟甲基,

[1086] R8,如果存在,选自氢和卤素,优选选自氢和氟,且更优选为 氢,

[1087] R10,如果存在,选自氢,氟,氯,溴和氰基,优选氢或氟,

[1088] R11选自氢,卤素,甲氧基,氟甲氧基,氟甲基和氰基,且优选 为氢或氟,

[1089] R12选自氢,卤素,甲氧基,氟甲基,优选选自氢,氟和氟甲 基,

[1090] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1091] 在式IId和IIe的化合物的优选实施方案中,

[1092] R4和R5均为氢,

[1093] R6选自氟,氯,溴,三氟甲基和苯基,

[1094] R7为氢,氟,溴,甲氧基或三氟甲基,优选氢或三氟甲基,

[1095] R10选自氢和卤素,优选选自氢,氟和氯,

[1096] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,优选选自氟和氢,

[1097] R12选自氢,卤素和三氟甲基,优选选自氟和氢,

[1098] R13和R14,在式IIe中,均选自氢和氟,

[1099] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1100] 在式II(f)的化合物的优选实施方案中,

[1101] R4和R5均为氢,

[1102] R6选自氟,氯,溴,三氟甲基和苯基,

[1103] R7选自氢,甲氧基,氟和三氟甲基,

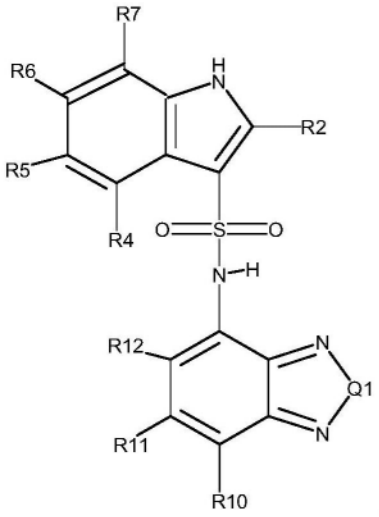
[1104] R8选自氢和卤素,优选选自氢和氟,

[1105] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,且优选为氢,

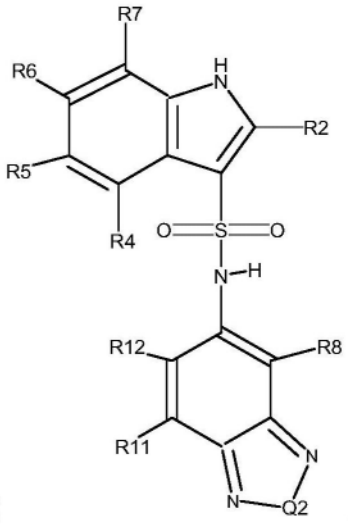
[1106] R12选自氢,卤素和三氟甲基,优选选自氟和氢,

[1107] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1108] 一个实施方案涉及子式IIa,IIb,IIc,IId,IIe,IIf和IIg的化 合物,其另外被基团R2取代,如上述通式II-2所示,因此得到各个 相应的具有子式II-2a,II-2b,II-2c,II-2d,II-2e,II-2f和II-2g的 化合物,其中R2选自氢,氟,氯,溴,碘和甲氧基,并且其中R2优选为氢或氟,且特别优选为氢,并且其中其它残基如本文式II-2a,II- 2b,II-2c,II-2d,II-2e,II-2f和II-2g中所定义。作为非限制性实 例,式II-2d和II-2f描述如下:

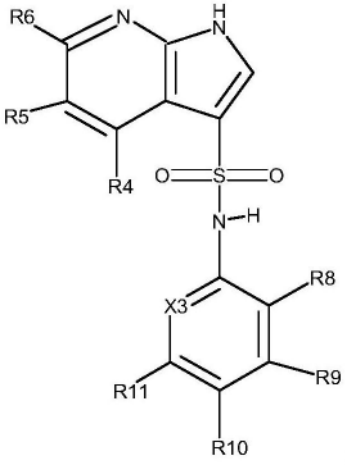
[1109] 

式 II-2(d)



式 II-2(f)

[1110] 另一个优选的实施方案涉及具有式III结构的化合物，

[1111] 

式 III

[1112] 其中R4和R5均为氢，

[1113] R6选自氢，氟，氯，溴，氟甲基，甲氧基，氟甲氧基和环丙基，

[1114] X3为C(R12)或N，

[1115] R8选自氢，甲氧基和卤素，特别优选选自氟，氯，甲氧基和氢，

[1116] R9为氢，

[1117] R10选自氟，溴，氯，碘，甲基，氟(C_{1-3})烷基，优选三氟甲基，未取代的或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧 基，优选单-、二-和-三氟甲氧基和单-、二-和三氟乙氧基，未取代的 或氟化的甲氧基(C_{1-3})烷基氧基，未取代的或氟化的C_{2-3}烯基，未取代 的或氟化的甲氧基(C_{2-3})烯基，乙炔基，炔丙基，未取代的或氟化的甲 氧基(C_{2-3})炔基，叠氮基，五氟硫烷基，氰基甲基，氰基乙基和氰基，

[1118] R11为氢，氟，氯或甲氧基，特别优选氢或氟，

[1119] R12，如果存在，为氢或氟，

[1120] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1121] 另一个实施方案涉及式III的化合物，其中R4和R5均为氢，R6 为氯或溴，X3为C(R12)，R12为氢或氟，R8选自氢，甲氧基和卤 素，特别优选选自氟和氢，R9为氢，R10选自氟，溴，氯，碘，三氟 甲基，二氟乙氧基，三氟甲氧基，三氟乙氧基，乙炔基，叠氮基，乙 酰基，五

氟硫烷基,氰基甲基和氰基,R11为氢,氟,氯或甲氧基, 特别优选氢或氟,及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共 晶。

[1122] 另一个特别优选的实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R5 均为氢,R6选自甲基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基,氯或溴,X3为 C(R12),R8为氢,甲氧基或氟且优选氟,R9为氢,R10选自氟, 溴,氯,碘,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二- 和三氟乙氧基,五氟硫烷基,乙炔基和氰基,和R11和R12独立地选 自氢和氟。

[1123] 另一个优选的实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R6为 氢,R5为碘,X3为C(R12)或N,R8和R11均独立地选自氢或氟, R10选自氟,溴,氯,碘,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟甲氧 基,单-、二-和三氟乙氧基,五氟硫烷基和氰基,R9为氢,和R12, 如果存在,为氢或氟。

[1124] 另一个优选的实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R5均为 氢,R6为氯或溴,X3为C(R12),R8为氢,R9和R10与它们所连接 的苯基环一起形成2,1,3-苯并噻二唑环系统,R11为氢和R12为氟或 氢。

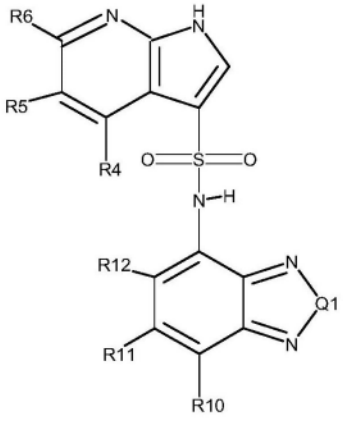
[1125] 另一个优选的实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R5均为 氢,R6为氯或溴,X3为C(R12),R8和R9与它们所连接的苯基环一 起形成2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,未取代的1,3-苯并二氧 杂环戊烯(1,3-benzoxolane),或2,3-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯(1,3- benzoxolane)基团,R10和R11独立地选自氢,甲氧基,氰基和卤 素,优选选自氢和氟,和R12为氟,三氟甲基或氢。

[1126] 另一个实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R5均为氢,R6 选自氟,氯,溴和单-、二-和三氟甲基,X3为N,R8为氟,氯或甲氧 基,R9选自氢,氟,氯和甲氧基,且优选为氢,R10选自氟,氯, 溴,碘,氰基,单-、二-和三氟甲基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、 二-和三氟乙氧基,乙炔基和氰基甲基,和R11为氢,氟或氯。

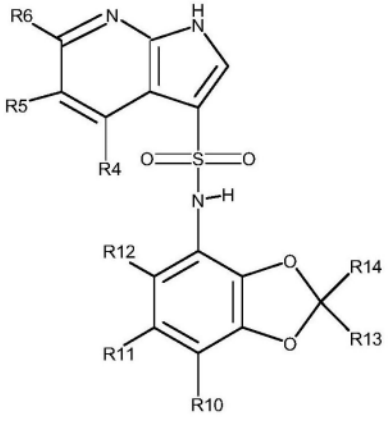
[1127] 另一个实施方案涉及式III的化合物,其中R4和R5均为氢,R6 选自氯,溴,甲氧基,单-、二-和三氟甲基,X3为C(R12)或N,R8 选自氢,氟,氯,甲氧基和氟甲氧基,R9为氢,R10选自氟,氯, 溴,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,单-、二-和三氟甲 基,单-、二-和三氟甲氧基,单-、二-和三氟乙氧基,未取代的或氟化 的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基, 未取代的或氟化的C_{2-3}烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基 和C_{2-3}炔基,R11为氢,甲氧基,氟或氯,和R12,如果存在,为氢 或氟。

[1128] 在一个实施方案中,化合物具有选自式III(a)-III(c)的结构

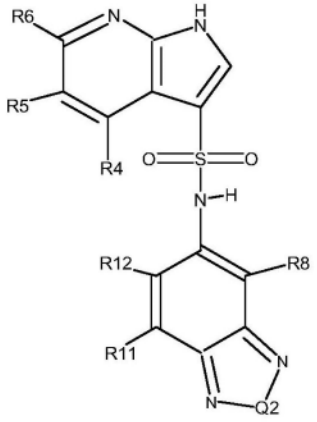
[1129]



式 III(a)



式 III(b)



式 III(c)

[1130] 其中R4,R5,R6,R8,R10,R11和R12如本文对式I和III所 述,

[1131] 其中在式III(a)中,Q1为S或O,和

[1132] 其中在式III(b)中,R13和R14选自氢,甲基和氟,且优选均为 氢或均为氟,和

[1133] 其中在式III(c)中,Q2为S或O,优选S,

[1134] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1135] 在式III(a)-III(c)化合物的优选实施方案中,

[1136] R4和R5均为氢,

[1137] R6选自氟,氯,溴,单-、二-和三氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1138] R8,如果存在,为氢或氟,优选氢,

[1139] R10,如果存在,选自氢和卤素,优选选自氢,氟和氯,

[1140] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,优选选自氟和氢,

[1141] R12选自氢,卤素和三氟甲基,优选选自氢和氟。

[1142] 一个实施方案涉及式IId,IIe,IIIa和IIIb的化合物,

[1143] 其中R4和R5均为氢,

[1144] R6选自氟,氯,溴,单-、二-和三氟甲基,和甲氧基,

[1145] R10选自氢和卤素,优选选自氢,氟和氯,

[1146] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,优选选自氟和氢,

[1147] R12选自氢,卤素和三氟甲基,

[1148] 其中在式II(d)和III(a)的化合物中,Q1为S或O,和

[1149] 其中在式II(e)和III(b)中,R13和R14选自氢和氟,且优选均为 氢或均为氢。

[1150] 一个实施方案涉及式IIf和IIIc的化合物,

[1151] 其中R4和R5均为氢,

[1152] R6选自氟,氯,溴,甲基磺酰基,单-、二-和三氟甲基和苯基,

[1153] R7,如果存在,选自氢,甲氧基,氟和三氟甲基,

[1154] R8选自氢和卤素,优选选自氢和氟,

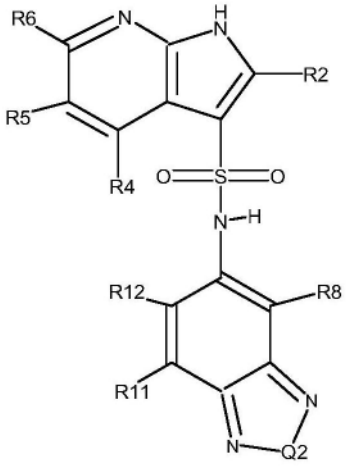
[1155] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,且优选为氢,

[1156] R12选自氢,卤素和三氟甲基,优选选自氟和氢,

[1157] Q2为O或S,且优选为S。

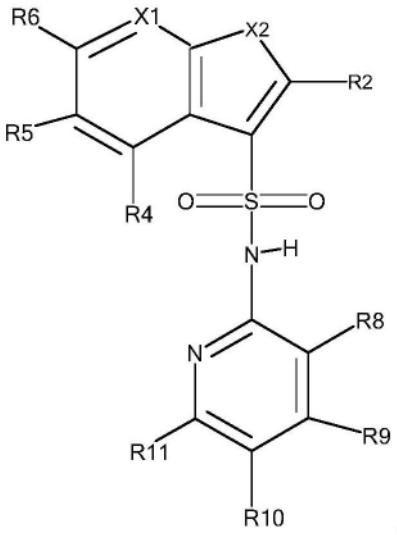
[1158] 一个实施方案涉及子式IIIa,IIIb和IIIc的化合物,其另外被基 团R2取代,如上述通式III-2所示,因此得到各个相应的具有子式 III-2a,III-2b和III-2c的化合物,其中R2选自氢,氟,氯,溴,碘 和甲氧基,并且其中R2优选为氢或氟,且特别优选为氢,并且其中其它残基如本文式IIIa,IIIb和IIIc中所定义。

[1159] 例如,如果式III-c化合物也带有R2基团,则所得式III-2c化合 物如下:

[1160] 

式 III-2c

[1161] 本发明的另一方面涉及具有通式VI的化合物，及其药学上可接受 的盐，溶剂合物，同位素和共晶，

[1162] 

式 VI

[1163] 其中X1，X2，R2，R4，R5，R6，R8，R9，R10和R11具有如 上对式I-2，II-2，III-2，IV-2或V-2的化合物所述的含义，并且其中 R2选自氢，氟，氯，溴，碘和甲氧基，优选选自氢和氟；更优选地 R2为氢。

[1164] 一个实施方案涉及式VI的化合物，其中

[1165] X1为C-R7或N，

[1166] X2为NH，S或O，其中如果X1为N，则X2优选为NH，

[1167] R2为氢或氟，优选氢，

[1168] R4为氢或氟，

[1169] R5选自氢，卤素，氰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，未取代的 或氟化的C_{1-3}烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，未取代的或 氟化的C_{1-3}烷基亚磺酰基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基磺酰基，其中 R5优选选自氢，卤素，氰基，甲基，甲氧基，氟甲基和氟甲氧基，且更优选选自氢，氟，氯和溴，

[1170] 或者如本文所述R5和R6一起形成环，

[1171] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝基，氨基，C_{1-3}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷氧基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}杂环烷 基，苯基，C_{5-6}杂芳基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷基氧

基，苯基氧 基，C_{5-6}杂芳基氧基，C_{1-3}烷基亚磺酰基，苯基亚磺酰基，C_{1-3}烷基磺 酰基，苯基磺酰基，苄基磺酰基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基氨基羰基，C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基，杂 环烷基(C_{1-2})烷基，苯基(C_{1-2})烷基，C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}环烷基 (C_{1-3})烷氧基，C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷基氧基，苯基(C_{1-2})烷氧基C_{5-6}杂芳 基(C_{1-2})烷氧基，苯基(C_{1-2})烷基亚磺酰基，苯基(C_{1-2})烷基磺酰基，

[1172] 并且其中R6中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个选自 氟，氯，溴，氰化的或未取代的C_{1-3}烷基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷 基氧基，羟基和氰基的基团取代，

[1173] 或者

[1174] (i)R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代 的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未 取代的或取代的环己基，

[1175] 其中每个取代基，如果存在，选自羟基，卤素，甲基或甲氧基， 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和甲 氧基的取代基取代，

[1176] 或者

[1177] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[1178] R7，如果存在，选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{2-3}炔基，C_{2-3}烯基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基，C_{1-3}烷基磺酰基，C_{1-3}烷硫基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷 基氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷基氧基，苯基，苯基氧基，苯基磺 酰基，苯基亚磺酰基，C_{5-6}杂芳基，C_{5-6}杂芳基氧基，C_{5-6}杂芳基(C_{1-2}) 烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧基，C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}环烷基 (C_{1-3})烷氧基，C_{3-6}杂环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷基，杂环烷基 (C_{1-2})烷基氧基，苯基(C_{1-2})烷基，苯基(C_{1-2})烷氧基，

[1179] 并且其中R7中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个选自 氟，氯，溴，氰化的或未取代的C_{1-3}烷基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷 基氧基，羟基和氰基的基团取代，或者如本文所述R7和R6一起形成 环，

[1180] R8选自氢，任选卤化、优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷基，任选卤 化、优选氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基，氰基和卤素，

[1181] R9选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，氟(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧 基和氟(C_{1-3})烷氧基，其中R9优选为氢或氟，

[1182] R10选自氢，卤素，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔 基，氰基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基，C_{1-3}烷基磺酰基，C_{1-3}烷硫基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷 基，C_{3-6}杂环烷基氧基，叠氮基，五氟硫烷基，硝基，C_{1-3}烷基氨基羰 基和二(C_{1-3})烷基氨基羰基，其中R10中的每个烷基，烯基，炔基或烷 氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤 素，未取代的或卤化C_{1-3}烷氧基，未取代的或卤化的C_{1-3}烷硫基，未 取代的或卤化的C_{1-3}烷基羰基，未取代的或卤化的C_{1-3}烷基氧基羰 基，未取代的或卤化的C_{1-3}烷基氨基羰基，未取代的或卤化的二(C_{1-3}) 烷基氨基羰基，羟基，氰基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}杂环烷基，苯基和C_{5-6}杂芳基，其中任意环烷基，杂环烷基，苯基和杂芳基可以是未取代的 或被一个或多个残基取代，所述残基选自卤素，羟基，羟基甲基，氰 基，硝基，未取代的或卤化的C_{1-3}烷基，未取代的或卤化C_{1-3}烷氧 基，未取代的或卤化的C_{1-3}烷基羰基和未取代的或卤化的C_{1-3}烷氧基 羰基，并且其中R10中的任意卤化的取代基优选为氟化

的,并且其中 R8和R10优选不为氢,

[1183] R11选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷 基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,且优选选自氢,氟,氯,甲 基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1184] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1185] 一个实施方案涉及式VI化合物,其中

[1186] X1为C-R7或N,

[1187] X2为NH,S或O,其中X2优选为NH,

[1188] R2和R4均为氢,

[1189] R5选自氢,氟,氯和溴,

[1190] R6选自氢,氟,氯,溴,氰基,叠氮基,硝基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,环丙基,环丙基氧基,氧杂环丁烷基,四氢呋喃基,甲基 磺酰基,甲基亚磺酰基,噻吩基,吡啶基和苄基氧基,其中R6中的 每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基 团选自氟,氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基和环丙基,并且 其中R6中的每个环丙基,噻吩基,吡啶基和苯基可以被一个或多个 基团取代,所述基团选自卤素,甲氧基,氟甲氧基,甲基,氟甲基和 氰基,

[1191] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取 代的苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者 未取代的或取代的环己基,其中每个由R6和R7形成的环的取代基选 自羟基,卤素,氰基,甲基或甲氧基,其中每个甲基或甲氧基可以是 未取代的或氟化的,

[1192] R7,如果存在,选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基, 甲基亚磺酰基和甲基磺酰基,其中R7中的烷基或烷氧基可以是未取 代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,氰基和未取代 的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[1193] R8选自氢,氟,氯,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化的 甲氧基,

[1194] R9选自氢,氟,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,且优选为 氢,

[1195] R10选自氢,卤素,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔 基,C_{1-3}烷基羰基,C_{3-4}环烷基和氰基,其中每个烷基,烯基,炔基或 烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 氟,氯,溴,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基羰基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基羰基,C_{3-5}环烷基,C_{3-5}环 烷基氧基,C_{3-5}杂环烷基,C_{3-5}杂环烷基氧基,羟基和氰基,其中任意 环烷基,杂环烷基,环烷基氧基和杂环烷基氧基可以是未取代的或被 一个或多个残基取代,所述残基选自卤素,羟基,羟基甲基,氰基, 氟化的或未取代的甲基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或 未取代的C_{1-3}烷基氧基羰基和氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基(C_{1-3})烷 基氧基,

[1196] R11选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基和未取代 的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,

[1197] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1198] 在式VI化合物的一个优选实施方案中,R6不为氢;在更优选的 实施方案中,R8,R10和R11中的至少一个,优选两个也不同于氢。在一个实施方案中,R6和R10均不为氢。

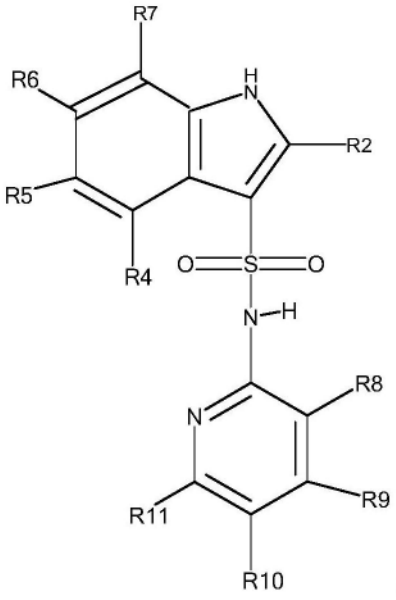
[1199] 在本发明的一个优选实施方案中,在式VI的化合物中,或者

[1200] (a)X1为CR7且X2为NH,S或O,或者

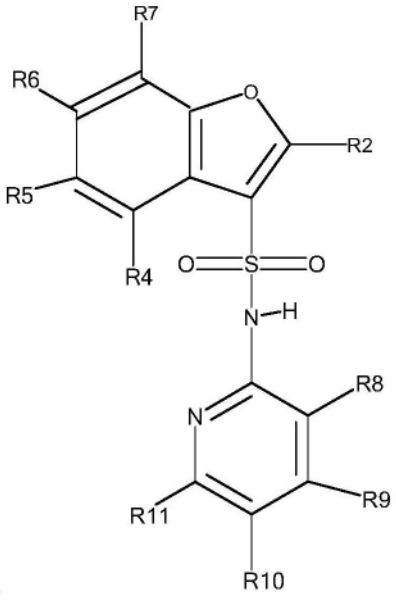
[1201] (b)X1为N且X2为NH。

[1202] 因此,式VI的优选子结构是如下式VIa,VIb,VIc和VId的子 结构:

[1203]

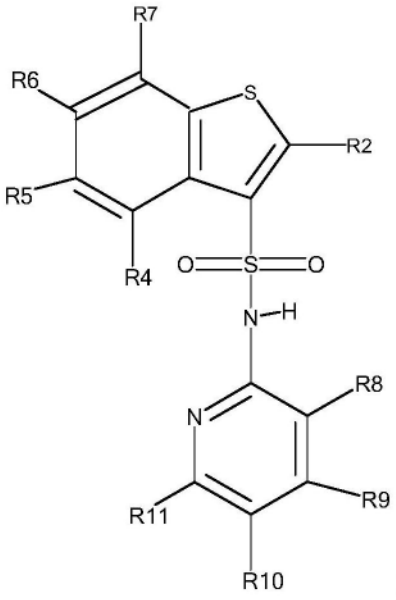


式 VIa

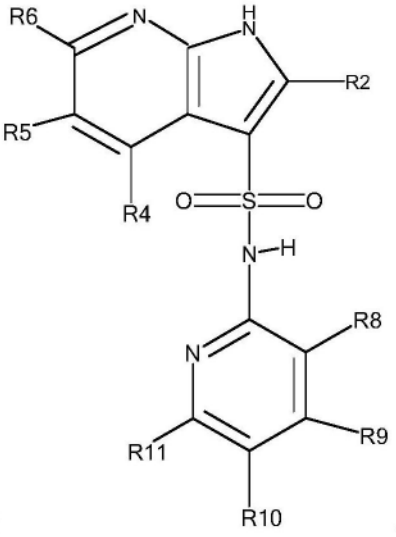


式 VIb

[1204]



式 VIc



式 VId

[1205] 其中任意的R2,R4,R5,R6,R7,如果存在,R8,R9,R10 和R11如本文对式I-2,II-2,III-2,IV-2,V-2和VI的化合物所 述。

[1206] 在本发明的一个优选实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,

[1207] R2为氢或氟,

[1208] R4选自氢,甲氧基和氟,且优选氢或氟,更优选氢,

[1209] R5选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧 基羰基,C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基,其中每个烷基或烷氧 基可以任选地被基团取代一次或多次,所述基团选自卤素,C_{1-3}烷氧 基,卤代(C_{1-3})烷氧基,氰基,羟基和C_{1-3}烷基氨基,所述烷基和烷氧基的优选的任选取代基为卤素和C_{1-6}烷氧基,或者如本文所述R5和 R6一起形成环,

[1210] R6选自氢,羟基,卤素,氰基,叠氮基,硝基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基,C_{1-6}烷氧基,C_{3-7}环烷基,C_{3-6}环烯基,C_{3-7}杂环烷 基,C_{3-7}杂环烯基,苯基,C_{5-10}杂芳基,优选C_{5-6}杂芳

基，C_{8-10}杂环 基，-ORx，-SRx，-SORx，SO_2Rx，-五氟硫烷基，NRyRzz，- NRyCORx，-NRyCO_2Rx，-NRxCONRyRz，-CORx，-CO_2Rx，- CONRyRz，其中R6中的每个烷基，烯基，炔基，烷氧基，环烷基，杂环烷基，环烯基，杂环烯基，苯基，杂芳基或杂环基基团可以是未 取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基优选选自卤素，羟 基，氧代，氰基，叠氮基，硝基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基， C_{3-7}环烷基，C_{3-7}杂环烷基，苯基，C_{5-10}(优选C_{5-6})杂芳基，ORx，- SRx，-SORx，SO_2Rx，-五氟硫烷基，NRyRz，-NRyCORx，- NRyCO_2Rx，-CORx，-CO_2Rx，-CONRyRz，

[1211] 其中Rx，Ry，Rz和Rzz独立地选自氢，C_{1-6}烷基，C_{3-7}环烷 基，C_{3-6}环烯基，C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷基，苯基，苯基(C_{1-6})烷基，C_{3-7}杂环烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷基，C_{5-6}杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基， 该基团的任意一个可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，或者 Ry和Rz或Ry和Rzz与它们二者所连接的氨基原子一起形成芳族或 非芳族的、未取代的或取代的C_{5-6}杂环，其中Rzz优选不同于氢，

[1212] 或者在式VI，VIa，VIb或VIc的化合物中，R6可以和R5或R7 与它们所连接的碳原子一起形成5或6元芳族或非芳族环，其可以任 选地含有一个或多个选自S，O和N的杂原子，并且其中所述环可以 是未取代的或被一个或多个取代基取代，

[1213] 其中优选地R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取 代的或取代的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环 戊基或者未取代的或取代的环己基，其中每个取代基，如果存在，选 自卤素，羟基，氰基，C_{1-3}烷基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每 个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧 基的取代基取代，或者(ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起 形成1，3-二氧戊环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基 的取代基取代，或

[1214] R7，如果存在，选自H，卤素，氰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基， C_{2-6}炔基，C_{2-6}烯基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-5}烷基羰基 氨基，C_{1-5}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基氨基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基， C_{1-6}烷基亚磺酰基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}杂环烷基，苯基，C_{5-6}杂芳基， C_{5-6}杂芳基(C_{1-3})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-3})烷氧基，其中每个烷基，烯 基，炔基或烷氧基基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代， 所述取代基选自卤素，卤代(C_{1-6})烷氧基，优选氟(C_{1-3})烷氧基，和C_{1-6}烷氧基，

[1215] R8选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素 和任选氟化的C_{1-3}烷氧基，

[1216] R9选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基和卤素，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[1217] R10选自氢，卤素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔 基，氰基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，C_{1-6}烷 基亚磺酰基，C_{1-6}烷硫基，C_{1-5}烷基羰基氨基，C_{1-5}烷基氨基羰基，二 (C_{1-3})烷基氨基羰基，C_{3-6}环烷基，杂(C_{3-6})环烷基，叠氮基，五氟硫烷 基和硝基，其中每个烷基，烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素，C_{1-6}烷氧基，卤代(C_{1-6})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，C_{1-6}烷硫基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基氨基，未取 代的或氟化的C_{1-3}烷基氨基羰基，未取代的或氟化的二(C_{1-3})烷基氨基 羰基，未取代的或氟化的

C_{1-3}烷基磺酰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷 基亚磺酰基，羟基，氰基，环(C_{3-6})烷基，苯基和C_{5-6}杂芳基，其中任 意环烷基，杂环烷基，苯基和杂芳基可以是未取代的或被一个或多个残基取代，所述残基选自卤素，羟基，氰基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基 羰基，

[1218] R11选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，和C_{1-6}烷基亚磺酰基， C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[1219] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1220] 在一个实施方案中，在式VI和VIa-d的化合物中，基团R5，R6 和R7中的至少一个，如果存在，和基团R8，R10和R11中的至少一 个，优选两个不同于氢，其中更优选至少一个取代基选自氟，氯和 溴。

[1221] 在一个实施方案中，在式VI和VIa-d的化合物中，

[1222] X1，如果存在，为N或CR7，

[1223] X2，如果存在，为NH，S或O，其中如果X1为N，则X2优选 为NH，

[1224] R2为氢或氟，优选氢，

[1225] R4为氢或氟，优选氢，

[1226] R5选自氢，卤素，氰基，C_{1-2}烷基和C_{1-2}烷基氧基，其中R5优 选为氢，甲基或卤素，或者如本文所述R5和R6一起形成环，

[1227] R6选自氢，卤素，氰基，硝基，氨基，叠氮基，C_{1-3}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基羰基氨基，C_{1-3}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基氨基羰基，(C_{1-3})烷基 亚磺酰基，(C_{1-3})烷基磺酰基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}环烷 基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷基 氧基，C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷基，杂环烷基(C_{1-2})烷基氧基，苯基，苯基 氧基，苯基(C_{1-2})烷基，苯基(C_{1-2})烷氧基，苯基磺酰基，苯基亚磺酰 基，苯基(C_{1-2})烷基磺酰基，苯基(C_{1-2})烷基亚磺酰基，C_{5-6}杂芳基，C_{5-6}杂芳基氧基，C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧基，并且 其中R6中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个选自氟，氯， 溴，氟化的或未取代的C_{1-3}烷基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基， 羟基和氰基的基团取代，

[1228] 或者

[1229] (i)其中在式VI，VIa，VIb或VIc的化合物中，R6可以和R7与 R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的苯基，未取代的 或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未取代的或取代的环 己基，

[1230] 其中每个取代基，如果存在，选自羟基，卤素，甲基或甲氧基， 其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代， 所述取代基选自卤素，优选氟，和甲氧基，

[1231] 或者

[1232] (ii)R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[1233] R7，如果存在，选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，硝 基，氨基，C_{1-3}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，C_{1-3}烷基 羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基羰基氨基，C_{1-3}烷基氨基

羰基，二 (C_{1-3})烷基氨基羰基，C_{1-3}烷基亚磺酰基，C_{1-3}烷基磺酰基，C_{1-3}烷硫 基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}环烷基 (C_{1-3})烷氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2}) 烷基，杂环烷基(C_{1-2})烷基氧基，苯基，苯基氧基，苯基(C_{1-2})烷基，苯 基(C_{1-2})烷氧基，苯基磺酰基，苯基亚磺酰基，C_{5-6}杂芳基，C_{5-6}杂芳 基氧基，C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧基，并且其中 R7中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个选自氟，氯，溴，氰 化的或未取代的C_{1-3}烷基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基，羟基和 氰基的基团取代，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[1234] R8选自氢，卤素，氰基，任选卤化的C_{1-3}烷基氧基，任选卤化的 C_{1-3}烷基，任选卤化的(C_{1-3})烷基亚磺酰基，任选卤化的(C_{1-3})烷基磺酰 基和任选卤化的(C_{1-3})烷硫基，

[1235] R9选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基氧基，氟(C_{1-3})烷氧基， C_{1-3}烷基和氟(C_{1-3})烷基，且优选为氢，

[1236] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，氨基，叠氮基，五 氟硫烷基，C_{1-3}烷基，C_{2-3}烯基，C_{2-3}炔基，C_{1-3}烷基氧基，C_{1-3}烷基 羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基氨基羰基， (C_{1-3})烷基亚磺酰基，(C_{1-3})烷基磺酰基，(C_{1-3})烷硫基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基，C_{3-6}杂环烷基，C_{3-6}杂环烷基氧基，C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷基，C_{3-6}杂环烷基 (C_{1-2})烷基氧基，并且其中R10中的每个基团可以是未取代的或被一个 或多个选自氟，氯，溴，氟化的或未取代的C_{1-3}烷基，氟化的或未取 代的C_{1-3}烷基氧基，氟化的或未取代的C_{1-3}烷氧基羰基，氟化的或未 取代的C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷基氨基羰基，二(C_{1-3})烷基氨基羰基，羟 基和氰基的基团取代，

[1237] R11选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，氟(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷 基氧基，氟(C_{1-3})烷氧基，未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基，未取代的 或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基和氰基，

[1238] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1239] 在一个优选的实施方案中，R6和R10均不同于氢且独立地选自 如本文进一步定义的基团。

[1240] 在一个实施方案中，在式VI和VIa-d的化合物中，

[1241] R2和R4均为氢，

[1242] R5选自氢，氟，氯和溴，

[1243] R6选自氟，氯，溴，叠氮基，氰基，苄基氧基，甲基磺酰基，甲 基亚磺酰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧基，环丙基，环丙基氧基和环丙基 甲氧基，其中R6中的每个烷基，烷氧基和环丙基可以是未取代的或 被一个或多个基团取代，所述基团选自氟，氯，溴和未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基，其中R6优选选自氟，氯，溴，氟化甲基和未取代 的或氟化的甲氧基，

[1244] 或者在式VI，VIa，VIb或VIc的化合物中，R6可以和R7与R6 和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的苯基，未取代的或 取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未取代的或取代的环己 基，其中R7中的每个取代基，如果存在，选自羟基，卤素，氰基， 甲基或甲氧基，其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或氟化的和/或 羟基化的，

[1245] R7，如果存在，选自氢，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷基氧 基，C_{3-6}环烷基，C_{3-6}环烷基氧基，甲基亚磺酰基和甲基磺酰基，其中 R7中的每个烷基，烷氧基或环烷基可以是未取代的或被一个或多个基 团取代，所述基团选自氟，氯，氰基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[1246] R8选自氢,氟,氯,未取代的或氟化的甲氧基和未取代的或氟化 的甲基,

[1247] R9选自氢,氟,甲基和甲氧基,且优选为氢,

[1248] R10选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷基和C_{3-4}杂环烷 基氧基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基和烷基氧基可以是未取 代的或被一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯,溴,氟化的或 未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基羰基,氟化的或 未取代的C_{1-3}烷氧基羰基,C_{3-4}环烷基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷 基,C_{3-4}杂环烷基氧基,羟基和氰基,并且其中R10中的每个环烷基 和杂环烷基基团可以被残基取代,所述残基选自氟,氯,溴,羟基, 羟基甲基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基 氧基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基C_{1-2}烷基氧基和氟化的或未取 代的C_{1-3}烷氧基羰基,

[1249] R11选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,优选氟 甲基,和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基和氟甲氧基, 其中R11优选选自氢,氟,氯,甲氧基和氟甲基,

[1250] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1251] 在式VI的化合物的一个优选实施方案中,R2为氢。

[1252] 在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,R4为氢或 氟,特别优选氢。

[1253] 在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,R5选自氢, 氟,氯,溴,碘和未取代的或氟化的甲基。在特别优选的实施方案 中,R5选自氢,氟,氯,溴和甲基,且特别优选选自氢,氟,氯和 溴。在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,如果R6不为 氢,则R5为氢。

[1254] 在式VIa-c的化合物的一个实施方案中,特别是在式VIa的化合 物中,R6和R7与R6和R7所连接的C原子一起形成环,其中环优 选选自苯基,吡啶基,环戊基和环己基,其各自可以是未取代的未取 代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,氢,氧代,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟C_{1-3}烷氧基,氟C_{1-3}烷基,氨基,氰基,二 (C_{1-3}烷基)氨基,乙酰基,C_{1-3}烷基磺酰基,C_{1-3}烷基硫烷基,C_{1-3}烷 硫基,并且其中取代基优选选自氟,氯,溴,氰基,羟基,甲基,氟 甲基,甲氧基和氟甲氧基。在优选的实施方案中,在式VIa的化合物 中,R6和R7形成环,其与连接的双环一起形成三环部分,所述三环 部分选自1H-苯并[g]吲哚-3-基,1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基,1,6,7,8- 四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-基和6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-3-基。在 一个实施方案中,如果R6和R7形成吡啶基环,得到1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基,则三环可进一步被取代基取代,所述取代基选自氟, 氯,溴,羟基,甲氧基,氟甲基和氟甲氧基,优选在8-位上以得到例 如8-羟基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉,8-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉 或8-(三氟甲氧基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉。在式VIa-c的化合物的一个 实施方案中,特别是在式VIa的化合物中,R6和R7与R6和R7所连 接的C原子一起形成环,其中所述环选自苯基,吡啶基,环戊基和环 己基,其是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 氟,氯,氟甲基和氟甲氧基,其中,在一个优选的实施方案中,所述 环是未取代的。

[1255] 在式VIa-c的化合物的一个优选实施方案中,如果R6和R7形成 任选取代的环,所述环选自苯基,吡啶基,环戊基和环己基,则R4 和R5优选均为氢,R8为氢,卤素或未取代的或氟化的甲氧基,优选 氟或甲氧基,R9为氢或氟,优选氢,R10选自卤素,氰基,氰基甲 基,氰基乙基,氰基甲氧基,硝基,叠氮基,五氟硫烷基,未取代的 或氟化的和/或羟基化的、优

选未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的 或氟化的和/或羟基化的、优选未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,未取 代的或氟化的和/或羟基化的、优选未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,未取代的或氟化的和/或羟基化 的、优选未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的 和/或羟基化的、优选未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,R11 选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的甲氧基和未取代的或氟化的 甲基。

[1256] 在一个实施方案中,在式VIa的化合物中,R6和R7形成吡啶并 且形成的三环体系为任选取代的1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基,优选8- 取代的1H-吡咯并[3,2-h]喹啉。

[1257] 在式VIa的化合物的一个优选实施方案中,R6和R7形成任选取 代的环,所述环选自苯基,吡啶基(以优选形成任选地8-取代的1H-吡 咯并[3,2-h]喹啉-3-基),环戊基和环己基,R4和R5均为氢,R8为氟 或未取代的或氟化的甲氧基,R9为氢或氟,优选氢,R10选自氟, 氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,未取代的或 氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的 C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基和未取 代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,R11选自氢,氟,氯,溴,未 取代的或氟化的甲氧基和未取代的或氟化的甲基。

[1258] 在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,R6选自氟, 氯,溴,碘,氰基,叠氮基,氨基,硝基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基羰基氨基,C_{1-3}烷基氨基羰基,二(C_{1-3}) 烷基氨基羰基,(C_{1-3})烷基亚磺酰基,(C_{1-3})烷基磺酰基,C_{3-6}环烷基, C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}环烷基(C_{1-2})烷基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷氧基,C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}杂环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基(C_{1-2})烷基,杂环烷基(C_{1-2})烷基氧基,苯基,苯基氧基,苯基(C_{1-2})烷基,苯基(C_{1-2})烷氧基,苯 基磺酰基,苄基磺酰基,苯基亚磺酰基,苄基亚磺酰基,C_{5-6}杂芳 基,C_{5-6}杂芳基氧基,C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧 基,并且其中R6中的每个基团可以是未取代的或被一个或多个选自 氟,氯,溴,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷 氧基,羟基和氰基的基团取代。

[1259] 在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,R6选自氟, 氯,溴,氰基,氰基甲基,氰基甲氧基,硝基,叠氮基,环丙基,环 丙基氧基,环丙基甲氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷基,未取代的或 取代的C_{1-3}烷基氧基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,吡啶基,任选卤 化的噻吩基,和苄基氧基,其中R6中的每个取代基选自卤代,甲氧 基和氟甲氧基,且优选氟。在一个优选的实施方案中,R6选自氯, 溴,叠氮基,氰基,环丙基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,单-、二- 和三氟甲基,甲氧基,单-、二-和三氟甲氧基和单-、二-和三氟乙氧 基。在特别优选的实施方案中,R6选自氟,氯,溴,甲氧基,氟甲氧 基,氟乙氧基和氟甲基,且最优选选自氟,氯,溴和甲氧基。

[1260] 在式VIa-c的化合物的一个优选实施方案中,R7选自氢,氟, 氯,溴,碘,氰基,硝基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基亚磺酰 基,C_{1-3}烷基磺酰基,C_{1-3}烷硫基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}杂环烷基氧基,苯基,苯基氧基,苯基(C_{1-2})烷基,苯 基(C_{1-2})烷氧基,苯基磺酰基,苯基亚磺酰基,C_{5-6}杂芳基,C_{5-6}杂芳 基氧基,C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧基,其中R7中 的每个基团可以是未取代的或被一个或多个残基取代,所述残基选自 氟,氯,溴,氟化的或未取代的甲基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧 基,羟基和氰基,并且其中C_{5-6}杂芳基优选选自吡啶基,噁唑和异噁 唑,其各自可以如上所述地被取

代。在一个优选的实施方案中,R7选 自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基, 甲基亚磺酰基,甲基磺酰基和任选取代的异噁唑。在一个优选的实施 方案中,R7选自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基 和甲基磺酰基。

[1261] 在优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R8选自 氢,卤素,氰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,优选选自氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧 基。在一个优选的实施方案中,R8选自氟,甲氧基和氟甲氧基,且在 特别优选的实施方案中,R8为氟或甲氧基。

[1262] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R9选 自氢,氟,氯,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基。在一个优选的实 施方案中,R9选自氢,氟,甲氧基和氟甲氧基,且更优选为氢或氟, 且特别优选为氢。

[1263] 在一个实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R10选自氢, 氟,氯,溴,碘,氰基,硝基,氨基,叠氮基,五氟硫烷基,C_{1-3}烷 基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基 羰基,C_{1-3}烷基羰基氨基,C_{1-3}烷基氨基羰基,二(C_{1-3})烷基氨基羰 基,(C_{1-3})烷基亚磺酰基,(C_{1-3})烷基磺酰基,(C_{1-3})烷硫基,C_{3-4}环烷 基,C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷基,C_{3-4}杂环烷基氧基,C_{3-4}杂环烷 基(C_{1-2})烷基,C_{3-4}杂环烷基(C_{1-2})烷氧基,C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷基和C_{5-6}杂芳基(C_{1-2})烷氧基,并且其中R10中的每个烷基,烯基,炔基和烷氧 基可以是未取代的或一个或多个基团取代,所述基团选自氟,氯, 溴,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基氧基羰基,苯基,苯 基氧基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}杂环烷基氧基,羟基和氰基,并且其中R10中的每个环状基团可以是未取代的 或被一个或多个残基取代,所述残基选自氟,氯,溴,氟化的或未取 代的C_{1-3}烷基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的 C_{1-3}烷基氧基羰基,羟基,羟基甲基和氰基。

[1264] 在一个实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R10选自氢, 氟,氯,溴,碘,氰基,硝基,氨基,叠氮基,五氟硫烷基,C_{1-3}烷 基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基羰基,C_{1-3}烷氧基 羰基,(C_{1-3})烷基亚磺酰基,(C_{1-3})烷基磺酰基,(C_{1-3})烷硫基,C_{1-3}烷基 氧基环丙基和C_{1-3}烷基氧基羰基环丙基,其中R10中的每个烷基,烷 氧基,烯基和炔基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基 团选自氟,氯,溴,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基,氟化的或未取代的 C_{1-3}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-3}烷基氧基羰基,C_{3-6}环烷基和氰 基。

[1265] 在一个优选的实施方案中,R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰 基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,硝基,叠氮 基,五氟硫烷基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-2}烷基羰基和取代的环丙基,其中R10中的每个基团可以是未取代的或 被一个或多个选自氟,未取代的或氟化的和/或羟基化的、优选未取代 的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,未取代的或氟化的和/或羟基化的、优选未 取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基羰基,未取代的或取代的环丙基和羟基 的基团取代,条件是环丙基的任意取代基选自卤素,氰基,羟基甲 基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰基。

[1266] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,包括但不限于 在式VI和VIa-d的化合物中,R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基, 氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,硝基,叠氮基,五 氟硫烷基,甲基,乙基,丙基,氟甲基,氟乙基,氟丙基,甲氧基甲 基,氟甲氧基甲基,甲氧基乙基,氟甲氧基乙基,甲氧基丙基,氟甲 氧基丙基,乙氧基甲基,氟乙氧基甲基,乙氧基乙基,氟乙氧基乙 基,丙氧基甲基,氟丙氧基甲基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,

氟甲氧 基,氟乙氧基,氟丙氧基,甲氧基甲氧基,氟甲氧基甲氧基,甲氧基 乙氧基,氟甲氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,氟甲氧基丙氧基,乙氧基 甲氧基,氟乙氧基甲氧基,乙氧基乙氧基,氟乙氧基乙氧基,丙氧基 甲氧基,氟丙氧基甲氧基,乙烯基,丙烯基,氟乙烯基,氟丙烯基, 甲氧基乙烯基,氟甲氧基乙烯基,甲氧基丙烯基,氟甲氧基丙烯基, 乙氧基乙烯基,氟乙氧基乙烯基,乙炔基,丙炔基,甲氧基乙炔基, 氟甲氧基乙炔基,甲氧基丙炔基,氟甲氧基丙炔基和环丙基甲氧基, 其中在一个实施方案中,R10中的每个基团可以进一步适当地被羟基 取代。

[1267] 在一个优选的实施方案中,R10为环状基团,其选自C_{3-5}环烷 基,C_{3-5}环烷基氧基,C_{3-5}环烷基(C_{1-3})烷基,优选环烷基甲基,C_{3-5}环 烷基(C_{1-3})烷氧基,优选环烷基甲氧基,C_{3-5}杂环烷基,C_{3-5}杂环烷基 氧基,C_{3-5}杂环烷基(C_{1-3})烷基,优选杂环烷基甲基,和C_{3-5}杂环烷基(C_{1-3})烷氧基,优选杂环烷基甲氧基,其中每个环状基团可以是未取代 的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素,优选氟,氰 基,羟基甲基,任选氟化的C_{1-3}烷氧基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-2}) 烷基,任选氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-2})烷氧基和任选氟化的C_{1-2}烷氧基羰 基。在一个优选的实施方案中,取代基优选选自氟,氰基和任选氟化 的C_{1-3}烷氧基,其中环状基团优选为环丙基。

[1268] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,包括但不限于 在式VI和VIa-d的化合物中,R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰基 甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,五氟硫烷基,甲基,乙 基,丙基,丁基,氟甲基,氟乙基,氟丙基,甲氧基甲基,氟甲氧基 甲基,甲氧基乙基,氟甲氧基乙基,甲氧基丙基,氟甲氧基丙基,乙 氧基甲基,氟乙氧基甲基,乙氧基乙基,氟乙氧基乙基,甲氧基,乙 氧基,丙氧基,丁氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,氟丙氧基,甲氧基甲 氧基,氟甲氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,氟甲氧基乙氧基,甲氧基丙 氧基,氟甲氧基丙氧基,乙氧基甲氧基,氟乙氧基甲氧基,乙氧基乙 氧基,氟乙氧基乙氧基,乙烯基,丙烯基,氟乙烯基,氟丙烯基,甲 氧基乙烯基,氟甲氧基乙烯基,甲氧基丙烯基,氟甲氧基丙烯基,乙 氧基乙烯基,氟乙氧基乙烯基,乙炔基,丙炔基,乙氧基环丙基,乙 氧基羰基环丙基和环丙基甲氧基。

[1269] VI和VIa-d的化合物中,R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲 基,氰基乙基,甲基,单-、二-和三氟甲基,乙基,单-、二-和三氟乙 基,丙基,单-、二-和三氟丙基,甲氧基,单-、二-和三氟甲氧基,乙 氧基,单-、二-和三氟乙氧基,丙氧基,单-、二-和三氟丙氧基,甲氧 基甲基,单-、二-和三氟甲氧基甲基,甲氧基乙基,单-、二-和三氟甲 氧基乙基,甲氧基丙基,单-、二-和三氟甲氧基丙基,甲氧基甲氧 基,单-、二-和三氟甲氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,单-、二-和三氟甲 氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,单-、二-和三氟甲氧基丙氧基,乙氧基 甲氧基,单-、二-和三氟乙氧基甲氧基,甲氧基丙烯基,和单-、二-和 三氟甲氧基丙烯基。

[1270] 在一个优选的实施方案中,R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰 基甲基,氰基乙基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基 (C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基和未取代的或氟 化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基。

[1271] 在一个优选的实施方案中,R10选自卤素,C_{1-4}烷氧基,C_{1-4}烷 基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,C_{3-6}环烷基,优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基 氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基,优选C_{3-4}杂环烷基,和 C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残 基取

代,所述残基选自氰基,氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基。

[1272] 在一个实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R11选自氢, 氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,氟(C_{1-3})烷基,C_{1-3}烷基氧基,氟(C_{1-3})烷 氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基和氰基。在优选的实施方案 中,R11选自氢,氟,氯,甲基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基和氰 基,更优选选自氢,氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基。

[1273] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,

[1274] R2,R4,R5和R9全部为氢,

[1275] R6选自卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基,优选 C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷基, 优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基, 其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟化的 C_{1-3}烷氧基,

[1276] R7选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷氧基,C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基, 优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基,C_{3-6}杂环烷 基,优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧 基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟和未取代的或氟 化的C_{1-3}烷氧基,

[1277] R8选自氟,甲氧基和氟甲氧基,优选选自氟和甲氧基,

[1278] R10选自卤素,C_{1-4}烷氧基,C_{1-4}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{3-6}环烷基,优选C_{3-4}环烷基,C_{3-6}环烷基氧基,优选C_{3-4}环烷基氧基, C_{3-6}杂环烷基,优选C_{3-4}杂环烷基,和C_{3-6}杂环烷基氧基,优选C_{3-4}杂环烷基氧基,其各自可以任选地被残基取代,所述残基选自氟,氰 基和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,和

[1279] R11选自氢,氟,甲氧基和氟甲氧基,优选选自氟和甲氧基。

[1280] 在优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,

[1281] R2为氢,

[1282] R4为氢或氟,更优选氢;

[1283] R5选自氢,氟,氯和溴;

[1284] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,环丙基,环丙基氧基,环丙基甲氧 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基, 甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,吡啶基,任选卤化的噻吩基和苄基氧 基;

[1285] R7,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基, 氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰基;

[1286] R8选自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基;

[1287] R9选自氢,氟,氯,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,且优选 为氢,

[1288] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,硝基,叠氮基,五氟硫烷 基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-3}烷基羰基, C_{1-3}烷氧基羰基和环丙基,其中环丙基任选地被残基取代,所述残基 选自氰基,C_{1-2}烷氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基(C_{1-2})烷氧基,氟 (C_{1-2})烷氧基(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷氧基羰基和氟(C_{1-2})烷氧基羰基,并且 其中R10中的每个烷基,烷氧基,烯基和炔基可以是未取代的或被一 个或多个基团取代,所述基团选自卤素,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基 氧基,氰基,环丙基和羟基,其中所述取代基优选选自氟,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基和氰基;

[1289] 和R11选自氢,氟,氯,甲基,氟甲基,甲氧基,氟甲氧基和氰 基,

[1290] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1291] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R2, 如果存在,为氢,R4为氢或氟,更优选氢;R5选自氢,氟,氯和溴 且优选氢;R6选自氟,氯,溴,叠氮基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰 基,甲基,单-、二-和三氟甲基,甲氧基,单-、二-和三氟甲氧基和单 -、二-和三氟乙氧基;R7,如果存在,选自氢,氟,氯,溴,甲基, 氟甲基,甲氧基,氟甲氧基,氟乙氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺酰 基,R8选自氢,氟,氯,溴,甲基,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基且优选氟或甲氧基;R9选自氢,氟,甲氧基和氟甲氧基,且优选氢;R10 选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲氧 基,氰基乙氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或 氟化的C_{1-2}烷基氧基(C_{1-3})烷基氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基 (C_{2-3})烯基,环丙基,环丙基氧基和环丙基甲氧基,其中任意环丙基部 分任选地被残基取代,所述残基选自氟,氰基,C_{1-2}烷氧基,氟(C_{1-2}) 烷氧基,C_{1-2}烷氧基(C_{1-2})烷氧基,氟(C_{1-2})烷氧基(C_{1-2})烷氧基,C_{1-2}烷 氧基羰基,氟(C_{1-2})烷氧基羰基;和R11选自氢,氟,氯,甲基,氟甲 基,甲氧基和氟甲氧基,其中优选R8,R10和R11中的至少一个,优 选两个和更优选全部取代基不同于氢,并且其中在一个特别优选的实 施方案中,R8和R11均独立地选自氟和甲氧基。

[1292] 另一个实施方案涉及式VI和VIa-d的化合物,其中R2,如果存 在,为氢,R4和R5均为氢,R6选自氟,氯,溴,甲基亚磺酰基,氟 甲基,甲氧基和氟甲氧基,R7选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化 的C_{1-2}烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基,甲基亚磺酰基和甲基磺 酰基,R8选自氢,氟,氯甲氧基和氟甲氧基,R9为氢,甲氧基或 氟,优选氢,R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙 基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的和/ 或羟基化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-2}烷氧基 (C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧 基,未取代的或氟化的和/或羟基化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基和未取代的 或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基,且优选选自氟,氯,溴,碘,氰 基,氰基甲基,氰基乙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或 氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代 的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基 (C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基羰基环丙基和未取代的或氟 化的C_{1-3}烷氧基环丙基,和R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和 氟甲氧基,其中在一个特别优选的实施方案中,R8和R11中的至少 一个,更优选两个不同于氢。

[1293] 进一步的实施方案涉及式VI和VIa-d的化合物,

[1294] 其中

[1295] R2,R4和R9全部为氢,

[1296] R5为氢,氟,氯或溴,且优选为氢,

[1297] R6选自氟,氯,溴,甲氧基,氟甲氧基,氟甲基和叠氮基,

[1298] 或者在式VI,VIa,VIb或VIc的化合物中,R6可以和R7与R6 和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选自苯基,吡啶基,环己 基和环戊基,其各自可以是未取代的或被一个或两个取代基取代,所 述取代基选自氟,氯,羟基,氰基,甲氧基,氟甲氧基和氟甲基,

[1299] R7选自氢,氟,氯,溴,未取代的或氟化的甲基,未取代的或氟 化的甲氧基和甲基亚磺酰基,

[1300] R8选自氟,氯,甲氧基和氟甲氧基,

[1301] R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰基甲 氧基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基, 未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧 基(C_{1-3})烷氧基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,其中R10优选选自氟,氯,溴,氰基甲基,氰基乙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基 (C_{1-3})烷基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧基(C_{1-3})烷氧基,未取代的或氟 化的C_{1-2}烷氧基(C_{2-3})烯基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基环丙基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基环丙基和未取代的或氟化的C_{1-2}烷氧 基(C_{1-2})烷氧基环丙基,

[1302] R11选自氢,氟,氯,甲基,氟甲基,氟甲氧基和甲氧基,

[1303] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1304] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R6和 R10不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1305] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R6, R8和R10全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

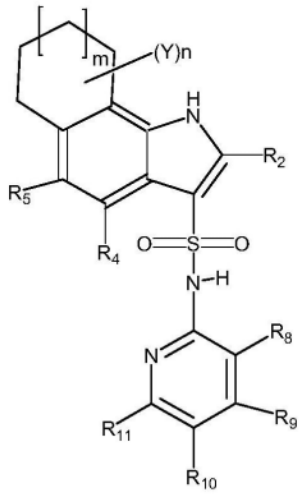
[1306] 在一个优选的实施方案中,在式VI和VIa-d的化合物中,R6, R8,R10和R11全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基 团。

[1307] 在一个实施方案中,在式VI和VIa-c的化合物中,R7不为氢。

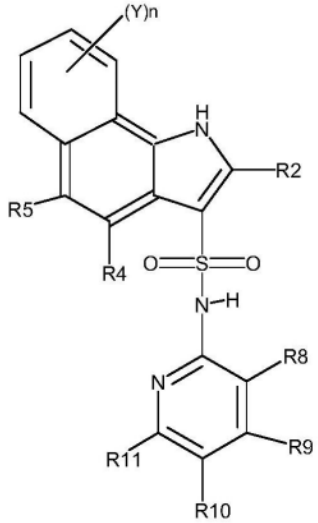
[1308] 在式VI和VIa-d的化合物的一个优选实施方案中,R6,R8以及 R10和R11中的至少一个全部不同于氢,且独立地选自如本文进一步 定义的基团。

[1309] 在一个实施方案中,在式VI和VIa的化合物中,R6和R7形成 选自苯基,吡啶基,环戊基和环己基的环,得到式Vie-VIg:

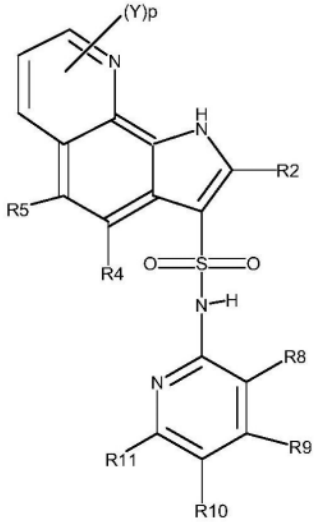
[1310]



式 VIe



式 VIf



式 VIg

[1311] 其中

[1312] m为0或1,

[1313] n为0-4的任何数字,优选0-2,更优选0或1,

[1314] p为0-3的任何数字,优选0-2,更优选0或1,

[1315] Y选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,羟基,甲基和甲氧基,其中 甲氧基和甲基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟, 氯,溴,羟基,甲氧基和氟甲氧基,

[1316] R2和R4均为氢,

[1317] R5选自氢,氟和氯,更优选氢,

[1318] R8选自氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1319] R9为氢或氟,

[1320] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,氰 基丙基,氰基甲氧基,氰基乙氧基,硝基,叠氮基,五氟硫烷基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-2}烷基羰基,环丙基, 环丙基甲基和环丙基甲氧基,其中R10中的每个基团可以是未取代的 或被一个或多个选自氟,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,氟化的或 未取代的C_{1-2}烷基氧基羰基和羟基的基团取代,

[1321] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1322] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1323] 在一个优选的实施方案中,在式VIe的化合物中,

[1324] m为0或1,

[1325] n为0或1,优选0,

[1326] Y选自氟,氯,氰基,羟基,甲基和甲氧基,其中甲氧基和甲基 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,羟 基,甲氧基和氟甲氧基,

[1327] R2和R4为氢,

[1328] R5为氢,氟或氯,优选氢,

[1329] R8选自氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,优选选自氟和甲氧基,

[1330] R9为氢或氟,优选氢,

[1331] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,五 氟硫烷基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-2}烷基 羰基和环丙基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基,烷基氧基和环 丙基可以是未取代的或适当地被一个或多个基团取代,所述基团选自 氟,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧 基羰基和羟基,其中所述取代基优选选自氟和氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,

[1332] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1333] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1334] 在一个优选的实施方案中,在式VI(f)的化合物中,

[1335] n为0或1,优选0,

[1336] Y选自氟,氯,氰基,羟基,甲基和甲氧基,其中甲氧基和甲基 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,羟 基,甲氧基和氟甲氧基,

[1337] R2和R4均为氢,

[1338] R5为氢,氟或氯,优选氢,

[1339] R8选自氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1340] R9为氢或氟,优选氢,

[1341] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,五 氟硫烷基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-2}烷基 羰基和环丙基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基,

烷基氧基和环 丙基可以是未取代的或适当地被一个或多个基团取代,所述基团选自 氟,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧 基羰基和羟基,其中所述取代基优选选自氟和氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,

[1342] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1343] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1344] 在一个优选的实施方案中,在式VIg的化合物中,

[1345] p为0或1,

[1346] Y选自氟,氯,氰基,羟基,甲基和甲氧基,其中甲氧基和甲基 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,羟 基,甲氧基和氟甲氧基,

[1347] R4为氢,

[1348] R5为氢或氟,优选氢,

[1349] R8选自氟,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1350] R9为氢或氟,

[1351] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,氰基乙基,五 氟硫烷基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{1-2}烷基 羰基和环丙基,其中R10中的每个烷基,烯基,炔基,烷基氧基和环 丙基可以是未取代的或适当地被一个或多个基团取代,所述基团选自 氟,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧 基羰基和羟基,其中所述取代基优选选自氟和氟化的或未取代的C_{1-2}烷基氧基,

[1352] R11选自氢,氟,氯,氟甲基,甲氧基和氟甲氧基,

[1353] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1354] 在式VIe-g的化合物的一个优选实施方案中,R10选自氯,氰 基,氰基甲基,氰基乙基,C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基,其中每个烷基和 烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 氟,甲氧基,氟甲氧基,乙氧基和氟乙氧基,其中在一个实施方案中R10选自氯,溴,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基,氰基,氰基甲基和 氰基乙基。在式VIe-g的化合物的一个优选实施方案中,R10为氯。

[1355] 在式VIe-g的化合物的一个优选实施方案中,Y,如果存在,选自 氟,氯,氰基,羟基,甲基,氟甲基,羟基甲基,甲氧基和氟甲氧 基。在式VIg的化合物的一个优选实施方案中,Y选自氟,羟基,氟 甲基,甲氧基和氟甲氧基。

[1356] 在一个优选的实施方案中,在式VIe-VIg的化合物中,R10选自 氟,氯,溴,氟甲基,氟乙基,氟甲氧基,氟乙氧基,氰基和氰基甲 基,且特别优选为氯。

[1357] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R4为氢,且其它取代 基如本文所公开。

[1358] 另一个实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有下式结 构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II-2c, IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2,IIIa, III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R5选自氢,卤素,氰基, 叠氮基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,优选甲基或三氟甲基,未取代 的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基羰

基，未取代 的或氟化的C_{1-2}烷基氧基羰基，C_{1-2}烷基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰 基，和C_{1-2}烷基磺酰基，优选甲基磺酰基，且其它取代基如本文所公 开。

[1359] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IIa，II-2a，IIb，II-2b，IIc，II- 2c，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II-2f，IIg，II-2g，III，III-2， IIIa，III-2a，IIIb，III-2b，IIIc，III-2c，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb，VIc，VId，VIe，VIf或VIg，其中R5选自氢，氟，氯， 溴，碘，甲基，三氟甲基，甲氧基和三氟甲氧基，且特别优选选自 氢，氟，氯和溴，且其它取代基如本文所公开。

[1360] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IIa，II-2a，IIb，II-2b，IIc，II- 2c，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II-2f，IIg，II-2g，III，III-2， IIIa，III-2a，IIIb，III-2b，IIIc，III-2c，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb，VIc，VId，VIe，VIf或VIg，其中R5为碘且R6为氢， 且其它取代基如本文所公开。

[1361] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IIa，II-2a，IIb，II-2b，IIc，II- 2c，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II-2f，IIg，II-2g，III，III-2， IIIa，III-2a，IIIb，III-2b，IIIc，III-2c，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb，VIc，VId，VIe，VIf或VIg，其中R5为氢，且其它取代 基如本文所公开。

[1362] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，为氢，且其它取代基如本文所公开。

[1363] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：II，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf， II-2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，为氟，且其它取代基如本文所公开。

[1364] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，为C_{1-3}烷氧基或氟(C_{1-3})烷氧基，优选单-、二-或三氟 甲氧基，且其它取代基如本文所公开。

[1365] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，为甲氧基，且其它取代基如本文所公开。

[1366] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，选自氢，氰基，氟，氯，溴，甲氧基，乙氧基，氟甲 氧基，氟乙氧基，甲基，乙基，氟甲基，氟乙基，甲基亚磺酰基，氟 甲基亚磺酰基，甲基磺酰基和氟甲基磺酰基，且其它取代基如本文所 公开。

[1367] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，VIa，VIb或VIc，其中 R7，如果存在，为甲基磺酰基，氟甲基磺酰基，甲基亚磺酰基或氟甲 基亚磺酰基，且其它取代基如本文所公开。

[1368] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物，包括但不限于具有 下式结构的那些：I，I-2，II，II-2，IId，II-2d，IIe，II-2e，IIf，II- 2f，IIg，II-2g，IV，IV-2，V，V-2，VI，

VIa,VIb或VIc,其中 R7为三氟甲基,且其它取代基如本文所公开。

[1369] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb或VIc,其中 R7,如果存在,为氰基,氰基甲基或氰基甲氧基,且其它取代基如本 文所公开。

[1370] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb或VIc,其中 R7为溴或氯,优选溴,且其它取代基如本文所公开。

[1371] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIc,II-2c,IId,II-2d,IIe,II- 2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2,IV,IV-2,V,V-2,VI, VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R8选自氢,氟,氯, 溴,碘,甲氧基,甲基和三氟甲基,且其它取代基如本文所公开。

[1372] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIc,II-2c,IId,II-2d,IIe,II- 2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2,IV,IV-2,V,V-2,VI, VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R8选自氟,氯,氰 基,甲氧基和氟甲氧基,且其它取代基如本文所公开。

[1373] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIc,II-2c,IId,II-2d,IIe,II- 2e,III,III-2,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId, VIe,VIf或VIg,其中R9选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,甲 基,氰基和三氟甲基,且优选为氢,氟,氯或溴,且其它取代基如本 文所公开。

[1374] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIc,II-2c,IId,II-2d,IIe,II- 2e,III,III-2,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId, VIe,VIf或VIg,其中R9为氢,且其它取代基如本文所公开。

[1375] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R11选自氢,氟, 氯,溴,碘,甲氧基,氟甲氧基,甲基,氰基和氟甲基,优选三氟甲 基,且更优选选自氢,甲氧基,氟甲氧基,氟甲基,氟,氯和溴,且其它取代基如本文所公开。

[1376] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V或V-2,其中X3为C-R12和R12选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,甲基,和 氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,且更优选为氢,氟,氯或溴,且其它取 代基如本文所公开。在特别优选的实施方案中,R12为氢或氟。

[1377] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III- 2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId,其中R6不同 于氢,且其它取代基如本文所公开。

[1378] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III- 2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId,其中R6选自 卤素,环丙基,环丙基氧基,环丙基甲基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基氧基,未取代的或氟化的苯基,苄基 氧基,噻吩,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基和环丙基,且其它取代基如 本文所公开。

[1379] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于那些 具有下式结构的化合物:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e, IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III-2b, IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId,其 中R6选自氟,氯,溴,甲氧基,甲基,乙基,异丙基,环丙基,苯 基,苄基氧基,2-噻吩,3-噻吩,三氟甲基,且其它取代基如本文所 公开。

[1380] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式的结构:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f, IIg,II-2g,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c, IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId,其中R6为氯或 溴,且其它取代基如本文所公开。

[1381] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III- 2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId,其中R6为 氯,且其它取代基如本文所公开。

[1382] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc和VId, 其中R6选自卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-6}环烷基和C_{3-6}环烷基氧基,其各自可以任选地被选自氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷 氧基的残基取代。

[1383] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II- 2f,IIg,II-2g,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,其中R7 选自氢,卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-6}环烷基和C_{3-6}环 烷基氧基,其各自可以任选地被选自氟和未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧 基的残基取代。

[1384] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,III,III-2,IV,IV-2,V和V-2,其中X3为C(R12),且其它取 代基如本文所公开。

[1385] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于下式 的那些结构:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II-2c,III,III-2,IV,IV-2,V和V-2,其中X3为N,且其它取代基如本 文所公开。

[1386] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,II,IIa,IIb,IIc,III或IV,其中R8,R10和 R11中的至少一个不同于氢和未取代的烷基。

[1387] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其

中R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,卤代(C_{1-3})烷 基,优选氟(C_{1-2})烷基,C_{2-3}炔基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,卤代 (C_{1-3})烷基氧基,优选氟(C_{1-2})烷基氧基,未取代的或氟化的(C_{1-2})烷氧 基(C_{1-3})烷氧基,氰基,氰基甲基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,且其 它取代基如本文所公开。

[1388] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10选自卤素,氰基,C_{1-3}烷基,C_{2-3}烯基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,C_{3-6}环烷基和C_{3-6}环烷基氧基,其各自可以任选地被选自 氟,氰基和任选氟化的C_{1-3}烷氧基的残基取代。

[1389] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10选自氰基,氰基甲基,卤素,叠氮基,乙炔基,五氟 硫烷基,乙酰基,二氟乙氧基,三氟乙氧基,三氟甲氧基和三氟甲 基,且其它取代基如本文所公开。

[1390] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为氰基,氰基甲基,氰基乙基或氰基甲氧基,且其它 取代基如本文所公开。

[1391] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为氟,且其它取代基如本文所公开。

[1392] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为氯,且其它取代基如本文所公开。

[1393] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为溴,且其它取代基如本文所公开。

[1394] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为单-、二-或三氟甲基,且其它取代基如本文所公开。

[1395] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,其中R10为二氟乙氧基(-OCH_3CHF_2),且其它取代基如本文所 公开。

[1396] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那

些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为三氟乙氧基(-OCH_3CF_3),且其它取代基如本文所公 开。

[1397] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,III,III-2,IIIa,III-2a,IIIb,III- 2b,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或 VIg,其中R10为乙炔基,且其它取代基如本文所公开。

[1398] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,其中R10选自甲氧 基甲基,甲氧基乙基,甲氧基丙基,乙氧基甲基,乙氧基乙基,乙氧 基丙基,丙氧基甲基,甲氧基乙烯基,甲氧基丙烯基,乙氧基乙烯 基,乙氧基丙烯基,甲氧基乙炔基,甲氧基丙炔基,甲氧基甲氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,乙氧基甲氧基,乙氧基乙氧基,乙氧 基丙氧基和丙氧基甲氧基,其各自可以是未取代的或最多三次氟化 的,且其它取代基如本文所公开。

[1399] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,其中R10为甲氧基 丙基或氟化甲氧基丙基,且其它取代基如本文所公开。

[1400] 另一个特别优选的实施方案涉及本发明的化合物,如本文进一步 描述的,其中R8,R10和R11均不同于氢,且其它取代基如本文所公 开。

[1401] 另一个特别优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于 具有下式结构的那些:I,II,III或IV,如本文进一步描述的,其中 R6,R8和R10全部不同于氢,且其它取代基如本文所公开。

[1402] 另一个特别优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于 具有下式结构的那些:I,II,III或IV,如本文进一步描述的,其中 R6,R8,R10和R11全部不同于氢,且其它取代基如本文所公开。

[1403] 另一个实施方案涉及本发明的化合物,如本文进一步描述的,其 中R5,R6和R7中的至少一个不同于氢,且其它取代基如本文所公 开。

[1404] 另一个实施方案涉及本发明的化合物,如本文进一步描述的,其 中R6和R7中的至少一个不同于氢,且其它取代基如本文所公开。

[1405] 另一个实施方案涉及具有式III结构的化合物,如本文进一步描 述的,其中R6和R5中的至少一个不同于氢,且其它取代基如本文所 公开。

[1406] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R10以及R5, R6和R7中的至少一个不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基 团。

[1407] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R6和R10不 同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1408] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R6,R10以及 R8和R11中的至少一个不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的 基团。

[1409] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R6,R8和 R11全部不同于氢,且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1410] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中

[1411] (a)R5,R6和R7,如果R7存在,中的至少一个,和

[1412] (b)R8,R10和R11中的至少一个

[1413] 不同于氢。

[1414] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R6,R7,如果 存在,R8,R10和R11全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义 的基团。

[1415] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4为氢,和 R6,R8,R10和R11全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的 基团。

[1416] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4,R5和R9 全部为氢,和R6,R8和R10全部不同于氢且独立地选自如本文进一 步定义的基团。

[1417] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4,R5,R9 和R12,如果存在,全部为氢,和R6,R8和R10全部不同于氢且独 立地选自如本文进一步定义的基团。

[1418] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4和R12,如 果存在,均为氢,R5和R9独立地为氢或氟,和R6,R8,R10和 R11全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1419] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4,R5,R9 和R12,如果存在,全部为氢,和R6,R8,R10和R11全部不同于 氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1420] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R4和R12,如 果存在,均为氢,R5和R9独立地为氢或氟,和R6,R7,R8,R10 和R11全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1421] 在一个优选的实施方案中,在本发明的化合物中,R2,R4, R5,R9和R12,如果存在,全部为氢,和R6,R7,R8,R10和R11 全部不同于氢且独立地选自如本文进一步定义的基团。

[1422] 另一个优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于具有 下式结构的那些:I,II,III或IV,其中R4和R5均为氢,R6为氯 或溴,X3为CR12,R8和R11均选自卤素,优选氟,和甲氧基,R10 选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,叠氮基,乙酰基,乙炔基, 二氟乙氧基,三氟乙氧基和三氟甲基,和R9和R12均为氢。

[1423] 另一个特别优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于 具有下式结构的那些:I,II,IIa,IIb,IIc,III或IV,如本文进一 步描述的,其中R8和R9与它们所连接的环一起形成2,1,3-苯并噻二 唑,且其它取代基如本文所公开。在该实施方案的一个方面,R10, R11和R12全部为氢。

[1424] 另一个特别优选的实施方案涉及本发明的化合物,包括但不限于 具有下式结构的那些:I,II,IIa,IIb,IIc,III或IV,如本文进一 步描述的,其中R10和R9与它们所连接的环一起形成2,1,3-苯并噻二 唑,且其它取代基如本文所公开。在该实施方案的一个方面,R10和 R11均为氢且R12为氢,氟或氯。

[1425] 另一个优选的实施方案涉及的本发明的化合物包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,且优选在如本文公开的化 合物之一中所示的氟原子的位置上包含至少一种^{18}F同位素。作为非 限制性实例,在本文公开的化合物6-氯-N-[2-氟-4-(五氟硫烷基)苯基]- 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺中,六个氟中的至少一个可以由适当 量的^{18}F同位素表示或可以包含适当量的^{18}F同位素。作为另一个例 子,化合物7-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲 哚-3-磺酰胺中的氟可以由一

定量的^{18}F表示或包括一定量的^{18}F,所述 一定量的^{18}F可通过合适的PET设备测量。这同样适用于本文所述的 其它含氟化合物。这些含^{18}F的化合物可优选用作PET示踪剂。

[1426] 另一个优选的实施方案涉及的本发明的化合物包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,且优选在如本文所示的碳 原子的位置包含至少一个^{11}C同位素。这些含^{11}C的化合物可优选用 作PET示踪剂。

[1427] 另一个优选的实施方案涉及的本发明的化合物包括但不限于具有 下式结构的那些:I,I-2,II,II-2,IIa,II-2a,IIb,II-2b,IIc,II- 2c,IId,II-2d,IIe,II-2e,IIf,II-2f,IIg,II-2g,III,III-2, IIIa,III-2a,IIIb,III-2b,IIIc,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe,VIf或VIg,且优选在如本文所示的碘 原子的位置包含至少一个^{123}I,^{125}I或^{131}I同位素。作为非限制性实 例,在本文公开的化合物N-(4-氰基苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶- 3-磺酰胺中,碘可以由^{123}I,^{125}I或^{131}I同位素代表。这同样适用于本 文所述的其它含碘化合物。这些含^{123}I,^{125}I或^{131}I的化合物可优选用 作SPECT示踪剂。

[1428] 一个实施方案涉及本文具体公开的任何一种本发明的化合物。

[1429] 优选的实施方案涉及选自以下的化合物:

[1430] 6-氯-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1431] 6-氯-N-(5-氰基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1432] 7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1433] 6-氯-N-[3-氟-5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1434] 6-氯-N-(5-碘-3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1435] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1436] N-(2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1437] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1438] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1439] N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉- 3-磺酰胺

[1440] 6-氰基-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1441] 6-氯-N-(7-氰基-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1442] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-7-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1443] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1444] 6-氯-N-[2,5-二氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1445] 6-氯-N-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1446] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(3-羟基丙-1-烯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶- 3-磺酰胺

[1447] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1448] N-(2,5-二氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1449] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1450] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1451] 6-氯-N-{2-氟-4-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1452] N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-磺酰胺

[1453] 6-氯-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1454] 6-氯-N-(2,3-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1455] N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1456] N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1457] 6-氯-N-(2-氯苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1458] 5-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1459] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1460] 6-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1461] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1462] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1463] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1464] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1465] 6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1466] N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1467] 6-溴-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1468] N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1469] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1470] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1471] N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1472] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1473] 5-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1474] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1475] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1476] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1477] N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1478] 7-溴-6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1479] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1480] N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1481] 6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1482] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1483] 6-氯-N-(5-乙基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1484] 6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1485] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1486] 6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1487] 3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)丙酸 乙酯

[1488] 6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1489] 6-溴-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲 哚-3-磺酰胺

[1490] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1-苯并噻吩-3-磺酰 胺

[1491] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1492] 6-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1493] (2E)-3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基) 丙-2-烯酸乙酯

[1494] N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1495] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-8-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰 胺

[1496] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1497] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1498] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1499] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1500] N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1501] N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1502] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1503] 6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1504] 6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1505] N-(2,1,3-苯并硒二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1506] 6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1507] 6-氯-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲 哚-3-磺酰胺

[1508] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1509] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1510] 6-氯-N-[5-(2-乙氧基乙基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1511] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1512] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻吩-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1513] 6-氯-N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1514] 6-氯-N-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1515] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1516] 7-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1517] 6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1518] 6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1519] 6-溴-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1520] N-(5-溴-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1521] 6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1522] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1523] 6-溴-7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1524] 6-溴-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1525] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1526] 6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1527] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1528] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1529] 6-叠氮基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1530] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1531] 6-氯-N-(6-氟-1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚- 3-磺酰胺

[1532] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰 胺

[1533] 6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1534] N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(二氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1535] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1536] 6-溴-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1537] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1538] 6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1539] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1540] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(丙-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1541] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1542] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1543] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1544] 6-氯-N-(5-乙烯基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1545] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1546] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1547] N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1548] 6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1549] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-8-羟基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1550] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1551] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1552] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1553] N-[4-(2-氰基乙基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1554] 6-氯-N-[4-(氰基甲基)-2-二氟丙基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1555] N-(4-氰基-2-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1556] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1557] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1558] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1559] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1560] 6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1561] 6-氯-N-[4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-二氟丙基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1562] N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1563] 5-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1564] 6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1565] N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1566] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1567] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1568] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1569] 6-氯-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1570] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1571] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1572] 6-氯-N-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1573] 7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1574] 6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺

[1575] N-(4-氰基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1576] N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1577] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1578] N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-6-硝基-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1579] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1580] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1581] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1582] 6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1583] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1584] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(丙-2-基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1585] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1586] 7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基烷硫基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1587] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1588] 6-氯-N-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-3-氟吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1589] N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1590] 6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1591] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1592] N-(4-氰基苯基)-6-环丙基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1593] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1594] 7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1595] 6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1596] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1597] 2-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)环丙 烷甲酸乙酯

[1598] N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1599] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1600] 6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1601] N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1602] 6-氯-N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1603] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

[1604] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

[1605] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1606] 6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1607] 6-氯-N-(4-氰基-2,6-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1608] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1609] N-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1610] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1611] N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3- 磺酰胺

[1612] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1613] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1614] 6-溴-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1615] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1616] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1617] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1618] 6-氰基-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1619] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1620] 6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1621] 6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1622] N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1623] N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺

[1624] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1625] N-(4-叠氮基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1626] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1627] 6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1628] N-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1629] N-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1630] 6-氯-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1631] 6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1632] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

[1633] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1634] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1635] N-(2-氟-4-碘苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

[1636] N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1637] N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1638] 6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1639] 6-溴-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1640] N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1641] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1642] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1643] 6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1644] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1645] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1646] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1647] N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-3- 磺酰胺

[1648] 6-溴-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1649] 6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1650] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚 -3-磺酰胺

[1651] 6-氯-N-[5-氯-3-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1652] 6-氯-N-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1653] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1654] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1655] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺 酰胺

[1656] 5-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1657] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H- 吲哚-3-磺酰胺

[1658] 6-溴-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1659] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1660] 6-叠氮基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1661] 6-(甲基磺酰基)-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吲 哚-3-磺酰胺

[1662] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1663] N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1664] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1665] 6-氯-N-(5-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1666] N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1667] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3- 磺酰胺

[1668] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1669] 6-溴-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1670] N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1671] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1672] 6-氯-N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1673] 6-氨基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1674] 6-氨基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1675] 6-(苄基亚磺酰基)-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1676] 6-氯-N-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1677] 6-氯-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1678] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1679] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1680] N-(4-氰基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1681] N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1682] 6-氯-N-(5-碘吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1683] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(环丙基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1684] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1685] 6-氟-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1686] 6-氯-N-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1687] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1688] 6-氯-N-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1689] 6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1690] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1691] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1692] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1693] 6-氯-N-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-7-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1694] 6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺

[1695] N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1696] 6-氯-N-(6-甲氧基-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1697] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1698] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1699] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1700] 6-氯-N-[4-(环丙基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1701] N-(4-乙酰基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1702] 6-氯-N-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1703] 6-氯-N-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1704] 6-氯-N-(6-氰基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3- 磺酰胺

[1705] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1706] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1707] 6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-磺酰胺

[1708] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-苯基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1709] N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1710] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺

[1711] 6-氯-N-(4-硝基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1712] N-(4-氰基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1713] 6-(甲基磺酰基)-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1714] N-(4-氰基苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1715] 6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1716] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺

[1717] 6-氯-N-(5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1718] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1719] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(噻吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1720] 6-氯-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1721] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(3-羟基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1722] 6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1723] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1724] 6-氯-N-(5-氟-1,1-二氧-2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1725] N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚 -3-磺酰胺

[1726] 6-溴-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1727] 6-氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1728] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1729] N-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1730] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1731] 6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1732] 6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1-苯并呋喃-3-磺酰 胺

[1733] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺

[1734] 6-氯-N-(3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1735] 6-氯-N-(2-氰基-5-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1736] 6-氯-N-(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1737] 6-氯-N-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1738] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1739] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1740] 6-溴-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1741] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1742] 7-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1743] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1744] N-(4-氰基苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1745] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1746] 6-溴-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-磺酰胺

[1747] N-(2,1,3-苯并硒二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1748] N-(4-氰基苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1749] 6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺

[1750] 7-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1751] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺

[1752] N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1753] 6-氟-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1754] 6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1755] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1756] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1757] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1758] N-(4-氰基-3-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺

[1759] 6-溴-N-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1760] N-(4-氰基-2-氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1761] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1762] 6-氯-N-(4-氰基-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1763] N-(4-氰基苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1764] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1765] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰 胺

[1766] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1767] 7-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1768] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1769] N-(4-氯-2-氟苯基)-8-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1770] N-(4-氰基苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

[1771] N-(5-溴-4-氯-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1772] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-苯氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1773] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-苯氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1774] 6-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-2-二氟丙基]-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1775] N-(4-氯-2-氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺

[1776] N-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1777] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺

[1778] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1779] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1780] N-(7-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺 酰胺

[1781] N-(2,5-二氟苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺

[1782] 6-氯-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1783] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1784] N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1785] N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1786] N-(4-氯-2-氟苯基)-8-羟基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺

[1787] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1788] N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1789] 6-(5-氯噻吩-2-基)-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1790] 6-氯-N-(2,2,7-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺

[1791] 6-氯-7-甲氧基-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1792] 6-氯-N-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1793] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1794] N-(4-乙炔基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[1795] 本发明的化合物可以根据本申请实验部分公开的方法制备。

[1796] 治疗和诊断应用

[1797] 在一个方面,本发明涉及本文所述的任何一种化合物,其用于治 疗或诊断,特别是用于治疗动物,最优选人。

[1798] 由于它们的GPR17调节特性,本发明的化合物可以用作药物,并 且可以用于治疗和/或预防CNS系统的各种疾病。

[1799] 因此,本公开的一个实施方案是如本文所述的化合物,其用作药 物,特别是用作治疗和/或预防GPR17相关疾病的药物,即与GPR17 信号传导系统功能障碍,如GPR17受体的超表达和/或过度活性有关 的疾病。不希望受任何理论的束缚,GPR17的活性可以在某些组织中 例如在少突胶质细胞祖细胞(OPC)中或在少突胶质细胞成熟期间增 加,延长或以其它方式改变,这可能是由于激活内源性刺激如例如炎 症因素。这可能阻止少突胶质细胞的分化和有效的髓鞘形成,从而促 进髓鞘形成疾病的出现或进一步发展(参见Chen等人,同上)。因此, 负GPR17调节剂可通过降低或关闭GPR17活性并通过支持OPC成 熟为产生髓磷脂的少突胶质细胞(oligondendrocytes)来促进髓鞘形成 (参见例如Simon等人,同上)。

[1800] 在一个优选的方面,本发明涉及本文所述的任何一种化合物,其 用于治疗或诊断、用于预防或治疗选自髓鞘形成障碍和/或与之相关的 障碍或综合征,特别是中枢神经系统的障碍或综合征。

[1801] 髓鞘形成障碍可分为三大类:

[1802] -脱髓鞘障碍(demyelination disorders),其中髓磷脂最初是正常 的,但由于某些原因被破坏或退化,

[1803] -髓鞘形成障碍(dysmyelination disorders),其中形成的髓磷脂异 常且功能失调(例如由于影响髓磷脂结构的突变)并且可能退化,和

[1804] -髓鞘形成减少障碍(hypomyelination disorders),其特征在于异 常少量的髓磷脂。

[1805] 髓鞘形成障碍的一个例子是异染性脑白质营养不良。

[1806] 髓鞘形成减少障碍的一个例子是佩梅病(Pelizaeus Merzbacher disease)。

[1807] 脱髓鞘障碍描述了由于其它功能性髓磷脂的损伤或降解导致的轴 突周围髓磷脂的丧失。降解的原因可以是多重的,并且可以基于例如 炎性和/或自身免疫过程(例如多发性硬化),感染(例如由乳多空病毒引 起的进行性多灶性白质脑病),代谢紊乱(例如中央脑

桥髓鞘溶解)，毒 性或机械性创伤和缺血状态。脱髓鞘障碍可能发生在中枢和外周组织中。

[1808] 最近神经退行性疾病与髓鞘形成的丧失密切相关。据信保留的少 突神经胶质细胞和髓磷脂功能是预防轴突和神经元变性的关键先决条 件(参见例如Ettle等人，同上)。因此，负GPR17调节剂可代表任何 脱髓鞘病症的优良治疗选择，包括但不限于与脱髓鞘和/或受影响的髓 鞘形成相关的神经退行性疾病，例如，ALS，MSA，阿尔茨海默病， 亨廷顿病或帕金森病。

[1809] 在一个特别优选的方面，本发明的化合物因此可用于预防和/或治 疗外周或中枢髓鞘形成障碍，优选脱髓鞘障碍，且特别优选中枢神经 系统的脱髓鞘障碍。在一个方面，本发明的化合物通过口服给药用于 治疗和/或预防和/或诊断髓鞘形成障碍，优选脱髓鞘障碍。

[1810] 本发明公开的化合物治疗和/或预防的这种髓鞘形成障碍的实例特 别是，

[1811] -多发性硬化(MS)，包括其各种亚型，

[1812] -视神经脊髓炎(也称为德维克病)，

[1813] -慢性复发性炎症性视神经炎，急性播散性脑脊髓炎，

[1814] -急性出血性脑白质炎(AHL)，

[1815] -脑室周围白质软化，

[1816] -由病毒感染例如由HIV引起的脱髓鞘，或进行性多灶性白质脑 病，

[1817] -骨髓病，如例如脊髓痨(tabes dorsalis)(梅毒性脊髓病)，

[1818] -中央脑桥和脑桥外的髓鞘溶解，

[1819] -由于创伤性脑组织损伤引起的脱髓鞘，包括压迫诱导的脱髓鞘， 例如，通过肿瘤，

[1820] -响应缺氧、中风或局部缺血或其它心血管疾病的脱髓鞘，

[1821] -因暴露于二氧化碳、氰化物或其它CNS毒素导致的脱髓鞘，

[1822] -希尔德病(Schilder disease)，

[1823] -巴洛(Balo)同心性硬化，

[1824] -围产期脑病，

[1825] -神经退行性疾病，特别包括

[1826] ○肌萎缩侧索硬化(ALS)，

[1827] ○阿尔茨海默病(AD)，

[1828] ○多系统萎缩，

[1829] ○帕金森病，

[1830] ○脊髓小脑性共济失调(SCA)，又称脊髓小脑萎缩，

[1831] ○亨廷顿病，

[1832] -精神障碍如精神分裂症和双相障碍(参见例如Fields，Trends Neurosci 31，2008，361；Tkachev et al，Lancet 362，2003，798)，

[1833] -外周髓鞘形成疾病，如脑白质营养不良，外周脱髓鞘神经病，德 热里纳-索塔斯(Dejerine-Sottas)综合征或夏科-马里-图思三氏病 (Charcot-Marie-Tooth disease)。

[1834] 此外，本发明的化合物可用于治疗或预防其中表达GPR17的组织 例如心脏或肾脏

的功能障碍,包括但不限于治疗或预防肾脏和心脏的 缺血性障碍。

[1835] 治疗或预防CNS疾病,如特别是髓鞘形成疾病,优选脱髓鞘疾 病,还包括治疗与这种疾病相关的体征和症状。因此,本发明的化合 物还可用于治疗与脑组织损伤,脑血管障碍,和某些与脱髓鞘疾病有 关或相关的神经退行性疾病相关的障碍或综合征。

[1836] 在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗和/或预防MS的用 途还包括治疗和/或预防与MS相关的体征和症状,如对以下的负面影 响:视神经(视力丧失,复视),背柱(感觉丧失),皮质脊髓束(痉挛性 无力),小脑通路(不协调,构音障碍,眩晕,认知障碍),内侧纵束(侧 视凝视复视),脊柱三叉神经束(面部麻木或疼痛),肌肉无力(吞咽受 损,膀胱或肠道控制,痉挛),或与潜在疾病相关的心理影响,如抑 郁,焦虑或其它情绪障碍,全身无力或失眠。

[1837] 因此,本发明的化合物用于治疗髓鞘形成疾病如多发性硬化的体 征和症状,其中这些体征和症状包括但不限于视力丧失,视力障碍, 复视,感觉丧失或损害,虚弱如痉挛性虚弱,运动不协调,眩晕,认 知障碍,面部麻木,面部疼痛,吞咽受损,言语受损,膀胱和/或肠道 控制受损,痉挛,抑郁,焦虑,情绪障碍,失眠和疲劳。

[1838] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物用于治疗多发性硬 化。MS是异质性髓鞘形成疾病并且可以以各种不同的形式和阶段表 现出来,包括但不限于复发-缓解型MS,次级进展型MS,原发性进 展型MS,渐进性复发型MS,各自取决于活性和疾病进展。

[1839] 另一方面,本发明的化合物可用于预防和治疗脊髓损伤,围产期 脑病,中风,局部缺血或脑血管疾病,或用于改善这些事件后的恢 复。

[1840] 在一个方面,本发明涉及预防和/或治疗与髓鞘形成障碍相关的综 合征或障碍或与脑组织损伤相关的障碍或综合征的方法,其包括给予 有此需要的患者治疗有效量的如本文所述的化合物。需要这种治疗的 患者可以是遭受脑组织损伤如机械,化学,病毒或其它创伤的任何患 者。

[1841] 在一个方面,本发明涉及预防和/或治疗与髓鞘形成障碍相关,优 选与脱髓鞘障碍相关,或与中风或其它脑缺血相关的障碍或综合征相 关的综合征或障碍的方法,其包括给予有此需要的患者治疗有效量的 如本文所述的化合物。有此需要的患者可以是最近经历脑缺血/中风的 任何患者,其可能是由例如通过栓塞或通过局部血栓形成闭塞脑动脉引起的。

[1842] 一方面,本发明的化合物用于治疗/预防视神经脊髓炎(也称为德维 克病或德维克综合征)。

[1843] 视神经脊髓炎是一种异质性疾病,其特征在于视神经和脊髓的炎 症和脱髓鞘。许多相关症状与MS相似并且包括肌肉无力,特别是肢 体,感觉减退和膀胱控制丧失。

[1844] 在一个方面,本发明的化合物用于预防和/或治疗ALS。ALS最 近与少突胶质细胞变性和脱髓鞘增加相关,表明ALS是负GPR17调 节剂的靶疾病(Kang等人,同上;Fumagalli等人, Neuropharmacology 104,2016,82)。

[1845] 在一个方面,本发明的化合物用于预防和/或治疗亨廷顿病。亨廷 顿被充分描述为与受影响的髓鞘形成相关(Bartzokis等人,同上; Huang人,Neuron 85,2015,1212)。

[1846] 在一个方面,本发明的化合物用于预防和/或治疗多系统萎缩。最 近,MSA与脱髓鞘密切相关(Ettle,同上,Jellinger,同上),提示治 疗或预防MSA的髓鞘再生策略。

[1847] 在一个方面,本发明的化合物用于预防和/或治疗阿尔茨海默病。最近观察到AD与少突胶质细胞的细胞死亡增加和局灶性脱髓鞘相关 并代表AD中的病理过程(Mitew等人,Acta Neuropathol 119, 2010,67)。

[1848] 本发明的一个方面涉及治疗本文所述的任何一种疾病或障碍,特 别是髓鞘形成疾病如MS,视神经脊髓炎,ALS或其它疾病或障碍的 方法,所述方法通过给予有需要的受试者,包括人患者,治疗有效量 的本发明的化合物来进行。

[1849] 根据各种报道,GPR17的负调节剂可能有助于控制食物摄取和治 疗肥胖(参见例如Ren等人,Diabetes 64,2015;3670)。因此,本发 明的一个实施方案涉及本文化合物用于预防和/或治疗肥胖症的用途和 治疗肥胖症的方法。

[1850] 根据本发明的治疗可包括给予本发明公开的化合物之一作为CNS 疾病,特别是髓鞘形成疾病或障碍如MS或ALS的“独立”治疗。或 者,本文公开的化合物可以与其它有用的药物一起在联合疗法中给 药。

[1851] 在一个非限制性实例中,本发明的化合物与另一种用于治疗髓鞘 形成疾病如MS的药物组合,所述其它药物具有不同的作用方式,例 如抗炎药。同样,如果要治疗疼痛的髓鞘形成病症,本发明的化合物 可与镇痛药组合。而且,本公开的化合物可以与抗抑郁药组合使用以 共同治疗与待治疗的潜在的髓鞘形成疾病相关的心理作用。

[1852] 在组合疗法中,两种或更多种活性成分可以通过相同的制剂或“试 剂盒”提供,即在单独的盖伦单元中组合使用。此外,两种或更多种活 性成分,包括本发明的化合物,可以同时或随后给予患者,例如,在 间歇疗法中。另外的药物可以通过相同的方式或不同的给药方式给 药。例如,本发明的GPR17调节剂可以口服给药,而第二种药物可以 通过皮下注射给药。

[1853] 用于治疗MS的第二种药物可选自,例如,皮质类固醇(例如泼尼 松,地塞米松),达氟吡啶,干扰素β-1a,干扰素β-1b,醋酸格拉替 雷,聚乙二醇干扰素β-1a,达珠单抗,特立氟胺,芬戈莫德,辛波莫 德,富马酸二甲酯,阿仑单抗,米托蒽醌,奥瑞珠单抗(ocrelizumab),那他珠单抗及其生物等效物或生物仿制药。

[1854] 在一个方面,本发明的化合物可用于诊断和/或监测如本文进一步 描述的GPR17相关疾病,特别是如本文所公开的脱髓鞘疾病,优选用 于诊断和监测多发性硬化。

[1855] 在一个方面,本发明的化合物可用于在体内,例如直接在受试者 中,例如使用分子成像技术,或在体外,例如通过检查任何样本如体 液或取自受试者的组织,来诊断和/或监测GPR17受体的表达、分布 和/或活化。GPR17活性、表达和/或分布的任何此类确定可用于预 测,诊断和/或监测(a)如本文所述的GPR17相关疾病的状态和进展, 特别是髓鞘形成疾病,包括但不限于例如,多发性硬化,和/或(b)与这 种GPR17相关疾病相关的治疗的功效和/或适用性和/或适当剂量。

[1856] 在一个方面,本发明的化合物可以用作PET或SPECT示踪剂, 如本文进一步公开的,以进行体内诊断和/或疾病监测。通过这种方 式,GPR17受体的表达、活化和/或分布可以直接在受试者中测量,例 如,通过在施用本发明的GPR17PET或SPECT示踪剂后对人类患者 进行成像。这可以促进疾病的正确诊断,可以帮助确定适用的治疗选 择和/或可以用于监测疾病进展和/或监测或预测医学干预的成功,包括 选择和适当的施用和/或给药治疗药物。

[1857] 因此,本发明的一个实施方案是本发明的PET或SPECT示踪剂 以诊断有效量用于诊断GPR17相关病症,优选髓鞘形成疾病,包括但 不限于MS的用途。

[1858] 本发明的一个实施方案涉及诊断GPR17相关障碍,优选髓鞘形成 障碍,包括但不限于MS的方法,所述方法包括以下步骤:(a)以诊断 有效量向受试者施用本发明的PET或SPECT示踪剂,(b)通过其与施 用的PET或SPECT示踪剂的结合来确定受试者中GPR17的量和/或 分布,和(c)将结果与对比受试者或受试者组的结果进行比较。

[1859] 物联合使用,即作为伴随诊断剂,以监测和/或预测所述治疗药物 在特定受试者中的功效和/或安全性,或估计药物的适当剂量。

[1860] 一个实施方案涉及本发明的PET或SPECT示踪剂,其与治疗药 物一起用作伴随药物。与本发明的PET或SPECT示踪剂一起使用的 治疗药物可以选自:(a)未标记的本发明的化合物,(b)不同于本发明的 化合物的GPR17调节化合物,和(c)用于治疗髓鞘形成疾病的药物, 包括但不限于用于多发性硬化治疗的药物,其不是GPR17调节剂。

[1861] 一个实施方案涉及试剂盒,其包含

[1862] (a)作为第一组分的本发明的PET或SPECT示踪剂,特别是基于 本发明的化合物的PET或PET示踪剂,包括但不限于具有式I,II, IIa,IIb,IIc,IId,IIe,IIf,III,IIIa,IIIb,IIIc或IV中任一个 的结构的那些化合物,如本文进一步定义的,或具有本文公开的任何一种化合物的结构,但已掺入至少一种适用于PET或SPECT成像的 放射性核素,优选选自^{18}F,^{11}C,^{123}I,^{125}I和^{131}I的放射性核素,

[1863] (b)作为第二组分的治疗药物,其选自

[1864] i.本发明的化合物,包括但不限于具有式I,II,IIa,IIb,IIc, IId,IIe,IIf,III,IIIa,IIIb,IIIc或IV中任一个的结构的化合 物,如在本文中进一步定义的,或者具有本文公开的任何一种单独化 合物的结构,并且没有掺入放射性核素,

[1865] ii.GPR17调节化合物,其不同于(i)中定义的本发明的化合物,和

[1866] iii.用于治疗髓鞘形成疾病的药物,包括但不限于用于多发性硬化 治疗但不具有GPR17调节活性的药物。

[1867] 或者,本发明的化合物可用于体外诊断测定,例如用于检测受试 者的合适体液,如用于任何水平的GPR17表达、活性和/或分布的血 液,血浆,尿液,唾液或脑脊髓液。

[1868] 一个实施方案涉及治疗GPR17相关疾病,特别是髓鞘形成疾病, 优选脱髓鞘障碍,包括但不限于多发性硬化的方法,其中所述方法包 括以下步骤:(a)测定受试者的GPR17受体的表达、活性和/或分布, (b)比较所述受试者中GPR17受体的表达、活性和/或分布与一个或多 个健康受试者或群体中GPR17受体的表达、活性和/或分布,(c)基于 所述受试者的GPR17的表达、活性和/或分布与健康受试者或群体的 偏差来确定对所述受试者的医学治疗或预防的需要,和(d)治疗具有 GPR17受体的表达、活性和/或分布偏差的受试者,通过向所述个体施 用适于治疗GPR17相关疾病或障碍的治疗药物,特别是通过施用 GPR17调节剂,优选通过施用一种或多种本发明的化合物来进行。在 一个实施方案中,使用本发明的化合物之一,特别是用本发明的PET 或SPECT示踪剂,或通过使用本发明的PET或SPECT示踪剂体外 测定所述受试者的体液或组织,进行GPR17的表达、活性和/或分布 的测定(a)。

[1869] 在一个优选的方面,本发明涉及药物组合物,其包含如本文所述 的化合物和药学上可接受的载体。

[1870] 对于作为药物的给药，化合物可以用于包含本公开化合物和药学 上可接受的载体的药物组合物中，如本文进一步定义的。这种药物组 合物可以适用于例如口服，静脉内，肌肉内，皮下，鼻，直肠，口腔 或透皮给药，并且可以包含药学上可接受的载体，助剂，稀释剂，稳 定剂等。

[1871] 在一个实施方案中，作为非限制性实例，本发明的化合物可以口 服给药，例如，以片剂，胶囊，糖衣丸，粉末，颗粒形式，或以液体 或半固体形式，包括例如糖浆，悬浮液，乳液或溶液。

[1872] 例如，本发明的化合物可以溶解在油，丙二醇或通常用于产生注 射剂的其它溶剂中。载体的合适实例包括但不限于生理盐水，聚乙二 醇，乙醇，植物油，肉豆蔻酸异丙酯等。本发明的化合物可通过溶 解，悬浮或乳化在水溶性溶剂(如盐水和5％葡萄糖)或水不溶性溶剂 (如植物油，合成脂肪酸甘油酯，高级脂肪酸酯和丙二醇)中配制成注 射剂。本发明的制剂可包括任何常规添加剂，例如溶解剂，等渗剂， 悬浮剂，乳化剂，稳定剂和防腐剂。

[1873] 片剂可以提供本发明的化合物的即刻释放或持续释放。

[1874] 口服制剂，例如片剂，可以包含但不限于持续释放剂，崩解剂， 填充剂，润滑剂，稳定剂，抗氧化剂，调味剂，分散剂，电解质，缓 冲剂，染料或保存剂。合适的赋形剂和制剂是本领域技术人员已知 的，并且在标准专论中公开，例如Remington(“The science and practice of pharmacy”，Lippincott，Williams&Wilkins，2000)。

[1875] 崩解剂的非限制性实例包括预胶化淀粉，羟基乙酸淀粉钠，微晶 纤维素，羧甲基纤维素钠(CMC-Na)，交联CMC-Na和低取代羟丙基 纤维素及其混合物。

[1876] 合适的填料和粘合剂包括但不限于微晶纤维素，粉末纤维素，乳 糖(无水或一水合物)，可压缩糖，淀粉(例如玉米淀粉或马铃薯淀粉)， 预胶化淀粉，果糖，蔗糖，右旋糖，葡聚糖，其它糖如甘露醇，麦芽 糖醇，山梨糖醇，乳糖醇和蔗糖，硅化微晶纤维素，磷酸氢钙，磷酸 氢钙二水合物，二水合磷酸二钙，三甲基磷酸盐，乳酸钙或其混合 物。

[1877] 润滑剂，抗粘附剂和/或助流剂包括硬脂酸，硬脂酸镁，硬脂酸 钙，十二烷基硫酸钠，氢化植物油，氢化蓖麻油，硬脂酰富马酸钠， 聚乙二醇，甘油二山嵛酸酯，滑石，玉米淀粉，二氧化硅等人，包括 混合物。

[1878] 典型的持续释放剂是例如与水接触时溶胀的那些，例如聚乙烯吡 咯烷酮，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，其它纤维素醚，淀粉，预胶 化淀粉，聚甲基丙烯酸酯，聚乙酸乙烯酯，微晶纤维素，葡聚糖和它 们的混合物。其它持续释放剂可以是可以掺入功能性包衣中的那些， 其防止活性成分从片剂芯快速崩解和/或释放。可用于功能性包衣的试 剂的实例是例如丙烯酸树脂，纤维素衍生物，如醋酸羟丙基甲基纤维 素邻苯二甲酸酯，羟丙基纤维素或乙基纤维素，乙酸乙烯酯衍生物， 聚乙烯吡咯烷酮，聚乙酸乙烯酯，虫胶，甲基丙烯酸酯聚合物或甲基 丙烯酸酯共聚物。

[1879] 片剂可以例如通过如下来制备：将至少一种本发明的化合物与至 少一种无毒的药学上可接受的赋形剂如粘合剂，填充剂/稀释剂，崩解 剂，增塑剂等和任选的溶剂(水性或非水性)混合，然后通过包括但不 限于干压缩，干法制粒，湿法制粒，喷雾干燥或熔融挤出的方法将混 合物加工成片剂。片剂可以是未包衣的，或通过已知技术包衣，以掩 盖令人不愉快的味道药物的不良味道，或延迟活性成分在胃肠道中的 崩解和吸收。

[1880] 本发明的化合物也可配制用于通过注射，例如通过推注或输注来 肠胃外给药。用

于注射的组合物可以随时提供，并且可以采用诸如油 性或水性媒介物中的悬浮液，溶液或乳液的形式，并且可以含有赋形 剂，例如悬浮剂，稳定剂，防腐剂和/或分散剂。或者，活性成分可以 是粉末形式，用于在使用前在与合适的媒介物例如无菌无热原水或生 理盐水构建。

[1881] 对于鼻腔给药或通过吸入给药，本发明的化合物可以以气溶胶喷 雾剂的形式方便地以加压包装或喷雾器的形式递送，使用合适的推进 剂，例如二氯二氟甲烷，氟三氯甲烷，二氯四氟乙烷，二氧化碳或其 它合适的气体或气体混合物。

[1882] 对于眼科给药，本发明中使用的化合物可以方便地配制成等渗 的，pH调节的无菌盐的微粉化悬浮液，有或没有防腐剂如杀菌剂或杀 真菌剂，例如硝酸苯汞，氯化苄基氯化铵或醋酸氯己定。或者，对于 眼科给药，化合物可以配制成软膏如凡士林。

[1883] 对于直肠给药，用于本发明的化合物可以方便地配制成栓剂。这 些可以通过将活性组分与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，所述赋 形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体，因此将在直肠中熔化以 释放活性组分。这些材料包括例如可可脂，蜂蜡和聚乙二醇。

[1884] 在一个实施方案中，化合物可以透皮给药。这种给药方式防止了 所谓的口服给药的第一次通过效果，而且允许提供更恒定的血浆水 平，这在某些情况下是特别有利的。透皮形式的设计，例如软膏或乳 膏或其它透皮系统，例如，贴片或电泳装置通常是本领域已知的，参 见例如Prausnitz和Langer，Nat Biotechnology 2008，Vol 26.11 p1261；WO2001/47503；WO2009/000262；WO99/49852。

[1885] 本发明的化合物的优选剂量水平取决于多种因素，包括患者的病 症和体重，特定疾病的严重程度，剂型，给药途径和时期，但可以由 本领域技术人员适当地选择。在各种实施方案中，化合物的施用量为 每天0.001-10mg/kg体重，或每天0.03-1mg/kg体重。个体剂量可以为 每天约0.1-1000mg活性成分，约0.2-750mg/天，约0.3-500mg/天， 0.5-300mg/天，或1-100mg/天。剂量可以一天给药一次，或一天给药 几次，优选每次分开给药。

[1886] 本发明的另一方面是试剂盒，其包含如本文所述的药物或药物组 合物，及其使用说明。

[1887] 定义

[1888] 除非另有明确说明，否则对本发明的化合物的任何提及还包括这 些化合物的药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。“本发明的 化合物”包括通式I，I-2，II，IIa，IIb，IIc，IId，IIe，IIf，IIg，II- 2，II-2a，II-2b，II-2c，II-2d，II-2e，II-2f，II-2g，III，IIIa， IIIb，IIIc，III-2，III-2a，III-2b，III-2c，IV，IV-2，V，V-2， VI，VIa，VIb，VIc，VId，VIe，VIf和VIg以及在说明书和/或实验 部分中具体公开的各个化合物。在关于“本发明的化合物”定义特定取 代的任何情况下，应理解这仅指带有相应取代基的那些化合物。例如，“本发明的化合物”中R12的任何定义当然不适用于其中R12本身 不存在的化合物，例如，式VI化合物及其相应的子式。

[1889] 术语“药学上可接受的盐”涉及本发明的化合物可以形成的任何 盐，并且适合于对受试者，特别是人受试者给药。这些盐包括但不限 于酸加成盐，其与无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等形 成，或与有机酸如乙酸，丙酸，己酸，环戊烷丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，琥珀酸，苹果酸，马来酸，富马酸，酒石酸，柠 檬酸，苯甲酸，3-(4-羟基苯

甲酰基)苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺 酸,乙磺酸,1,2-乙烷-二磺酸,2-羟基乙磺酸,苯磺酸,4-氯苯磺 酸,2-萘磺酸,4-甲苯磺酸,樟脑磺酸,4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1- 甲酸,葡庚糖酸,3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,月桂基硫 酸,葡糖酸,谷氨酸,羟基萘甲酸,水杨酸,硬脂酸和粘康酸等形 成。其它盐包括2,2-二氯乙酸盐,己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐, 天冬氨酸盐,2-乙酰氨基苯甲酸盐,己酸盐,癸酸盐,樟脑酸盐,环 己基氨基磺酸盐,月桂基硫酸盐,乙二酸盐,乙磺酸盐,羟乙基磺酸 盐,甲酸盐,龙胆酸盐,龙胆酸盐,葡萄糖酸盐,葡萄糖醛酸盐,氧 代戊二酸盐,马尿酸盐,乳糖酸盐,萘二磺酸盐,昔萘酸盐,烟酸盐,油酸盐,乳清酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,双羟萘酸盐,吡酮酸 盐,对氨基水杨酸盐,癸二酸盐,丹宁酸盐,硫氰酸盐,十一碳烯酸 盐等;或当母体化合物中存在的酸性质子被替代时形成的盐,如被 氨,精氨酸,贝那胺,苄星,钙,胆碱,癸醇,二乙醇胺,二乙胺, 乙醇胺,乙二胺,葡甲胺,甘氨酸,氢化胺,咪唑,赖氨酸,镁,羟 乙基吗啉,哌嗪,钾,环氧胺,钠,三乙醇胺,氨丁三醇或锌替代时 形成的盐。

[1890] 本发明在其范围内包括本文定义的化合物的溶剂合物。“溶剂合 物”是由活性化合物和第二组分(溶剂)形成的晶体,其以分离的形式在 室温下为液体。这些溶剂合物可以用普通的有机溶剂形成,例如,烃 类溶剂,如苯或甲苯;氯化溶剂,如氯仿或二氯甲烷;醇类溶剂,如 甲醇,乙醇或异丙醇;醚类溶剂,如乙醚或四氢呋喃;或酯类溶剂, 如乙酸乙酯。或者,本文化合物的溶剂合物可以用水形成,在这种情 况下它们是水合物。

[1891] 本发明还包括在其范围内的共晶。术语“共晶”用于描述中性分子 组分以确定的化学计量比存在于结晶化合物中的情况。药物共晶的制 备使得能够对活性药物成分的结晶形式进行修饰,这反过来可以改变 其物理化学性质而不损害其预期的生物活性。可以与活性药物成分一 起存在于共晶中的共晶形成剂的实例包括L-抗坏血酸,柠檬酸,戊二 酸,肉桂酸,扁桃酸,尿素和烟酰胺。

[1892] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明 的化合物的同位素变体定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数 但原子质量不同于通常在自然界中发现的原子质量的原子取代的变 体,其中更丰富的同位素是优选的。可以掺入本发明的化合物中的同 位素的实例分别包括氢,碳,氮,氧,硫,氟和氯的同位素,例如 ^{2}H,^{3}H,^{11}C,^{13}C,^{14}C,^{15}N,^{17}O,^{18}O,^{35}S,^{18}F和^{36}Cl。应理解, 对于任何以可测量的量存在于自然界中的同位素,例如,氘,可以引 入本发明的化合物中以调节其性质的相应放射性核素的量将有利地超 过其天然丰度。因此,例如,在本发明的氘代化合物中引入的氘的比 率通常高于在所述化合物中天然预期的氘的量。本发明的某些同位素 变体,例如其中掺入放射性同位素如^{3}H或^{14}C的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备 和可检测性而特别优选。此外,用诸如氘的同位素(即^{2}H)取代可以提 供某些治疗优势,从而形成更大的代谢稳定性,例如,体内半衰期延 长,剂量需求减少,因此在某些情况下可能是优选的。本发明的化合 物的同位素变体通常可以通过常规方法使用合适试剂的适当同位素变 体来制备。

[1893] 本发明的另一部分是那些化合物,其中至少一个原子被相同或不 同原子的放射性同位素(放射性核素)取代,其可用于体内成像技术, 如单光子发射计算机断层扫描(SPECT),正电子发射断层扫描(PET), 磁共振波谱(MRS)或磁共振成像(MRI)。

[1894] 可用于SPECT研究的此类放射性GPR17调节剂衍生物的实例 (本文中此类化合物

称为“SPECT示踪剂”)是其中引入^{99m}Tc,^{111}In, ^{82}Rb,^{137}Cs,^{123}I,^{125}I,^{131}I,^{67}Ga,^{192}Ir或^{201}Tl,优选^{123}I的化合 物。例如,为了将本发明的化合物用作SPECT示踪剂,可以将^{123}I同 位素引入如本文所公开的GPR17调节剂中。作为非限制性实例,为了 将化合物用作SPECT示踪剂,可以将选自^{123}I,^{125}I和^{131}I,优选^{123}I 的放射性核素引入本发明的化合物中。在一个实施方案中,本发明的 SPECT示踪剂可以基于本文公开的含碘GPR17调节剂的结构,其中 放射性核素^{123}I,^{125}I和^{131}I之一,优选^{123}I,已被引入碘原子的位 置。

[1895] 因此,术语“本发明的SPECT示踪剂”涉及本发明的化合物,包 括具有式I,I-2,II,IIa,IIb,IIc,IId,IIe,IIf,IIg,II-2,II- 2a,II-2b,II-2c,II-2d,II-2e,II-2f,II-2g,III,IIIa,IIIb, IIIc,III-2,III-2a,III-2b,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa, VIb,VIc,VId,VIe,VIf和VIg中任一个的结构的化合物,如本文 进一步定义或本文另外单独公开的,其中已经引入了至少一种适合于 SPECT成像的放射性同位素。这包括但不限于^{99m}Tc,^{111}In,^{82}Rb, ^{137}Cs,^{123}I,^{125}I,^{131}I,^{67}Ga,^{192}IR或^{201}Tl,且优选为^{123}I。

[1896] 可用于PET应用的GPR17调节剂衍生物(本文中称为“PET示踪 剂”)的实例是其中引入了^{11}C,^{13}N,^{15}O,^{18}F,^{76}Br或^{124}I的化合物。 例如,为了将化合物用作PET示踪剂,可以将^{18}F同位素以适合PET 成像的量引入本发明的化合物中。在一个实施方案中,PET示踪剂可 以基于本文公开的含氟GPR17调节剂的结构,其中相应的放射性核素 ^{18}F已被引入氟原子的位置。在另一个实施方案中,可以将^{18}F同位素 引入本发明的化合物而不是羟基。这同样适用于分别引入至少一个 ^{11}C,^{13}N,^{15}O,^{76}Br或^{124}I,而不是“未标记的”碳,氮,氧,溴或碘 原子,或者代替可能的被发现适合用相应的放射性核素替代的任何其 它原子或基团。(参见例如,Pimlott和Sutherland,Chem Soc Rev 2011,40,149)。

[1897] 因此,术语“本发明的PET示踪剂”涉及本专利申请中描述的化合 物,并且具有本发明的任何一种化合物的结构,包括式I,I-2,II, IIa,IIb,IIc,IId,IIe,IIf,IIg,II-2,II-2a,II-2b,II-2c,II- 2d,II-2e,II-2f,II-2g,III,IIIa,IIIb,IIIc,III-2,III-2a,III- 2b,III-2c,IV,IV-2,V,V-2,VI,VIa,VIb,VIc,VId,VIe, VIf和VIg的那些化合物,如本文进一步定义的或者如本文中另外单 独公开的,其中引入了至少一种适用于PET成像的放射性同位素。这 包括但不限于^{11}C,^{13}N,^{15}O,^{18}F,^{76}Br或^{124}I,且优选为^{18}F。

[1898] 用于MRI和MRS的化合物优选是具有合适量的磁性放射性同位 素的本发明的化合物。那些包括^{13}C,^{1}H,^{18}F,^{19}F,^{14}N,^{17}O,^{31}P和 ^{33}S,其中^{19}F或^{13}C是优选的。

[1899] 本发明在其范围内包括本发明的化合物的前药。通常,这种前药 是本文所述化合物的功能性衍生物,其在体内,例如通过肠或血液中 的内源酶,易于转化成本文所述的所需GPR17调节化合物。用于选择 和制备合适的前药衍生物的常规方法描述于例如Design of Prodrugs, ed.H.Bundgaard,Elsevier,1985。例如,前药可以具有合适的酯 基,其将被酯酶裂解以释放本发明的活性GPR17拮抗剂。

[1900] 取决于其取代模式,本发明的化合物可以具有或不具有一个或多 个光学立体中心,并且可以或不以不同的对映异构体或非对映异构体 存在。任何这样的对映异构体,非对映异构体或其它光学异构体都包 括在本发明的范围内。

[1901] 本发明的化合物也可以以不同的晶形存在,即作为多晶型物,所 有这些都包括在本发明中。

[1902] 本发明的化合物可以包含在药物组合物中,该药物组合物还可以 包含药学上可

接受的载体。

[1903] “药学上可接受的载体”是指稀释剂,助剂,赋形剂或载体,或与 本发明的化合物一起施用的其它成分,并且本领域技术人员将理解为 药学上可接受的但本身通常不是生物动力学活性的。

[1904] 如本文所述,本发明的化合物可用于预防和/或治疗动物,特别是 人类的某些疾病和病症。

[1905] “预防”(preventing)或“预防”(prevention)是指降低获得疾病或障 碍的风险(即,导致疾病的至少一种临床症状不在可能暴露或倾向于疾 病但尚未经历或表现出疾病的症状的受试者,特别是人类受试者中发 展)。

[1906] 在一个实施方案中,“治疗”(treating)或“治疗”(treatment)任何疾 病或障碍包括改善疾病或障碍(即,阻止或减少疾病的发展或至少减少 疾病的临床症状之一)。在另一个实施方案中,“治疗”或“治疗”是指改 善至少一种物理参数,其可以是或可以不是受试者,特别是人受试者 可辨别的,但是基于待治疗的疾病或障碍或与其相关。在另一个实施方案中,“治疗”或“治疗”是指物理上(例如,在不可辨别的症状上可辨 别的稳定性),生理学上(例如,生理参数的稳定化)调节疾病或障碍或 两者。在另一个实施方案中,“治疗”或“治疗”是指延迟疾病或障碍的 发作或进展。因此,“治疗”或“治疗”包括对潜在疾病或障碍的任何因 果治疗(即疾病改变),以及疾病或障碍的体征和症状的任何治疗(无论 是否有疾病改变),以及任何疾病或障碍或其体征和症状的减轻或改 善。

[1907] 在一个实施方案中,疾病或障碍的“诊断”(Diagnosis),“诊 断”(diagnoses)或“诊断”(diagnosing)包括鉴定和测量与所述疾病相关 的体征和症状。“诊断”,“诊断”或“诊断”包括但不限于检测和/或测量 作为GPR17相关疾病或障碍指示的GPR17受体与健康受试者相比的 减少,增加或不正确(例如,时间或地点)的表达,激活或分布。在一 个实例中,GPR17配体可以以PET或SPECT示踪剂的形式用于这种 诊断,包括髓鞘形成疾病的诊断。

[1908] 术语“疾病”(disease(s))和“障碍”(disorder(s))在本文中基本上可互 换使用。

[1909] “监测”是指在一段时间内观察疾病,病症或至少一种医学参数。“监测”还包括在“伴随药物”的帮助下观察治疗药物的作用。

[1910] 如本文所用的“伴随诊断”是指可以与治疗药物联合使用的化合 物,目的是确定所述治疗药物对特定患者的适用性(例如,在安全性和 功效方面)。“伴随诊断”的使用可包括诊断和监测步骤。

[1911] 术语“动物”和“受试者”包括人。术语“人”,“患者”和“人类受试 者”在本文中可互换使用。

[1912] 本发明还涉及治疗动物疾病或障碍的方法,如本文更详细描述 的,特别是人类疾病或障碍,其包括以治疗有效量给予本发明的化合 物。“治疗有效量”是指当给予受试者,特别是人受试者用于治疗疾病 时,足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”可以 根据化合物,疾病及其严重程度,以及待治疗的受试者,特别是人类 受试者的状况,年龄,体重,性别等而变化。

[1913] “诊断有效量”是指当施用于受试者,特别是人受试者时,用于诊 断疾病的化合物的量足以实现对疾病的这种诊断。

[1914] 如本文所用的术语“多发性硬化”是指在2016/7ICD-10-CM诊断 代码的第G35部分

中分类的疾病。

[1915] 术语“髓鞘形成障碍”(myelination disorder)包括脱髓鞘障碍 (demyelination disorders),髓鞘形成障碍(dysmyelination disorders) 和髓鞘形成减少障碍(hypomyelination disorders),如本文进一步描述 的。用于通过本发明的化合物治疗或诊断的髓鞘形成障碍的优选亚类 是脱髓鞘障碍,特别是中枢神经系统的。用于通过本发明的化合物治 疗或诊断的特别优选的髓鞘形成障碍是多发性硬化。

[1916] 如本文所用的术语“GPR17调节剂”意在描述能够调节GPR17受 体活性的化合物,特别是能够降低GPR17活性的化合物。这种“负 GPR17调节剂”包括能够阻断GPR17激动剂作用的GPR17拮抗剂，以及也能够抑制组成型活性GPR17受体或受体变体的GPR17反向激 动剂。

[1917] 每当数字出现在“C”后面的下标中时,这些数字(无论是否在括号 中)是指直接跟随数字的各个基团所包含的碳原子范围。例如,“C_{1-6}” 和“(C_{1-6})”均指如本文所进一步说明的基团,其包含1-6个C原子。

[1918] “烷基”包括饱和脂族烃基。烃链可以是直链或支链的。“烷基”的 实例包括具有1-6个碳原子的那些(“C_{1-6}烷基”),具有1-5个碳原子 (“C_{1-5}烷基”),1-4个碳原子(“C_{1-4}烷基”),或仅1-3个碳原子(“C_{1-3}烷 基”)的那些。该术语的例子有甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁 基,仲丁基,异丁基,叔丁基,叔戊基等基团。烷基或其它基团中的 任何数目的C原子可在本文中用括号表示或不用括号表示。

[1919] “烯基”包括含有至少一个双键的单价脂族烃基。烯基可以是支链 或直链的。“烯基”的实例包括具有2-3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)或2-6个 碳原子(“C_{2-6}烯基”)的那些。该术语的例子有乙烯基(乙烯基),烯丙基 或丁烯基等基团。术语“丙烯基”是指具有三个形成链的碳原子的烯 基,包括直链(正丙烯基)以及支链(异丙烯基/甲基乙烯基)基团。

[1920] “炔基”包括含有至少一个三键的单价脂族烃基。炔基可以是支链 或直链的。“炔基”的实例包括具有2-6个碳原子的那些(“C_{2-6}炔基”)。 该术语由基团如乙炔基,炔丙基和2-丁炔基来举例说明。

[1921] 本文可互换使用的“烷基氧基”和“烷氧基”(一起是烷(基)氧基)包括 基团-OR,其中R是如本文进一步定义和举例说明的“烷基”。举例来 说,特定的烷(基)氧基包括甲(基)氧基,乙(基)氧基,正丙(基)氧基, 异丙(基)氧基,正丁(基)氧基,叔丁(基)氧基,仲丁(基)氧基,异丁(基) 氧基,正戊(基)氧基,1,2-二甲基丁(基)氧基等。

[1922] “卤素”包括氟,氯,溴和碘原子。

[1923] “叠氮基”是指基团-N＝N＝N。

[1924] “氰基甲基”是指-CH_2-C≡N。

[1925] 本文所用的术语“卤代烷基”是指如本文所述的“烷基”(并且其中数 字表示烷基部分中C-原子的数目),其被一个或多个卤素原子取代。“卤代(C_{1-3})烷基”的代表性实例包括但不限于-CF_3,-CCl_3,-$CFCl_2$,- $CH_2CH_2CF_3$和-CH_2CF_3。

[1926] 术语“氟化的”是指其中一个或多个氢被氟取代的基团。例如,分 别称为未取代或氟化的烷基或烷氧基分别包含如本文所定义的“氟烷 基”或“氟烷(基)氧基”。同样地,氟化烷氧基烷基包括氟烷氧基烷基和 烷氧基氟烷基。

[1927] 所用的术语“氟烷基”是指如本文所述的“烷基”,其被一个或多个 氟原子取代。氟

(C_{1-3})烷基的代表性实例包括但不限于-CF_3,- CH_2CHF_2和-CH_2CF_3。优选的“氟烷基”是其中末端甲基被一个或多个 氟原子取代的基团;因此,特别优选的单氟乙基是-CH_2CH_2F,特别优选的二氟乙基是基团-CH_2CHF_2,特别优选的三氟乙基是基团- CH_2CF_3,特别优选的单氟丙基是-$CH_2CH_2CH_2F$,特别优选的二氟丙 基是-$CH_2CH_2CHF_2$,特别优选的三氟丙基是-$CH_2CH_2CF_3$。

[1928] 术语“单-,二-和三氟”作为化学基团如烷基或烷氧基的前缀代表 相应氟化基团的缩写。例如,术语“单-,二-和三氟乙基”是指基团单 氟乙基,二氟乙基和三氟乙基。

[1929] 本文所用的术语“卤代烷(基)氧基”是指如本文所述的“烷(基)氧 基”,其被一个或多个卤素原子取代。卤代(C_{1-3})烷氧基的代表性实例 包括但不限于-OCF_3,-$OCCl_3$,-$OCFCl_2$和-OCH_2CF_3。

[1930] 本文可互换使用的术语“氟烷基氧基”或“氟烷氧基”是指如本文所 述的“烷(基)氧基”,其被一个或多个氟原子取代。氟(C_{1-3})烷(基)氧基 的代表性实例包括但不限于-OCF_3,-OCH_2CHF_2和-OCF_2CHF_2。优选 的“单氟乙氧基”是基团-OCH_2CH_2F。优选的二氟乙氧基是基团- OCH_2CHF_2。优选的三氟乙氧基是基团-OCH_2CF_3。优选的单氟丙氧 基是基团-$OCH_2CH_2CH_2F$。优选的二氟丙氧基是基团- $OCH_2CH_2CHF_2$,优选的三氟丙氧基是基团-$OCH_2CH_2CF_3$。

[1931] 本文可互换使用的术语“氟烷(基)氧基烷基”或“氟烷氧基烷基”是 指包含被烷(基)氧基取代的烷基的基团,其中末端烷氧基被一个或多 个氟原子取代。代表性实例包括但不限于-$CH_2CH_2OCF_3$,- $CH_2OCF_2CH_3$和-$CH_2OCHFCHF_2$。

[1932] 本文可互换使用的术语“氟烷基氧基烷基氧基”或“氟烷氧基烷氧 基”是指其中烷氧基被另一个烷氧基取代的基团,其中末端烷氧基被一 个或多个氟原子取代。代表性实例包括但不限于-$OCH_2OCH_2CF_3$,- $OCH_2OCF_2CH_3$和-$OCH_2CH_2OCHF_2$。

[1933] “烷基羰基”是指基团-C(=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。典型 的实例是C_{1-6}烷基羰基和C_{1-3}烷基羰基,特别是乙酰基(-C(=O)CH_3)。

[1934] “烷(基)氧基羰基”是指基团-C(=O)-O-烷基,其中烷基如本文所定 义。典型的例子是C_{1-6}烷氧基羰基和C_{1-3}烷氧基羰基,特别是甲氧基 羰基(-C(=O)OCH_3)。

[1935] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。 典型的例子是C_{1-3}烷基亚磺酰基,特别是甲基亚磺酰基(-S(=O)CH_3)。

[1936] “烷基磺酰基”是指基团-S(=O)$_2$-烷基,其中烷基如本文所定义。典 型的例子是C_{1-3}烷基磺酰基,特别是甲基磺酰基(-S(=O)$_2CH_3$)。

[1937] “C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基”是指基团-C_{1-3}烷基-O-(C_{1-3})烷基,其中烷 基如本文所定义。

[1938] “C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基”是指基团-O-C_{1-3}烷基-O-(C_{1-3})烷基,其 中烷基如本文所定义。

[1939] 本文所用的术语“环烷基”是指衍生自饱和烃的单价基团,其可以 是未取代的或被一个或多个如本文进一步指出的取代基取代。“环烷 基”包含至少3个、至多例如7个成环碳原子(“C_{3-7}环烷基”),或6个 成环原子(“C_{3-6}环烷基”)。合适的环烷基包括环丙基,环丁基,环戊 基,环己基和环庚基。环烷基优选是单环的,但也可以包括桥连双环 基团,例如,降冰片基。环烷基可以是一个末端基团,其可以通过亚 甲基或甲氧基与例如环系统键合,在这种情况下,它分别称为“环丙基 甲基”或“环丙基甲氧基”。或者,环丙基可以被取代,例

如,通过末端 烷氧基或烷氧基羰基,在这种情况下,它被称为“烷氧基环丙基”或“烷 氧基羰基环丙基”。例如,“乙氧基羰基环丙基”具有结构CH_3CH_2-O- C(=O)-环丙基-,而环丙基甲氧基具有结构环丙基-CH_2-O-。

[1940] 本文所用的术语“C_{3-7}环烯基”是指衍生自包含至少一个双键的烃 的3-7个碳原子的单价基团。

[1941] 本文所用的术语“杂环烷基”是指含有至少两个成环碳原子和至少 一个优选选自氧,硫和氮的成环杂原子的饱和环,其中每个环可以是 未取代的或进一步被一个或多个如本文所述的取代基的取代。合适的 杂环烷基包括氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,二氧戊环 基,吡咯烷基,噁唑烷基,噻唑烷基,异噻唑烷基,咪唑烷基,四氢 吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,硫吗啉基,氮杂环 庚烷基,氧氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,硫杂二氮杂环庚烷基和 氮杂环辛烷基。术语“C_{3-7}杂环烷基”是指包含3-7个成环原子的杂环烷 基。杂环烷基优选是单环的,但也可以包括桥连双环分子,例如,托 烷基。

[1942] 本文所用的术语“杂环烯基”是指含有至少一个双键,至少两个成 环碳原子和至少一个优选选自氧,硫和氮的成环杂原子的环,其中每 个环可以是未取代的或被如本文进一步定义的一个或多个取代基取 代。合适的杂环烯基包括噻唑啉基,异噻唑啉基,咪唑啉基,二氢呋 喃基,二氢吡喃基和二氢噻喃基。术语“C_{3-7}杂环烯基”是指包含3-7个 成环原子的杂环烯基。本文的杂环烯基优选为单环的。

[1943] 本文所用的术语“杂芳基”是指单价芳族基团,其含有至少5个成 环原子,所述成环原子衍生自具有例如至多6个原子的单环(例如“C_{5-6}杂芳基”),或具有例如至多10个成环原子的多个稠合环(例如“C_{5-10}杂 芳基”),其中一个或多个碳原子已被一个或多个优选选自氧,硫和氮 的杂原子代替。合适的杂芳基包括呋喃基,苯并呋喃基,噻吩基,苯 并噻吩基,噻吩并[2,3-c]吡唑基,吡咯基,吲哚基,吡咯并[2,3-b]吡 啶基,吡咯并[3,2-c]吡啶基,吡咯并[3,4-b]吡啶基,吡唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[3,4-d]嘧啶基,吲唑基,4,5,6,7-四氢吲唑基, 噁唑基,苯并噁唑基,异噁唑基,噻唑基,苯并噻唑基,苯并噁二唑基,苯并硒唑基,异噻唑基,咪唑基,苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b]噻 唑基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[4,5-b]吡啶基,嘌呤基,咪唑并 [1,2-a]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,噁二唑基,噻二唑基,三唑 基,[1,2,4]三唑并[1,5-a]-5-嘧啶基,苯并三唑基,四唑基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,哒嗪基,噌啉基,酞嗪基,嘧啶基,喹唑啉基, 吡嗪基,喹喔啉基,蝶啶基和三嗪基。如上所指出的,术语“C_{5-6}杂芳 基”是指具有5-或6-成环原子的杂芳基,尽管一些成环原子不是碳原 子而是杂原子。

[1944] 本文所用的术语“C_{8-10}杂环基”是指含有8-10个成环原子的双环基 团,其中一个或多个成环碳原子已被一个或多个优选选自氧,硫和氮 的杂原子代替,并且其中一个所述环是芳族的,另一个是非芳族的。 合适的C8-10杂环基是苯并二氧杂环戊烯基,二氢苯并呋喃基,二氢 苯并噻吩基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,四氢喹喔啉等。

[1945] 术语“C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷基”或“C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷基”分别指如 本文所定义的末端“C_{3-7}环烷基”或“C_{3-7}杂环烷基”,其连接于如本文所 定义的C_{1-6}烷基。

[1946] 术语“C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷氧基”或“C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷氧基”分别 指如本文所定义的末端“C_{3-7}环烷基”或“C_{3-7}杂环烷基”,其连接于如本 文所定义的“C_{1-6}烷氧基”。

[1947] 术语“苯基(C_{1-6})烷基”是指被苯基取代的如本文所定义的C_{1-6}烷 基。实例是苄基

或苯基乙基。

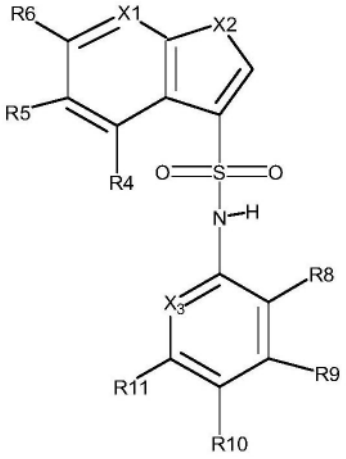
[1948] “苯基(C_{1-6})烷氧基”是指被苯基取代的“C_{1-6}烷氧基”。苯基烷基氧 基基团的实例是苯基乙氧基,且特别是苄基氧基。

[1949] 术语“吡啶基”(pyridyl)和“吡啶基”(pyridinyl)在本文中可互换使 用。

[1950] 术语“异噁唑”是指1,2-噁唑。

[1951] 通过以下非限制性项目进一步说明本公开:

[1952] 1.具有式I结构的化合物:

[1953] 

[1954] 其中

[1955] X1为N或C(R7),

[1956] X2为NH或O,

[1957] X3为N或C(R12),

[1958] R4选自氢和氟,

[1959] R5选自氢,卤素,氰基,C_{1-6}烷基,C_{1-6}烷氧基,C_{1-3}烷基羰 基,C_{1-3}烷氧基羰基,C_{1-3}烷基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基,其中每个 烷基或烷氧基可以任选地被取代一次或多次,取代基选自卤素,C_{1-3}烷氧基,C_{2-3}炔基,C_{2-3}烯基,氰基,叠氮基,羟基,氨基和C_{1-3}烷基 氨基,或者如本文所述R5和R6一起形成环,

[1960] R6选自氢,羟基,卤素,氰基,叠氮基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯基, C_{2-6}炔基,C_{1-6}烷氧基,C_{3-7}环烷基,C_{3-6}环烯基,C_{3-7}杂环烷基,C_{3-7}杂环烯基,苯基,C_{5-10}杂芳基,C_{8-10}杂环基,-ORx,-SRx,-SORx, SO_2Rx,-五氟硫烷基,NRyRzz,-NRyCORx,-$NRyCO_2Rx$,- NRxCONRyRz,-CORx,-CO_2Rx,-CONRyRz,其中R6中的每个 烷基,烯基,炔基,烷氧基,环烷基,杂环烷基,环烯基,苯基,杂 芳基或杂环基基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述 取代基优选选自卤素,羟基,氧代,氰基,叠氮基,硝基,C_{1-6}烷 基,C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}环烷基,C_{3-7}杂环烷基,苯基,C_{5-10}(优选C_{5-6})杂芳基,ORx,-SRx,-SORx,SO_2Rx,-五氟硫烷基,NRyRz,-NRyCORx,-$NRyCO_2Rx$,-CORx,-CO_2Rx,- CONRyRz,

[1961] 其中Rx,Ry,Rz和Rzz独立地选自氢,C_{1-6}烷基,C_{3-7}环烷 基,C_{3-6}环烯基,C_{3-7}环烷基(C_{1-6})烷基,苯基,苯基(C_{1-6})烷基,C_{3-7}杂环烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-6})烷基,C_{5-6}杂芳基或杂芳基(C_{1-6})烷基, 该基团的任意一个可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,或者 Ry和Rz或Ry和Rzz与它们二者所连接的氨基原子一起可以形成芳 族或非芳族的、未取代的或取代的C_{5-6}杂环,并且其中Rzz不同于 氢,

[1962] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取 代的苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者 未取代的或取代的环己基，其中每个取代基，如果存在，选自卤素， C_{1-3}烷基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷氧基可以 是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[1963] 或R6与R5和R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊 环，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，或

[1964] R7选自H，卤素，氰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}炔基，C_{2-6}烯基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，C_{1-6}烷基亚 磺酰基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}杂环烷基，苯基，C_{5-6}杂芳基，其中每个烷 基，烯基，炔基或烷氧基基团可以是未取代的或被一个或多个选自卤 素和C_{1-6}烷氧基的取代基取代，

[1965] R8选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，和卤素，其中每个烷基或烷 氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基 取代，或者如本文所述与R9一起形成环系统，

[1966] R9选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基和卤素，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[1967] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统优选选自(a)2,1,3-苯并噻二唑，(b)2,1,3-苯并硒二唑， (c)2,1,3-苯并噁二唑，(d)1,3-苯并噻唑，(e)1,3-苯并噁唑，其可以是未 取代的或可以是部分氢化的和未取代的或被氧代取代，(f)1,3-苯并二 氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代 基取代，(g)苯并噻吩，其可以是未取代的或可以是部分氢化的和未取 代的或被一个或两个选自氧代，氟和甲基的取代基取代，或(h)苯并呋 喃，其可以是未取代的或可以是部分氢化的和未取代的或被一个或两 个选自氧代，氟和甲基的取代基取代，优选被一个氧代基团取代，

[1968] R10选自氢，卤素，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔 基，氰基，氰基(C_{1-6})烷基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基 磺酰基，C_{1-6}烷基亚磺酰基，叠氮基，五氟硫烷基和硝基，其中每个 烷基，烯基，炔基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素 和C_{1-6}烷氧基的取代基取代，或者如本文所述R10和R9一起形成环 系统，

[1969] R11选自氢，卤素，氰基，叠氮基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基磺酰基，和C_{1-6}烷基亚磺酰基， C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个烷基或烷氧基可以是未取代的或被一 个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，

[1970] R12选自氢，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取 代，

[1971] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[1972] 2)根据第1项的化合物，

[1973] 其中

[1974] R4为氢，

[1975] R5选自氢，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷

基亚磺酰基和C_{1-3}烷基磺酰基，其中每个 烷基或烷氧基可以任选地被取代基取代一次或多次，所述取代基选自 卤素，C_{1-3}烷氧基，氰基，叠氮基和任选烷基化的氨基基团，或者如 下所述R5和R6一起形成环，

[1976] R6选自氢，氟，氯，溴，碘，氰基，叠氮基，未取代的或取代的 C_{1-3}烷基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基，未取代的或取代的C_{2-3}烯 基，未取代的或取代的C_{2-3}炔基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基羰基， 未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基羰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基亚磺 酰基，未取代的或取代的C_{1-3}烷基磺酰基，未取代的或取代的C_{3-7}环 烷基，未取代的或取代的C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的或取代的 C_{3-7}杂环烷基，未取代的或取代的C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基，未取代的 或取代的C_{3-6}环烷氧基，未取代的或取代的C_{3-6}杂环烷氧基，未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧基，未取代的或取代的(C_{3-6})环烷基 (C_{1-3})烷氧基，未取代的或取代的(C_{3-6})杂环烷基(C_{1-3})烷氧基，未取代 的或取代的苯基，未取代的或取代的苯基氧基，未取代的或取代的噻 吩基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的噁唑，未取代的 或取代的噻唑，未取代的或取代的异噁唑，未取代的或取代的苯基(C_{1-3})烷氧基，优选苄基氧基，其中R6中的每个任选取代基选自氟，氯， 溴，甲基，甲氧基和氰基，或

[1977] R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的 苯基，未取代的或取代的吡啶基，未取代的或取代的环戊基或者未取 代的或取代的环己基，其中每个取代基，如果存在，选自卤素，C_{1-3}烷基，C_{3-7}环烷基，C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基，C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3})烷基， C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷基，其中每个烷基或烷氧基可以是未 取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，或者

[1978] R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊环，其 可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代，

[1979] R7选自H，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基羰 基，C_{1-3}烷氧基羰基，C_{1-3}烷基磺酰基和C_{1-3}烷基亚磺酰基，其中每个 烷基和烷氧基部分可以被一个或多个取代基取代，优选被卤素或C_{1-3}烷氧基取代，或者如本文所述R7和R6一起形成环，

[1980] R8选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基和卤素，其中每个烷基或烷氧 基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤 素，氰基和甲氧基，或者如本文所述R8与R9一起形成环系统，

[1981] R9选自氢，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，氟，氯，溴和碘，其中每个 烷基或烷氧基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素和甲氧基的取 代基取代，

[1982] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2,1,3-苯并噁二 唑，1,3-苯并噻唑，1,3-苯并噁唑，其可以是未取代的或可以是部分氢 化的和被氧代取代，1,3-苯并二氧杂环戊烯，其可以是未取代的或被一 个或两个选自氟和甲基的取代基取代，2,3-二氢苯并噻吩，其可以是未取代的或被一个或两个氧代基团取代，和1,3-二氢-2-苯并呋喃，其可 以是未取代的或被一个或两个选自氧代，氟和甲基的基团取代，优选 被一个氧代基团取代，

[1983] R10选自氢，氟，氯，溴，碘，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，C_2-C_4烯 基，C_{2-4}炔基，氰基，氰基甲基，C_{1-3}烷基羰基，C_{1-3}烷氧基羰基，叠 氮基，五氟硫烷基和硝基，其中每个烷基，烯基，炔基或烷氧基可以 是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代，或 者如本文所述R10与R8一起形成环系统，

[1984] R11选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基 羰基,C_{1-3}烷氧基羰基,其中每个烷基和烷氧基可以是未取代的或被 一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧 基,

[1985] R12选自氢,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷氧基,氟,氯,溴和碘,其中每个 烷基和烷氧基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代 基选自氟,氯,溴,碘和C_{1-3}烷氧基,

[1986] 其中如果R6为氢且X1为N,则R5不同于氢,且优选为碘,

[1987] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[1988] 3)根据第1项的化合物,

[1989] 其中

[1990] X1为N或C(R7),

[1991] X2为NH,

[1992] X3为N或C(R12),

[1993] R4为氢,

[1994] R5选自氢,氟,氯,溴,碘,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基,优选 甲基或三氟甲基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基,未取代的或氟化 的C_{1-2}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-2}烷基氧基羰基,甲基亚磺酰 基和甲基磺酰基,或者如本文所述R5和R6一起形成环,

[1995] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,未取代的或取代的 C_{1-3}烷基,三氟甲基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰 基,C_{3-6}环烷基,优选环丙基,C_{3-6}环烷基(C_{1-3})烷基,优选环丙基甲 基,C_{3-6}杂环烷基,C_{3-6}环烷氧基,C_{3-6}杂环烷氧基,未取代的或取代 的C_{1-3}烷氧基,优选甲氧基,未取代的或取代的C_{1-3}烷氧基(C_{1-3})烷氧 基,环丙基甲氧基,未取代的或取代的苯基,未取代的或取代的苯基 (C_{1-3})烷氧基,优选苄基氧基,未取代的或取代的苯基氧基,未取代的 或取代的噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,并且其中R6中的 每个任选取代基是优选选自氟,氯,甲基,甲氧基和氰基,

[1996] 条件是如果R6为氢且X1为N,则R5优选不同于氢且优选为 碘,或

[1997] R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成未取代的或取代的 苯基,未取代的或取代的吡啶基,未取代的或取代的环戊基或者未取 代的或取代的环己基,其中每个取代基,如果存在,选自卤素,甲基 或甲氧基,其中每个甲基或甲氧基可以是未取代的或被一个或多个选 自氟和甲氧基的取代基取代,或者

[1998] R6和R5与R6和R5所连接的碳原子一起形成1,3-二氧戊环,其 可以是未取代的或被一个或两个选自氟和甲基的取代基取代,

[1999] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,氰基,C_{1-3}烷基,C_{1-3}烷基氧基, 氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基,氟(C_{1-3})烷氧基,优选三氟甲氧基,未取 代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基,甲 基亚磺酰基和甲基磺酰基,或者如本文所述R7和R6一起形成环,

[2000] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟甲基, 或者如本文所述R8和R10一起形成环系统,

[2001] R9选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟 (C_{1-3})烷氧基,C_{1-3}烷基,优选甲基,氰基,和氟(C_{1-3})烷基,优选三氟 甲基,

[2002] 或R9和R8与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环环 系统选自2,1,3-

苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噁唑,其可以是未取代的或可以是部分氢化的和被氧代取代 (得到2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑,和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任 选地被一个或两个氟取代,

[2003] 或R9和R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述双环 环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并硒二唑,2,1,3-苯并噁二唑, 1,3-苯并噻唑,2,3-二氢-1-苯并噻吩,其被一个或两个氧代取代(优选 被两个氧代取代,得到1,1-二氧代-2,3-二氢-1-苯并噻吩),3-氧代-1,3- 二氢-2-苯并呋喃-5-基,和1,3-苯并二氧杂环戊烯,其任选地被一个或 两个氟取代,

[2004] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,氟(C_{1-3})烷基,优选三 氟甲基,C_{2-3}炔基,C_{1-3}烷基氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲 基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,优选乙酰基,未取代的或氟化 的C_{1-3}烷氧基羰基,叠氮基,五氟硫烷基和硝基,或者如本文所述 R10和R9一起形成环系统,

[2005] R11选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,未 取代的或氟化的C_{1-3}烷基羰基,未取代的或氟化的C_{1-3}烷氧基羰基和 氰基,

[2006] R12选自氢,氟,氯,溴,碘,C_{1-3}烷基,优选甲基,氟(C_{1-3})烷 基,优选三氟甲基,C_{1-3}烷基氧基,优选甲氧基,氟(C_{1-2})烷氧基和氰 基,

[2007] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2008] 4)根据前述项目任一项的化合物,其中

[2009] X1为N或C(R7),

[2010] X2为NH或O,

[2011] X3为N或C(R12),

[2012] R4和R5均为氢,

[2013] R6选自氟,氯,溴,碘,氰基,叠氮基,甲基,乙基,异丙基, 三氟甲基,甲基亚磺酰基,甲基磺酰基,环丙基,环丙基甲基,甲氧 基,乙氧基,甲氧基乙氧基,环丙基甲氧基,苯基,苄基氧基,苯基 氧基,噻吩基,吡啶基,噁唑,噻唑和异噁唑,

[2014] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自苯基,吡啶基和环戊基,

[2015] R7选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧 基,甲基,二氟甲基和三氟甲基,或者如本文所述R7和R6一起形成 环,

[2016] R8选自氢,氟,氯,溴,碘,甲氧基,甲基和三氟甲基,或者如 本文所述R8和R10一起形成环系统,

[2017] R9选自氢,氟和氯并且优选为氢,

[2018] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,2-氧代-2,3-二 氢-1,3-苯并噁唑,3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基,和1,3-苯并二氧 杂环戊烯,其任选地被两个氟取代,

[2019] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙炔基,炔丙基,氟(C_{1-2}) 烷基,优选三氟甲基,甲氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,氰基,氰基甲基,乙 酰基,叠氮基,五氟硫烷基和甲氧基羰基,或者如本文所述R10和 R9一起形成环系统,

[2020] R11选自氢,氟,氯,溴和甲氧基,

[2021] R12选自氢,氟,氯或溴,

[2022] 其中R8,R9,R10和R11中的至少一个不同于氢和未取代的烷 基,

[2023] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2024] 5)根据前述项目任一项的化合物,

[2025] 其中

[2026] X1为N或C(R7),

[2027] X2为NH,

[2028] X3为N或C(R12),

[2029] R4和R5均为氢,

[2030] R6选自氟,氯,溴,叠氮基,甲基,乙基,异丙基,三氟甲基, 甲基磺酰基,环丙基,甲氧基,乙氧基,三氟甲氧基,苯基,苄基氧 基,噻吩-2-基和噻吩-3-基,

[2031] 或R6和R7与R6和R7所连接的碳原子一起形成环,所述环选 自苯基,吡啶基和环戊基,

[2032] R7选自氢,氟,氯和甲氧基,或者如本文所述R7和R6一起形 成环,

[2033] R8选自氢,氟,氯,溴,甲氧基和三氟甲基,或者如本文所述 R8和R10一起形成环系统,

[2034] R9为氢或氟,优选氢,

[2035] 或R9和R8或R10与它们所连接的环一起形成双环环系统,所述 双环环系统选自2,1,3-苯并噻二唑,2,1,3-苯并噁二唑,1,3-苯并二氧 杂环戊烯或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯,

[2036] R10选自氢,氟,氯,溴,碘,乙炔基,炔丙基,甲氧基,氰 基,氰基甲基,三氟甲基,氟(C_{1-2})烷氧基,乙酰基,叠氮基和五氟硫 烷基,或者如本文所述R10和R9一起形成环系统,并且其中,在优 选的实施方案中,R8和R10不均为氢,

[2037] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[2038] R12选自氢和氟,

[2039] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2040] 6)根据前述项目任一项的化合物,其中

[2041] X1为N或C(R7),

[2042] X2为NH,

[2043] R4和R5均为氢,

[2044] R6为溴或氯,

[2045] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[2046] X3为N或C(R12),

[2047] R8选自氢,氟,氯和甲氧基,

[2048] R9为氢或氟,

[2049] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,三氟甲基,二氟乙氧 基,三氟乙氧基和五氟硫烷基,

[2050] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[2051] R12为氢或氟，

[2052] 其中R8,R9,R10和R11中的至少一个不同于氢，

[2053] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2054] 7)根据前述项目任一项的化合物,其中

[2055] X1为N或C(R7)，

[2056] X2为NH，

[2057] R4和R5均为氢，

[2058] R6为氯或溴，

[2059] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基，

[2060] X3为N或C(R12)，

[2061] R9和R8与R8和R9所连接的苯基环一起形成2,1,3-苯并噻二唑 或2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[2062] R10为氢或氟，

[2063] R11选自氢,氟和甲氧基，

[2064] R12为氢或氟，

[2065] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2066] 8)根据前述项目任一项的化合物，

[2067] 其中

[2068] X1为N或C(R7)，

[2069] X2为NH，

[2070] R4和R5均为氢，

[2071] R6为氯或溴,优选氯，

[2072] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基，

[2073] X3为N或C(R12)，

[2074] R8选自氟和甲氧基，

[2075] R9为氢，

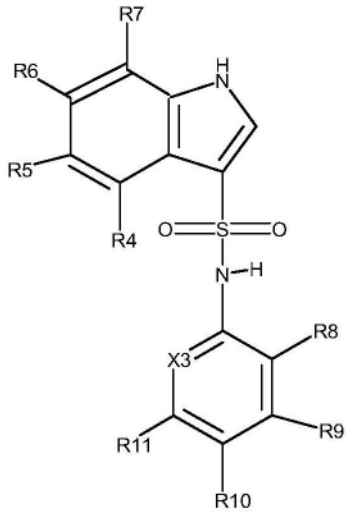
[2076] R10选自氟,氯,溴,碘,氰基,氰基甲基,二氟甲基,三氟甲 基,二氟乙氧基,三氟乙氧基和五氟硫烷基，

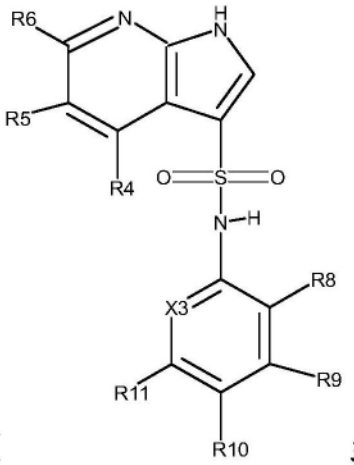
[2077] R11选自氢,氟和甲氧基，

[2078] R12为氢，

[2079] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2080] 9)根据前述项目任一项的化合物,由式II或III表示，

[2081] 

式 II


式 III

[2082] 其中R4,R5,R6,R7,如果存在,R8,R9,R10,R11和X3 如前述项目任一项中所定义。

[2083] 10)根据项目9的化合物,其中

[2084] R4为氢,

[2085] R5为氢,碘或甲基,

[2086] R6选自氢,氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,异丙基,乙酰基,三 氟甲基,甲氧基,乙氧基,氟(C_{1-2})烷氧基,(C_{1-2})烷氧基甲氧基,氰基 甲基磺酰基,苯基,苯基氧基,苄基氧基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡 啶基,2-噻吩基,3-噻吩基,环丙基,环丙基氧基和环丙基甲氧基,

[2087] 式II中的R7选自氢,甲基,甲氧基,三氟甲基,氟,氯和溴,

[2088] X3为N或C(R12),且优选为C(R12),

[2089] R8选自氢,甲氧基,氰基,氯和氟,

[2090] R9选自氢和氟,

[2091] R10选自氢,乙炔基,氰基,氰基甲基,乙酰基,氟,氯,溴, 碘,叠氮基,硝基,三氟甲基,二氟乙氧基,三氟乙氧基和五氟硫烷 基,

[2092] R11选自氢,氟,氯和甲氧基,

[2093] R12为氢或氟,

[2094] 其中R8,R9,R10和R11中的至少一个不同于氢,

[2095] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2096] 11)根据项目9的化合物,

[2097] 其中

[2098] R4和R5均为氢,

[2099] R6选自氟,氯,溴,异丙基,苄基氧基和三氟甲基,

[2100] 式II中R7为氢,甲氧基,氟或溴,优选氢,

[2101] X3为-C(R12)-或N,

[2102] R8为氟,氢或甲氧基,

[2103] R9为氢,

[2104] R10为乙炔基,三氟甲基,二氟乙氧基,氰基,氯,溴或碘,

[2105] R11选自氢和氟,和

[2106] R12选自氢和氟,

[2107] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2108] 12)根据项目9的化合物,

[2109] 其中

[2110] R4,R5均为氢,

[2111] R6为溴,氯或三氟甲基,

[2112] R7为氢,甲氧基,氟或三氟甲基,

[2113] R8为氟或甲氧基,

[2114] R9为氢,

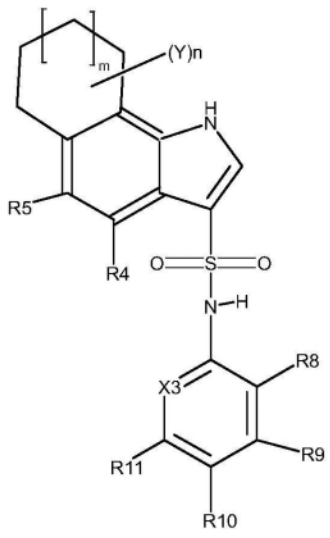
[2115] R10选自氟,氯,溴,氰基,氰基甲基,三氟甲基,二氟乙氧基 和五氟硫烷基,

[2116] R11选自氢,甲氧基和氟,

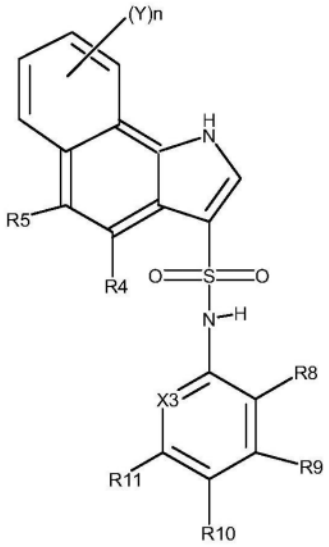
[2117] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2118] 13)根据项目1-5任一项的化合物,由下式IIa-IIc之一表示:

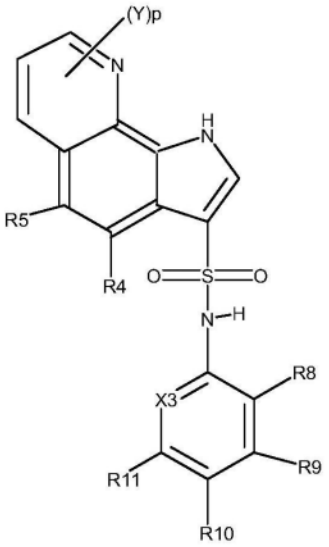
[2119] 式 IIa



式 IIb



式 IIc



[2120] 其中

[2121] n为0-4的任何数字,优选0,1或2,

[2122] m为0或1,

[2123] p为0-3的任何数字,优选0,1或2,

[2124] 任意Y为取代基,独立地选自卤素,氰基,C_{1-6}烷基,C_{2-6}烯 基,C_{2-6}炔基,C_{3-7}环烷基,C_{3-7}环烷基(C_{1-3})烷基,C_{3-7}杂环烷基(C_{1-3}) 烷基,C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基(C_{1-3})烷基,其中每个烷基或烷氧基可 以是未取代的或被一个或多个选自卤素和C_{1-3}烷氧基的取代基取代,和

[2125] R4,R5,X3,R8,R9,R10,R11和R12如项目1-5任一项中 所述,

[2126] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2127] 14)根据项目13的化合物,

[2128] 其中

[2129] m为0,n为0或1,p为0或1,

[2130] 任意Y选自氢,卤素,未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化 的甲氧基,

[2131] R4和R5均为氢，

[2132] R8选自氢，甲氧基，氟和氯，

[2133] X3为N或C(R12)，

[2134] R9选自氢，甲氧基，氟和氯，且优选为氢，

[2135] R10选自氢，乙炔基，氰基，氰基甲基，氟，氯，溴，碘，叠氮 基，三氟甲基，三氟甲氧基，二氟乙氧基，三氟乙氧基和五氟硫烷 基，

[2136] R11选自氢，氟，氯和甲氧基，和

[2137] R12为氢或氟，

[2138] 且其中R8，R9，R10和R11中的至少一个不同于氢，

[2139] 及其药学上可接受的盐，溶剂合物，同位素和共晶。

[2140] 15)根据项目13的化合物，及其药学上可接受的盐，溶剂合物， 同位素和共晶，其中

[2141] m为0，n为0或1，p为0或1，

[2142] 任意Y选自氢，卤素，未取代的或氟化的甲基和未取代的或氟化 的甲氧基，

[2143] X3为C(R12)，

[2144] R4和R5均为氢，

[2145] 并且，或者

[2146] (a)R8和R9与它们所连接的环一起形成双环环系统，所述双环环 系统选自2,1,3-苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑，2,1,3-苯并硒二唑，2- 氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑，未取代的1,3-苯并二氧杂环戊烯和2,2- 二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[2147] R10选自氢，氟，氯，溴，三氟甲基，三氟甲氧基，二氟乙氧 基，三氟乙氧基和氰基，且优选为氢或氟，

[2148] R11选自氢，甲氧基，氟，氯，溴和氰基，和

[2149] R12为氢，氟，氯和三氟甲基，或者

[2150] (b)R8为氢，甲氧基或氟，

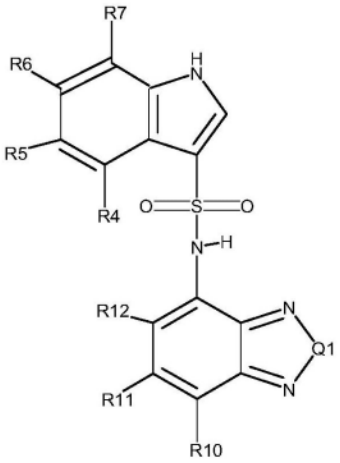
[2151] R9和R10与它们所连接的C原子一起形成环，所述环选自2,1,3- 苯并噻二唑，2,1,3-苯并噁二唑和2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯，

[2152] R11为氢或氟，和

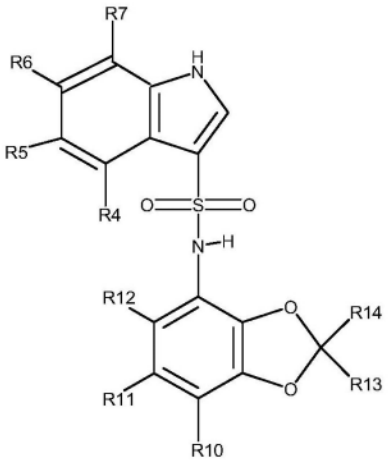
[2153] R12为氢或氟。

[2154] 16)根据项目1-5任一项的化合物，由下式II(d)，II(e)，II(f)， III(a)，III(b)或III(c)之一表示

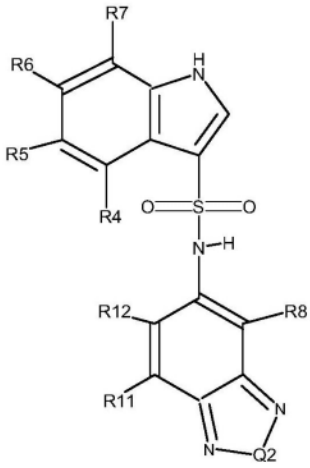
[2155]



式 II(d)

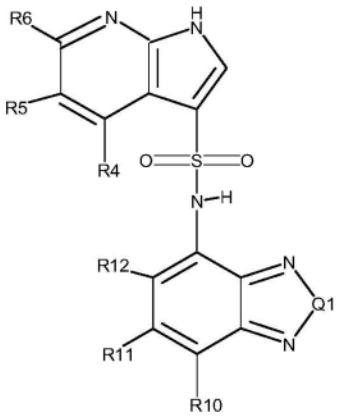


式 II(e)

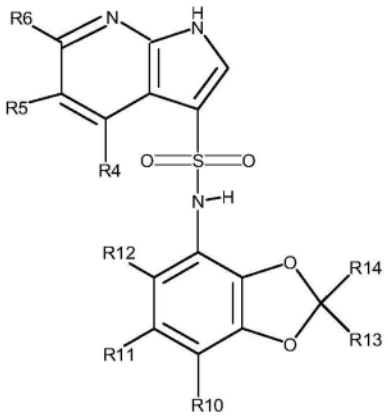


式 II(f)

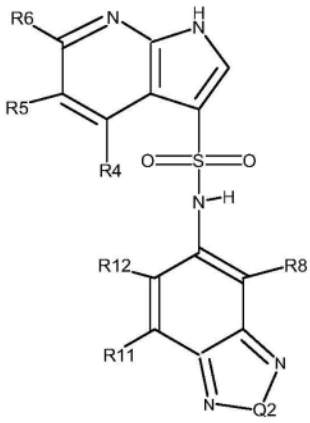
[2156]



式 III(a)



式 III(b)



式 III(c)

[2157] 其中

[2158] R4,R5,R6,R7,R8,R10,R11和R12如项目1-5任一项所 述,

[2159] 在式II(d)和III(a)中,Q1为S或O,

[2160] 在式II(e)和III(b)中,R13和R14选自氢,甲基和氟,且优选均 为氢或均为氟,和

[2161] 在式II(f)和III(c)中,Q2为S或O,优选S,

[2162] 及其药学上可接受的盐,溶剂合物,同位素和共晶。

[2163] 17)根据项目16的化合物,由式IId,IIe,IIIa和IIIb之一表 示,其中

[2164] Q1为S或O,

[2165] R13和R14选自氢和氟,

[2166] R4和R5均为氢,

[2167] R6选自氟,氯,溴,三氟甲基和苯基,

[2168] R7,如果存在,为氢,氟,溴,甲氧基或三氟甲基,优选氢或三 氟甲基,

[2169] R10选自氢和卤素,优选选自氢,氟和氯,

[2170] R11选自氢,卤素,三氟甲基和氰基,优选选自氟和氢,

[2171] R12选自氢,卤素和三氟甲基。

[2172] 18)根据项目16的化合物,由式IIf和IIIc之一表示,

[2173] 其中

[2174] Q2为S或O，

[2175] R4和R5均为氢，

[2176] R6选自氟，氯，溴，三氟甲基和苯基，

[2177] R7，如果存在，选自氢，甲氧基，氟和三氟甲基，

[2178] R8选自氢和卤素，优选选自氢和氟，

[2179] R11选自氢，卤素，三氟甲基和氰基，且优选为氢，

[2180] R12选自氢，卤素和三氟甲基，优选选自氟和氢。

[2181] 19)根据前述项目之一的化合物，包含至少一种富含量的选自 ^{123}I，^{125}I，^{131}I，^{11}C，^{14}C，^{13}N，^{15}O，^{18}F，^{76}Br，^{124}I，^{2}H和^{3}H的同 位素，如果所述同位素是天然存在的，则超过天然丰度。

[2182] 20)根据项目19的化合物的用途，其中同位素选自^{123}I，^{125}I， ^{131}I，^{11}C，^{13}N，^{15}O，^{18}F，^{76}Br和^{124}I，并且以适合PET和/或 SPECT成像的量存在，用于诊断和/或用于PET或SPECT成像中。

[2183] 21)根据前述项目任一项的化合物，用于疗法。

[2184] 22)根据前述项目任一项的化合物，用于预防、治疗选自髓鞘形成 障碍和与脑组织损伤相关的障碍或综合征的障碍或综合征。

[2185] 23)根据项目22的化合物，其中所述综合征或障碍选自多发性硬 化(MS)，包括其各种亚型，视神经脊髓炎(德维克病)，慢性复发性炎 症性视神经炎，急性播散性脑脊髓炎，急性出血性脑白质炎(AHL)， 脑室周围白质软化，病毒感染引起的脱髓鞘，脑桥中央和脑桥外髓鞘 溶解，由于创伤性脑组织损伤引起的脱髓鞘，响应缺氧、中风或缺血 或其它心血管疾病的脱髓鞘，由于暴露于二氧化碳、氰化物或其它 CNS毒素导致的脱髓鞘，希尔德病，巴洛同心性硬化，围产期脑病， 神经退行性疾病，包括肌萎缩侧索硬化(ALS)，阿尔茨海默病(AD)， 多系统萎缩，帕金森病，脊髓小脑性共济失调(SCA)和亨廷顿病，精 神障碍，如精神分裂症和双相障碍，和外周髓鞘形成疾病，包括脑白 质营养不良，周围神经病，德热里纳-索塔斯综合征或夏科-马里-图思 三氏病。

[2186] 24)根据前述项目任一项的化合物，用于预防和/或治疗多发性硬 化(MS)。

[2187] 25)用于预防和/或治疗选自髓鞘形成障碍和与脑组织损伤相关的 障碍或综合征的综合征或障碍的方法，其包括向有此需要的患者给予 治疗有效量的根据前述项目任一项的化合物。

[2188] 26)根据项目25的方法，其中综合征或障碍与髓鞘形成障碍相 关，选自多发性硬化(MS)，包括其各种亚型，视神经脊髓炎(德维克 病)，慢性复发性炎症性视神经炎，急性播散性脑脊髓炎，急性出血性 脑白质炎(AHL)，脑室周围白质软化，病毒感染引起的脱髓鞘，脑桥 中央和脑桥外髓鞘溶解，由于创伤性脑组织损伤引起的脱髓鞘，响应 缺氧、中风或缺血或其它心血管疾病的脱髓鞘，由于暴露于二氧化 碳、氰化物或其它CNS毒素导致的脱髓鞘，希尔德病，巴洛同心性硬 化，围产期脑病，神经退行性疾病，包括肌萎缩侧索硬化(ALS)，阿 尔茨海默病(AD)，多系统萎缩，帕金森病，脊髓小脑性共济失调(SCA) 和亨廷顿病，精神障碍，如精神分裂症和双相障碍，和外周髓鞘形成 疾病，包括脑白质营养不良，周围神经病，德热里纳-索塔斯综合征或 夏科-马里-图思三氏病。

[2189] 27)药物组合物，包含根据前述项目任一项的化合物和药学上可接 受的载体。

[2190] 实验部分

[2191] A.化学

[2192] 下面更详细地描述本发明的化合物及其合成路线。

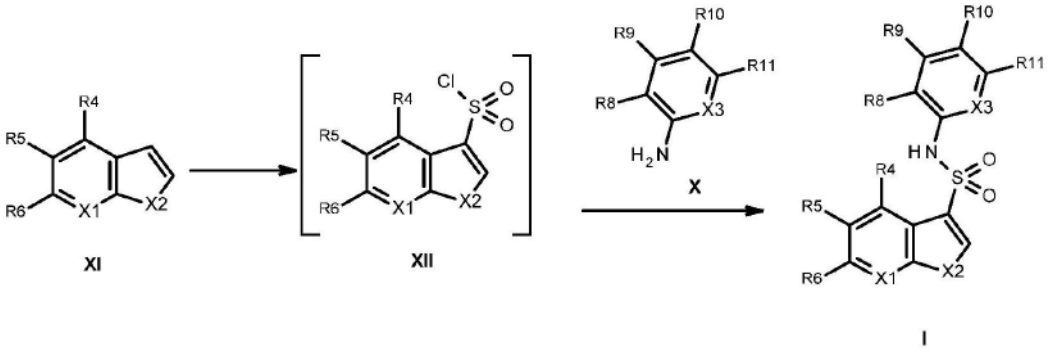
[2193] 应理解,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶类和1H吲哚类以及它们的苯胺前 体通常含有与5环中的氮原子连接的氢,尽管该氢并不总是在本文的 图示中明确指出。

[2194] A-I制备化合物的通用方法

[2195] 本发明的式I化合物可以类似于合成有机化学领域的技术人员所 理解的常规方法制备。

[2196] 本文对通式I化合物的合成的任何参考同样适用于子通式II, IIa,IIb,IIc,IId,IIe,IIf,III,IIIa,IIIb,IIIc和IV的化合 物,以及本文公开的具体实施例化合物。

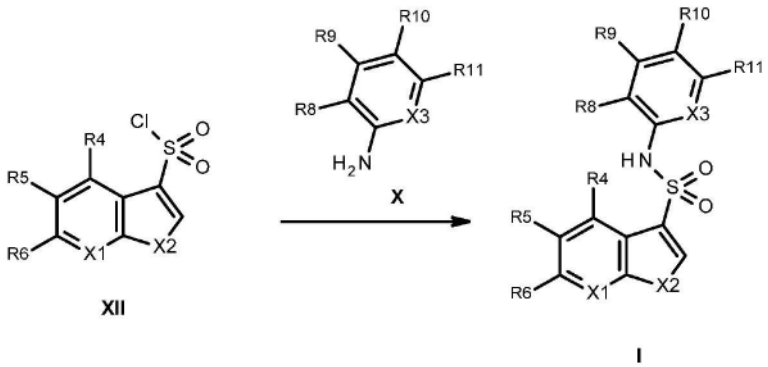
[2197] 根据一个实施方案,通式I的一些化合物可以根据下式通过式XI 的化合物与式X的苯胺的反应制备:

[2198] 

[2199] 该反应可以用氯磺酸进行,以在极性溶剂如乙腈中在60-120℃的 温度下形成非分离的磺酰氯中间体XII。然后中间体XII在碱如吡啶 存在下,在有或没有催化量的4-二甲基氨基吡啶(DMAP)的情况下, 在极性溶剂如乙腈中,在优选60-80℃的温度范围下,与苯胺X直接 反应。

[2200] 或者,磺酰氯中间体XII可以由化合物XI起始,在吡啶中的吡啶 -三氧化硫复合物的存在下,在回流温度下形成。中间体磺酸盐可在氯 化剂如三苯基膦/三氯乙腈存在下,在溶剂如二氯甲烷中,在回流温度 下氯化。

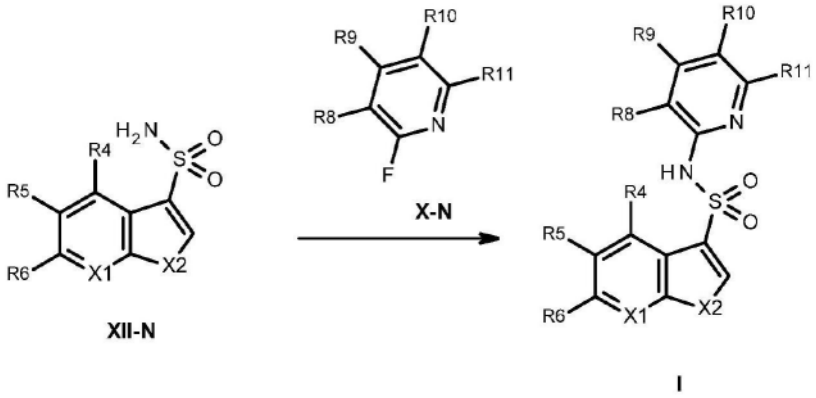
[2201] 或者,根据下式,通式I的一些化合物可以通过式XII的磺酰氯 与式X的苯胺的反应来制备:

[2202] 

[2203] 该反应可在室温下用作溶剂的碱如吡啶存在下进行。

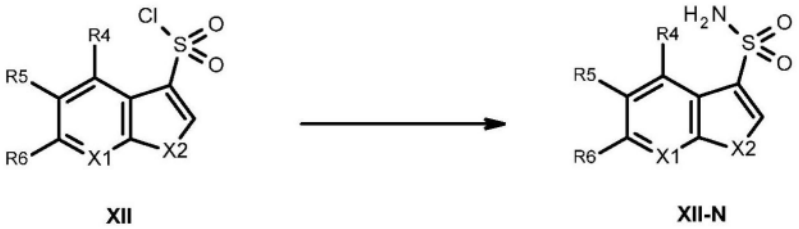
[2204] 或者,其中X3为N的一些式I化合物可通过式XII-N的磺酰胺 与式X-N的氟吡啶反

应制备。

[2205] 

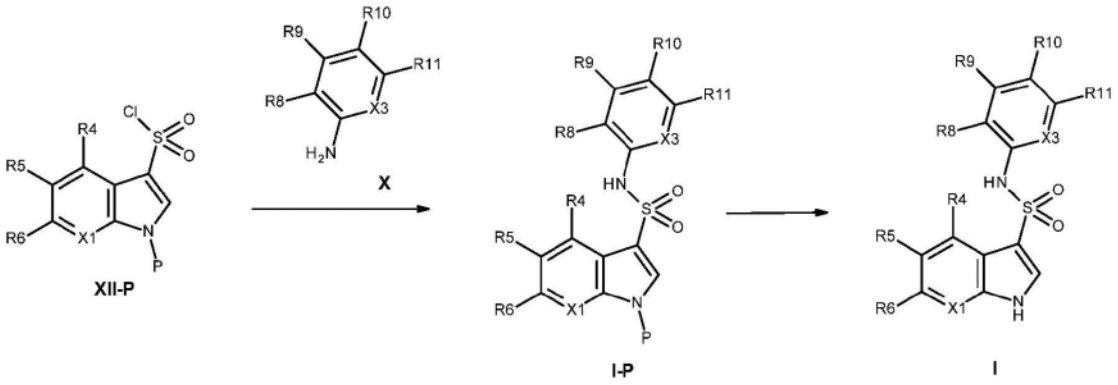
[2206] 该反应可在碱如碳酸钾存在下,在极性溶剂如二噁烷中在高温下 进行。

[2207] 式XII-N的化合物可以通过式XII的磺酰氯的氨解来制备。

[2208] 

[2209] 该反应可在室温下在极性溶剂如四氢呋喃中用气态氨进行。

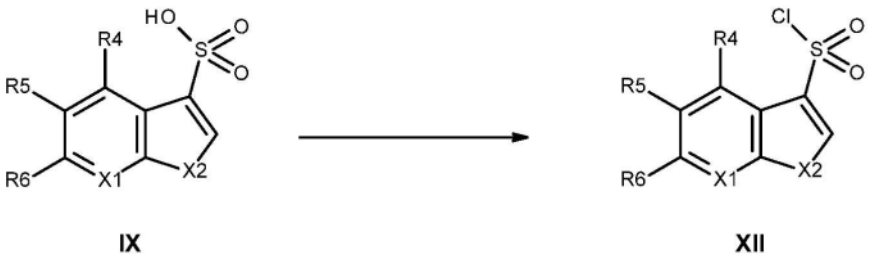
[2210] 或者,根据下式,一些其中X2=NH的通式I的化合物可以通过 式I-P化合物的脱保护来制备,其中P是保护基团如苯基磺酰基 ($PhSO_2$):

[2211] 

[2212] 该反应可在室温下在质子溶剂混合物如甲醇和水中,在弱碱如碳 酸钾存在下进行。

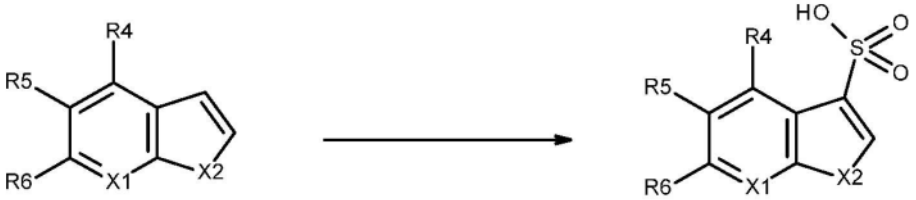
[2213] 式I-P化合物可以通过式XII-P的磺酰氯与式X的苯胺反应来制 备。该反应可在室温下用作溶剂的碱如吡啶存在下进行。

[2214] 式XII化合物可以通过式IX化合物的氯化来制备:

[2215] 

[2216] 该反应可在氯化剂如三氯氧磷或亚硫酰氯存在下,在极性溶剂如 乙腈中,在50-100℃的温度下进行。

[2217] 式IX化合物可以通过式XI化合物的磺酰化根据下式制备:

[2218] 

XI IX

[2219] 该反应可在磺酰化试剂如吡啶-三氧化硫复合物存在下,在碱如在 回流温度下用作溶剂的吡啶存在下进行。

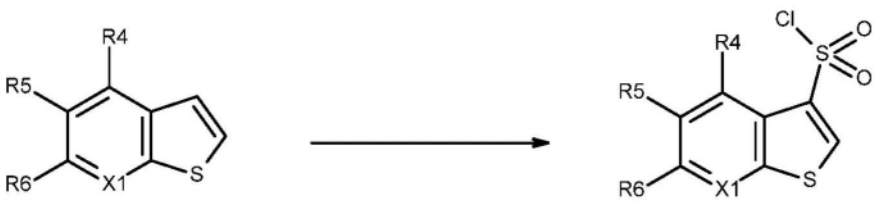
[2220] 或者,一些其中X2=O的式XII化合物可以根据下式通过其中 X2=O的式XI化合物的氯磺酰化来制备:

[2221] 

XI XII

[2222] 该反应可在磺酰化剂如三氧化硫-二甲基甲酰胺复合物存在下,在 溶剂如1,2-二氯乙烷中,在回流温度下进行,然后在60-80℃的温度范 围内加入氯化剂如亚硫酰氯。

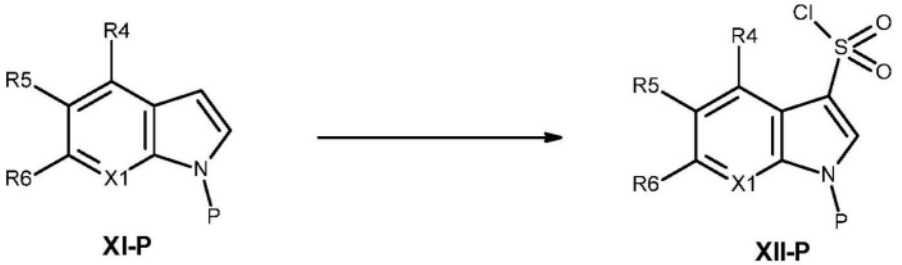
[2223] 或者,一些其中X2=S的式XII化合物可以根据下式通过其中 X2=S的式XI化合物的氯磺酰化来制备:

[2224] 

XI XII

[2225] 该反应可在室温下,在溶剂如二氯甲烷中,在磺酰化剂如氯磺酸 存在下进行。

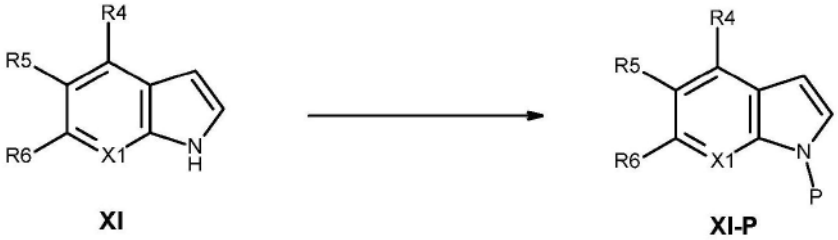
[2226] 其中P为保护基团如苯磺酰基的式XII-P化合物可以根据下式通 过式XI-P化合物的氯磺酰化来制备:

[2227] 

XI-P XII-P

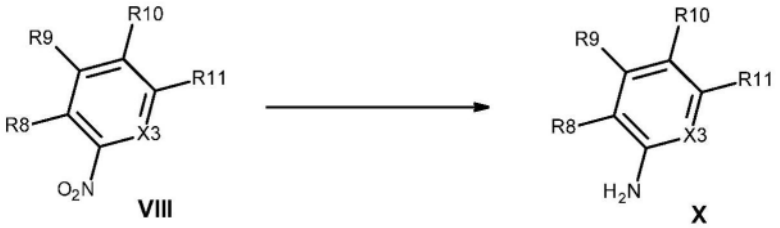
[2228] 该反应可在氯磺酸存在下,在极性溶剂如乙腈中,在室温下进 行。

[2229] 其中P是保护基团如苯磺酰基的式XI-P化合物可以根据下式通过 保护式XI化合物来制备：

[2230] 

[2231] 该反应可以根据本领域技术人员已知的任何方法进行。

[2232] 式X的苯胺可商购获得，或者可以根据本领域技术人员已知的任 何方法或使用文献中描述的方法制备。或者，一些式X的苯胺可以通 过根据下式通过还原化合物VIII来制备：

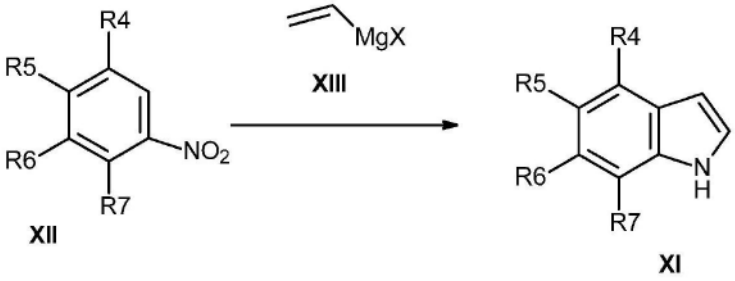
[2233] 

[2234] 该反应可以使用任何还原剂如二氯化锡在强酸如浓盐酸或氢气存 在下，在催化量的钯炭存在下，在质子溶剂如乙醇中或根据任何本领 域技术人员已知的方法进行。

[2235] 式VIII化合物可商购获得或可以根据文献方法或本领域技术人员 已知的任何其它方法制备。

[2236] 式XI化合物可商购获得或可通过本领域技术人员已知的合适方法 制备。

[2237] 或者，一些其中X1＝C-R7且其中R7不为氢的式XI的化合物可 以根据下式通过邻位取代的硝基芳烃XII与乙烯基格氏试剂XIII的反 应(Bartoli吲哚合成)来制备：

[2238] 

[2239] 该反应可以使用乙烯基格氏试剂如乙烯基溴化镁在极性溶剂如四 氢呋喃中在低温如-20℃下进行。

[2240] 或者，具有通式I的一些化合物可以通过使用文献中描述的或本 领域技术人员已知的方法对已经组装的具有通式I的化合物的类似物 进行官能团转化来制备。

[2241] 特别地，其中R6是芳基或杂芳基的一些式I化合物可以根据本领 域技术人员已知的方法，通过Suzuki型偶联，从其中R5是卤素原 子，优选溴的式I化合物开始，在相应的硼酸，钯盐如[1,1'-双(二苯基 膦基)二茂铁]二氯化钯和碱如碳酸钾的存在下，在极性溶剂如二噁烷 中来制备。

[2242] 或者，其中R6是烷基磺酰基如甲基磺酰基的一些式I化合物可以 由其中R5是卤素

原子,优选溴的式I化合物开始,在亚磺酸烷基酯盐 如亚磺酸甲酯钠和铜盐如碘化铜存在下,在极性溶剂如二甲亚砜中, 在130℃下来制备。

[2243] 或者,其中R6是-S(O)Rx且Rx是C_{1-6}烷基的式I化合物可以根 据本领域技术人员已知的任何方法通过氧化其中R6是SRx且Rx具 有与上述相同的定义的式I化合物来制备。其中R6是SRx的式I化 合物可以由其中R6是卤素原子,优选溴的式I化合物开始,在烷基硫 醇盐,钯盐如三(二亚苄基丙酮)二钯(0),膦配体如xantphos存在下, 在极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中,在高温微波加热下来制备。

[2244] A-II.缩写/重现的试剂

[2245] Ac:乙酰基

[2246] ACN:乙腈

[2247] 盐水:饱和氯化钠水溶液

[2248] nBu:正丁基

[2249] tBu:叔丁基

[2250] Cy:环己基

[2251] dba:二亚苄基丙酮

[2252] DCM:二氯甲烷

[2253] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[2254] DMAC:N,N-二甲基乙酰胺

[2255] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[2256] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[2257] DMSO:二甲亚砜

[2258] DPPA:二苯基磷酰基叠氮化物

[2259] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[2260] ES^+:电喷雾正电离

[2261] ES^-:电喷雾负电离

[2262] ESI:电喷雾电离

[2263] EtOAc:乙酸乙酯

[2264] h:小时

[2265] LC:液相色谱

[2266] LCMS:液相色谱质谱

[2267] Me:甲基

[2268] MeOH:甲醇

[2269] min:分钟

[2270] MOM:甲氧基甲基

[2271] mw:微波炉

[2272] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[2273] NMR:核磁共振

[2274] Pin:频哪醇合(pinacolato)

[2275] PMA:磷钼酸

[2276] PMB:对甲氧基苄基

[2277] rt:室温

[2278] TBAHSA:四丁基硫酸氢铵

[2279] TBAF:四丁基氟化铵

[2280] TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基

[2281] TEA:三乙胺

[2282] TFA:三氟乙酸

[2283] THF:四氢呋喃

[2284] TLC:薄层色谱

[2285] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基吨

[2286] A-III.分析方法

[2287] 通常使用商业溶剂和试剂而无需进一步纯化,适当时包括无水溶 剂(通常来自Aldrich Chemical Company的Sure-Seal™产品或来自 ACROS Organics的AcroSeal™)。通常,反应进行薄层色谱或液相色 谱质谱分析。

[2288] LCMS模式下的质谱测量使用如下不同的方法和仪器进行:

[2289] -碱性LCMS方法1:

[2290] QDA Waters单四极杆质谱仪用于LCMS分析。该光谱仪配有 ESI源和具有二极管阵列检测器(200至400nm)的UPLC Acquity Hclass。数据以完全MS扫描从m/z 70至800以具有碱性洗脱的正模 式获得。反相分离在45℃下在用于碱性洗脱的Waters Acquity UPLC BEHC18 1.7μm(2.1×50mm)柱上进行。用水/ACN/甲酸铵(95/5/63mg/L) (溶剂A)和ACN/水/甲酸铵(95/5/63mg/L)(溶剂B)进行梯度洗脱。注射 量:1μL。MS全流程。

[2291] 基本程序“4min”(表1)

[2292] 表1

[2293]

时间(min)	A(%)	B(%)	流速(mL/min)
0	99	1	0.4
0.3	99	1	0.4
3.2	0	100	0.4
3.25	0	100	0.5
4	0	100	0.5

[2294] -碱性LCMS方法2:

[2295] 质谱(MS)谱图在具有电喷雾电离(ESI)的LCMS-2010EV质谱仪 (Shimadzu)上记录,其与使用Xbridge C18-2.1x30mm,2.5μm (Waters)柱的HPLC modular Prominence (Shimadzu)偶联。注射体积 为3μL的样品溶液,其浓度为约1mg/mL。碱性条件的流动相是A)5mM甲酸铵+0.1%氨水溶液B)5%流动相A+0.1%氨的乙腈溶液的 混合物。使用的梯度如下:在4min内5:95(B/A)至95:5(B/A)并且在 接下来的1min内保持95:5(B/A)。

[2296] -中性LCMS方法3:

[2297] 使用以下程序在LCMS仪器(Applied Biosystems API 2000 LC/MS/MS,HPLC Agilent 1100)上记录质谱(MS)谱图:将化合物以 1.0mg mL^{-1}的浓度溶解在ACN(溶剂A)或水(含有2mM乙酸铵): MeOH 90:10(溶剂B)中,并且如果需要超声处理直至完全溶解。然

后,将10μL溶液注入Phenomenex Luna C18HPLC柱 (50×2.00mm,粒径3μm)中,并用以下梯度进行洗脱:水:ACN(梯度 A)或水:MeOH(梯度B)在10min内从90:10到0:100,1min后开始梯度,然后在纯有机溶剂中以300μL min^{-1}的流速洗脱10min。使用二极 管阵列检测器(DAD)从220至400nm检测UV吸收。

[2298] 原料可以通过正相色谱法,(酸性或碱性)反相色谱法或重结晶法 纯化。

[2299] 使用硅胶柱(100:200目硅胶或用于快速色谱系统的柱,例如来自Biotage®或Teledyne Isco CombiFlash®的Isolera™ Four)进行正相色 谱。

[2300] 使用两种不同的仪器并根据以下方法进行制备型反相色谱:

[2301] -碱性制备型LCMS方法1:

[2302] LCMS纯化使用SQD或QM Waters三重四极杆质谱仪进行MS 检测。该光谱仪配有ESI源和Prep LC controller Waters四元泵,带 有二极管阵列检测器(210-400nm)。

[2303] MS参数:ESI毛细管电压3kV。锥孔和提取锥孔电压10。源部 件温度120℃。去溶剂化温度为300℃。锥孔气体流量30L/h(氮气), 去溶剂化气体流量650L/h。数据以m/z 100至700的全MS扫描以正 模式通过酸性或碱性洗脱获得。

[2304] LC参数:反相分离在室温下在XBridge prep OBD C18柱 (5μm,30×50mm)(碱性洗脱)上进行。用水(溶剂A),ACN(溶剂B), 水中的碳酸氢铵8g/L+500μL/L NH_4OH 30%(溶剂C)(pH～8.5)进行梯 度洗脱。HPLC流速:35mL/min至60mL/min,注射体积:1mL。分 流比设定为+/-1/6000至MS(表2)。

[2305] 表2:

[2306]

时间(min)	A(%)	B(%)	C(%)	流速(mL/min)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60
12.5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

[2307] 中性RP-HPLC方法2:

[2308] 在使用RP-HPLC柱(Knauer 20mm i.d.,Eurospher-100 C18)的 Knauer Smartline 1050HPLC系统上进行最终产物的HPLC纯化。将产物溶解在甲醇(20mg/8mL)中,并进行反相HPLC,应用甲醇/水 (70:30至100:0,历时24min)的梯度。

[2309] NMR光谱记录在不同的仪器上:

[2310] -BRUKER AVANCEIII 400MHz-Ultrashield NMR光谱仪,其 配备运行Topspin 3.2软件的Windows 7Professional工作站和5mm 双共振宽带探针(PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075)或1mm三 共振探针(PATXI 1H/D-13C/15N Z-GRD Z868301/004)。

[2311] -具有采集时间(at)=2.0秒,弛豫延迟(d1)=2.0秒和线加宽(lb)= 0.5Hz的Varian 400MHz NMR光谱仪。

[2312] -Bruker Avance DRX 500MHz NMR光谱仪

[2313] -Bruker Avance III 600MHz NMR光谱仪

[2314] 化学位移参考源自氘代溶剂(DMSO-d6,苯-d6或$CDCl_3$)的残余 质子的信号。化学位移以百万分率(ppm)和偶合常数(J)给出,单位为 赫兹(Hz)。自旋多重性给出为宽峰(br),单重峰(s),双重峰(d),三重 峰(t),四重峰(q)和多重峰(m)。

[2315] 产品通常在最终分析之前在真空下干燥并提交至生物测试。

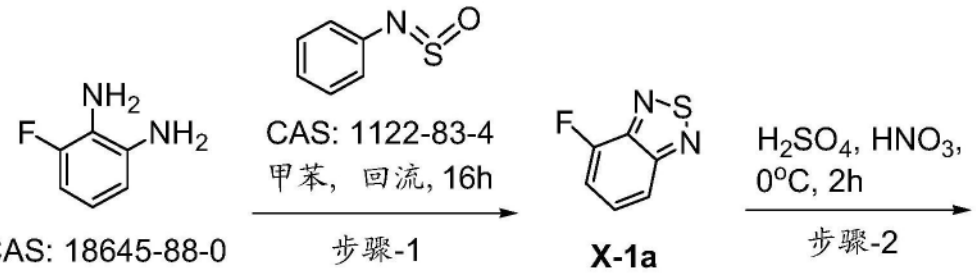
[2316] A-IV:实施例化合物和合成

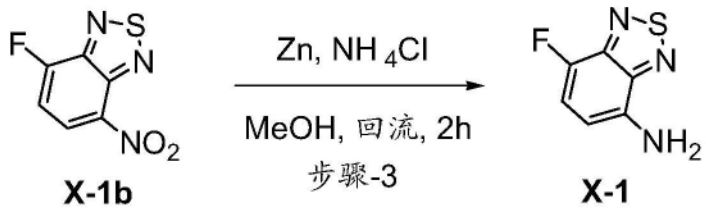
[2317] 以下化合物的名称是由Biovia Draw Version 16.1针对式X, XI,XII的中间体和由ACDlabs version 14.03针对式I的实施例化合 物生成的IUPAC名称。

[2318] 中间体

[2319] A.式X的中间体的合成

[2320] A.1.4-氟-2,1,3-苯并噻二唑-7-胺X-1的合成

[2321] 



[2322] 步骤-1:4-氟-2,1,3-苯并噻二唑X-1a的合成

[2323] 向3-氟苯-1,2-二胺(1.00g,7.94mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入 (亚磺酰基氨基)苯(10mL),将反应混合物加热回流16h。通过TLC监 测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。获得的粗混合物通过 柱色谱(二氧化硅,100-200目,2%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到4- 氟-2,1,3-苯并噻二唑X-1a(1.06g),为浅黄色液体。

[2324] 收率:87%。

[2325] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.25(m,1H)7.52-7.61 (m,1H)7.83(d,J=8.80Hz,1H)。

[2326] 步骤-2:4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-1b的合成

[2327] 在0℃下向H_2SO_4(12.0mL)中滴加发烟HNO_3(8.00mL),并将反应 混合物在相同温度下搅拌10min。在0℃下将该硝化混合物滴加到4- 氟-2,1,3-苯并噻二唑X-1a(0.80g,5.19mmol)中。将反应混合物在0℃ 下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用冰淬 灭,过滤,用H_2O(250mL)洗涤并在真空下干燥,得到4-氟-7-硝基- 2,1,3-苯并噻二唑X-1b(0.80g粗品),为黄色固体。

[2328] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2329] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(t,J=8.56Hz,1H)8.69 (dd,J=8.31,3.91Hz,1H)。

[2330] 步骤3:4-氟-2,1,3-苯并噻二唑-7-胺X-1的合成

[2331] 向4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-1b(0.50g,2.51mmol)的 MeOH(50mL)溶液中加入Zn(0.82g,12.5mmol),然后加入NH_4Cl (1.34g,25.1mmol)。将反应混合物加热至回流2h。通过TLC和 LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并 将滤液真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目, 10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到0.13g的4-氟-2,1,3-苯并噻二唑-7- 胺X-1,为黄色固体。

[2332] 收率:30%。

[2333] 碱性LCMS方法2(ES^+):169.85$(M+H)^+$,97%纯度。

[2334] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.53(brs,2H)6.52(dd,J= 8.07,3.67Hz,1H)7.05-7.14(m,1H)。

[2335] A.2.7-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺X-2的合成

[2336] 

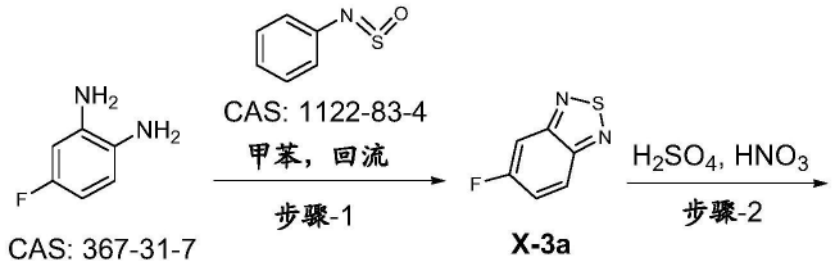
CAS: 106876-54-4 **X-2**

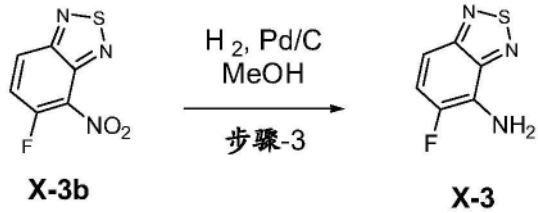
[2337] 在0℃下向2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺(0.11g, 0.66mmol)的DMF(15mL)溶液中分批加入N-溴代琥珀酰亚胺(0.10g, 0.59mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS 监测反应进程。完成后,将反应混合物用冷H_2O(15mL)淬灭并用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓 缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,2%EtOAc的己 烷溶液)纯化,得到0.1g的7-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺 X-2,为棕色固体。

[2338] 收率:60%。

[2339] 碱性LCMS方法2(ES^-):250.00$(M-H)^-$,99%纯度。

[2340] A.3.5-氟苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-胺X-3的合成

[2341] 



[2342] 步骤-1:5-氟苯并[c][1,2,5]噻二唑X-3a的合成

[2343] 向4-氟苯-1,2-二胺(1.50g,11.9mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入 (亚磺酰基氨

基)苯(0.40mL,35.7mmol),并将反应混合物加热回流 16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物真空 浓缩。将残余物用H_2O(150mL)稀释,并用EtOAc(3×150mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。所得粗产物通过快速 柱色谱法(0至3%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到1.36g 5-氟-2,1,3-苯 并噻二唑X-3a,为浅黄色液体。

[2344] 收率:74%。

[2345] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.67-7.73(m,1H)7.92-7.95 (m,1H)8.15-8.19(m,1H)。

[2346] 步骤-2:5-氟-4-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-3b的合成

[2347] 在-10℃下向5-氟-2,1,3-苯并噻二唑X-3a(1.00g,6.49mmol)的浓 H_2SO_4(2mL)溶液中加入硝化混合物(1mL),并将反应混合物在室温下 搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物 倒入冰冷的H_2O(50mL)中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过快速柱色谱法 (0至8%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到0.66g 5-氟-4-硝基-2,1,3-苯并 噻二唑X-3b,为棕色固体。

[2348] 收率:51%。

[2349] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56(d,J=9.78Hz,1H)8.20 (d,J=9.29Hz,1H)。

[2350] 步骤-3:5-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-胺X-3的合成

[2351] 向5-氟-4-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-3b(0.65g,3.26mmol)的 MeOH(20mL)溶液中加入Pd/C(0.30g)并在氢气压力下将反应混合物在 室温下搅拌16h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物通 过硅藻土垫过滤,将滤液真空浓缩,得到0.27g 5-氟-2,1,3-苯并噻二唑 -4-胺X-3,为橙色固体。

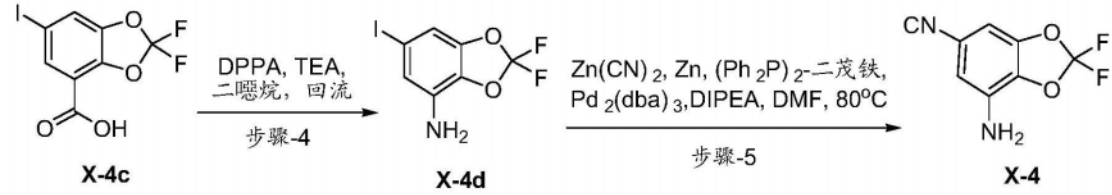
[2352] 收率:50%。

[2353] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.09(brs,2H)7.16-7.20(m, 1H)7.56(t,J=10.52Hz,1H)。

[2354] A.4.7-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-腈X-4的合成



[2355]



[2356] 步骤-1:2,2-二氟-6-硝基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4a的合 成

[2357] 在0℃下向2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸(10.0g, 49.5mmol)的浓H_2SO_4(70mL)溶液中加入硝化混合物(浓H_2SO_4:浓 HNO_3,6:5),并将反应混合物在0℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS 监测反应进程。完成后,将反应混合物倒入碎冰中,过滤,用H_2O(200mL)洗涤并真空干燥,得到2,2-二氟-6-硝基-1,3-苯并二氧杂环戊 烯-4-甲酸X-4a(9.80g粗品),为灰白色固体,其不经进一步纯化用于 下一步骤。

[2358] 碱性LCMS方法2(ES-):245.75(M-H)-,73%纯度。

[2359] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(d,J=2.45Hz,1H)8.62 (d,J=2.45Hz,1H)14.34(brs,1H)。

[2360] 步骤-2:6-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4b的合 成

[2361] 向2,2-二氟-6-硝基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4a(1.00g, 4.04mmol)的MeOH(25mL)溶液中加入Pd/C(0.10g)并在氢气压下将反 应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成 后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用MeOH(40mL)洗涤,将滤液 真空浓缩,得到6-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4b (0.76g粗品),为灰白色固体。

[2362] 碱性LCMS方法2(ES$^-$):216.00(M-H)$^-$,97%纯度。

[2363] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.16(brs,1H)6.48(s,1H) 6.70(s,1H)7.28(brs,2H)。

[2364] 步骤-3:2,2-二氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4c的合成

[2365] 在0℃下向6-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4b (0.75g,3.45mmol)的6N HCl(25mL)溶液中加入$NaNO_2$(0.75g, 10.3mmol)在H_2O(10mL)中的溶液,并将反应混合物在相同温度下搅 拌30min。在0℃下滴加KI(3.40g,20.7mmol)的H_2O(5mL)溶液,并 将反应混合物在相同温度下搅拌40min。将反应混合物在室温下搅拌 16h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用EtOAc (2×25mL)萃取。将有机层分离,用饱和$Na_2S_2O_3$溶液(2×20mL)洗涤, 经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到2,2-二氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂 环戊烯-4-甲酸X-4c(0.41g),为浅黄色固体。

[2366] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2367] 收率:36%。

[2368] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70(d,J=1.60Hz,1H)7.91 (d,J=1.60Hz,1H)。

[2369] 步骤-4:2,2-二氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺X-4d的合成

[2370] 向2,2-二氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酸X-4c(0.40g, 1.21mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入三乙胺(0.50mL,3.65mmol),然 后加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.78mL,3.65mmol)。将反应混合物加 热至回流1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混 合物用H_2O(20mL)稀释,搅拌30min并用EtOAc(2×25mL)萃取。将 有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到的粗混合物经柱色 谱(硅胶,100-200目,5%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到0.21g 2,2-二 氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺X-4d,为无色半固体。

[2371] 收率:57%。

[2372] 碱性LCMS方法2(ES$^-$):298.00(M-H)$^-$,84%纯度。

[2373] 步骤-5:7-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-腈X-4的合成

[2374] 向2,2-二氟-6-碘-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-胺X-4d(5,0.20g, 0.66mmol)的DMF(3mL)溶液中加入Zn(0.002g,0.03mmol), $Zn(CN)_2$(0.08g,0.73mmol),$(Ph_2P)_2$二茂铁(0.04g,0.06mmol)和 DIPEA(0.11mL,0.66mmol),并将反应混合物用氩气吹扫10min。添 加$Pd_2(dba)_3$(0.03g,0.04mmol)并将反应混合物在80℃下加热2h。通 过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用EtOAc(25mL)稀 释,通过硅藻土垫过滤并用H_2O(2×25mL)洗涤。将有机层分离,用无 水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。使用20%EtOAc的己烷溶液使得到的粗 产物通过二氧化硅(100-200目),得到0.07g 7-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并 二氧杂环戊烯-5-腈X-

4,为淡黄色固体。

[2375] 收率:53%。

[2376] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.72(s,2H)7.80(s,1H)7.87 (s,1H)。

[2377] A.5.5-氟-2,1,3-苯并噻二唑-6-胺X-5的合成

[2378] 

[2379] 步骤-1:5-氟-6-硝基-2,1,3-苯并噻二唑的合成X-5a

[2380] 向圆底烧瓶中加入4-氟-5-硝基苯-1,2-二胺(0.40g,2.30mmol),无 水DCM(10mL)和三乙胺(TEA,1.4mL,1.00mmol)。搅拌溶液直至 二胺完全溶解。在0℃下滴加亚硫酰氯(1mL,13.70mmol)。然后将反 应混合物加热至40℃并保持3h。然后将混合物冷却至室温并减压浓 缩。加入水,然后用DCM(20mL×3)萃取混合物。合并有机层,用 $MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,得到5-氟-6-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-5a,为 黄色固体(0.37g)。

[2381] 收率:95%。

[2382] 中性LCMS方法3(ES$^+$):200.0(M+H)$^+$,89%纯度。

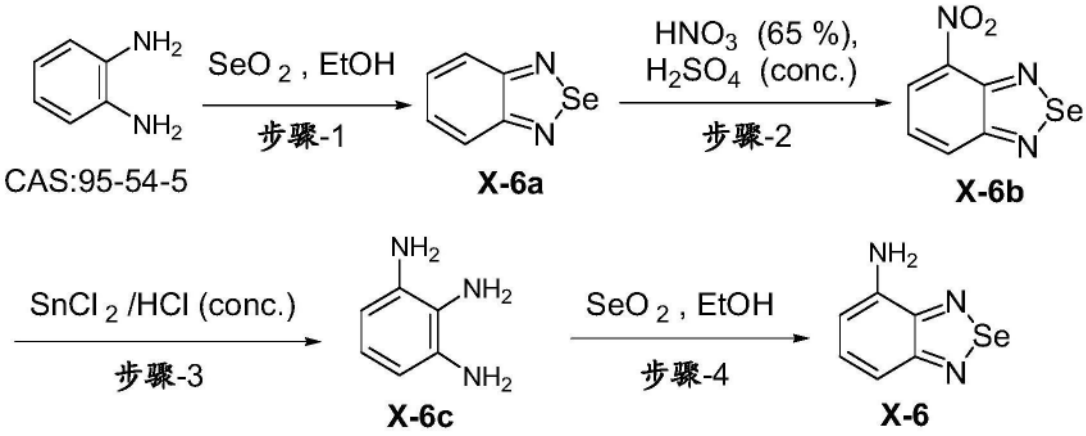
[2383] 步骤-2:5-氟-2,1,3-苯并噻二唑-6-胺X-5的合成

[2384] 在rt下向5-氟-6-硝基-2,1,3-苯并噻二唑X-5a(0.35g,1.75mmol) 在二噁烷(7mL)和乙醇(7mL)的混合物中的溶液中加入固体$SnCl_2$ (1.8g,9.50mmol),然后加入水(0.35mL)。将反应混合物温热至50℃ 并搅拌30min,冷却至室温,浓缩并在乙酸乙酯和1N NaOH之间分 配。用1N NaOH,水和盐水洗涤有机层,然后用$MgSO_4$干燥。蒸发 溶剂并将残余物在硅胶上纯化,用石油醚/EtOAc(3/1)洗脱,得到5-氟 -2,1,3-苯并噻二唑-6-胺X-5,为黄色粉末(0.21克)。

[2385] 收率:68%。

[2386] 中性LCMS方法3(ES$^+$):170.1(M+H)$^+$,93%纯度。

[2387] A.6.4-氨基-2,1,3-苯并硒二唑X-6的合成

[2388] 

[2389] 步骤-1:2,1,3-苯并硒二唑X-6a的合成

[2390] 将邻苯二胺(10.5g,97.1mmol)和二氧化硒(11.85g,106.8mmol)在 乙醇(100mL)中的混合物回流10min。将反应混合物冷却至室温并减 压蒸发90%的溶剂。随后,通过加入

水(50mL)使2,1,3-苯并硒二唑X- 6a沉淀,并在减压下过滤,得到17.8g米色固体。

[2391] 收率:85%。

[2392] ^{1}H NMR:(500MHz,DMSO-d_6)δ:7.99-7.69(m,2H),7.60- 7.43(m,2H)。

[2393] 纯度>95%,由^{1}H NMR数据计算。

[2394] 步骤-2:4-硝基-2,1,3-苯并硒二唑X-6b的合成

[2395] 将2,1,3-苯并硒二唑X-6a(6.7g,36.6mmol)溶解在浓硫酸中并冷 却至0℃。随后,加入65%硝酸(3.8mL)和浓硫酸(7.23mL)的混合物。将溶液在室温下搅拌30min,然后用过量的冰水稀释。滤出黄色沉淀 (4-硝基-2,1,3-苯并硒二唑)X-6b并用水洗涤。它是以定量收率获得的。

[2396] 收率:100%。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:8.44(d,J= 7.3Hz,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),7.77-7.68(m,1H)。

[2397] 纯度:80%,由^{1}H NMR数据计算。

[2398] 步骤-3:1,2,3-三氨基苯X-6c的合成

[2399] 将氯化锡(II)二水合物(2.22g,9.84mmol)悬浮在浓盐酸中。向该 悬浮液中分批加入4-硝基-2,1,3-三并硒二唑X-6b(200mg, 1.11mmol)。加完后,将混合物回流5h。随后,趁热过滤掉元素硒。将滤液冷却至室温。将形成的淡黄色晶体(1,2,3-三氨基苯二盐酸盐X- 6c)减压过滤,用乙醇洗涤并干燥,得到1.11g。该产物未经进一步表 征直接用于下一步。

[2400] 收率:58%。

[2401] 步骤-4:4-氨基-2,1,3-苯并硒二唑X-6的合成

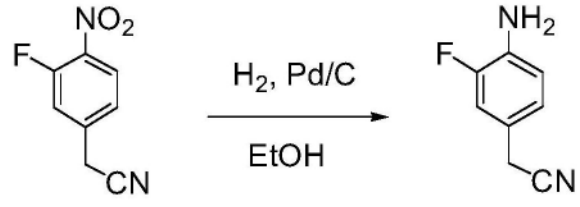
[2402] 在室温下向1g(5.0mmol)1,2,3-三氨基苯二盐酸盐X-6c在水(10mL) 中的溶液中加入SeO_2(555mg,5.0mmol)的水(15mL)溶液。加完后, 将反应混合物搅拌15min,然后用30%NaOH溶液水溶液碱化,同时 在冰浴上冷却。减压滤出所得橙色针状物,用水洗涤并干燥。通过柱 色谱法进一步纯化(洗脱液:纯二氯甲烷),得到560mg 4-氨基-2,1,3- 苯并硒二唑。

[2403] 收率:56%。

[2404] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:7.26(dd,J=8.9,7.2Hz, 1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),6.35(d,J=7.3Hz,1H),5.98(s, 2H,NH_2)。

[2405] 纯度>95%,由^{1}H NMR数据计算。

[2406] A.7.2-(4-氨基-3-氟-苯基)乙腈X-7的合成

[2407] 

CAS: 503315-75-1 **X-7**

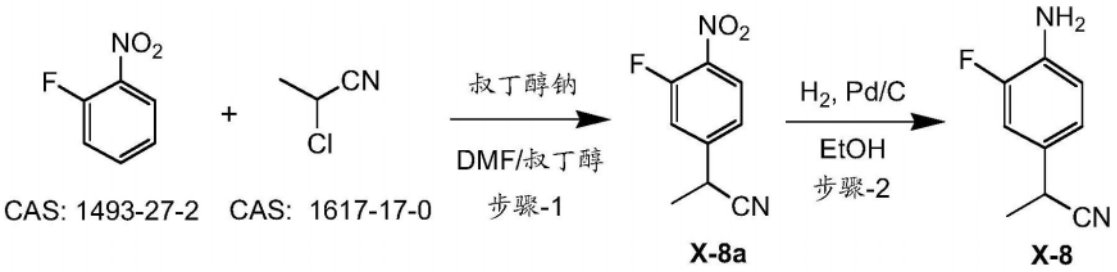
[2408] 在室温下向圆底烧瓶中加入EtOH(5mL)和3-氟-4-硝基苯基乙腈 (0.05g,0.28mmol)和10%钯-炭(8mg)。将反应混合物在35psi下用H_2处理2h,随后通过硅藻土垫过滤并用EtOH洗涤。将滤液真空浓缩。粗产物2-(4-氨基-3-氟-苯基)乙腈X-7未经进一步纯

化即用于下一步。

[2409] 收率:100%。

[2410] 中性LCMS方法3(ES+):151.10(M+H)+,98%纯度。

[2411] A.8.2-(4-氨基-3-氟-苯基)丙腈X-8的合成

[2412] 

[2413] 步骤-1:2-(3-氟-4-硝基-苯基)丙腈X-8a的合成

[2414] 向干燥的烧瓶中加入2.35g(24.45mmol)叔丁醇钠,5mL叔丁醇和 5mL DMF。将所得溶液在冰水浴中冷却。向冷溶液中滴加1.24g (8.85mmol)2-氟硝基苯和1.10g(12.30mmol)2-氯丙腈在3mL DMF中 的溶液。使所得混合物在-10℃下反应30min,然后倒入50mL 1N HCl水溶液。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取含水混合物,并用硫酸镁干燥。蒸 发溶剂后,将残余物在硅胶上纯化,用石油醚/EtOAc(95/5)洗脱,得 到2-(4-氨基-3-氟苯基)丙腈(0.65g)。

[2415] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.22(t,J=8.2Hz,2H),7.69 (d,J=14.0Hz,1H)7.52(d,J=8.5Hz,1H),4.52(q,J=7.2 Hz,2H),1.59(d,J=7.3Hz,5H)。

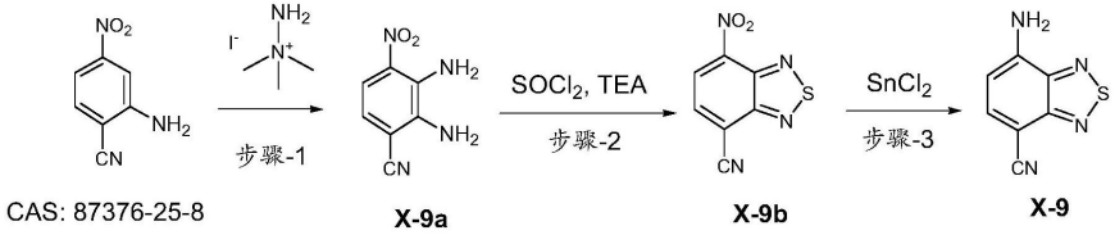
[2416] 纯度>95%,由^{1}H NMR数据计算。

[2417] 步骤-2:2-(4-氨基-3-氟-苯基)丙腈X-8的合成

[2418] 根据对X-7所述的方法合成2-(4-氨基-3-氟-苯基)丙腈X-8。收 率:定量收率%。

[2419] 中性LCMS方法3(ES+):165.1(M+H)+,95%纯度。

[2420] A.9.3-氨基-6-氰基苯并-2,1,3-噻二唑X-9的合成

[2421] 

[2422] 步骤-1:2,3-二氨基-4-硝基-苯甲腈X-9a的合成

[2423] 在室温下向搅拌的2-氨基-4-硝基苯甲腈(0.1g,0.613mmol)的 DMSO(6mL)溶液中一次性加入1,1,1-三甲基肼鎓碘化物(0.124g, 0.613mmol),然后分批加入叔丁醇钾(0.21g,1.84mmol)。将反应混合 物在室温下在氩气下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰/水中,用 10%HCl水溶液酸化至pH 3并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机 层经$MgSO_4$干燥并蒸发溶剂,并将残余物在二氧化硅上纯化,用石油 醚/EtOAc(2/1)洗脱,得到2,3-二氨基-4-硝基-苯甲腈X-9a,为白色粉 末(0.06g)。

[2424] 收率:58%。

[2425] 中性LCMS方法3(ES+):179.1(M+H)+,98%纯度。

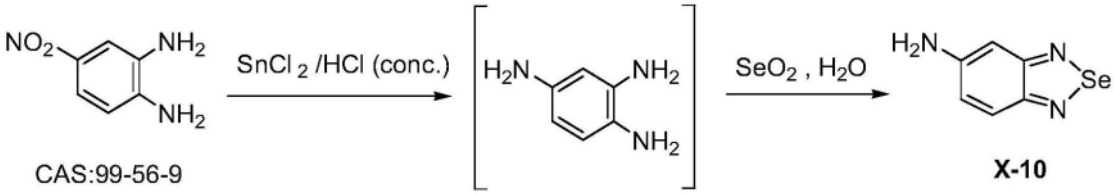
[2426] 步骤2和3:4-氨基-2,1,3-苯并噻二唑-7-甲腈X-9

[2427] 根据对X-5所述的方法合成4-氨基-2,1,3-苯并噻二唑-7-甲腈X- 9。

[2428] 收率:42%。

[2429] 中性LCMS方法3(ES+):176.9(M+H)+,98%纯度。

[2430] A.10.2,1,3-苯并硒二唑-5-胺X-10的合成

[2431] 

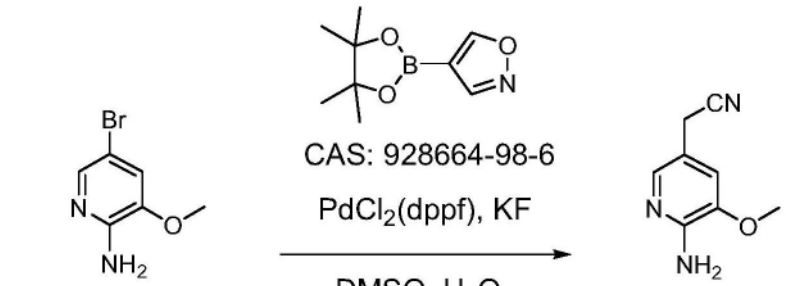
CAS:99-56-9 X-10

[2432] 在50℃下向$SnCl_2$(5.6g,30mmol)的10mL浓HCl溶液中加入4- 硝基-邻苯二胺(1.0g,6.53mmol)。将混合物在50℃下搅拌0.5h并冷 却至室温。随后,在剧烈搅拌下加入SeO_2(0.73g,6.53mmol)的水溶 液。将得到的橙色悬浮液用浓$NaHCO_3$溶液(约250mL)中和并用 DCM(5次,每次100mL)萃取。合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶60上的柱色谱法(洗脱液: DCM:MeOH=9.5:0.5)纯化残余物,随后从乙醚中结晶,得到912mg 2,1,3-苯并硒二唑-5-胺X-10,为橙色针状物。

[2433] 收率:71%

[2434] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:7.51(d,J=9.4Hz,1H), 7.12(dd,J=9.5,2.2Hz,1H), 6.52(d,J=2.2Hz,1H),6.01(s, 2H,NH_2)。

[2435] A.11.2-(6-氨基-5-甲氧基-3-吡啶基)乙腈X-11的合成

[2436] 

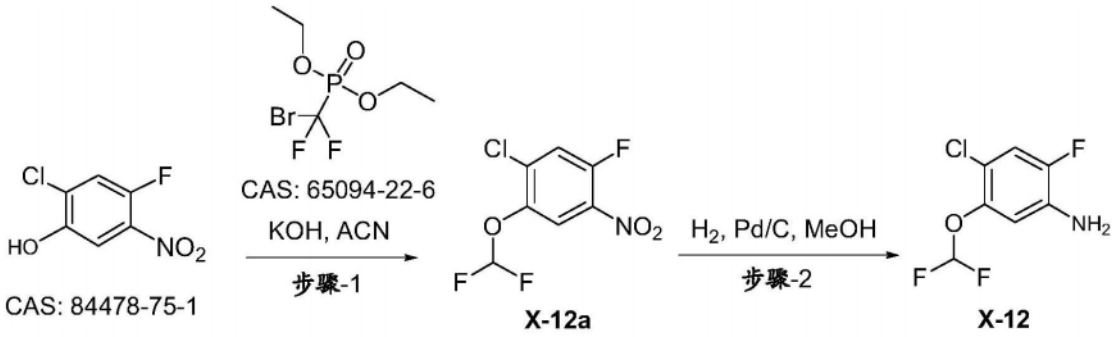
CAS: 42409-58-5 X-11

[2437] 向5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-胺(0.20g,0.98mmol)和4-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.23g,1.18mmol)在DMSO (4.8mL)中的溶液中加入KF(0.17g,2.96mmol)在H_20(2.9mL)中的溶 液。将反应混合物用氩气吹扫15min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(0.14g, 0.19mmol)。将反应混合物在120℃加热16h。通过TLC和LCMS监 测反应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,滤液用NaCl 水溶液(20mL)稀释。用EtOAc(2×60mL)萃取水层。分离有机层,用 无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到2-(6-氨基-5-甲氧基-3-吡啶基)乙 腈X-11(0.15g),为棕色固体。

[2438] 收率:94%

[2439] 碱性LC-MS方法2(ES-):164(M-H)-,58%纯度。

[2440] A.12.4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-氟-苯胺X-12的合成

[2441] 

[2442] 步骤-1:1-氯-2-(二氟甲氧基)-5-氟-4-硝基-苯X-12a的合成

[2443] 在0℃下向2-氯-4-氟-5-硝基-苯酚(0.50g,2.61mmol)的CH_3CN (10mL)溶液中加入KOH(0.73g,13.0mmol),并将反应混合物在相同 温度下搅拌30min。在0℃下滴加1-[[溴(二氟)甲基]-乙氧基-磷酰基]氧 基乙烷(3.48g,13.0mmol),将反应混合物在室温下搅拌3h。通过 TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(20mL) 稀释,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥 并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,0-6% EtOAc的己烷溶液)纯化,得到1-氯-2-(二氟甲氧基)-5-氟-4-硝基-苯X- 12a(0.46g),为无色油状物。

[2444] 收率:73%

[2445] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(t,J=72Hz,1H)8.15 (d,J=6.80Hz,1H)8.21(d,J=6.80Hz,1H)。

[2446] 步骤-2:4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-氟-苯胺X-12的合成

[2447] 向1-氯-2-(二氟甲氧基)-5-氟-4-硝基-苯X-12a(0.15g,0.59mmol) 的MeOH(7mL)溶液中加入Pd/C(0.026g,0.24mmol)并将反应混合物 在室温下在氢气压下搅拌30min。通过TLC和LCMS监测反应进 程。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并用MeOH(10mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-氟-苯胺X-12(0.13g), 为棕色半固体。该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2448] 收率:80%

[2449] 碱性LC-MS方法2(ES^-):210$(M-H)^-$,78%纯度。

[2450] A.13.4-氟-2,1,3-苯并噁二唑-7-胺X-13的合成

[2451] 

[2452] 步骤-1:4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噁二唑X-13a的合成

[2453] 在-10℃下向4-氟-2,1,3-苯并噁二唑(1.00g,7.24mmol)的浓H_2SO_4 (8mL)溶液中滴加硝化混合物(H_2SO_4:HNO_3,3:1,2.40mL)。将反应 混合物在相同温度下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完 成后,将反应混合物用H_2O(250mL)淬灭并用EtOAc(2×250mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将获得的粗产物 通过快速柱色谱法(0至10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到4-氟-7-硝 基-2,1,3-苯并噁二唑X-13a(0.39g),为黄色

固体。

[2454] 收率:30%

[2455] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70(d,J=8.40Hz,1H)8.77 -8.80(m,1H)。

[2456] 步骤-2:4-氟-2,1,3-苯并噁二唑-7-胺X-13的合成

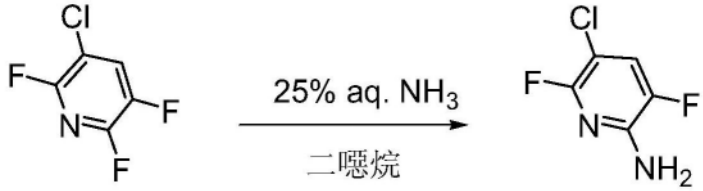
[2457] 在0℃下向4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噁二唑X-13a(0.13g,0.71mmol) 的MeOH(12mL)溶液中加入Pd/C(0.04g),并将反应混合物在室温下 在氢气压下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将 反应混合物通过硅藻土床过滤,用MeOH(3×10mL)洗涤。将滤液真空 浓缩,得到4-氟-2,1,3-苯并噁二唑-7-胺X-13(0.12g粗品),为棕色半固 体。

[2458] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2459] 碱性LC-MS方法2(ES$^-$):152(M-H)$^-$,80%纯度。

[2460] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.18(d,J=8.00Hz,1H), 6.40(brs,2H),7.14-7.20(m,1H)。

[2461] A.14.5-氯-3,6-二氟-吡啶-2-胺X-14的合成

[2462] 

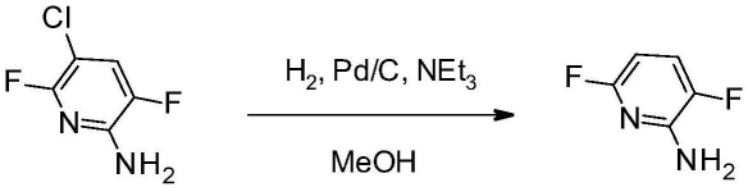
CAS: 2879-42-7 **X-14**

[2463] 向3-氯-2,5,6-三氟-吡啶(0.50g,2.98mmol)的DMSO(10mL)溶液 中加入25%NH_3水溶液(4mL),并将反应混合物在钢瓶(steel bump)中 在100℃下加热12h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将 反应混合物用H_2O(200mL)稀释,用EtOAc(400mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到5-氯-3,6-二氟-吡啶-2-胺X- 14(0.41g粗产物),为黄色固体。

[2464] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2465] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.85(s,2H),7.80-7.85(m, 1H)。

[2466] A.15.3,6-二氟吡啶-2-胺X-15的合成

[2467] 

X-14 **X-15**

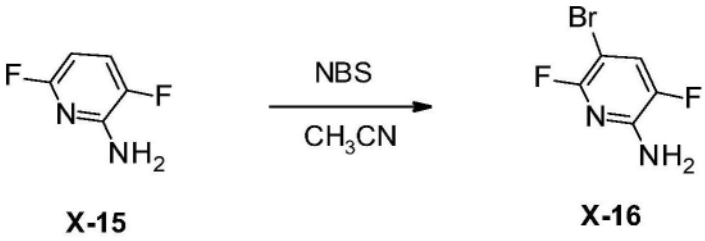
[2468] 向5-氯-3,6-二氟-吡啶-2-胺X-14(0.50g,3.03mmol)的MeOH (100mL)溶液中加入三乙胺(5mL)和Pd/C(0.40g),并将反应混合物在 室温和氢气压力下在parr振荡器中搅拌10h。通过TLC和LCMS监 测反应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物用H_2O(200mL)稀释,并用10%MeOH的DCM溶液 (200mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到 3,6-二氟吡啶-2-胺X-15(0.21g粗产物),为灰白色固体。

[2469] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2470] 碱性LC-MS方法2(ES$^+$):130(M)$^+$,91%纯度。

[2471] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.09-6.11(m,1H)6.57(brs，2H)7.44-7.50(m,1H)。

[2472] A.16.5-溴-3,6-二氟-吡啶-2-胺X-16的合成

[2473] 

X-15 X-16

[2474] 向3,6-二氟吡啶-2-胺X-15(0.60g,4.19mmol)的CH_3CN(40mL)溶 液中加入NBS(0.52g,2.93mmol),并将反应混合物在室温下无光情况 下搅拌30min。加入NBS(0.52g,2.93mmol)的CH_3CN(10mL)溶液，并将反应混合物在室温下搅拌30min。通过TLC和LCMS监测反应 进程。完成后,将反应混合物用H_2O(100mL)稀释,用EtOAc(160mL) 萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到的粗产物 用柱色谱法纯化(二氧化硅,100-200目,5-10％EtOAc的己烷溶液)，得到5-溴-3,6-二氟吡啶-2-胺X-16(0.70g),为灰白色固体。

[2475] 收率:79％

[2476] 碱性LC-MS方法2(ES$^-$):207(M-H)$^-$,98％纯度。

[2477] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.86(brs,2H)7.82-7.91(m，1H)。

[2478] A.17.6-氨基-5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮X-17的合成

[2479] 

CAS: 700-85-6 X-17a X-17

[2480] 步骤-1:5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-17a的合成

[2481] 在0℃下向5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮(0.10g,0.65mmol)的浓 H_2SO_4(1mL)溶液中加入KNO_3(0.13g,1.31mmol)。将反应混合物在 室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应 混合物用冰淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将获得的粗产物通过combi-flash柱色谱法 (15-20％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃- 1-酮X-17a(0.063g),为灰白色固体。

[2482] 收率:48％

[2483] 碱性LC-MS方法2(ES$^-$):196(M-H)$^-$,99％纯度。

[2484] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.51(s,2H)7.95(d,J＝10.27 Hz,1H)8.54(d,J＝6.85Hz,1H)。

[2485] 步骤-2:6-氨基-5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮X-17的合成

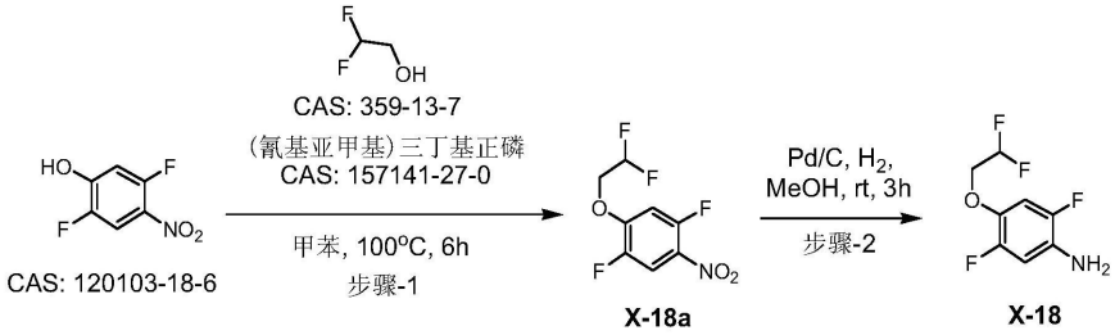
[2486] 向5-氟-6-硝基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-17a(0.06g,0.30mmol)的 MeOH(10mL)溶液中加入Pd/C(0.015g,0.02mmol),并将反应混合物 在室温下在氢气压下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完 成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(3×10mL)洗涤。将滤 液真空浓缩,得到6-氨基-5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮X-17(0.054g粗 品),为灰白色固体。

[2487] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2488] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):166(M-H)⁻,95%纯度。

[2489] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.20(s,2H)5.59(s,2H)7.12 (d,J=7.83Hz,1H)7.32(d,J=10.76Hz,1H)。

[2490] A.18.4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟-苯胺X-18的合成

[2491] 

[2492] 步骤-1:1-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟-4-硝基-苯X-18a的合成

[2493] 向2,5-二氟-4-硝基-苯酚(0.30g,1.71mmol)和2,2-二氟乙醇 (0.28g,3.43mmol)的甲苯(4mL)溶液中加入(氰基亚甲基)三丁基正膦 (0.49g,2.06mmol),并将反应混合物在密封管中于100℃加热6h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,并用EtOAc(2×30mL)萃取。分离有机层,用盐水(20mL) 洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通过柱色谱 (二氧化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到1-(2,2-二 氟乙氧基)-2,5-二氟-4-硝基-苯X-18a(0.20g),为浅棕色液体。

[2494] 收率:39%

[2495] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.54-4.68(m,2H)6.48(t,J =54Hz,1H)7.65(m,1H)8.19-8.28(m,1H)。

[2496] 步骤-2:4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟-苯胺X-18的合成

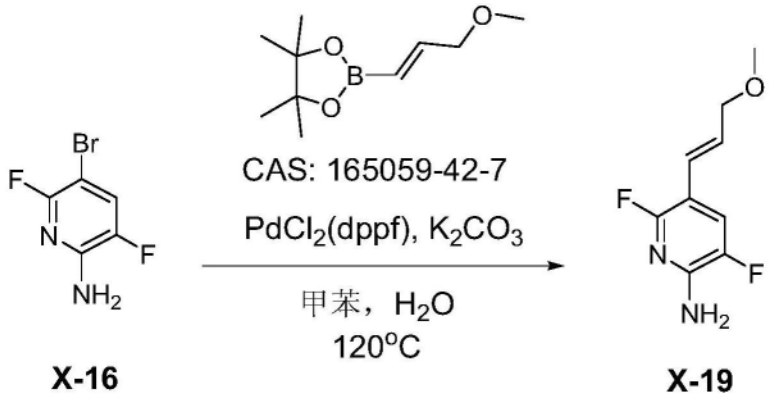
[2497] 向1-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟-4-硝基-苯X-18a(0.20g, 0.67mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入Pd/C(0.014g,0.13mmol)并将 反应混合物在室温下在氢气压下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反 应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(2×20mL)洗涤,并将滤液真空浓缩,得到4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟-苯胺X- 18(0.16g),为浅黄色液体。

[2498] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2499] 收率:78%

[2500] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):210(M+H)⁺,68%纯度。

[2501] A.19.3,6-二氟-5-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]吡啶-2-胺X-19的合成

[2502] 

X-16 X-19

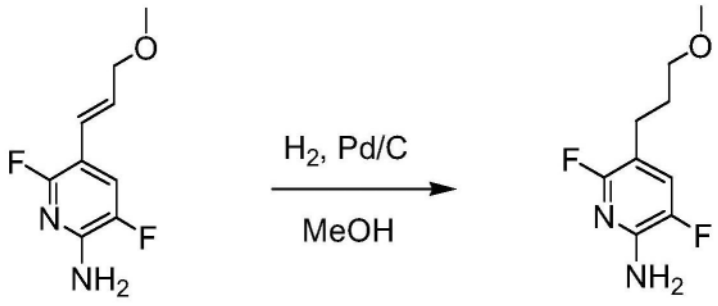
[2503] 向5-溴-3,6-二氟吡啶-2-胺X-16(1.00g,4.68mmol)的甲苯(26mL) 和H_2O(4mL)溶液中添加反式-3-甲氧基-1-丙烯基硼酸频哪醇酯 (1.39g,7.02mmol)和K_2CO_3(1.94g,14.0mmol)。用氩气吹扫反应混 合物20min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(0.34g,0.47mmol)。将反应混合 物在120℃下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后， 反应混合物用H_2O(250mL)稀释,用EtOAc(500mL)萃取,得到有机 层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到的粗产物通过柱色谱法 (二氧化硅,100-200目,40％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3,6-二氟 -5-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]吡啶-2-胺X-19(0.803g),为灰白色固体。

[2504] 收率:82％

[2505] 碱性LC-MS方法2(ES^+):201$(M+H)^+$,95％纯度。

[2506] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.24(s,3H)3.98(dd,J＝ 5.62,1.22Hz,2H)6.14-6.21(m,1H)6.41(dd,J＝16.14,0.98 Hz,1H)6.74(s,2H)7.76-7.82(m,1H)。

[2507] A.20.3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-胺X-20的合成

[2508] 

X-19 X-20

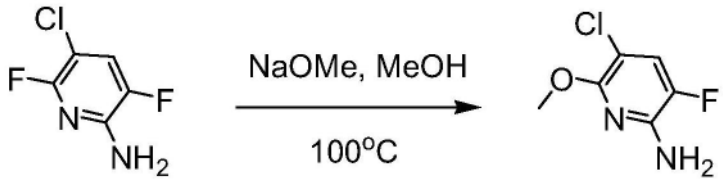
[2509] 向3,6-二氟-5-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]吡啶-2-胺X-19(0.39g,1.87mmol)的MeOH溶液(15mL)中加入)加入Pd/C(0.10g, 0.94mmol),并将反应混合物在室温下在氢气压下搅拌6h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,用 MeOH(20mL)洗涤,并将滤液真空浓缩,得到3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙 基)吡啶-2-胺X-20(0.368g),为黄色液体。

[2510] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2511] 收率:89％

[2512] 碱性LC-MS方法2(ES^+):203$(M+H)^+$,91％纯度。

[2513] A.21.5-氯-3-氟-6-甲氧基-吡啶-2-胺X-21的合成

[2514] 

X-14 X-21

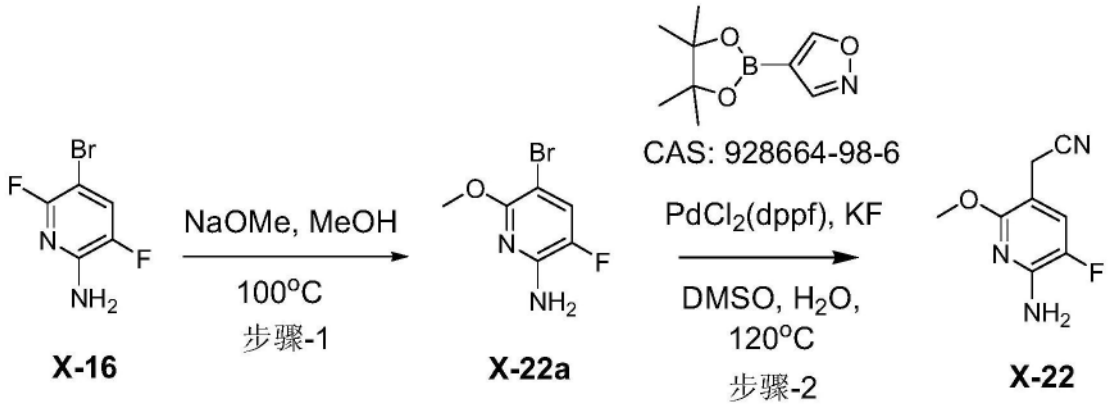
[2515] 向5-氯-3,6-二氟-吡啶-2-胺X-14(0.50g,2.97mmol)的MeOH (25mL)溶液中加入NaOMe(0.48g,8.92mmol),并将反应混合物在 100℃下加热24h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反 应混合物真空浓缩。将残余物用H_2O(100mL)稀释,用DCM(200mL) 萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到5-氯-3-氟- 6-甲氧基-吡啶-2-胺X-21(0.40g),为灰白色固体。

[2516] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2517] 收率:72%

[2518] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.80(s,3H)6.35(s,2H)7.58 (d,J=9.78Hz,1H)。

[2519] A.22.2-(6-氨基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)乙腈X-22的合成

[2520] 

X-16 X-22a X-22

[2521] 步骤-1:5-溴-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-胺X-22a的合成

[2522] 向5-溴-3,6-二氟吡啶-2-胺X-16(0.50g,2.34mmol)的MeOH (25mL)溶液中加入NaOMe(0.38g,7.02mmol),并将反应混合物在 100℃加热18h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应 混合物真空浓缩。将残余物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(200mL) 萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物 通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,5至10%EtOAc的己烷溶液)纯 化,得到5-溴-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-胺X-22a(0.403g),为灰白色固 体。

[2523] 收率:71%

[2524] 碱性LC-MS方法2(ES^+):221$(M+H)^+$,91%纯度。

[2525] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ3.79(s,3H)6.39(s,2H)7.63 -7.69(m,1H)。

[2526] 步骤-2:2-(6-氨基-5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)乙腈X-22的合成

[2527] 向5-溴-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-胺X-22a(0.37g,1.52mmol)和4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.39g, 1.97mmol)在DMSO(8mL)和H_2O(4.54mL)中的溶液中加入KF (0.27g,4.56mmol),将反应混合物用氩气吹扫20min。加入$PdCl_2$(dppf)(0.22g,0.30mmol),将反应混合物在110℃加热16h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O (100mL)稀释,并用EtOAc(200mL)萃取。将有机层分离,

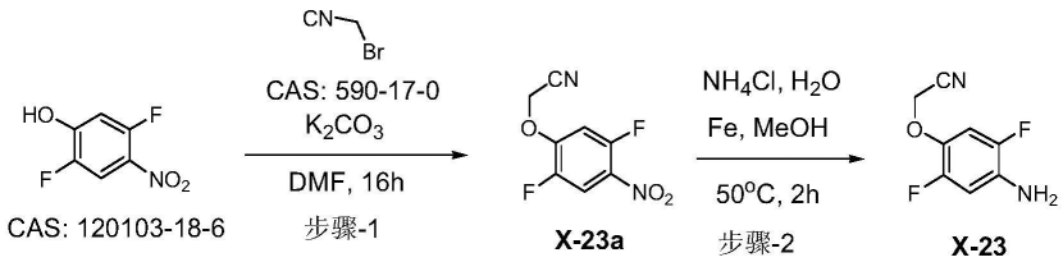
用无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100- 200目,40％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到2-(6-氨基-5-氟-2-甲氧基- 3-吡啶基)乙腈X-22(0.135g),为浅黄色固体。

[2528] 收率:48％

[2529] 碱性LC-MS方法2(ES^+):182$(M+H)^+$,97％纯度。

[2530] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.61(s,2H)3.79(s,3H)6.22 (s,2H)7.36(d,J＝10.34Hz,1H)。

[2531] A.23.2-(4-氨基-2,5-二氟苯氧基)乙腈X-23的合成

[2532] 

[2533] 步骤-1:2-(2,5-二氟-4-硝基-苯氧基)乙腈X-23a的合成

[2534] 向2,5-二氟-4-硝基-苯酚(0.60g,3.43mmol)的DMF(6mL)溶液中 加入K_2CO_3(0.95g,6.85mmol)。将反应混合物冷却至0-5℃。然后缓 慢加入溴乙腈(0.29mL,4.11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物倒入 冰冷的H_2O(35mL)中并用EtOAc(2×50mL)萃取。分离有机层,经无 水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到2-(2,5-二氟-4-硝基-苯氧基)乙腈 X-23a(0.51g),为棕色固体。

[2535] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2536] 收率:70％

[2537] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.93(s,2H)7.66-7.70(m,1 H)8.23-8.27(m,1H)

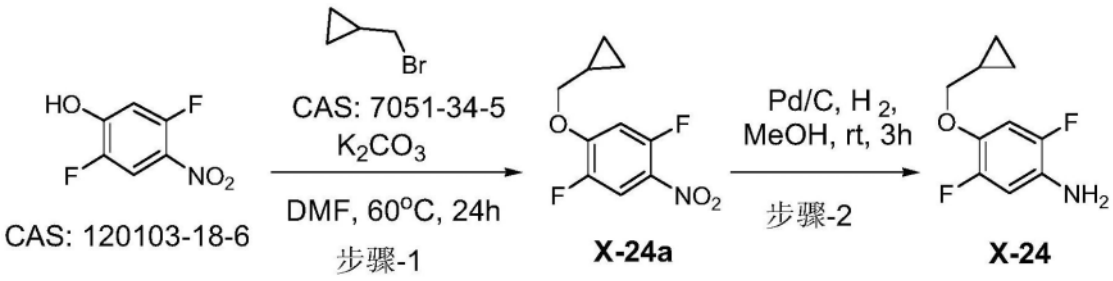
[2538] 步骤-2:2-(4-氨基-2,5-二氟苯氧基)乙腈X-23的合成

[2539] 向NH_4Cl(0.63g,11.7mmol)和Fe(0.39g,7.01mmol)在H_2O (15mL)中的悬浮液中加入2-(2,5-二氟-4-硝基-苯氧基)乙腈X-23a (0.50g,2.34mmol)的MeOH(28mL)溶液。将反应混合物在50℃加热 2h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物过滤,用 MeOH(20mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。将残余物用EtOAc(2×25mL) 萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物 通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,30％EtOAc的己烷溶液)纯化,得 到2-(4-氨基-2,5-二氟苯氧基)乙腈X-23(0.17g),为淡黄色固体。

[2540] 收率:40％

[2541] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.04(s,2H)5.22(s,2H) 6.62-6.67(m,1H)7.12-7.17(m,1H)

[2542] A.24.4-(环己基甲氧基)-2,5-二氟苯胺X-24的合成

[2543] 

[2544] 步骤-1:1-(环己基甲氧基)-2,5-二氟-4-硝基苯X-24a的合成

[2545] 向2,5-二氟-4-硝基-苯酚(0.50g,2.86mmol)的DMF(3mL)溶液中 加入K_2CO_3(1.97g,14.3mmol)并将反应混合物在室温下搅拌20min。在0℃下加入环丙基甲基溴(0.77g,5.71mmol),将反应混合物在60℃ 加热24h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合 物用H_2O(60mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。分离有机层,用 盐水(2×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到1-(环 己基甲氧基)-2,5-二氟-4-硝基苯X-24a(0.584g),为黄色液体。

[2546] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2547] 收率:89%

[2548] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.41(m,2H)0.59-0.66 (m,2H)1.22-1.34(m,1H)4.07(d,J=7.34Hz,2H)7.46(dd,J= 13.21,6.85Hz,1H)8.16(dd,J=11.00,7.58Hz,1H)。

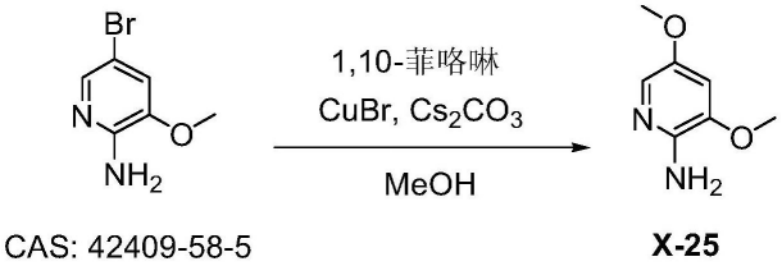
[2549] 步骤-2:4-(环己基甲氧基)-2,5-二氟苯胺X-24的合成

[2550] 向1-(环己基甲氧基)-2,5-二氟-4-硝基苯X-24a(0.20g,0.87mmol) 的MeOH(10mL)溶液中加入Pd/C(0.05g,0.09mmol)将反应混合物在 室温下在氢气压下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成 后,将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(3×15mL)洗涤,并将滤 液真空浓缩。获得的粗产物通过combi-flash柱色谱法(5-10%EtOAc 的己烷溶液)纯化,得到4-(环己基甲氧基)-2,5-二氟苯胺X-24 (0.127g),为棕色固体。

[2551] 收率:62%

[2552] 碱性LC-MS方法2(ES^+):200$(M+H)^+$,84%纯度。

[2553] A.25.3,5-二甲氧基吡啶-2-胺X-25的合成

[2554] 

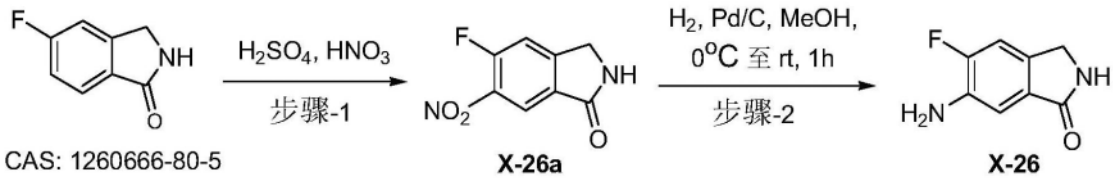
CAS: 42409-58-5 **X-25**

[2555] 向5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-胺(0.50g,2.46mmol),1,10-菲咯啉 (0.13g,0.74mmol)和CuBr(0.21g,1.48mmol)的MeOH(25mL)溶液中 加入Cs_2CO_3(1.61g,4.93mmol)。将反应混合物在120℃加热24h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。 将残余物用H_2O(50mL)稀释,并用EtOAc(2×40mL)萃取。将有机层 分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二 氧化硅,100-200目,1-5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到3,5-二甲 氧基吡啶-2-胺X-25(0.27g),为淡棕色液体。

[2556] 收率:57%

[2557] 碱性LC-MS方法2(ES^+):155(M+H)$^+$,80%纯度。

[2558] A.26.6-氨基-5-氟-异吲哚啉-1-酮X-26的合成

[2559] 

CAS: 1260666-80-5 X-26a X-26

[2560] 步骤-1:5-氟-6-硝基异吲哚啉-1-酮X-26a的合成

[2561] 在0℃下向5-氟异吲哚啉-1-酮(1.00g,6.62mmol)的H_2SO_4(15mL) 溶液中加入KNO_3(1.00g,9.92mmol)并将反应混合物在相同温度下搅 拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 冷H_2O(250mL)稀释,并用EtOAc(250mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将获得的粗产物通过用DCM(4mL)和 戊烷(10mL)洗涤来纯化,并在真空下干燥,得到5-氟-6-硝基异吲哚啉 -1-酮X-26a(0.60g),为灰白色固体。

[2562] 收率:46%

[2563] 碱性LC-MS方法2(ES^-):195(M-H)$^-$,99%纯度。

[2564] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.51(s,2H)7.86(d,J=10.88 Hz,1H)8.29(d,J=6.85Hz,1H)8.95(brs,1H)。

[2565] 步骤-2:6-氨基-5-氟-异吲哚啉-1-酮X-26的合成

[2566] 向5-氟-6-硝基异吲哚啉-1-酮X-26a(0.20g,1.02mmol)的MeOH (10mL)溶液中加入Pd/C(0.05g,0.47mmol),并将反应混合物在室温 下在氢气压下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH(10mL)洗涤,并将滤液真空浓缩,得到6-氨基-5-氟-异吲哚啉-1-酮X-26(0.155g),为灰白色的固 体。

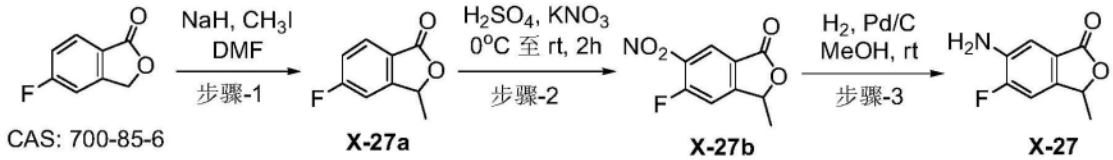
[2567] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2568] 收率:89%

[2569] 碱性LCMS方法2(ES^+):167(M+H)$^+$,97%纯度。

[2570] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.17(s,2H)5.32(s,2H)7.02 (d,J=8.31Hz,1H)7.19(d,J=10.76Hz,1H)8.33(brs,1H)。

[2571] A.27.6-氨基-5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27的合成

[2572] 

CAS: 700-85-6 X-27a X-27b X-27

[2573] 步骤-1:5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27a的合成

[2574] 在-20℃下向5-氟-3H-异苯并呋喃-1-酮(1.00g,6.57mmol)的DMF (5mL)溶液中加入CH_3I(0.82mL,13.1mmol),然后分批加入 NaH(0.34g,7.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用冰冷的饱和NH_4Cl 水溶液(50mL)稀释,并用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机层分离,用 无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过combi-flash柱色谱 法(4%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1- 酮X-27a(0.44g),为灰白色固体。

[2575] 收率:35%

[2576] 碱性LCMS方法2(ES+):167(M+H)+,87%纯度。

[2577] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.56(d,J=6.36Hz,3H)5.68 (q,J=6.36Hz,1H)7.41-7.48(m,1H)7.62(dd,J=8.80,1.96 Hz,1H)7.87-7.93(m,1H)。

[2578] 步骤-2:5-氟-6-硝基-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27b的合成

[2579] 在0℃下向5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27a(0.40g, 2.10mmol)在浓H_2SO_4(4mL)中的溶液中加入KNO_3(0.26g, 2.52mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物用冰冷的H_2O(25mL)稀释,用EtOAc (2×20mL)萃取。分离有机层,用冷的饱和$NaHCO_3$(25mL)溶液洗涤, 用无水Na_2SO_4干燥。在真空下浓缩。获得的粗产物通过combi-flash 柱色谱法(12-15%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到5-氟-6-硝基-3-甲基- 3H-异苯并呋喃-1-酮X-27b(0.145g,33%),为灰白色固体。

[2580] 收率:33%

[2581] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.61(d,J=6.85Hz,3H)5.82 (q,J=6.85Hz,1H)8.03-8.07(m,1H)8.53(d,J=6.85Hz, 1H)。

[2582] 步骤-3:6-氨基-5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27的合成

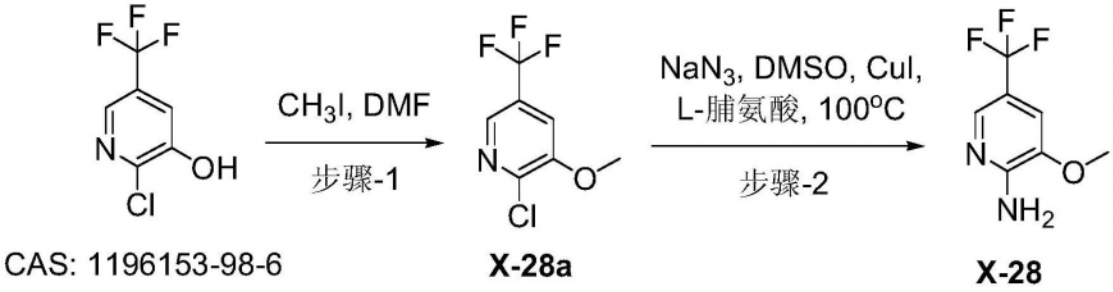
[2583] 向5-氟-6-硝基-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27b(0.14g, 0.66mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入Pd/C(0.02g),并将该反应混合 物在室温下在氢气压下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(2×10mL)洗涤,并将滤液真 空浓缩,得到6-氨基-5-氟-3-甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮X-27(0.11g, 92%),为灰白色固体。

[2584] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2585] 收率:92%

[2586] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.48(d,J=6.85Hz,3H) 5.49(q,J=6.52Hz,1H)5.60(s,2H)7.09(d,J=7.82Hz,1H) 7.36(d,J=10.27Hz,1H)。

[2587] A.28.3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺X-28的合成

[2588] 

CAS: 1196153-98-6 **X-28a** **X-28**

[2589] 步骤-1:2-氯-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶X-28a的合成

[2590] 在0℃下向2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.75g,3.80mmol)的 DMF(15mL)溶液中缓慢加入NaH(0.26g,6.45mmol)。将反应混合物 在相同温度下搅拌15min。在0℃下加入CH_3I(0.40mL,6.45mmol)并 将反应混合物在相同温度下搅拌15min。将反应混合物在室温下搅拌 30min。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 冰冷的H_2O(100mL)淬灭并用EtOAc(250mL)萃取。将有机层分离, 用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过快速柱色谱法(二 氧化硅,230-400目,15%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到2-氯-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶X-28a(0.403g),为浅黄色液体。

[2591] 收率:50%

[2592] 碱性LCMS方法2(ES+):212(M+H)+,100%纯度。

[2593] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.01(s,3H)7.91(s,1H)8.40 (s,1H)。

[2594] 步骤-2:3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺X-28的合成

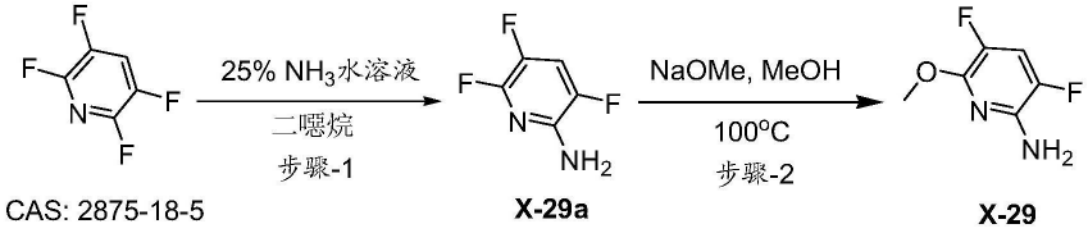
[2595] 向2-氯-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶X-28a(0.35g,1.65mmol)的 DMSO(10mL)溶液中加入NaN_3(0.33g,5.08mmol)。将反应混合物用 氩气吹扫10min。加入CuI(0.09g,0.46mmol)和L-脯氨酸(0.09g, 0.76mmol),将反应混合物在100℃加热16h。通过TLC和LCMS监 测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(200mL)稀释,用EtOAc (300mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到 的粗产物用柱色谱法纯化(二氧化硅,100-200目,40%EtOAc的己烷 溶液),得到3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺X-28(0.173g),为浅棕色 固体。

[2596] 收率:54%

[2597] 碱性LCMS方法2(ES+):193(M+H)+,99%纯度。

[2598] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.84(s,3H)6.54(brs,2H) 7.16(s,1H)7.84(s,1H)。

[2599] A.29.3,5-二氟-6-甲氧基-吡啶-2-胺X-29的合成

[2600] 

[2601] 步骤-1:2-氯-3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶X-28a的合成

[2602] 向2,3,5,6-四氟吡啶(2.00g,13.2mmol)的二噁烷(100mL)溶液中加 入NH_4OH(25%水溶液,40mL)。将反应混合物在60℃加热48h。通 过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。将反应用 H_2O(100mL)稀释,用乙醚(2×150mL)萃取。分离有机层,用无水 Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到1.30g 3,5,6-三氟吡啶-2-胺X-29a,为灰 白色固体。

[2603] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2604] 收率:65%

[2605] 碱性LCMS方法2(ES-):147(M-H)-,99%纯度。

[2606] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ6.52(br s,2H)7.85-7.94 (m,1H)。

[2607] 步骤-2:3,5-二氟-6-甲氧基-吡啶-2-胺X-29的合成

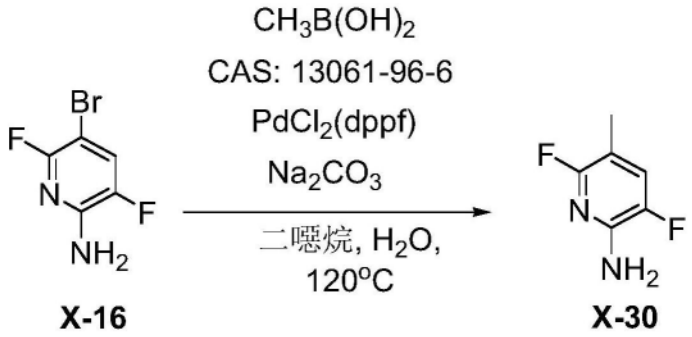
[2608] 向3,5,6-三氟吡啶-2-胺X-29a(500mg,3.38mmol)的甲醇(15mL) 溶液中加入甲醇钠(547mg,10.1mmol)。将反应混合物在90-100℃下 加热24h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓 缩。将残余物用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。分离有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到310mg 3,5-二氟-6- 甲氧基-吡啶-2-胺X-29,为灰白色固体。

[2609] 收率:52%

[2610] 碱性LCMS方法2(ES+):161(M+H)+,90%纯度。

[2611] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.81(s,3H)6.00(s,2H)7.59 (t,J=10.03Hz,1H)

[2612] A.30.3,6-二氟-5-甲基-吡啶-2-胺X-30的合成

[2613] 

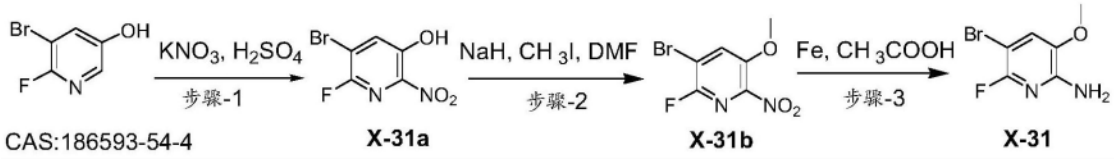
[2614] 向搅拌的5-溴-3,6-二氟吡啶-2-胺X-16(0.40g,1.91mmol)的二噁 烷(12mL)溶液中加入$CH_3B(OH)_2$(0.23g,3.82mmol)， Na_2CO_3(0.51g,4.78mmol)在H_2O(3mL)中的溶液。将反应混合物用氩 气吹扫20min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(0.28g,0.38mmol)。将反应混 合物用氩气吹扫10min并在120℃下加热3h。通过TLC和LCMS监 测反应进程。完成后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤， 用EtOAc(2×30mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。将获得的粗产物用 H_2O(30mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。分离有机层,用盐水 (2×30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物 通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,3％EtOAc的己烷溶液)纯化,得 到3,6-二氟-5-甲基-吡啶-2-胺X-30(0.145g),为灰白色固体。

[2615] 收率:32％

[2616] 碱性LC-MS方法2(ES^+):145$(M+H)^+$,60％纯度。

[2617] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.79(s,3H)6.39(s,2H)7.63 -7.69(m,1H)。

[2618] A.31.5-溴-6-氟-3-甲氧基-吡啶-2-胺X-31的合成

[2619] 

[2620] 步骤-1:5-溴-6-氟-2-硝基-吡啶-3-醇X-31a的合成

[2621] 向H_2SO_4(15mL)溶液中加入KNO_3(0.63g,6.28mmol)并将反应混 合物在室温下搅拌20min。加入5-溴-6-氟-吡啶-3-醇(0.60g， 3.14mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物倒入冰(100mL)中并用EtOAc(3×80mL)萃取。分离有机层,用盐水(120mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空 下浓缩,得到5-溴-6-氟-2-硝基-吡啶-3-醇X-31a(0.60g),为灰白色的 固体。

[2622] 收率:56％

[2623] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝7.2Hz,1H)11.83 (brs,1H)。

[2624] 步骤-2:3-溴-2-氟-5-甲氧基-6-硝基-吡啶X-31b的合成

[2625] 在0℃下向搅拌的NaH(0.11g,2.65mmol)在DMF(8mL)中的悬浮 液中加入5-溴-6-氟-2-硝基-吡啶-3-醇X-31a(0.60g,1.77mmol,在 DMF中,4mL)并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。在0℃下加 入CH_3I(0.76g,5.32mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16h。通过 TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用冰淬灭,用H_2O(60mL) 稀释,并用EtOAc(3×40mL)萃取。分离有机层,用盐水(60mL)洗 涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通过快速柱色 谱法(12至20％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3-溴-2-氟-5-甲氧基-6-硝基-吡啶X-31b(0.30g),为淡黄色液体。

[2626] 收率:67%

[2627] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.02(s,3H)7.86(d,J=6.4Hz, 1H)。

[2628] 步骤-3:5-溴-6-氟-3-甲氧基-吡啶-2-胺X-31的合成

[2629] 向3-溴-2-氟-5-甲氧基-6-硝基-吡啶X-31b(0.25g,1.00mmol)的 CH_3COOH(10mL)溶液中加入Fe(0.45g,7.97mmol),并将反应混合 物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将 反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(220mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。将残余物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)中并用 EtOAc(2×125mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓 缩,得到5-溴-6-氟-3-甲氧基-吡啶-2-胺X-31(0.21g),为灰白色固体。

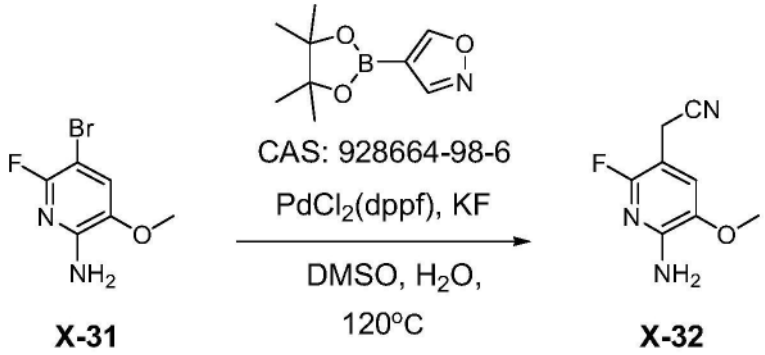
[2630] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2631] 收率:87%

[2632] 碱性LC-MS方法2(ES^+):221$(M+H)^+$,91%纯度。

[2633] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.78(s,3H)6.39(brs,2H)7.32 (d,J=6.8Hz,1H)。

[2634] A.32.2-(6-氨基-2-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)乙腈X-32的合成

[2635] 

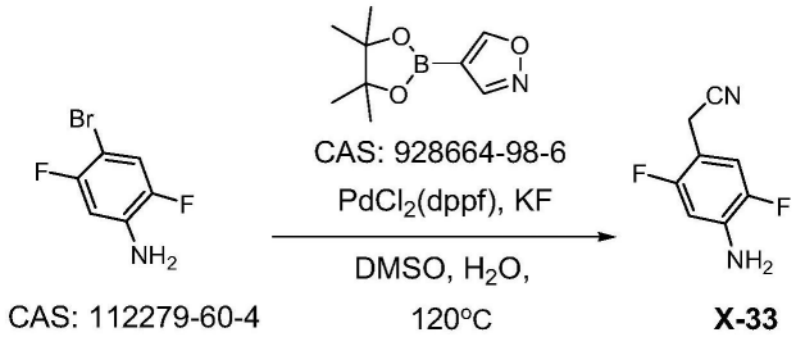
[2636] 向5-溴-6-氟-3-甲氧基-吡啶-2-胺X-31(0.24g,1.02mmol)和4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.24g, 1.22mmol)的DMSO(12mL)溶液中加入KF(0.18g,3.05mmol)的 H_2O(3.05mL)溶液。将反应混合物用氩气吹扫15min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(0.15g,0.20mmol)。将反应混合物在120℃下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物过滤,将 滤液用盐水(40mL)稀释,并用EtOAc(2×70mL)萃取。分离有机层, 用H_2O(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗 产物通过快速色谱法(40至55%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到2-(6- 氨基-2-氟-5-甲氧基-3-吡啶基)乙腈X-32(0.10g),为灰白色的固体。

[2637] 收率:54%

[2638] 碱性LC-MS方法2(ES^-):180$(M-H)^-$,99%纯度。

[2639] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.77(s,5H)6.24(brs,2H) 7.16(s,1H)。

[2640] A.33.2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈X-33的合成

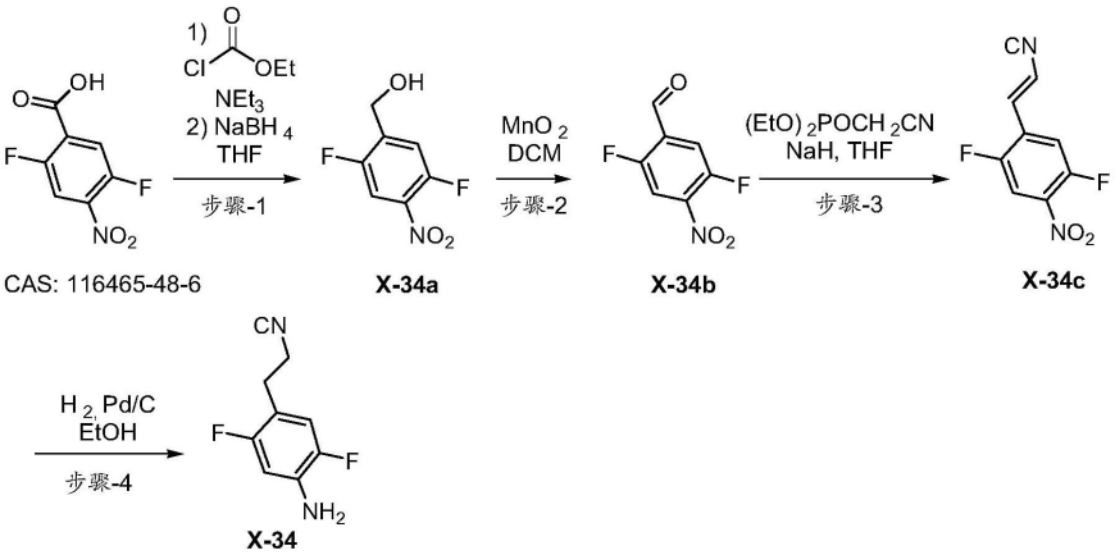
[2641] 

[2642] 将4-溴-2,5-二氟苯胺(300mg,1.44mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基- 1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(338mg,1.731mmol)置于小瓶中 的二甲亚砜(10mL)中。加入氟化钾(251mg,4.326mmol)和水(78μL， 4.32mmol)。将该悬浮液在超声浴中快速氩气鼓泡脱气10min。然后加 入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(106mg,1.144mmol),将 反应混合物在氩气氛下加热至120℃,保持19h。然后将其用硅藻土过 滤,向滤液中加入盐水,用乙酸乙酯萃取三次,用硫酸镁干燥并蒸发 至干。通过柱色谱(SiO_2,5%至15%EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余 物,得到2-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)乙腈X-33(87mg),为淡橙色油。

[2643] 收率:36%

[2644] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.06(dd,J=11.4,6.9Hz， 1H),6.58(dd,J=11.6,7.5Hz,1H),5.53(s,2H),3.80(s， 2H)。

[2645] A.34.3-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)丙腈X-34的合成

[2646] 

[2647] 步骤-1:(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇X-34a的合成

[2648] 在氩气氛下,将2,5-二氟-4-硝基苯甲酸(2.5g,12.3mmol)置于无 水四氢呋喃(10mL)中。然后加入三乙胺(1.7mL,12.3mmol),将溶液 冷却至0℃。在15min内加入氯甲酸乙酯(1.2mL,12.9mmol)的无水 四氢呋喃(15mL)溶液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出沉淀 的三乙基氯化铵,并在搅拌下,将硼氢化钠(1.4g,3.69mmol)分批加 入滤液中。然后,滴加甲醇(15mL),将反应混合物在室温下搅拌过 夜。然后将其用1N HCl酸化至pH=2,并在真空下除去四氢呋喃。 将残余物溶于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。然后将水相用 乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸 发至干。通过柱色谱(SiO_2,DCM)纯化粗残余物,得到(2,5-二氟-4-硝 基苯基)甲醇X-34a(1.61g),为

橙色固体。

[2649] 收率:70%。

[2650] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(dd,J=8.8,5.8Hz, 1H),7.51(dd,J=11.0,5.7Hz,1H),4.86(s,2H),2.19(s, 1H)。

[2651] 步骤-2:2,5-二氟-4-硝基苯甲醛X-34b的合成

[2652] 在室温下将(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇X-34a(320mg,1.69mmol) 在二氯甲烷(10mL)中与活化的氧化锰(163g,169.2mmol)一起搅拌。两天后,将反应混合物用硅藻土过滤并蒸发至干,得到2,5-二氟-4-硝 基苯甲醛X-34b(231mg),为橙色固体。

[2653] 收率:73%。

[2654] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(d,J=2.6Hz,1H), 7.93(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),7.80(dd,J=9.7,5.4Hz,1H)。

[2655] 步骤-3:(E)-3-(2,5-二氟-4-硝基苯基)丙烯腈X-34c的合成

[2656] 在氩气氛下,将氰基甲基膦酸二乙酯(227mg,1.238mmol)置于无 水四氢呋喃(2mL)中。在0℃下加入氢化钠(60%在矿物油中的分散 体,77mg,1.925mmol)。将混合物在室温下搅拌15min,并在0℃下 缓慢加入2,5-二氟-4-硝基苯甲醛X-34b(240mg,1.238mmol)的无水四 氢呋喃(3mL)溶液。1.5h后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬 灭。接着用乙酸乙酯萃取产物,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机相一 次。将合并的水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗 涤,用硫酸镁干燥并蒸发至干。通过柱色谱(SiO_2,CombiFlash 24g, 2%至15%EtOAc的石油醚溶液)纯化粗残余物,得到所需产物(E)-3-(2,5-二氟-4-硝基苯基)丙烯腈X-34c(40mg),为黄色固体。

[2657] 收率:15%。

[2658] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(dd,J=9.8,6.2Hz, 1H),8.11(dd,J=11.8,5.9Hz,1H),7.72(d,J=16.7Hz,1H), 6.77(d,J=16.7Hz,1H)。

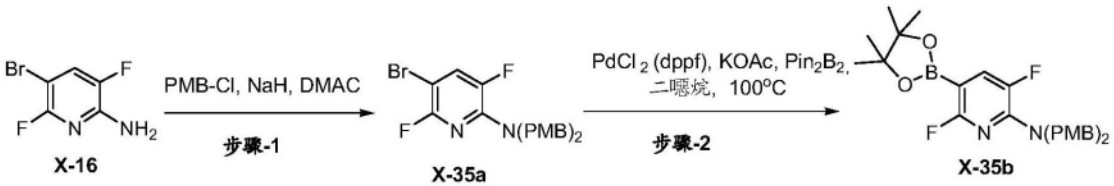
[2659] 步骤-4:3-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)丙腈X-34的合成

[2660] 将(E)-3-(2,5-二氟-4-硝基苯基)丙烯腈X-34c(65mg,0.309mmol) 在氩气氛下溶于无水乙醇(8mL)中。然后加入披钯碳(10wt%载量, 16mg,0.015mmol)并将烧瓶用氩气冲洗,然后用氢气冲洗。将反应混 合物在氢气氛下搅拌4h。然后将其用硅藻土过滤并蒸发至干。通过柱 色谱(SiO_2,CombiFlash 4g,2%至20%EtOAc的石油醚溶液)纯化粗 残余物,得到3-(4-氨基-2,5-二氟-苯基)丙腈X-34(35mg),为黄色油状 物,静置后结晶。

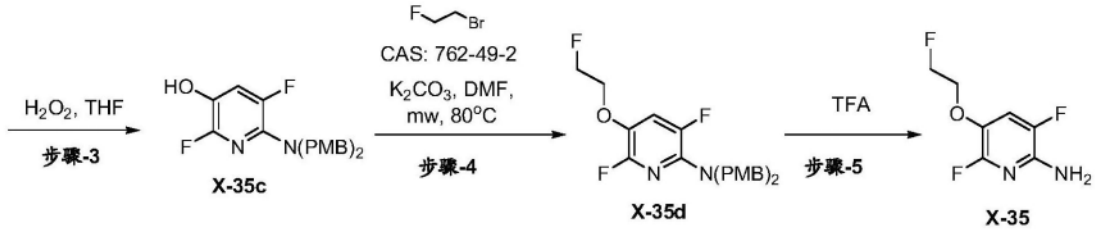
[2661] 收率:63%。

[2662] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.01(dd,J=11.7,6.9Hz,1H),6.52(dd,J=11.6,7.6Hz,1H),5.34(br s,2H),2.75-2.69 (m,4H)。

[2663] A.35.3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-胺X-35的合成



[2664]



[2665] 步骤-1:5-溴-3,6-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺X- 35a的合成

[2666] 在0℃下向5-溴-3,6-二氟吡啶-2-胺X-16(4.00g,19.0mmol)的 DMAC(40mL)溶液中分批加入NaH(2.29g,57.1mmol),并将反应在 相同温度下搅拌30min。在0℃下滴加对甲氧基苄基氯(5.19mL, 38.1mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物冷却至0℃,用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭, 倒入H_2O(60mL)中并用EtOAc(3×60mL)萃取。分离有机层,用盐水 (2×80mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过 柱色谱(二氧化硅,100-200目,4%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到5- 溴-3,6-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺X-35a(8.2g, 96%),为灰白色固体。

[2667] 收率:96%。

[2668] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.72(s,6H)4.57(s,4H)6.87 -6.89(m,4H)7.16-7.18(m,4H)7.99-8.07(m,1H)。

[2669] 步骤-2:3,6-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基- 1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺X-35b的合成

[2670] 在室温下向5-溴-3,6-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺 X-35a(4.00g,8.90mmol)的二噁烷(160mL)溶液中加入双(频哪醇合)二 硼(4.52g,17.8mmol)和KOAc(3.06g,31.2mmol),并将反应混合物用 氩气吹扫20min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(0.65g,0.89mmol)。将反应 混合物用氩气吹扫10min并在100℃下加热16h。通过TLC监测反应 进程。完成后,冷却反应混合物,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc (2×80mL)洗涤。将滤液真空浓缩,将残余物用H_2O(100mL)稀释,并 用EtOAc(2×80mL)萃取。分离有机层,用盐水(2×100mL)洗涤,用无 水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅, 100-200目,8%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3,6-二氟-N,N-双[(4-甲 氧基苯基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶- 2-胺X-35b(2.60g),灰白色固体。

[2671] 收率:59%。

[2672] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.26(s,12H)3.73(s,6H)4.64 (s,4H)6.89(d,J=8.31Hz,4H)7.17(d,J=8.80Hz,4H)7.51- 7.56(m,1H)。

[2673] 步骤-3:6-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,5-二氟-吡啶-3-醇X- 35c的合成

[2674] 在0℃下向3,6-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺X-35b(2.50g,5.04mmol)的 THF(30mL)溶液溶中加入30%H_2O_2的H_2O(10mL)溶液,并将反应混 合物在相同温度下搅拌15min。将反应混合物在

室温下搅拌1.5h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。将反应混合物在0℃下倒入5% $Na_2S_2O_3$的冷H_2O(250mL)溶液中，用H_2O(100mL)稀释，并用EtOAc (2×100mL)萃取。分离有机层，经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩， 得到6-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,5-二氟-吡啶-3-醇X-35c(1.74g 粗品)，为黄色半固体。

[2675] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2676] 碱性LC-MS方法2(ES^+)：387$(M+H)^+$，93％纯度。

[2677] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ3.71(s，6H)4.32(s，4H)6.86 (d，J＝8.80Hz，4H)7.14(d，J＝8.31Hz，4H)7.22-7.27(m，1H) 9.84(s，1H)。

[2678] 步骤-4:3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡 啶-2-胺X-35d的合成

[2679] 在室温下向6-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,5-二氟-吡啶-3-醇 X-35c(0.70g，1.68mmol)的DMF(13mL)溶液中加入K_2CO_3(0.70g， 5.04mmol)和1-溴-2-氟乙烷(0.43g，3.36mmol)。将反应混合物在微波 中在80℃下加热15min。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成 后，将反应混合物冷却至室温，倒入H_2O(30mL)中并用EtOAc (3×25mL)萃取。分离有机层，用盐水(2×30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅，100-200目， 25％EtOAc的己烷溶液)纯化，得到3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)-N,N-双 [(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺X-35d(0.52g)，为棕色液体。

[2680] 收率：71％。

[2681] 碱性LC-MS方法2(ES^+)：433$(M+H)^+$，99％纯度。

[2682] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ3.72(s，6H)4.21-4.25(m， 1H)4.29-4.32(m，1H)4.42(s，4H)4.63-4.66(m，1H)4.75-4.78 (m，1H)6.87(d，J＝8.86Hz，4H)7.15(d，J＝8.37Hz，4H)7.69- 7.76(m，1H)。

[2683] 步骤-5:3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-胺X-35的合成

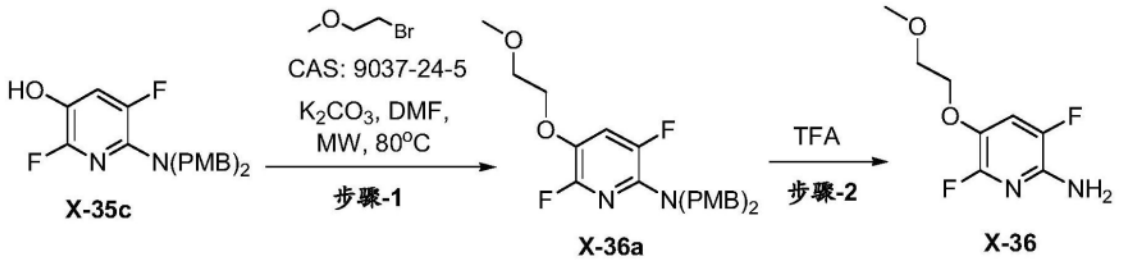
[2684] 在0℃下向3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基] 吡啶-2-胺X-35d(0.50g，1.15mmol)中加入TFA(5mL)并将反应混合物 在相同温度下搅拌30min。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后，将反应混合物真空浓缩。将残余物 用H_2O(25mL)稀释，用$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化，并用EtOAc (2×25mL)萃取。分离有机层，用盐水(2×40mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到的粗产物用Et_2O(10mL)研磨纯化，真空干燥， 得到3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-胺X-35(0.258g)，为灰白色固体。

[2685] 收率：80％。

[2686] 碱性LC-MS方法2(ES^+)：193$(M+H)^+$，69％纯度。

[2687] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ4.13-4.17(m，1H)4.20-4.25 (m，1H)4.59-4.64(m，1H)4.71-4.76(m，1H)6.10(s，2H)7.57- 7.62(m，1H)。

[2688] A.36.3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺X-36的合成

[2689] 

[2690] 步骤-1:3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基] 吡啶-2-胺X-36a的合成

[2691] 向6-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,5-二氟-吡啶-3-醇X-35c (0.60g,1.44mmol)和2-溴乙基甲基醚(0.70g,5.04mmol)的DMF (10mL)溶液中加入K_2CO_3(0.90g,6.48mmol),并将反应混合物在微波 中于80℃下加热30min。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(100mL)稀 释,并用EtOAc(200mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并 真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目, 2%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-N,N- 双[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺X-36a(0.205g),为棕色半固体。

[2692] 收率:31%。

[2693] 碱性LC-MS方法2(ES^+):445$(M+H)^+$,96%纯度。

[2694] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.28(s,3H)3.59-3.63(m, 2H)3.71(s,6H)4.09-4.14(m,2H)4.40(s,4H)6.85-6.89(m,4H) 7.15(d,J=8.31Hz,4H)7.66-7.71(m,1H)。

[2695] 步骤-2:3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺X-36的合成

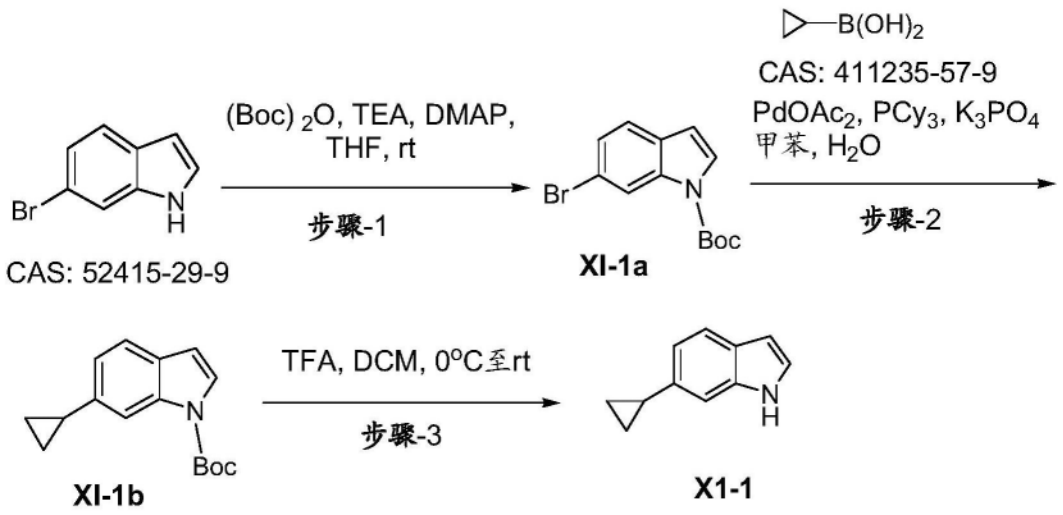
[2696] 在0℃下向3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-双[(4-甲氧基苯基) 甲基]吡啶-2-胺X-36a(0.20g,0.43mmol)中加入TFA(6mL),并将反应 混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应 混合物真空浓缩。将残余物用H_2O(100mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶 液(50mL)碱化,并用EtOAc(200mL)萃取。分离有机层,用无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-胺 X-36(0.15g粗品),为棕色半固体。

[2697] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2698] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.29(s,3H)3.53-3.59(m, 2H)4.00-4.04(m,2H)6.01(s,2H)7.51-7.57(m,1H)。

[2699] B.式XI的中间体的合成

[2700] B.1.6-环丙基-1H-吲哚XI-1的合成

[2701] 

[2702] 步骤-1:6-溴吲哚-1-甲酸叔丁酯XI-1a的合成

[2703] 在0℃下向6-溴-1H-吲哚(2.70g,13.8mmol)的THF(30mL)溶液中 加入三乙胺(2.80g,27.6mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌 5min。在0℃下加入DMAP(0.84g,6.90mmol)和$(Boc)_2O$(4.50g, 20.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物用冰淬灭并真空浓缩。将残余物用H_2O (100mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机层分离,用无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100- 200目,1%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3.8g的6-溴吲哚-1-甲酸叔 丁酯XI-1a,为浅黄色固体。

[2704] 收率:92%。

[2705] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.65(s,9H)6.73(d,J=3.42 Hz,1H)7.20-7.27(m,1H)7.60(d,J=8.31Hz,1H)7.69(d,J= 3.42Hz,1H)8.23(s,1H)。

[2706] 步骤-2:6-环丙基吲哚-1-甲酸叔丁酯XI-1b的合成

[2707] 向6-溴吲哚-1-甲酸叔丁酯XI-1a(0.70g,2.36mmol)和环丙基硼酸 (0.30g,3.55mmol)的甲苯(15mL)溶液中加入K_3PO_4(1.00g, 4.72mmol),三环己基膦(PCy_3) (0.13g,0.47mmol)和H_2O(0.70mL)。 将反应混合物用氩气吹扫15min,然后加入$Pd(OAc)_2$(0.05g,0.24mmol)。将反应混合物在100℃加热8h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(2×20mL) 萃取。分离有机层,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通 过柱色谱(二氧化硅,100-200目,0.5至0.8%EtOAc的己烷溶液)纯 化,得到0.5g 6-环丙基吲哚-1-甲酸叔丁酯XI-1b,为无色液体。

[2708] 收率:83%。

[2709] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.70-0.78(m,2H)0.96-1.03 (m,2H)1.67(s,9H)1.98-2.10(m,1H)6.50(s,1H)6.99(d,J= 7.82Hz,1H)7.42(d,J=8.31Hz,1H)7.50(d,J=3.42Hz,1H) 7.90(brs,1H)。

[2710] 步骤-3:6-环丙基-1H-吲哚XI-1的合成

[2711] 在0℃下向6-环丙基吲哚-1-甲酸叔丁酯XI-1b(1.30g,5.10mmol) 的DCM(25mL)溶液中滴加TFA(2.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 3h。通过TLC监测反应进程。将残余物用DCM(80mL)稀释,并在 0℃下用三乙胺(4mL)中和。分离有机层,用冷盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅, 100-200目,4至5%EtOAc

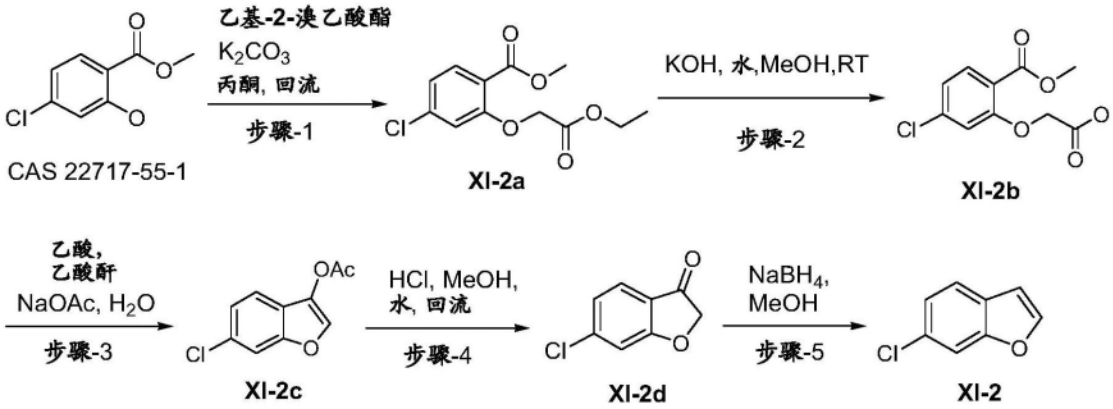
的己烷溶液)纯化,得到0.32g 6-环丙基- 1H-吲哚XI-1,为无色液体。

[2712] 收率:41%。

[2713] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.71-0.76(m,2H)0.93-1.00 (m,2H)1.98-2.08(m,1H)6.51(s,1H)6.90(d,J=8.31Hz,1H) 7.13-7.18(m,2H)7.52-7.58(m,1H)8.03(brs,1H)。

[2714] B.2.6-氯-苯并呋喃XI-2的合成

[2715]



[2716] 步骤-1:4-氯-2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯XI-2a的合成

[2717] 向4-氯-2-羟基-苯甲酸甲酯(5.00g,26.7mmol)的丙酮(60mL)溶液 中加入乙基-2-溴乙酸酯(6.72g,40.2mmol)和K_2CO_3(5.56g, 40.2mmol)。将反应混合物加热回流16h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于石油醚(80mL)中,过滤并将滤液真空浓缩。得到的粗产物用柱色谱法(二氧化硅,100-200 目,20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到4-氯-2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧 基)苯甲酸甲酯XI-2a(6.80g),为红色半固体。

[2718] 仅通过TLC分析确认产物。

[2719] 收率:93%。

[2720] 步骤-2:2-(5-氯-2-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸XI-2b的合成

[2721] 在0℃下向XI-2a(6.80g,24.9mmol)的MeOH(180mL)溶液中加 入KOH(3.13g,55.8mmol)的H_2O(40mL)溶液,并将反应混合物在室 温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混 合物真空浓缩。将残余物溶于H_2O(100mL)中并用2N HCl酸化至pH 2。过滤沉淀的固体,真空干燥,得到2-(5-氯-2-(甲氧基羰基)苯氧基) 乙酸XI-2b(3.80g),为白色固体。

[2722] 收率:66%。

[2723] 碱性LCMS方法2(ES^+):245.00$(M+H)^+$,16%纯度。

[2724] 步骤-3:乙酸6-氯苯并呋喃-3-基酯XI-2c的合成

[2725] 向XI-2b(3.80g,16.4mmol)的CH_3COOH(75mL)溶液中加入Ac_2O(95mL),然后加入NaOAc(3.19g,37.7mmol)。将反应混合物在 140℃加热5h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用 H_2O(300mL)稀释,并用EtOAc(60mL)萃取。分离有机层,用饱和 $NaHCO_3$(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到乙 酸乙酸6-氯苯并呋喃-3-基酯XI-2c(3.00g,87%),为红色液体。

[2726] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2727] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.37(s,3H)7.34-7.40(m, 1H)7.60(s,1H)7.78-7.82

(m,1H)8.24(s,1H)。

[2728] 步骤-4:6-氯苯并呋喃-3(2H)-酮XI-2d的合成

[2729] 向XI-2c(3.00g,1.42mmol)的MeOH(150mL)溶液中加入浓 HCl(4mL)和H_2O(35mL),并将反应混合物加热回流3h。通过TLC 监测反应进程。完成后,将反应混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)稀 释并过滤。获得的粗产物用H_2O(20mL)洗涤并在真空下干燥,得到6- 氯苯并呋喃-3(2H)-酮XI-2d(2.20g,92%),为红色固体。

[2730] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.34(s,2H)7.23(d,J=7.83 Hz,1H)7.38(d,J=7.83Hz,1H)7.70(t,J=9.05Hz,1H)。

[2731] 步骤-5:6-氯苯并呋喃XI-2的合成

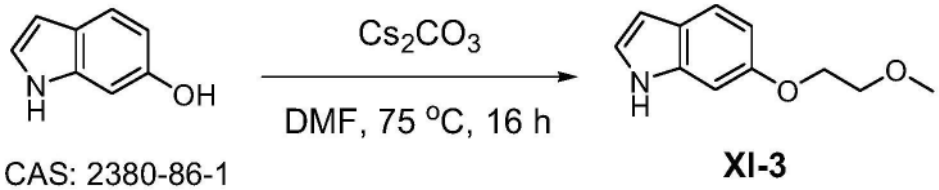
[2732] 在0℃下向XI-2d(2.20g,13.0mmol)的MeOH(75mL)溶液中分批 加入$NaBH_4$(1.08g,28.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。通 过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用丙酮(20mL)淬灭, 用3N HCl(35mL)稀释并搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(50mL)萃 取,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到6-氯苯并呋喃XI- 2(1.60g),为无色液体。

[2733] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2734] 收率:80%。

[2735] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.99(d,J=0.98Hz,1H)7.30 (d,J=8.31Hz,1H)7.67(d,J=8.31Hz,1H)7.77(s,1H)8.04 (d,J=1.96Hz,1H)。

[2736] B.3.6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚XI-3的合成

[2737] 

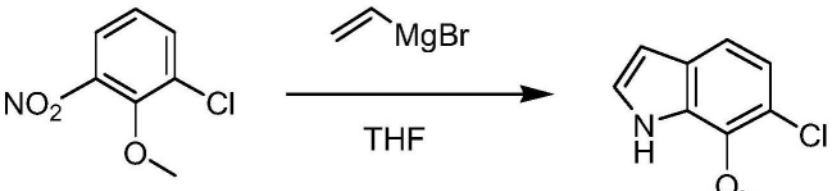
CAS: 2380-86-1 XI-3

[2738] 将1H-吲哚-6-醇(0.95g,7.12mmol)的DMF(12mL)溶液用碳酸铯 (2.79g,8.59mmol)处理,并在75℃下搅拌16h(TLC控制)。随后,蒸 发溶剂并将残余物用乙酸乙酯稀释,用1N NaOH溶液,水和盐水洗 涤。将合并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。通过柱色谱 (环己烷/乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到0.88g的6-(2-甲氧基乙氧 基)-1H-吲哚XI-3,为白色固体。

[2739] 收率:65%。

[2740] 中性LCMS方法3(ES^+):192.0$(M+H)^+$,96%纯度。

[2741] B.4.6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚XI-4的合成

[2742] 

CAS: 80866-77-9 XI-4

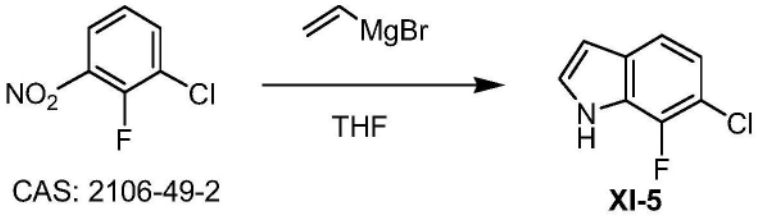
[2743] 在-20℃下向1-氯-2-甲氧基-3-硝基-苯(1.00g,5.34mmol)的 THF(20mL)溶液中加入乙烯基溴化镁(16.0mL,16.0mmol),并将反应 混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成 后,将反应混合物用冰淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层分 离,

用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧 化硅,100-200目,5至10％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯-7-甲 氧基-1H-吲哚XI-4(0.50g),为粘稠的油状物。

[2744] 收率:51％

[2745] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.91(s,3H)6.47(s,1H)6.99 (d,J＝8.40Hz,1H)7.29(d,J＝8.00Hz,1H)7.35(s,1H)11.46 (brs,1H)。

[2746] B.5.6-氯-7-氟-1H-吲哚XI-5的合成

[2747] 

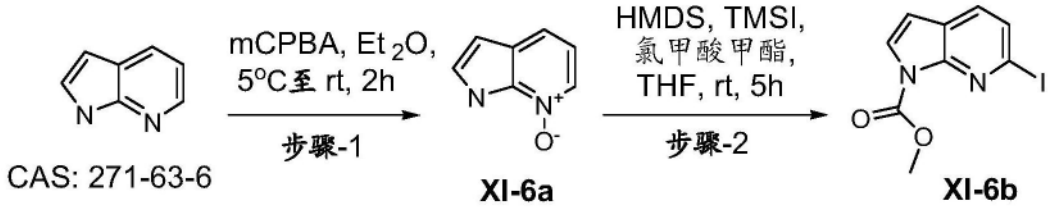
CAS: 2106-49-2 XI-5

[2748] 在-78℃下向1-氯-2-氟-3-硝基-苯(2.50g,14.2mmol)的THF(50mL) 溶液中加入乙烯基溴化镁(5.61g,42.7mmol),并将反应混合物在相同 温度下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应 混合物用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭,用H_2O(400mL)稀释,并用EtOAc(500mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓 缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,5％EtOAc的己 烷溶液)纯化,得到6-氯-7-氟-1H-吲哚XI-5(0.60g),为红色液体。

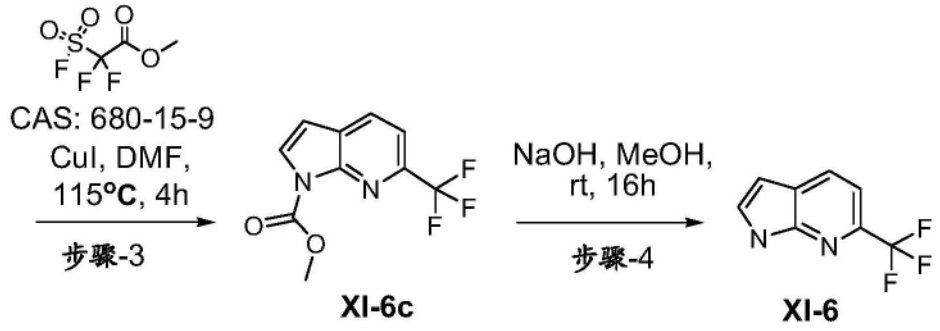
[2749] 收率:17％

[2750] 碱性LCMS方法2(ES^-):168.00$(M-H)^-$,66％纯度。

[2751] B.6.6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-6的合成



CAS: 271-63-6 XI-6a XI-6b

[2752] 

XI-6c XI-6

[2753] 步骤-1:7-氧-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎓XI-6a的合成

[2754] 在5℃下向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.00g,16.9mmol)的Et_2O (50mL)溶液中分批加入m-CPBA(3.80g,22.0mmol),并将混合物在室 温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混 合物过滤,用Et_2O(12mL)洗涤并在真空下干燥,得到7-氧-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎓XI-6a(3.75g),为灰白色固体。

[2755] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2756] 收率:89％

[2757] 碱性LCMS方法2(ES+):135(M+H)+,54%纯度。

[2758] 步骤-2:6-碘吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6b的合成

[2759] 向7-氧-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-鎓XI-6a(1.60g,11.9mmol)的 THF(100mL)溶液中滴加六甲基二硅氮烷(2.31g,14.3mmol)和三甲基 甲硅烷基碘(4.77g,23.9mmol),然后滴加氯甲酸甲酯(2.25g, 23.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物用EtOAc (150mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(100mL)洗涤。将有机层分离,用无 水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅, 100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-碘吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6b(1.00g),为棕色固体。

[2760] 收率:26%

[2761] 碱性LCMS方法2(ES+):303(M+H)+,95%纯度。

[2762] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.12(s,3H)6.55(d,J=3.91 Hz,1H)7.54-7.58(m,1H)7.61-7.65(m,1H)7.69(d,J=3.91 Hz,1H)。

[2763] 步骤-3:6-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6c的合 成

[2764] 向6-碘吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6b(1.00g,3.14mmol)的 DMF(16.7mL)溶液中加入2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸甲酯(2.41g, 12.6mmol)和CuI(0.12g,0.62mmol),并将将反应混合物在115℃加热 4h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 EtOAc(60mL)稀释。分离有机层,用H_2O(25mL),NH_4Cl(25mL)和 盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产 物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化, 得到6-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6c(0.65g),为灰 白色固体。

[2765] 收率:71%

[2766] 碱性LCMS方法2(ES+):245(M+H)+,84%纯度。

[2767] ^{1}H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ4.14(s,3H)6.68 (d,J=3.42Hz,1H)7.63(d,J=8.31Hz,1H)7.94(d,J=2.93 Hz,1H)8.06(d,J=7.83Hz,1H)。

[2768] 步骤-4:6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-6的合成

[2769] 向6-(三氟甲基)吡咯并[2,3-b-]吡啶-1-甲酸甲酯XI-6c(0.65g, 2.23mmol)的MeOH(33mL)溶液中加入1M NaOH(0.26g,6.68mmol) 溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测 反应进程。完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物用 DCM(3×15mL)萃取。分离有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓 缩,得到6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-6(0.45g),为灰白色 固体。

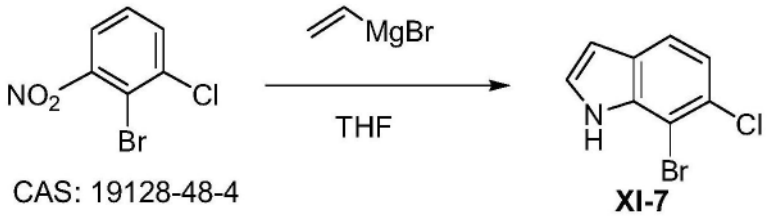
[2770] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2771] 收率:97%

[2772] 碱性LCMS方法2(ES+):187(M+H)+,89%纯度。

[2773] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.61(t,J=2.00Hz,1H)7.52 (d,J=7.82Hz,1H)7.77(t,J=2.93Hz,1H)8.21(d,J=8.31 Hz,1H)12.16(brs,1H)。

[2774] B.7.7-溴-6-氯-1H-吲哚XI-7的合成

[2775] 

CAS: 19128-48-4 XI-7

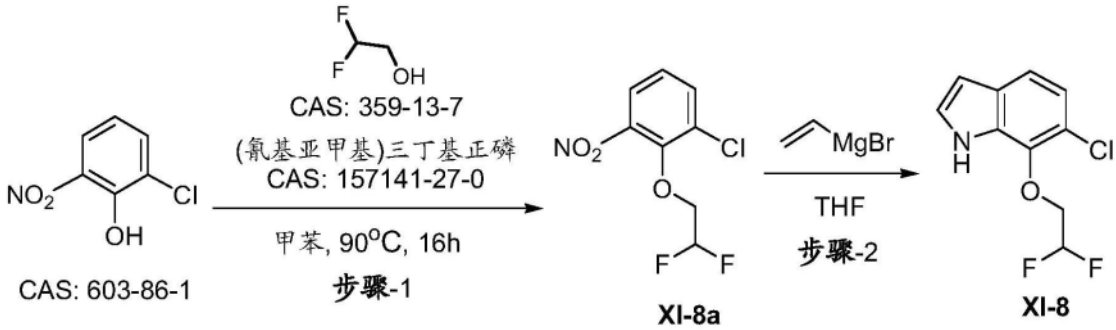
[2776] 在-78℃下向2-溴-1-氯-3-硝基-苯(4.50g,19.0mmol)的THF(90mL) 溶液中滴加乙烯基溴化镁(9.99g,76.1mmol),并将反应混合物在相同 温度下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。以4.5g规模重复 该反应,并将2个反应的粗混合物用杵捣(clubbed)。完成后,将反应 混合物用饱和NH_4Cl(500mL)淬灭,用H_2O(500mL)稀释,并用 EtOAc(1000mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓 缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目,2%EtOAc的己 烷溶液)纯化,得到7-溴-6-氯-1H-吲哚XI-7(3.05g),为黄色固体。

[2777] 收率:33%

[2778] 碱性LCMS方法2(ES^-):228.00$(M-H)^-$,96%纯度。

[2779] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.59(d,J=1.96Hz,1H)7.18 (d,J=8.31Hz,1H)7.41-7.45(m,1H)7.57(d,J=8.31Hz,1H) 11.48(brs,1H)

[2780] B.8.6-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚XI-8的合成

[2781] 

[2782] 步骤-1:1-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基苯XI-8a的合成

[2783] 向2-氯-6-硝基-苯酚(0.50g,2.88mmol)的甲苯(15mL)溶液中加入 2,2-二氟乙醇(0.37mL,5.76mmol),然后加入(氰基亚甲基)三丁基正膦 (0.91mL,3.46mmol)。将反应混合物在90℃下加热16h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(50mL)稀释,并用EtOAc(3×25mL)萃取。分离有机层,用盐水(30mL)洗涤, 经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧 化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到1-氯-2-(2,2-二 氟乙氧基)-3-硝基苯XI-8a(0.60g),为浅黄色固体。

[2784] 收率:86%

[2785] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.39-4.43(m,2H)6.21-6.53 (m,1H)7.41-7.47(m,1H)7.90-7.94(m,1H)7.98(dd,J=8.31, 1.47Hz,1H)。

[2786] 步骤-2:6-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚XI-8的合成

[2787] 在-78℃下向1-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基苯XI-8a(0.60g, 2.46mmol)的THF(40mL)溶液中滴加1M乙烯基溴化镁(1.29g, 9.86mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌1h。然后将反应混合 物在-40℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用饱和NH_4Cl(35mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将 有机层分离,用无水

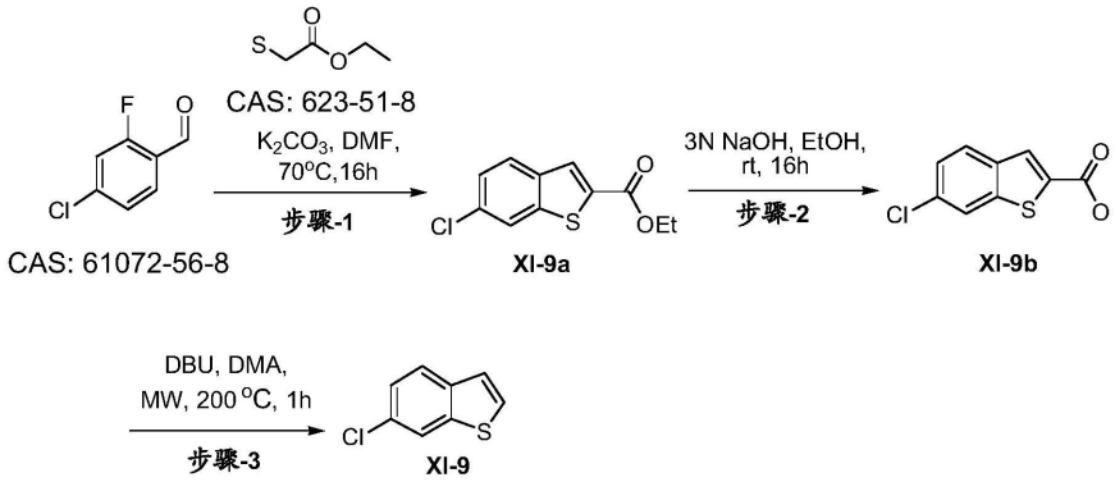
Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色 谱(二氧化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯- 7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚XI-8(0.13g),为浅黄色固体。

[2788] 收率:23%

[2789] 碱性LCMS方法2(ES^-):230$(M-H)^-$,67%纯度。

[2790] B.9.6-氯苯并噻吩XI-9的合成

[2791]



[2792] 步骤-1:6-氯苯并噻吩-2-甲酸乙酯XI-9a的合成

[2793] 向4-氯-2-氟苯甲醛(10.0g,63.0mmol)的DMF(100mL)溶液中加 入硫代乙醇酸乙酯(11.3g,94.6mmol),然后加入K_2CO_3(26.1g, 189mmol)。将反应混合物在70℃下加热16h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物用H_2O(300mL)稀释,并用EtOAc (2×300mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到 6-氯苯并噻吩-2-甲酸乙酯XI-9a(9.10g),为灰白色固体。

[2794] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2795] 收率:60%

[2796] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.33(t,J=7.09Hz,3H)4.35 (q,J=7.01Hz,2H)7.51(dd,J=8.56,1.71Hz,1H)8.04(d,J= 8.80Hz,1H)8.20(s,1H)8.25(d,J=0.98Hz,1H)。

[2797] 步骤-2:6-氯苯并噻吩-2-甲酸XI-9b的合成

[2798] 向6-氯苯并噻吩-2-甲酸乙酯XI-9a(9.00g,37.5mmol)的EtOH溶 液中加入3N NaOH(24.9mL,74.7mmol),并将反应混合物在室温下 搅拌16h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物真空浓 缩。将残余物用H_2O(200mL)稀释,用2N HCl酸化,并用EtOAc (2×300mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到 6-氯苯并噻吩-2-甲酸XI-9b(6.10g),为灰白色固体。

[2799] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2800] 收率:77%

[2801] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=8.31Hz,2H)8.10 (s,1H)8.21(s,1H)13.52(brs,1H)。

[2802] 步骤-3:6-氯苯并噻吩XI-9的合成

[2803] 向6-氯苯并噻吩-2-甲酸XI-9b(1.00g,4.70mmol)的DMA(5mL) 溶液中加入DBU(2.86g,18.8mmol),并将反应混合物在微波中于 200℃加热1h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用 H_2O(30mL)稀释,并用EtOAc(3×20mL)萃取。分离有机层,用无水

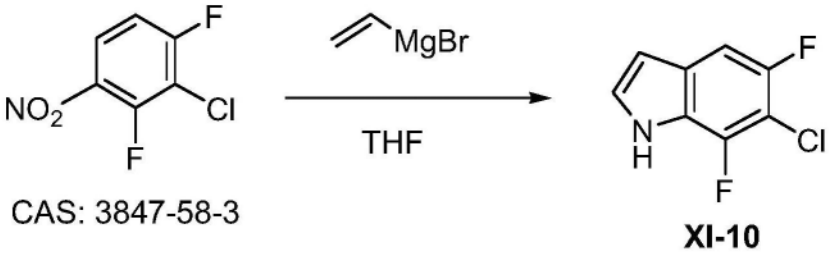
Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到6-氯苯并噻吩XI-9(0.51g),为灰白色 固体。

[2804] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2805] 收率:65%

[2806] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(dd,J=8.56,1.71Hz, 1H)7.47(d,J=5.38Hz,1H)7.80(d,J=5.38Hz,1H)7.89(d,J =8.80Hz,1H)8.17(d,J=0.98Hz,1H)。

[2807] B.10.6-氯-5,7-二氟-1H-吲哚XI-10的合成

[2808] 

CAS: 3847-58-3

XI-10

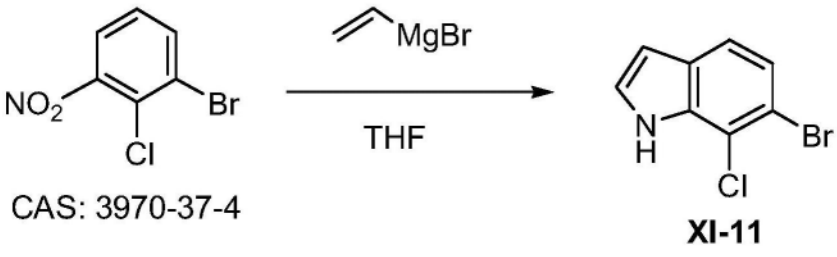
[2809] 在-78℃下向2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯(6g,31mmol)的THF (120mL)溶液中滴加乙烯基溴化镁(105mL,1M,105mmol)。并将反 应混合物在相同温度下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭,用H_2O(300mL) 稀释,并用EtOAc(500mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥 并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅,100-200目, 10%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯-5,7-二氟-1H-吲哚XI- 10(0.71g),为棕色固体。

[2810] 收率:12%

[2811] 碱性LCMS方法2(ES^-):186$(M-H)^-$,96%纯度。

[2812] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.54-6.60(m,1H)7.44(d,J =9.78Hz,1H)7.54(t,J=2.69Hz,1H)11.92(br s,1H)

[2813] B.11.6-溴-7-氯-1H-吲哚XI-11的合成

[2814] 

CAS: 3970-37-4

XI-11

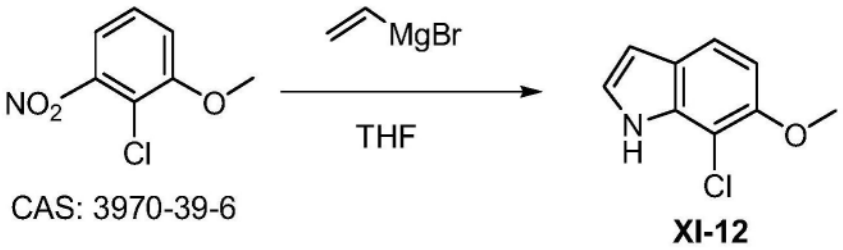
[2815] 在-78℃下向1-溴-2-氯-3-硝基-苯(500mg,1.9mmol)的THF(6mL) 溶液中滴加乙烯基溴化镁(7.6mL,1M,7.6mmol),并将反应混合物 在-78℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反 应混合物用饱和NH_4Cl(60mL)淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱 (二氧化硅,100-200目,2-5%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-溴-7- 氯-1H-吲哚XI-11(0.15g),为灰白色固体。

[2816] 收率:32%

[2817] 碱性LCMS方法2(ES^-):228$(M-H)^-$,95%纯度。

[2818] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.59-6.60(m,1H)7.26(t,J =2.4Hz,1H)7.34(d,J=8.4Hz,1H)7.42(d,J=8.4Hz,1H) 8.41(brs,1H)。

[2819] B.12.7-氯-6-甲氧基-1H-吲哚XI-12的合成

[2820] 

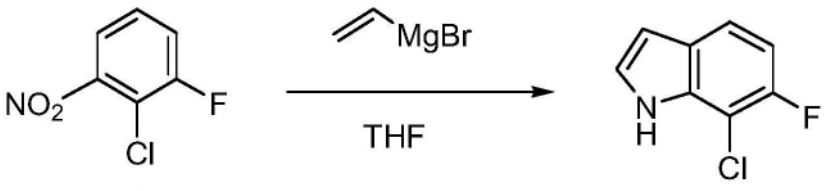
CAS: 3970-39-6 **XI-12**

[2821] 在-78℃下向2-氯-1-甲氧基-3-硝基-苯(500mg,2.67mmol)的THF (10.0mL)溶液中加入溴(乙烯基)镁(1.00M,8.00mL,8.00mmol)。将反 应混合物在相同温度下搅拌3h。通过TLC监测进展。加入饱和 NH_4Cl溶液(15mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。有机 层用盐水溶液(30mL)洗涤,分离并减压浓缩。通过柱色谱(硅胶,100- 200目,在2% EtOAc的己烷溶液中)纯化粗化合物,得到7-氯-6-甲氧 基-1H-吲哚XI-12(0.15g),为白色固体。

[2822] 收率:30%

[2823] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.86(s,3H)6.44(s,1H)6.92 (d,J=8.80Hz,1H)7.26(s,1H)7.45(d,J=8.80Hz,1H)11.15 (br s,1H)

[2824] B.13.7-氯-6-氟-1H-吲哚XI-13的合成

[2825] 

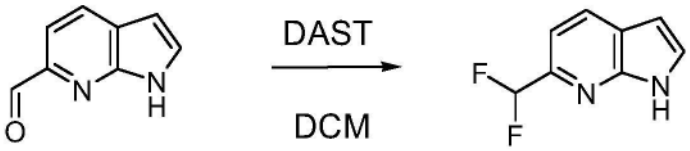
CAS: 21397-07-9 **XI-13**

[2826] 在惰性气氛下,向冷却至-78℃的2-氯-1-氟-3-硝基-苯(4.00g, 22.8mmol)的无水四氢呋喃(40.0ml)溶液中缓慢加入乙烯基溴化镁 (1.00M,91.1mL,91.1mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌3h。通 过TLC监测反应。完成后,将反应混合物加入到冷的饱和NH_4Cl水溶液(80mL)中淬灭。水层用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将有机层分离, 用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶(100-200目) 柱色谱法纯化,用5%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,得到7-氯-6-氟- 1H-吲哚XI-13(2.0g),为浅黄色固体。

[2827] 收率:45%

[2828] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ6.52-6.54(m,1H)7.00-7.07 (m,1H)7.42(t,J=2.69Hz,1H)7.49-7.55(m,1H)11.60(br s,1H)。

[2829] B.14.6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-14的合成

[2830] 

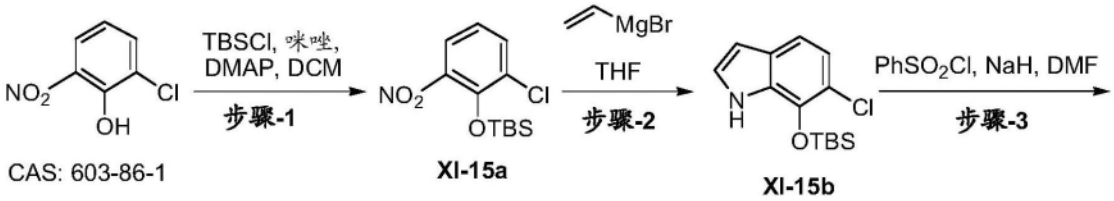
CAS: 22049-95-2 **XI-14**

[2831] 在0℃下向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醛(196mg,1.26mmol)的二 氯甲烷(4mL)溶液中加入二乙氨基三氟化硫(260μL,1.91mmol)。将反 应混合物在室温下搅拌4h。将反应物倒入冰和$NaHCO_3$的混合物中, 用DCM萃取3次。将有机相在Na_2SO_4上干燥并浓缩溶剂,得到

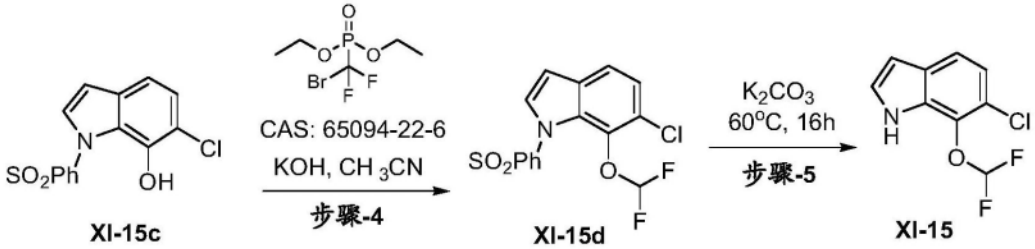
6- (二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-14(96mg),为棕色固体。收率：45％。

[2832] 碱性LCMS方法1(ES^+)：169$(M+H)^+$,82％纯度。

[2833] B.15.6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲哚XI-15的合成



[2834]



[2835] 步骤-1:叔丁基(2-氯-6-硝基苯氧基)二甲基硅烷XI-15a的合成

[2836] 向2-氯-6-硝基-苯酚(4.00g,23.0mmol)的DCM(40mL)溶液中加 入咪唑(4.71g,69.1mmol)和TBSCl(3.82g,25.4mmol)。将反应混合 物在室温下搅拌4h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合 物用H_2O(100mL)稀释,并用DCM(2×120mL)萃取。分离有机层,用饱和$NaHCO_3$溶液(2×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下 浓缩,得到叔丁基(2-氯-6-硝基苯氧基)二甲基硅烷XI-15a(7.50g粗 品),为浅棕色液体。

[2837] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2838] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.15(s,6H)0.97(s,9H)7.21 (t,J＝8.40Hz,1H)7.81-7.89(m,2H)。

[2839] 步骤-2:7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氯-1H-吲哚XI-15b 的合成

[2840] 在-78℃下向叔丁基(2-氯-6-硝基苯氧基)二甲基硅烷XI- 15a(7.49g,26.0mmol)的THF(60mL)溶液中滴加乙烯基溴化镁(1M, 104mL,104mmol),并将反应在相同温度下搅拌3h。然后将反应混 合物在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成 后,将反应混合物用饱和NH_4Cl(150mL)淬灭并用EtOAc(3×120mL) 萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。得到的粗产物 经快速色谱纯化(1.3％EtOAc的己烷溶液),得到7-((叔丁基二甲基甲 硅烷基)氧基)-6-氯-1H-吲哚XI-15b(2.00g),为浅黄色液体。

[2841] 收率:21％。

[2842] 碱性LCMS方法2(ES^-)：280$(M-H)^-$,77％纯度。

[2843] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.21(s,6H)1.05(s,9H)6.43 (dd,J＝2.93,1.96Hz,1H)6.96(d,J＝8.31Hz,1H)7.17(d,J＝ 8.31Hz,1H)7.30(t,J＝2.69Hz,1H)10.60(brs,1H)。

[2844] 步骤-3:6-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-7-醇XI-15c的合成

[2845] 在0℃下向7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氯-1H-吲哚XI- 15b(1.69g,4.60mmol)的DMF(40mL)溶液中分批加入NaH(0.92g, 23.0mmol),并将反应在相同温度下搅拌30min。加入$PhSO_2Cl$ (0.98g,5.53mmol)并将反应混合物在室温下搅拌8h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物缓慢倒入冰冷的H_2O (100mL)中并用EtOAc(2×80mL)萃取。分离有机层,用H_2O(2×70mL) 洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产

物通过柱色谱(二 氧化硅,100-200目,5-8%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯-1-(苯 基磺酰基)-1H-吲哚-7-醇XI-15c(0.71g),为灰白色固体。

[2846] 收率:41%。

[2847] 碱性LCMS方法2(ES^-):306$(M-H)^-$,81%纯度。

[2848] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.77(d,J=3.2Hz,1H)7.07 (d,J=8.4Hz,1H)7.16(d,J=8.4Hz,1H)7.55-7.60(m,2H) 7.65-7.70(m,1H)7.82(d,J=3.2Hz,1H)7.85-7.88(m,2H)9.70 (brs,1H)。

[2849] 步骤-4:6-氯-7-(二氟甲氧基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚XI-15d的 合成

[2850] 在0℃下向6-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚-7-醇XI-15c(0.70g, 1.85mmol)的CH_3CN(20mL)溶液中加入KOH(0.52g,9.23mmol)在 H_2O(4mL)中的溶液,并在相同温度下搅拌15min。在0℃下滴加二乙 基膦酸溴二氟甲酯(1.64mL,9.23mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 16h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O(60mL) 稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干 燥并真空浓缩。获得的粗产物通过快速色谱法(2-6%EtOAc的己烷溶 液)纯化,得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚XI- 15d(0.41g),为灰白色固体。

[2851] 收率:53%。

[2852] 碱性LCMS方法2(ES^-):356$(M-H)^-$,86%纯度。

[2853] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.97(d,J=4.0Hz,1H)7.19 (t,J=74Hz,1H)7.42(d,J=8.0Hz,1H)7.54-7.61(m,3H), 7.69(t,J=7.2Hz,1H)7.77-7.80(m,2H)7.94(d,J=3.2Hz, 1H)。

[2854] 步骤-5:6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲哚XI-15的合成

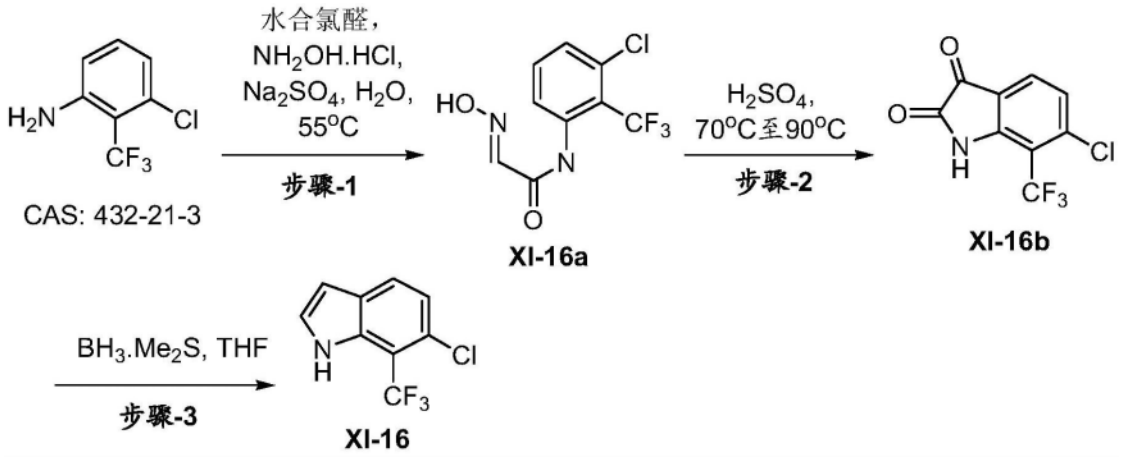
[2855] 向6-氯-7-(二氟甲氧基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚XI-15d(0.41g, 0.97mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入K_2CO_3(0.27g,1.95mmol)的 H_2O(2mL)溶液,并将反应混合物在60℃下加热16h。通过TLC和 LCMS监测反应进程。将反应混合物真空浓缩。将残余物用H_2O (40mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机层分离,用无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过快速色谱法(1-3%EtOAc 的己烷溶液)纯化,得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲哚XI-15(0.205g, 91%),为灰白色固体。

[2856] 收率:91%。

[2857] 碱性LCMS方法2(ES^-):216$(M-H)^-$,93%纯度。

[2858] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.53-6.55(m,1H)7.11(d,J =8.00Hz,1H)7.17(t,J=74Hz,1H)7.42(d,J=2.40Hz,1H) 7.51(d,J=8.00Hz,1H)11.52(brs,1H)。

[2859] B.16.6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚XI-16的合成

[2860] 

[2861] 步骤-1:(E)-N-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺 XI-16a的合成

[2862] 在室温下向搅拌的水合氯醛(2.54g,15.3mmol)的H_2O(30mL)溶液 中加入Na_2SO_4(0.87g,6.14mmol)和3-氯-2-(三氟甲基)苯胺(2.00g, 10.2mmol),然后加入$NH_2OH.HCl$(2.13g,30.7mmol)。将反应混合物 在55℃下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将 反应混合物用H_2O(100mL)稀释,并用EtOAc(2×40mL)萃取。将有机 层分离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过combi- flash色谱法(10至20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到(E)-N-(3-氯-2- (三氟甲基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺XI-16a(1.25g),为灰白色固 体。

[2863] 收率:44%。

[2864] 碱性LCMS方法2(ES^-):265$(M-H)^-$,97%纯度。

[2865] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(d,J=7.82Hz,1H)7.61 (s,1H)7.62-7.68(m,2H)10.10(s,1H)12.36(s,1H)。

[2866] 步骤-2:6-氯-7-(三氟甲基)二氢吲哚-2,3-二酮XI-16b的合成

[2867] 在70℃下向搅拌的H_2SO_4(25mL)溶液中分批加入(E)-N-(3-氯-2- (三氟甲基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺XI-16a(2.50g,8.92mmol),并 将反应混合物在90℃下加热3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。 完成后,将反应混合物倒入碎冰(150mL)中并用EtOAc(2×40mL)萃 取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到6-氯-7-(三氟 甲基)二氢吲哚-2,3-二酮XI-16b(2.31g粗品),为浅黄色固体。

[2868] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2869] 碱性LCMS方法2(ES^-):248$(M-H)^-$,97%纯度。

[2870] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.34(d,J=7.82Hz,1H)7.72 (d,J=7.82Hz,1H)11.20(brs,1H)。

[2871] 步骤-3:6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚XI-16的合成

[2872] 在0℃下向搅拌的6-氯-7-(三氟甲基)二氢吲哚-2,3-二酮XI-16b (0.90g,3.49mmol)的THF(20mL)溶液中加入$BH_3.Me_2S$(2M, 5.23mL,10.5mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC 和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用2N HCl(20mL)淬灭,用H_2O(60mL)稀释,并用EtOAc(3×40mL)萃取。将有机层分 离,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。在0.90g上重复该反应,将得自 2个反应的粗产物在DCM(50mL)中用杵捣,并通过

combi-flash色谱 法(0-5%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚XI-16(0.844g),为浅黄色液体。

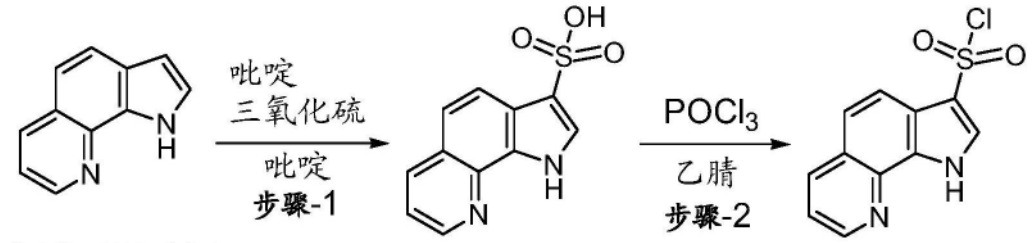
[2873] 收率:53%。

[2874] 碱性LCMS方法2(ES^-):218$(M-H)^-$,97%纯度。

[2875] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.64-6.65(m,1H)7.26(d,J =8.37Hz,1H)7.48-7.50(m,1H)7.85(d,J=8.37Hz,1H)11.38 (brs,1H)。

[2876] C.式XII的中间体的合成

[2877] C.1.方法A.1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酸XII-1的合成

[2878] 

CAS: 233-88-5 XII-1a XII-1

[2879] 步骤-1:1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酸XII-1a的合成

[2880] 在0℃下向1H-吡咯并[3,2-H]喹啉(400mg,2.3mmol)的吡啶(6mL) 溶液中加入吡啶-三氧化硫复合物(1.2g,3.5mmol)。然后将反应混合物 在120℃下搅拌加热2h,冷却至室温并蒸发至干。将米色固体溶于水 中,并将水相用氯仿(3x)洗涤。在水性部分中静置时形成沉淀物并过 滤,用水冲洗并在35℃下真空干燥,得到470mg 1H-吡咯并[3,2-H]喹 啉-3-磺酸XII-1a,为米色固体。

[2881] 收率:79%。

[2882] 碱性LCMS方法1(ES^+):249$(M+H)^+$,100%纯度。

[2883] 步骤2:1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰氯XII-1的合成

[2884] 在氩气下,向冷却至0℃的1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酸XII-1a (855mg,3.44mmol)的乙腈(8.5mL)溶液中滴加三氯氧磷(1.06g, 6.88mmol)。然后将反应混合物在搅拌下加热至70℃过夜。冷却至室 温后,在剧烈搅拌下小心地加入冰水。沉淀出固体并过滤,用水冲洗 并在35℃下真空干燥,得到284mg 1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰氯 XII-1,为米色固体。

[2885] 收率:27%。

[2886] 碱性LCMS方法1(ES^+):275$(M+H)^+$,在分析之前用乙胺淬灭 等分试样。

[2887] 可以根据类似于方法A的方法合成以下中间体。在市售时,起始 材料由其CAS登记号识别。

[2888] 表3:

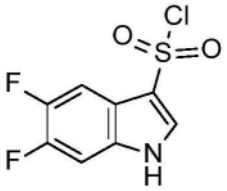
[2889]

N°	吲哚 XI	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	收率 (%)
XII-2	169674-01-5	130℃ 48h	91 (粗产物)	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	58 (粗产物)
XII-3	233-34-1	125℃ 5h	64 (粗产物)	70℃，1h	60 (粗产物)
XII-4	17422-33-2	回流， 16h	100 (粗产物)	ACN/环丁砜 1/1，70℃，3h	62
XII-5	XI-1	回流， 16h	100 (粗产物)	ACN/环丁砜 1/1，80℃，2h	25
XII-6	52415-29-9	回流， 48h	76	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	粗产物
XII-7	55052-27-2	回流， 2h	81	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	68
XII-8	120-72-9	回流， 2h	84	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	65
XII-9	XI-3	回流， 2h	87	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	53
XII-10	129848-59-5	回流， 2h	91	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	78
XII-11	15903-94-3	回流， 2h	95	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	88
XII-12	199526-97-1	回流， 2h	90	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	77
XII-13	399-51-9	回流， 2h	88	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	82
XII-14	51417-51-7	回流， 2h	93	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	85

[2890]

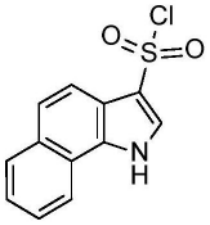
N°	吲哚 XI	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	收率 (%)
XII-15	32996-24-0	回流，2h	94	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	62
XII-16	3420-02-8	回流，2h	92	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	81
XII-17	143468-13-7	回流，2h	86	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	85
XII-18	13544-43-9	回流，2h	粗	ACN/环丁砜 1/1，70℃，1h	68

[2891] 5,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-2

[2892] 

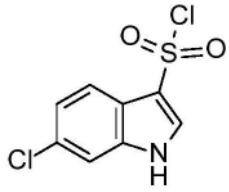
[2893] 碱性LCMS方法2(ES⁻)：250(M-H)⁻

[2894] 1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰氯XII-3

[2895] 

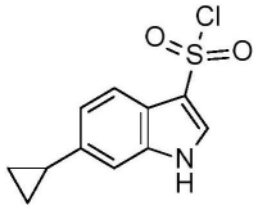
[2896] 碱性LCMS方法1(ES⁻)：246(M-H)⁻

[2897] 6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-4

[2898] 

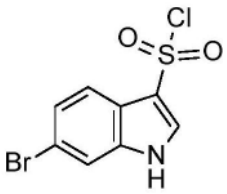
[2899] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ7.32(dd,J＝8.56,1.22Hz, 1H)7.71(s,1H)8.03(d,J＝8.80Hz,1H)8.45(d,J＝2.93Hz,1H) 12.38(brs,1H)。

[2900] 6-环丙基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-5

[2901] 

[2902] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.71(m,2H)0.92(m,2H) 1.96-2.01(m,1H)7.27(brs,1H)7.31(s,1H)7.60(d,J=8.31 Hz,1H)7.69(d,J=8.31Hz,1H)10.85(brs,1H)。

[2903] 6-溴-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-6

[2904] 

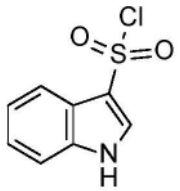
[2905] 未表征。

[2906] 6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-7

[2907] 

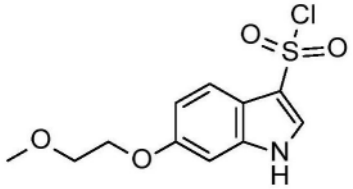
[2908] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.88(s,1H),8.09(d,J= 8.2Hz,1H),7.51(s,1H),7.17(d,J=8.2Hz,1H)。

[2909] 1H-吲哚-3-磺酰氯XII-8

[2910] 

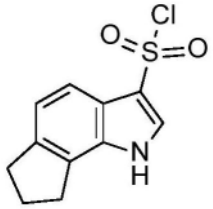
[2911] 未表征。

[2912] 6-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-9

[2913] 

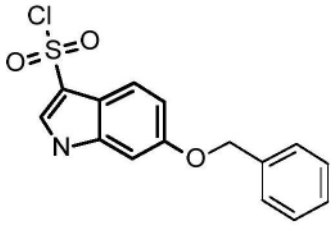
[2914] 未表征。

[2915] 1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰氯XII-10

[2916] 

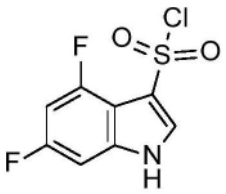
[2917] ^{1}H NMR(600MHz,苯-d_6)δ:8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.16 (s,1H),7.02(d,J=8.1Hz,1H),6.43(s,1H),2.71(t,J=7.4 Hz,2H),2.38(t,J=7.4Hz,2H),1.82-1.85(m,2H)。

[2918] 6-苄基氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-11

[2919] 

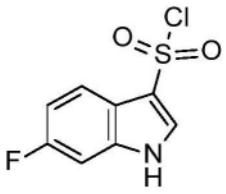
[2920] 未表征。

[2921] 4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-12

[2922] 

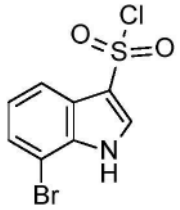
[2923] ^{1}H NMR(600MHz,苯-d_6)δ:7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.04- 6.88(m,1H),6.73(s,1H),6.46(s,1H)。

[2924] 6-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-13

[2925] 

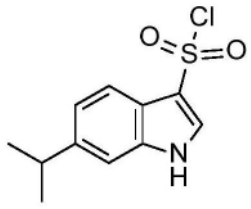
[2926] ^{1}H NMR(600MHz,苯-d_6)δ:7.85(dd,J=8.9,5.1Hz,1H), 6.87(d,J=3.2Hz,1H),6.77-6.78(m,1H),6.37(dd,J=8.8, 2.2Hz,1H),6.32-6.10(m,1H)。

[2927] 7-溴-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-14

[2928] 

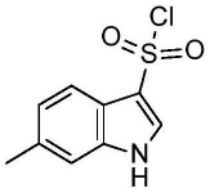
[2929] ^{1}H NMR(600MHz,苯-d_6)δ:8.03(dd,J=8.8,5.3Hz,1H), 7.33(d,J=2.9Hz,1H),6.88-6.89(m,1H),6.44(dd,J=9.1, 2.3Hz,1H),6.36(s,1H)。

[2930] 6-异丙基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-15

[2931] 

[2932] ^{1}H NMR(600MHz,苯-d_6)δ:8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.16 (s,1H),6.98-6.97(m,1H),6.62(d,J=1.4Hz,1H),6.50(s, 1H),2.75(sept,J=6.9Hz,1H),1.15(d,J=6.9Hz,6H)。

[2933] 6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-16

[2934] 

[2935] 未表征。

[2936] 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-17

[2937] 

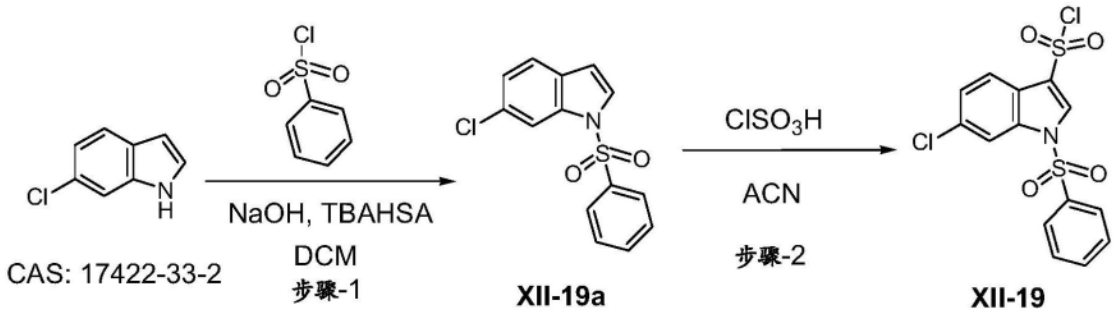
[2938] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.86(s,1H,NH),8.09 (d,J＝8.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.16(d,J＝8.2Hz,1H)。

[2939] 6-三氟甲基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-18

[2940] 

[2941] 未表征。

[2942] C.2.1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚XII-19的合成

[2943] 

[2944] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚XII-19a的合成

[2945] 将细粉状氢氧化钠(24.5g,613mmol)的二氯甲烷(300mL)悬浮液 在冰浴中搅拌,并一次性加入6-氯吲哚(30g,197mmol),然后加入四 丁基硫酸氢铵(1.75g,5.15mmol)。然后在20min内逐滴加入苯磺酰氯 (2.2mL,218mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌1h。然后除去冰浴, 将混合物在室温下再搅拌1h。当LC/MS显示反应完成时,将反应混 合物通过硅藻土垫过滤,并将后者用DCM洗涤,将合并的滤液和洗 涤液蒸发至干。将产物在乙醚中研磨,过滤,用少量乙醚然后用已烷 洗涤并干燥,浓缩滤液,得到第二批产物,总共50.54g 1-(苯磺酰基)- 6-氯-吲哚XII-19a,为浅棕色固体。

[2946] 收率:88%。

[2947] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.04(dd,J＝1.8,0.9Hz,1H), 7.91(t,J＝1.4Hz,1H),7.89(t,J＝1.8Hz,1H),7.67-7.54(m, 2H),7.53-7.48(m,2H),7.48-7.42(m,1H),7.23(dd,J＝8.4, 1.9Hz,1H),6.65(dd,J＝3.7,0.9Hz,1H)。

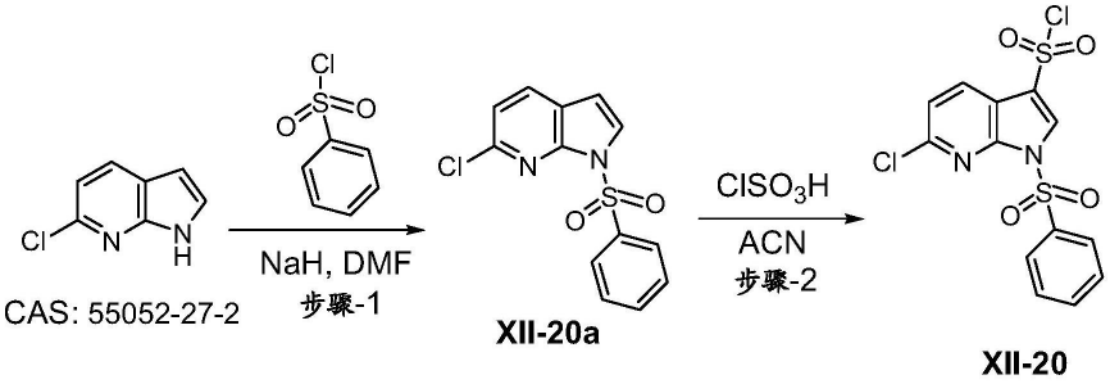
[2948] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚-3-磺酰氯XII-19的合成

[2949] 将1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚XII-19a(50g,171.4mmol)的乙腈(500mL)溶液在冰浴中搅拌,并在20min内滴加氯磺酸(100.8g, 856.8mmol),将反应混合物在室温下搅拌5天。然后在搅拌下将其缓 慢倒入冰水(2.2L)中持续20min,过滤,用水洗涤数次并抽吸干燥,得到63.77g 1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚-3-磺酰氯XII-19,为浅棕色固体。

[2950] 收率:95%。

[2951] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),8.07(d,J=1.8 Hz,1H),8.04(t,J=1.3Hz,1H),8.02(d,J=1.5Hz,1H),7.91 (d,J=8.6Hz,1H),7.79-7.70(m,1H),7.68-7.59(m,2H),7.47(dd,J=8.6,1.8Hz,1H)。

[2952] C.3.1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-20的合成

[2953] 

[2954] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-20a的合成

[2955] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.37g,8.97mmol)的DMF(100mL) 溶液中加入氢化钠(60%石蜡溶液,1g,41mmol)。将溶液搅拌 30min,使其从0℃升温至室温。随后,逐滴加入苯磺酰氯(1.5mL, 11.8mmol)。将悬浮液在室温下搅拌3h并用冰水水解。在减压下滤出所得固体,用水(75mL)彻底洗涤,最后用石油醚(15mL)洗涤。将所得 物质在60℃下干燥,并通过柱色谱法(洗脱液:纯二氯甲烷)纯化,得 到856mg 1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-20a,为褐色固 体。

[2956] 收率:32%

[2957] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-20的 合成

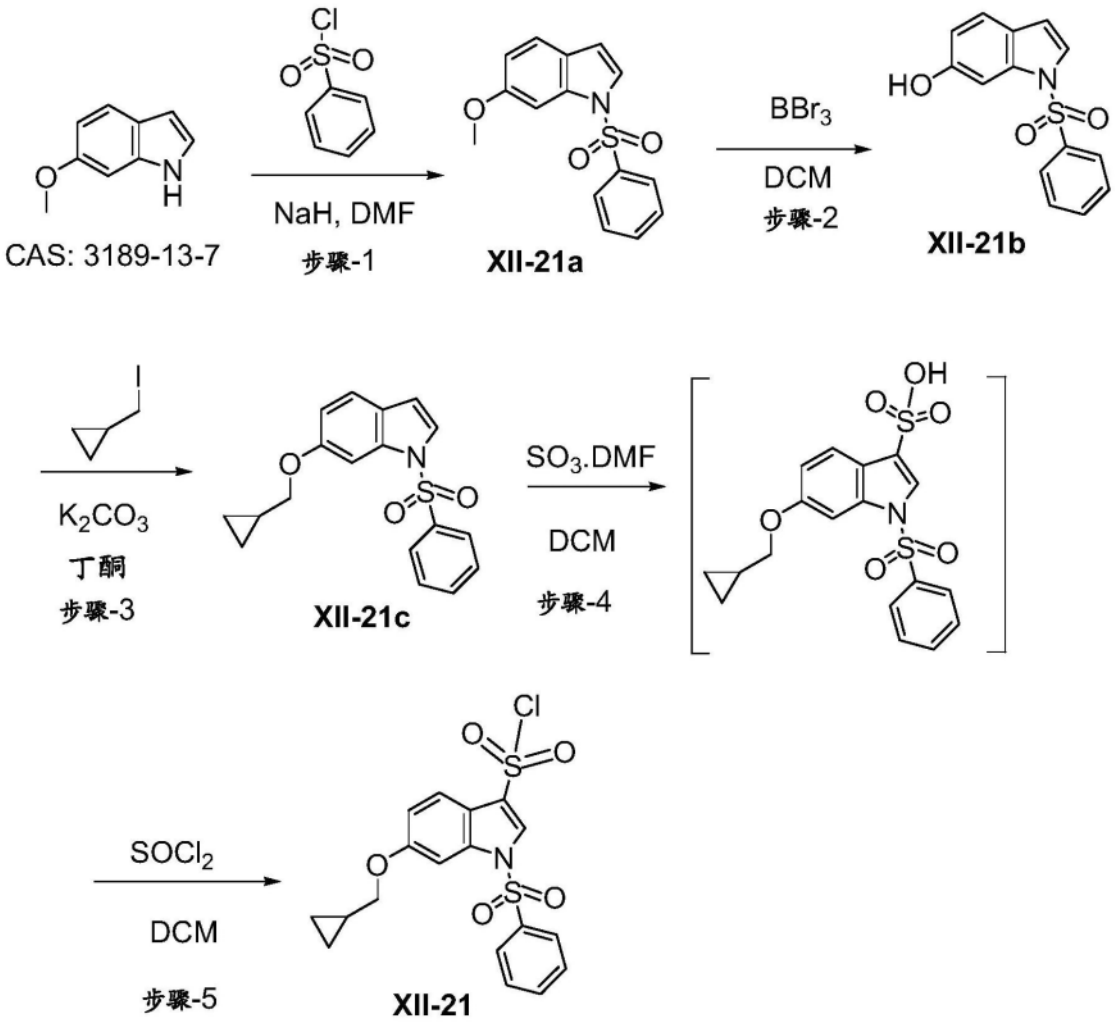
[2958] 将得到的1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-20a(150mg,0.51mmol)溶解于乙腈(5mL)中,并逐滴用氯磺酸(2mL,2.91mmol)处 理。将混合物回流3h,冷却至室温,用冰水(50mL)水解并用饱和碳酸 氢钠溶液中和。用二氯甲烷(3次,每次50mL)萃取粗产物。将合并的 有机萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。所得物质通过柱色谱(洗脱 液:纯二氯甲烷)纯化,得到163mg 1-(苯磺酰基)-6-氯-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰氯XII-20,为淡黄色固体。

[2959] 收率:81%

[2960] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.48(s,1H),8.32(d,J=7.8 Hz,2H),8.18(d,J=8.3Hz,1H),7.71(t,J=7.5Hz,1H),7.60 (t,J=7.9Hz,2H),7.41(d,J=8.4Hz,1H)。

[2961] C.4.1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-21的合成

[2962]



[2963] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吲哚XII-21a的合成

[2964] 在0℃下向6-甲氧基吲哚(2.5g,17mmol)的DMF(50mL)溶液中加 入氢化钠(60%的石蜡溶液,1.7g,71mmol)。将悬浮液搅拌30min, 然后升温至室温。随后,在搅拌下用苯磺酰氯(2.8mL,3.70g, 22mmol)逐滴处理该溶液。在室温下搅拌2.5h后,在剧烈搅拌下向反 应混合物中加入冰水。在减压下滤出所得沉淀物,用水(100mL)彻底 洗涤,随后用石油醚(10mL)洗涤。在60℃下干燥后,得到1-(苯磺酰 基)-6-甲氧基-吲哚XII-21a,为无色固体(3.2g)。

[2965] 收率:65%

[2966] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:7.87-7.81(m,2H),7.53-7.48 (m,2H),7.45-7.39(m,3H),7.36(d,J=8.5Hz,1H),6.84 (dd,J=8.6/2.3Hz,1H),6.56(dd,J=3.7/0.9Hz,1H),3.85(s, 3H)。

[2967] 步骤-2:1-(苯磺酰基)吲哚-6-醇XII-21b的合成

[2968] 在室温下,向1-(苯磺酰基)-6-甲氧基吲哚XII-21a(1g,3.5mmol) 的二氯甲烷(30mL)溶液中加入三溴化硼(2.18g,0.83mL,8.7mmol)。 在室温下搅拌30min后,不能检测到另外的起始物质(TLC控制,洗 脱液:纯二氯甲烷)。通过加入饱和$NaHCO_3$溶液(70mL)水解反应混 合物。加入水(50mL),水相用二氯甲烷(三次,每次75mL)萃取。合 并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶 60柱色谱纯化(洗脱液:二氯甲烷),得到

600mg 1-(苯磺酰基)吲哚-6- 醇XII-21b,为无色固体。

[2969] 收率:63%

[2970] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.58(s,1H,OH),7.93-7.85 (m,2H),7.74-7.65(m,1H),7.62-7.56(m,2H),7.54(d,J= 3.7Hz,1H),7.39-7.29(m,2H),6.81-6.62(m,2H)。

[2971] 步骤-3:1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲氧基)吲哚XII-21c的合成

[2972] 将1-(苯磺酰基)吲哚-6-醇XII-21b(273mg,1.0mmol),环丙基甲 基碘(224mg,1.22mmol)和碳酸钾(276mg,2.0mmol)在丁酮中的混合 物在80℃下加热16h。随后,在减压下除去溶剂,并将残余物用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)处理。随后,在减压下除去溶剂,并将残余 物用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)处理。将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。残余物通过硅胶60柱色谱纯化(洗脱剂: 纯二氯甲烷),得到1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲氧基)吲哚XII-21c,为无 色固体(269mg)。

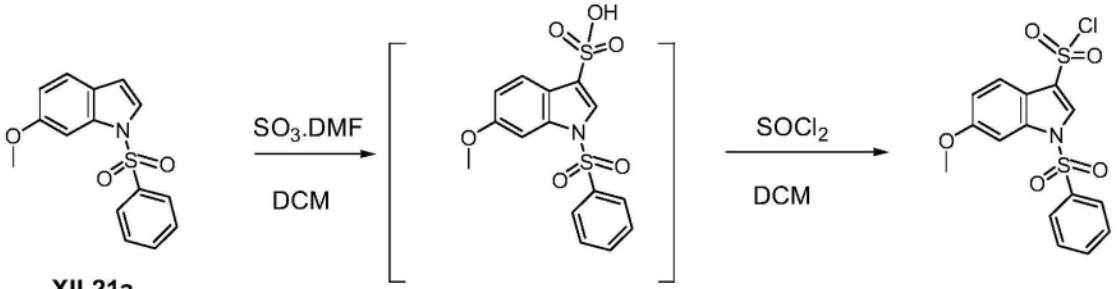
[2973] 收率:82%

[2974] 步骤-4和5:1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-21 的合成

[2975] 向1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲氧基)吲哚XII-21c(130mg, 0.39mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入SO_3·DMF-复合物(75mg, 0.49mmol)。在室温下搅拌1.5h后,加入亚硫酰氯(0.04mL,66mg, 0.55mmol)。在室温下再搅拌20h后,蒸发溶剂,油状残余物通过硅胶 60柱色谱纯化(洗脱液:纯二氯甲烷),得到1-(苯磺酰基)-6-(环己基甲 氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-21,为无色固体。该产品未进一步表征,而 直接用于后续步骤。

[2976] 收率:95%

[2977] C.5.1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吲哚-3-磺酰氯XII-22的合成

[2978] 

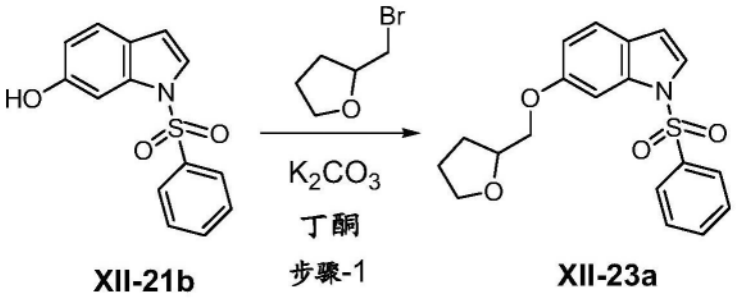
XII-21a XII-22

[2979] 将1-(苯磺酰基)-6-甲氧基吲哚XII-21a(500mg,1.74mmol)的二氯 甲烷(15mL)溶液用SO_3·DMF复合物(1.2g,7.8mmol)处理并在室温下 搅拌2h(TLC控制)。未分离出预期的中间体吲哚磺酸。随后,加入亚 硫酰氯(1mL,14mmol)并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用饱 和$NaHCO_3$溶液(50mL)水解,并用二氯甲烷(3次,每次50mL)萃取。合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤并通过真空蒸发浓缩。残余物 通过柱色谱(硅胶60,洗脱液,二氯甲烷/石油醚=1:1)纯化,得到1- (苯磺酰基)-6-甲氧基-吲哚-3-磺酰氯XII-22,为无色固体(504mg)。

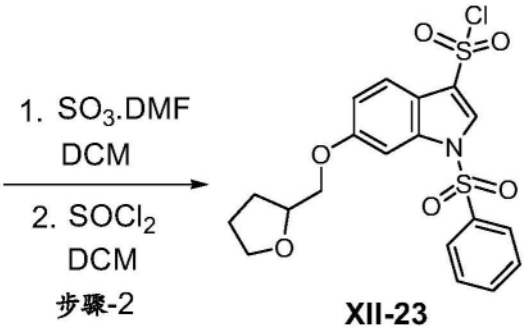
[2980] 收率:75%

[2981] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.23(s,1H),8.00-7.93(m, 2H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),7.59-7.53 (m,2H),7.47(d,J=2.2Hz,1H),7.06(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),3.89(s,3H)。

[2982] C.6.1-(苯磺酰基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-23 的合成



[2983]



[2984] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚XII-21a的合 成

[2985] 将1-(苯磺酰基)吲哚-6-醇XII-21b(273mg,1.0mmol),2-溴甲基 四氢呋喃(330mg,2.0mmol)和K_2CO_3(276mg,2.0mmol)在丁酮中的 混合物在85℃下加热3天。随后,在减压下除去溶剂,并将残余物用 水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)处理。分离有机相,水相用乙酸乙酯(每 次50mL)萃取两次。合并的有机萃取液用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。 残余物通过硅胶60柱色谱纯化(洗脱液:纯二氯甲烷),得到1-(苯磺酰 基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚XII-23a,为无色固体(214mg)。

[2986] 收率:60%

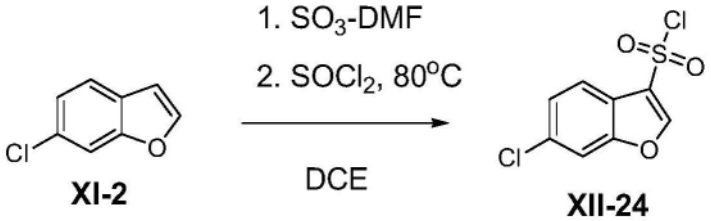
[2987] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-23的合成

[2988] 向1-(苯磺酰基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚XII-23a(100mg, 0.28mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入SO_3·DMF-复合物(52mg, 0.34mmol)。在室温下搅拌2h后,加入亚硫酰氯(0.1mL,81mg, 1.4mmol)。在室温下再搅拌16h后,蒸发溶剂,油状残余物通过硅胶60柱色谱纯化(洗脱液:纯二氯甲烷),得到64mg 1-(苯磺酰基)-6-(四 氢呋喃-2-基甲氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-23,为无色固体。该产品未进 一步表征,而直接用于后续步骤。

[2989] 收率:50%

[2990] C.7.6-氯苯并呋喃-3-磺酰氯XII-24的合成

[2991]

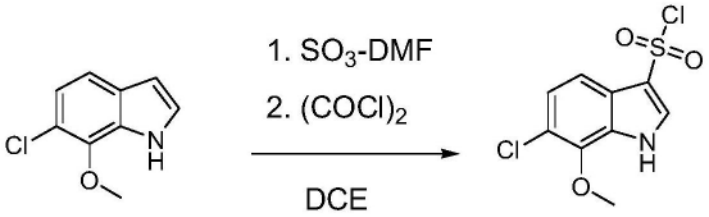


[2992] 向SO_3-DMF(0.78g,4.90mmol)的1,2-二氯乙烷(10mL)溶液中加 入6-氯苯并呋喃XI-2(0.50g,3.27mmol),并将反应混合物在70℃下 加热16h。将反应混合物冷却至0℃,然后加入$SOCl_2$(0.52mL, 7.16mmol)。将反应混合物在80℃加热2h。通过TLC监测反应进 程。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到6-氯苯并呋喃-3-磺酰氯 XII-24(0.48g),为红色半

固体。仅通过TLC分析确认产物。

[2993] 收率:60%

[2994] C.8.6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-25的合成

[2995] 

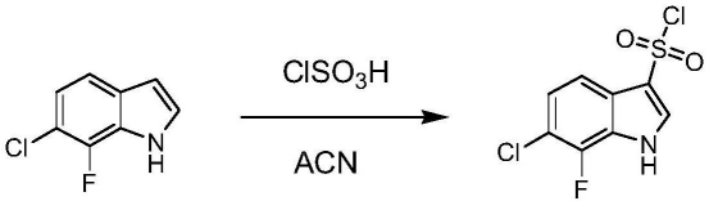
XI-4 XII-25

[2996] 向6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚XI-4(0.10g,0.55mmol)的DCE(5mL) 溶液中加入SO_3-DMF(0.12g,0.82mmol),并将反应混合物在室温下 搅拌1h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O (15mL)淬灭并用DCM(2×10mL)洗涤。将水层真空浓缩。将得到的粗 产物溶解在DCE(5mL)中,然后在0℃下加入草酰氯(0.23mL, 2.76mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min并在室温下搅拌5h。真空浓缩反应混合物,得到6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII- 25(0.31g粗产物),为棕色油状物。

[2997] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[2998] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.88(s,3H)7.02(d,J=8.80 Hz,1H)7.33(d,J=2.40Hz,1H)7.48(d,J=8.80Hz,1H)7.95 (s,1H)。

[2999] C.9.6-氯-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-26的合成

[3000] 

XI-5 XII-26

[3001] 在0℃下向6-氯-7-氟-1H-吲哚XI-5(0.2g,0.78mmol)的CH_3CN (5mL)溶液中加入$ClSO_3H$(1mL)并将反应混合物在室温下搅拌12h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用H_2O (100mL)稀释,用EtOAc(2×150mL)萃取。分离有机层,用无水 Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到6-氯-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-26 (0.2g),为棕色半固体。

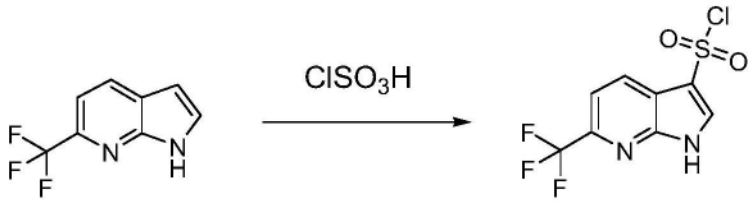
[3002] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3003] 收率:87%

[3004] 碱性LCMS方法2(ES^+):248.00$(M+H)^+$(相应的磺酸),89%纯 度。

[3005] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.08-7.12(m,1H)7.41-7.44 (m,1H)7.53(d,J=8.31Hz,1H)11.83(brs,1H)。

[3006] C.10.6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-27的合成

[3007] 

XI-6 XII-27

[3008] 在0℃下6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-6(0.45g，2.16mmol)中滴加$ClSO_3H$(4.50mL)，并将反应混合物在相同温度下搅 拌10min。然后将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS 监测反应进程。完成后，将反应混合物倒入冰中，用EtOAc(60mL)萃取。分离有机层，用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩，得到6-(三氟甲 基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-27(0.41g)，为棕色半固体。

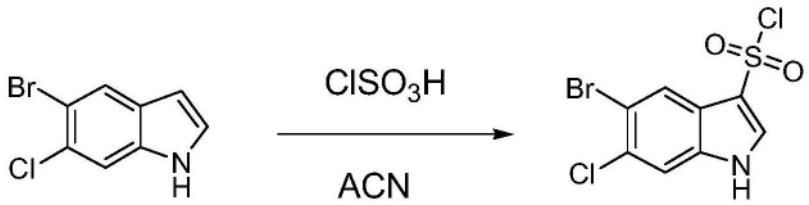
[3009] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3010] 收率:58％

[3011] 碱性LCMS方法2(ES^+):285$(M+H)^+$,83％纯度。

[3012] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56(d,J＝7.83Hz,1H)7.71 (s,1H)8.29(d,J＝8.31Hz,1H)12.12(brs,1H)。

[3013] C.11.5-溴-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-28的合成

[3014] 

CAS: 122531-09-3 XII-28

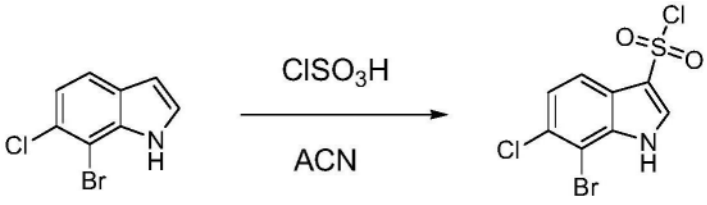
[3015] 在0℃下向5-溴-6-氯-1H-吲哚(2.00g,8.68mmol)的CH_3CN (50mL)溶液中加入$ClSO_3H$(10.1g,86.8mmol)，并将反应混合物在室 温下搅拌1h。通过TLC监测反应进程。完成后，将反应混合物用冰 H_2O(100mL)稀释，用EtOAc(2×50mL)萃取。分离有机层，用无水Na_2SO_4干燥，真空浓缩，得到5-溴-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII- 28(2.50g)，为灰白色固体。

[3016] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3017] 收率:88％

[3018] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(s,1H)8.44(s,1H)8.49 (d,J＝2.80Hz,1H)12.89(brs,1H)。

[3019] C.12.7-溴-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-29的合成

[3020] 

XI-7 XII-29

[3021] 在0℃下向7-溴-6-氯-1H-吲哚XI-7(1.50g,6.26mmol)的CH_3CN (30mL)溶液中加

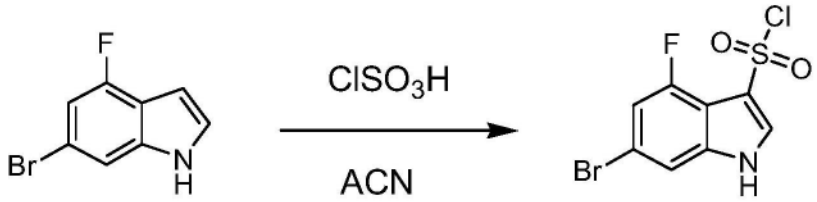
入$ClSO_3H$(2mL)，并将反应混合物在相同温度下搅拌 15min。然后将反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监 测反应进程。完成后，将反应混合物用EtOAc(50mL)和H_2O(100mL)稀释，并将水层用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通过用戊烷(10mL)洗涤来 纯化，得到7-溴-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-29(1.40g)，为灰白色固 体。

[3022] 收率:67％

[3023] 碱性LCMS方法2(ES^-):308.00$(M-H)^-$(相应的磺酸)，98％纯 度。

[3024] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.23(d,J＝8.80Hz,1H)7.39 (d,J＝2.93Hz,1H)7.73(d,J＝8.31Hz,1H)11.46(brs,1H)。

[3025] C.13.6-溴-4-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-30的合成

[3026] 

CAS: 885520-59-2 **XII-30**

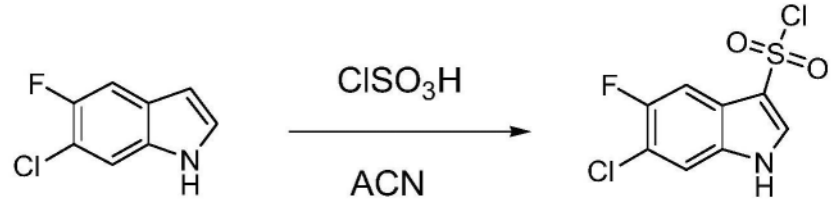
[3027] 在0℃下向6-溴-4-氟-1H-吲哚(0.25g,1.17mmol)的CH_3CN(5mL) 溶液中加入$ClSO_3H$(0.40mL)，并将反应混合物在相同温度下搅拌 1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。以0.25g规模重复反应，并 将2个反应的粗混合物用杵捣。完成后，将反应混合物用冰H_2O(100mL)淬灭并用EtOAc(300mL)萃取。分离有机层，经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩，得到6-溴-4-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-30 (0.255g)，为灰白色固体。

[3028] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3029] 收率:22％

[3030] 碱性LCMS方法2(ES^+):294.00$(M+H)^+$(相应的磺酸)，62％纯 度。

[3031] C.14.6-氯-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-31的合成

[3032] 

CAS: 122509-72-2 **XII-31**

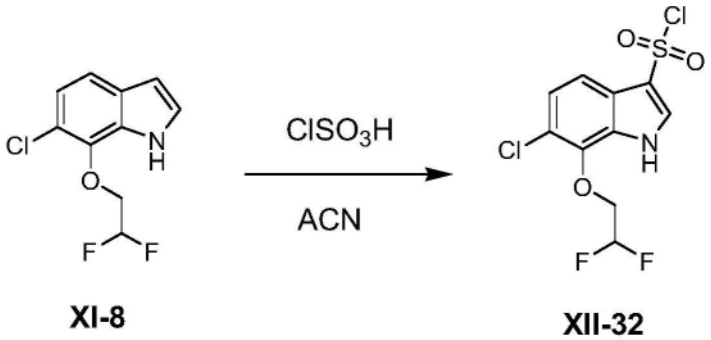
[3033] 在0℃下向6-氯-5-氟-1H-吲哚(0.50g,2.95mmol)的CH_3CN(5mL) 溶液中加入$ClSO_3H$(0.5mL)，并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过 TLC和LCMS监测反应进程。完成后，将反应混合物用冰H_2O (20mL)淬灭，过滤，用H_2O(25mL)洗涤并在真空下干燥，得到6-氯- 5-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-31(0.33g)，为淡棕色固体。

[3034] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3035] 收率:42％

[3036] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(d,J＝2.45Hz,1H)7.52 -7.57(m,2H)11.33(brs,1H)。

[3037] C.15.6-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-32的合成

[3038] 

XI-8 XII-32

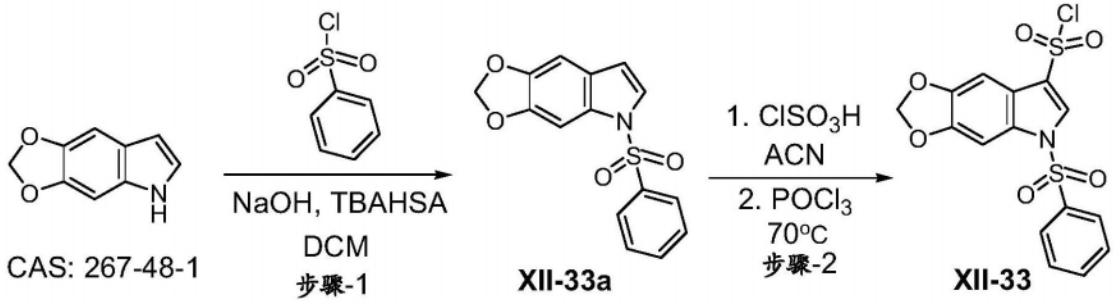
[3039] 在0℃下向6-氯-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚XI-8(0.07g,0.30mmol)的CH_3CN(3mL)溶液中加入$ClSO_3H$(0.30mL),并将反应混 合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后, 将反应混合物倒入冰冷的H_2O(20mL)中并用EtOAc(15mL)萃取。分 离有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到6-氯-7-(2,2-二 氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-32(0.09g),为淡棕色半固体。

[3040] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3041] 收率:90%

[3042] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.31-4.46(m,2H)6.30-6.57 (m,1H)7.03-7.05(d,J=8.8Hz,1H)7.38(s,1H)7.78-7.80 (d,J=8.0Hz,1H)11.38(br s,1H)。

[3043] C.16.5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰氯XII- 33的合成

[3044] 

CAS: 267-48-1 XII-33a XII-33

[3045] 步骤-1:5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚XII-33a的 合成

[3046] 将氢氧化钠(0.3g,7.5mmol)的二氯甲烷(7mL)悬浮液在冰浴中搅 拌并加入5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚(0.5g,3mmol),然后加 入四丁基硫酸氢铵(0.3g,0.08mmol)。然后滴加苯磺酰氯(0.5mL, 4mmol)。然后除去冰浴,将混合物在室温下搅拌过夜。当LC/MS显 示反应完成时,将反应混合物倒入冰水中并用DCM萃取(3次),将合 并的有机相用$MgSO_4$干燥并蒸发至干。通过快速色谱法(用DCM和 庚烷的混合物洗脱)纯化产物,得到0.9g 5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊 烯并[4,5-f]吲哚XII-33a,为固体。

[3047] 收率:100%。

[3048] 碱性LCMS方法1(ES^-):300$(M-H)^-$,100%纯度。

[3049] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98-7.58(m,6H),7.44(s, 1H),7.07(s,1H),6.70(s,1H),6.04(s,2H)。

[3050] 步骤-2:5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰氯 XII-33的合成

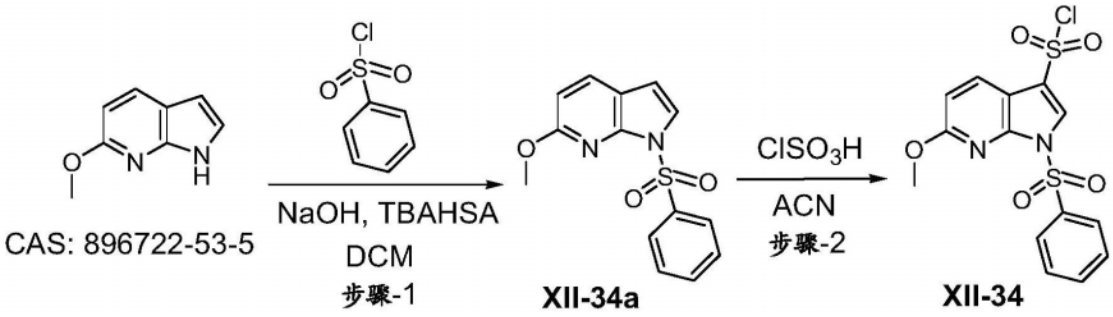
[3051] 将5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚XII-33a(0.4g，1mmol)的乙腈(4mL)溶液在冰浴中搅拌，并加入氯磺酸(90μL，1.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后，加入三氯氧磷 (0.5mL，5mmol)，将反应混合物在70℃加热过夜。然后将其在搅拌 下倒入冰水中，用氯仿萃取两次，用$MgSO_4$干燥并蒸发，得到0.25g 5-(苯磺酰基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰氯XII-33，为固 体。

[3052] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3053] 收率：62％。

[3054] 碱性LCMS方法1(ES^-)：398$(M-H)^-$，100％纯度。

[3055] C.17.1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-34 的合成

[3056] 

[3057] 步骤-1：1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-34a的合 成

[3058] 将氢氧化钠(0.3g，7.5mmol)在二氯甲烷(6mL)中的悬浮液在冰浴 中搅拌，加入6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.45g，3mmol)，随后 加入四丁基硫酸氢铵(0.3g，0.08mmol)。然后滴加苯磺酰氯(0.6mL，5mmol)。然后除去冰浴，将混合物在室温下搅拌过夜。当LC/MS显 示反应完成时，将反应混合物倒入冰水中并用DCM萃取(3次)，将合 并的有机相用$MgSO_4$干燥并蒸发至干，得到0.88g 1-(苯磺酰基)-6-甲 氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-34a，为固体。

[3059] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3060] 收率：100％。

[3061] 碱性LCMS方法1(ES^+)：289$(M+H)^+$，94％纯度。

[3062] 步骤-2：1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII- 34的合成

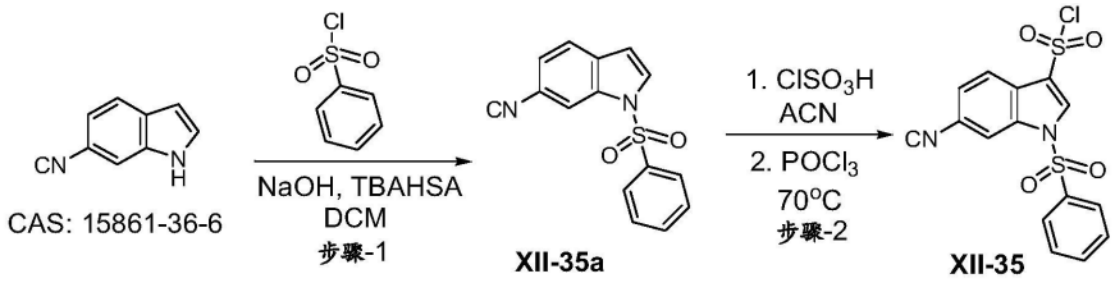
[3063] 将1-(苯磺酰基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-34a(0.88g，3.1mmol)的乙腈(3mL)溶液在冰浴中搅拌，加入氯磺酸(1.5mL，22mmol)。将反应混合物在75℃下搅拌过夜。然后将其在搅拌下倒入 冰水中，用氯仿萃取两次，用$MgSO_4$干燥并蒸发，得到0.5g 1-(苯磺 酰基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-34，为固体。

[3064] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3065] 收率：40％。

[3066] 碱性LCMS方法1(ES^-)：394$(M-H)^-$，95％纯度。

[3067] C.18.1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚-3-磺酰氯XII-35的合成

[3068] 

[3069] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚XII-35a的合成

[3070] 将氢氧化钠(0.21g,5.25mmol)的二氯甲烷(6mL)悬浮液在冰浴中 搅拌,加入1H-吲哚-6-甲腈(0.3g,2mmol),然后加入四丁基硫酸氢铵 (0.2g,0.06mmol)。然后滴加苯磺酰氯(0.33mL,2.6mmol)。然后除去 冰浴,将混合物在室温下搅拌过夜。当LC/MS显示反应完成时,将 反应混合物倒入冰水中并用DCM萃取(3次),将合并的有机相用 $MgSO_4$干燥并蒸发至干。通过快速色谱法(用DCM和庚烷的混合物洗 脱)纯化产物,得到1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚XII-35a,为固体。

[3071] 收率:100%。

[3072] 碱性LCMS方法1(ES^-):281$(M-H)^-$,99%纯度。

[3073] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),8.14-8.11(m, 3H),7.84-7.61(m,5H),6.94(s,1H)。

[3074] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚-3-磺酰氯XII-35的合成

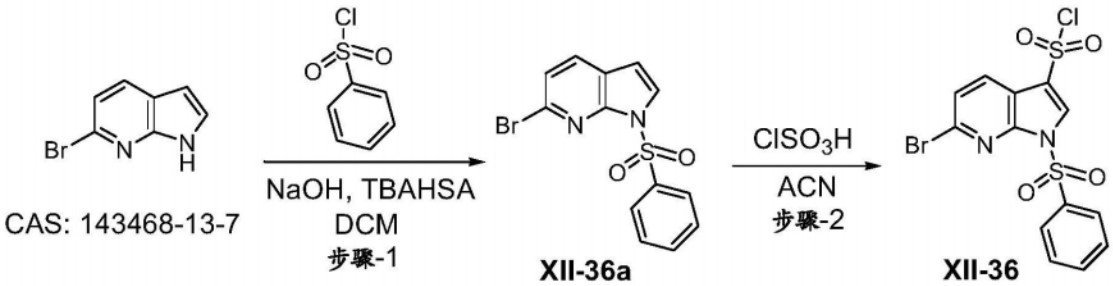
[3075] 将1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚XII-35a(0.3g,1mmol)的乙腈(2mL) 溶液在冰浴中搅拌,并加入氯磺酸(140μL,2mmol)。将反应混合物在 室温下搅拌过夜。接着,加入三氯氧磷(0.42mL,4.5mmol),将反应 混合物在70℃加热过夜。然后在搅拌下将其倒入冰水中,用氯仿萃取 两次,用$MgSO_4$干燥并蒸发,得到0.42g 1-(苯磺酰基)-6-氰基-吲哚-3- 磺酰氯XII-35,为固体。

[3076] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3077] 收率:100%。

[3078] 碱性LCMS方法1(ES^-):379$(M-H)^-$,100%纯度。

[3079] C.19.1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-36的合 成

[3080] 

[3081] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-36a的合成

[3082] 将细粉状氢氧化钠(6.3g,160mmol)在二氯甲烷(100mL)中的悬浮 液在冰浴中搅拌并一次性加入6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶(10g, 50.7mmol),随后加入四丁基硫酸氢铵(0.45g,1.3mmol)。然后在 10min内逐滴加入苯磺酰氯(7.2mL,56mmol)并将反应混合物在0℃下 搅拌2h。当LC/MS显示反应完成时,将反应混合物通过硅藻土垫过 滤,并将后者用DCM

洗涤,将合并的滤液和洗涤液蒸发至干。将产 物在乙醚中研磨,过滤,用少量乙醚然后用己烷洗涤并干燥,浓缩滤 液,得到第二批产物,总共16.8g 1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡 啶XII-36a,为淡黄色固体。

[3083] 收率:98%。

[3084] 碱性LCMS方法1(ES+):337(M+H)+,90%纯度。

[3085] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(t,J=1.4Hz,1H),8.25 (d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.59(m,3H),7.59-7.49(m,2H), 7.34(d,J=8.2Hz,1H),6.57(d,J=4.0Hz,1H)。

[3086] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-36的 合成

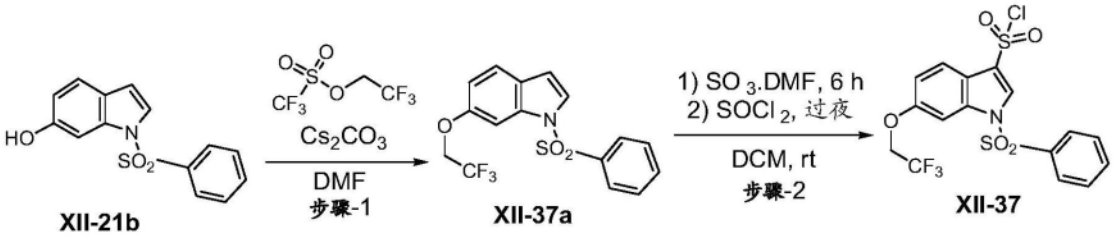
[3087] 将1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶XII-36a(5g,14.8mmol) 的乙腈(50mL)溶液在冰浴中搅拌,并在10min内逐滴加入氯磺酸 (1.5mL,22mmol)。将反应混合物搅拌1h,使温度缓慢升高,然后在 60℃下搅拌过夜。然后将其在搅拌下倒入冰水中,搅拌20min,用乙 酸乙酯萃取两次。萃取液用水,饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用$MgSO_4$干 燥并蒸发,得到4.23g 1-(苯磺酰基)-6-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯 XII-36,为灰白色固体。

[3088] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3089] 收率:65%。

[3090] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.38(q,J=1.8 Hz,1H),8.35(t,J=1.7Hz,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.81 -7.72(m,1H),7.70-7.62(m,2H),7.60(d,J=8.4Hz,1H)。

[3091] C.20.1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-37的 合成

[3092] 

[3093] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚XII-37a的合成

[3094] 将吲哚XII-21b(500mg,1.8mmol)和碳酸铯(1.19g,3.6mmol)置 于7mL DMF中。然后加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(637mg,2.7mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。然后加入水以沉淀产 物,将其过滤,得到1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚XII-37a,为无色固体(630mg)。

[3095] 收率:97%

[3096] 1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,J=7.6Hz,2H),7.63- 7.51(m,2H),7.50-7.39(m,4H),6.93-6.88(m,1H),6.59(d,J =3.8Hz,1H),4.40(q,J=8.0Hz,2H)。

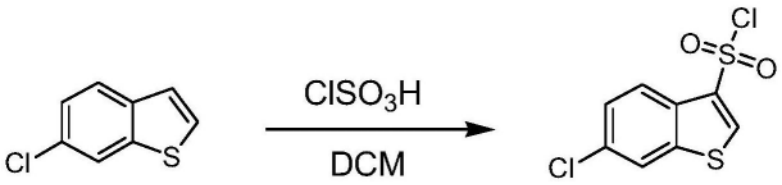
[3097] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚-3-磺酰氯XII-37 的合成

[3098] 将1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚XII-37a(600mg, 1.689mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液用SO_3·DMF复合物(517mg; 3.377mmol)处理,并在室温下搅拌6h直至所有起始材料被消耗(TLC 控制)。随后,加入亚硫酰氯(1mL;13.78mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭并用二氯甲烷萃取两 次。将有机相蒸发至干并通过柱色谱(硅胶60,洗脱液,二氯甲烷/石 油醚=1:1)纯化,得到1-(苯磺酰基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吲哚-3-磺酰 氯XII-37(306mg),为淡黄色固体。

[3099] 收率:40%

[3100] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.28(s,1H),7.97(d,J=8.0 Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.74-7.53(m,5H),7.11 (dd,J=8.8,2.2Hz,1H)4.44(q,J=7.9Hz,2H)。

[3101] C.21.6-氯苯并噻吩-3-磺酰氯XII-38的合成

[3102] 

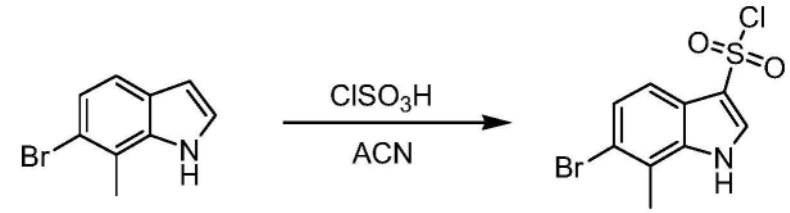
XI-9 XII-38

[3103] 在0℃下向6-氯苯并噻吩XI-9(0.30g,1.77mmol)的DCM(15mL) 溶液中加入$ClSO_3H$(0.36mL,5.33mmol),并将反应混合物在相同温 度下搅拌5h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物用冰 冷的H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到6-氯苯并噻吩-3-磺酰氯XII-38 (0.31g),为灰白色固体。

[3104] 收率:65%

[3105] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.42-7.44(m,1H)7.81(s, 1H)8.05-8.15(m,2H)。

[3106] C.22.6-溴-7-甲基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-39的合成

[3107] 

CAS: 1000343-89-4 XII-39

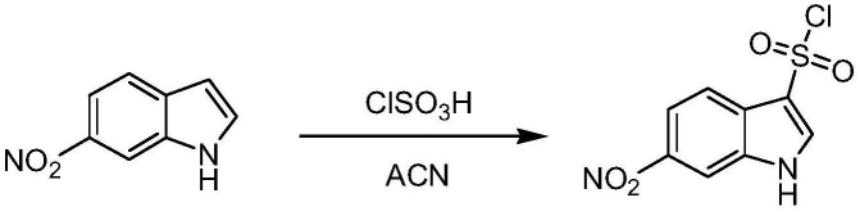
[3108] 在0℃下向6-溴-7-甲基-1H-吲哚(0.12g,0.55mmol)的CAN (1.8mL)溶液中加入$ClSO_3H$(0.15mL,2.21mmol),并将反应混合物在 室温下搅拌2h。完成后,将反应混合物用H_2O淬灭并用$CHCl_3$(3×)萃 取。分离有机层,用无水$MgSO_4$干燥并在真空下浓缩,得到6-溴-7-甲基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-39(0.11g),为米色固体。

[3109] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3110] 收率:63%

[3111] 碱性LCMS方法1(ES^-):315$(M-H)^-$,在分析之前用乙胺淬灭等 分试样

[3112] C.23.6-硝基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-40的合成

[3113] 

CAS: 4769-96-4 XII-40

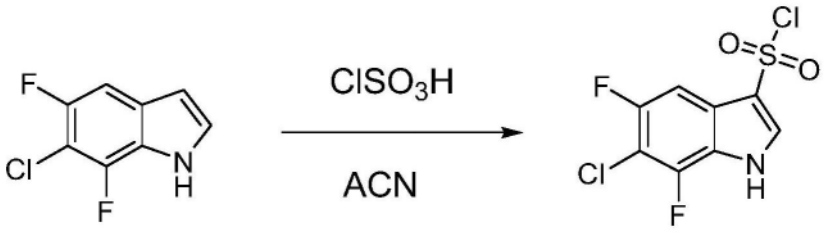
[3114] 在0℃下向6-硝基-1H-吲哚(2g,12.3mmol)的CH_3CN(30mL)溶液 中加入$ClSO_3H$(4mL)并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监 测反应进程。完成后,将反应混合物用冰冷的H_2O(150mL)淬灭,过 滤并用H_2O(10mL)洗涤。将得到的粗产物在真空下干燥,得到6-硝基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-40(2.10g),为浅黄色固体。

[3115] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3116] 收率:64%

[3117] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H)7.92(brs,2H) 8.31(s,1H)11.82(brs,1H)。

[3118] C.24.6-氯-5,7-二氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-41的合成

[3119] 

XI-10 XII-41

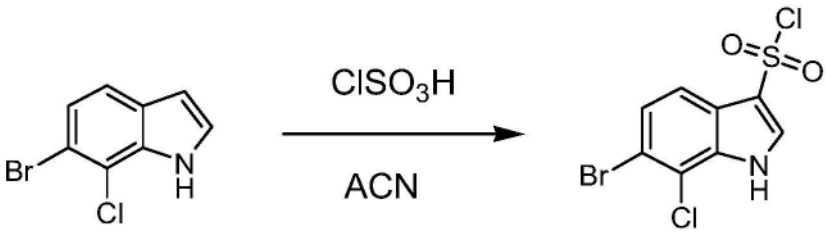
[3120] 在0℃下向6-氯-5,7-二氟-1H-吲哚XI-10(700mg,3.6mmol)的 CH_3CN(15mL)溶液中加入$ClSO_3H$(0.8mL)并将反应混合物在室温下 搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物 用水(50mL)稀释,用EtOAc(100mL)萃取。分离有机层,用无水 Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到6-氯-5,7-二氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII- 41(705mg),为棕色固体。

[3121] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3122] 收率:64%

[3123] 碱性LCMS方法2(ES^-):266$(M-H)^-$(相应的磺酸),93%纯度。

[3124] C.25.6-溴-7-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-42的合成

[3125] 

XI-11 XII-42

[3126] 在0℃下向6-溴-7-氯-1H-吲哚XI-11(145mg,0.6mmol)的CH_3CN (3mL)溶液中加入$ClSO_3H$(0.15mL)并将反应混合物在室温下搅拌 3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物倒在 碎冰(20mL)上,过滤形成的固体并干燥,得到6-溴-7-氯-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-42(90mg),为淡褐色固体。

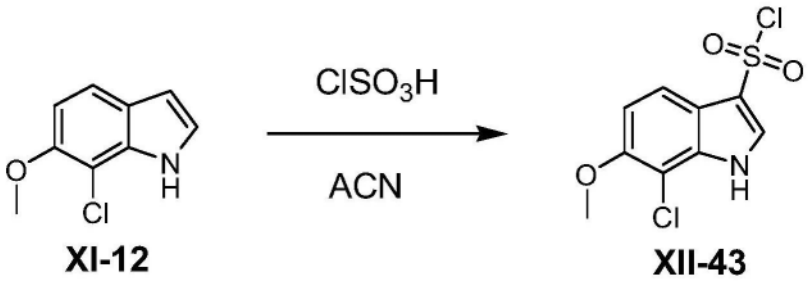
[3127] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3128] 收率:44%

[3129] 碱性LCMS方法2(ES^-):308$(M-H)^-$(相应的磺酸),95%纯度。

[3130] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.32-7.37(m,2H)7.64(d,J =8.8Hz,1H)11.58(s,1H)。

[3131] C.26.7-氯-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-43的合成

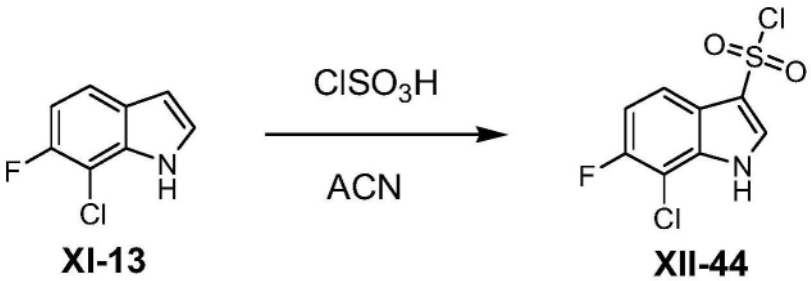
[3132] 

[3133] 在-5至0℃下向7-氯-6-甲氧基-1H-吲哚XI-12(600mg,3.22mmol) 的乙腈(15mL)溶液中滴加氯磺酸(0.6mL)。将反应混合物在室温下搅 拌3h。通过TLC监测反应进程。将反应混合物倒入冰水(15mL)中， 用EtOAc(3×15mL)萃取。合并的有机层用盐水溶液(15mL)洗涤。分 离有机层,用无水Na_2SO_4(1.00g)干燥并真空浓缩。将粗化合物用正戊 烷(15mL)研磨,得到7-氯-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII- 43(530mg),为灰白色固体。

[3134] 收率:58%

[3135] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.86(s,3H)6.97(d,J=8.80 Hz,1H)7.27(d,J=2.45Hz,1H)7.63(d,J=8.31Hz,1H) 11.19(br s,1H)。

[3136] C.27.7-氯-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-4的合成

[3137] 

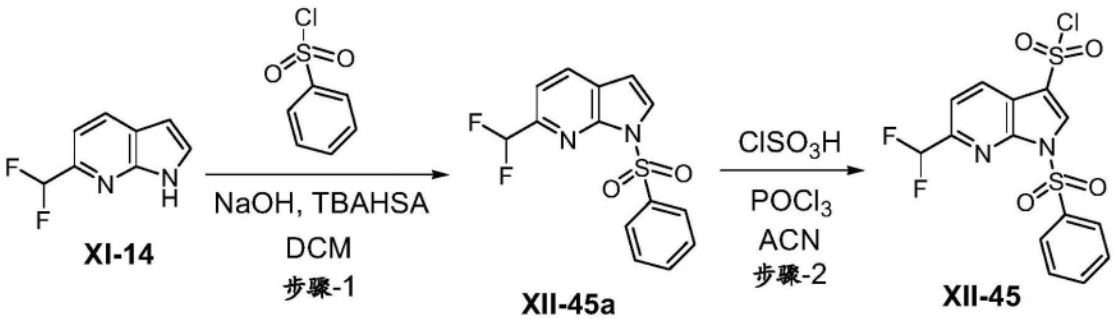
[3138] 在0℃下向7-氯-6-氟-1H-吲哚XI-13(400mg,2.08mmol)的乙腈(8mL)溶液中缓慢加入$ClSO_3H$(0.345mL,5.19mmol)。将反应混合物 在0℃下搅拌1h,然后在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进程。 完成后,将反应混合物倒入冰水(50mL)中。水层用乙酸乙酯(2×25mL) 萃取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到7-氯-6- 氟-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-44(430mg),为棕色半固体。

[3139] 该粗产物未经进一步纯化用于下一步反应。

[3140] 收率:62%

[3141] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.07(t,J=9.29Hz,1H)7.38 (d,J=2.45Hz,1H)7.67-7.70(m,1H)11.60(br s,1H)。

[3142] C.28.1-(苯磺酰基)-6-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII- 45的合成

[3143] 

[3144] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-6-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶XII-45a的 合成

[3145] 将氢氧化钠(76mg,1.88mmol)在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液在冰 浴中搅拌,并加入6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶XI-14(125mg, 0.74mmol),然后加入四丁基硫酸氢铵(7.5g,0.022mmol)。然后滴加 苯磺酰氯(105μL,0.81mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。反 应完成后,将混合物通过硅藻土垫过滤,并将后者用DCM洗涤,将 合并的滤液和洗涤液蒸发至干。粗产物通过色谱法(SiO_2,用二氯甲烷 洗脱)纯化,得到1-(苯磺酰基)-6-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶XII- 45a(200mg),为浅棕色固体。

[3146] 收率:70%。

[3147] 碱性LCMS方法1(ES^+):309$(M+H)^+$,100%纯度。

[3148] 步骤-2:1-(苯磺酰基)-6-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰氯XII-45的合成

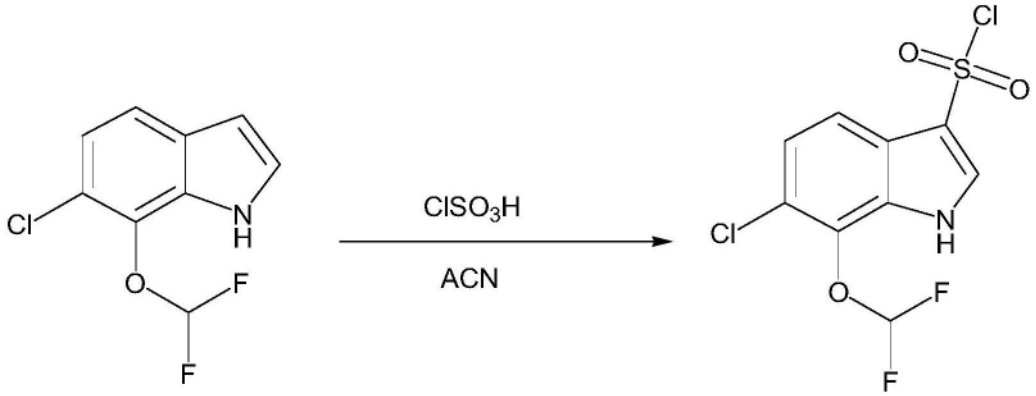
[3149] 将1-(苯磺酰基)-6-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶XII-45a(76mg, 0.24mmol)的乙腈(10mL)溶液在冰浴中搅拌,并逐滴加入氯磺酸 (54μL,0.78mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌4天。然后,加入 三氯氧磷(100μL,1.06mmol)并将反应混合物在70℃加热过夜。冷却 后,将其缓慢倒入冰水中,用氯仿(3x)萃取。有机层用硫酸镁干燥, 蒸发至干,得到1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚-3-磺酰氯XII-19(100mg),为 固体。

[3150] 该粗产物未经进一步纯化用于下一步反应。

[3151] 收率:95%。

[3152] 碱性LCMS方法1(ES^-):387$(M-H)^-$(相应的磺酸质量),88%纯 度。

[3153] C.29.6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-46的合成

[3154] 

XI-15 XII-46

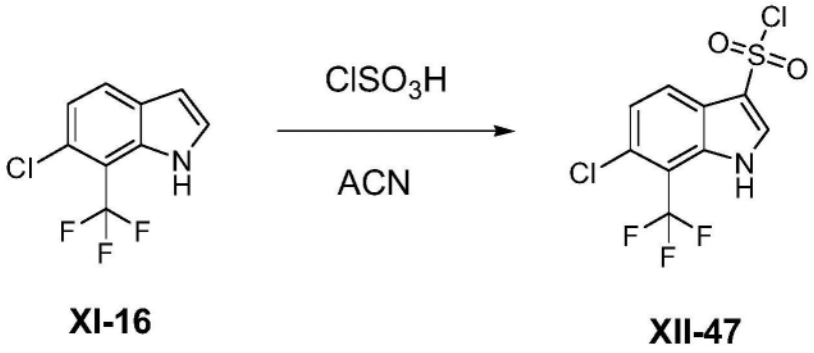
[3155] 在0℃下向6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲哚XI-15(0.20g,0.86mmol) 的CH_3CN(4mL)溶液中缓慢加入$ClSO_3H$(0.20mL),并将反应混合物 在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反 应混合物倒入碎冰(20mL)中并用EtOAc(3×10mL)萃取。分离有机 层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到6-氯-7-(二氟甲氧基)-1H-吲 哚-3-磺酰氯XII-46(0.23g,粗品),为淡褐色固体。

[3156] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[3157] 碱性LCMS方法2(ES^-):314$(M-H)^-$,55%纯度。

[3158] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.16(d,J=8.80Hz,1H)7.16 (t,J=73.6Hz,1H)7.39(d,J=2.40Hz,1H)7.67(d,J=8.80 Hz,1H)11.53(brs,1H)

[3159] C.30.6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-47的合成

[3160] 

XI-16 XII-47

[3161] 在0℃下向搅拌的6-氯-7-(三氟甲基)-1H-吲哚XI-16(0.52g，2.30mmol)的CH_3CN(10mL)溶液中滴加$ClSO_3H$(1.50mL)。将反应混 合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后，将反应混合物倒入碎冰(100mL)中，搅拌10min并用EtOAc(3×40mL) 萃取。分离有机层，经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩，得到6-氯- 7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-47(1.01g粗品)，为棕色固体。

[3162] 该化合物即未经进一步纯化本身用于下一步反应。

[3163] 碱性LCMS方法2(ES^-)：298$(M-H)^-$(相应的磺酸质量)，96％纯 度。

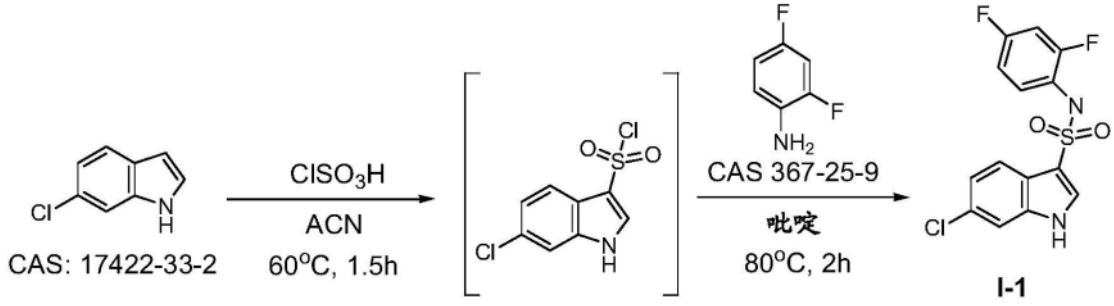
[3164] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.31(d，J＝8.80Hz，1H)7.41 (d，J＝2.93Hz，1H)8.01(d，J＝8.31Hz，1H)11.27(brs，1H)。

[3165] 实施例化合物

[3166] D.通式I的化合物的合成

[3167] 本文具体公开的所有本发明的化合物均称为“I-x”，其中任何“x” 是指识别各个化合物的数字。因此，实施例化合物指定为I-1，I-2，I- 3等。这与任何化合物是否也可以通过本文的任何子通式例如通过式 II，III或IV等描述无关。

[3168] D.1.方法B.6-氯-N-(2，4-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-1的合成

[3169] 

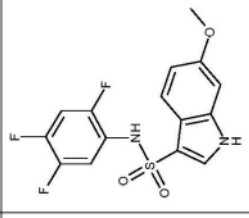
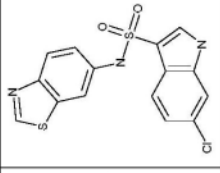
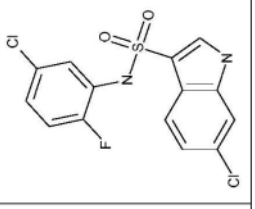
[3170] 在小瓶中，将6-氯-吲哚(630mg，4.1mmol)的乙腈(25.2mL)溶液 在冰浴中搅拌，滴加氯磺酸(714μl，10.7mmol)并将反应混合物搅拌 30min。移去冰浴，将反应混合物加热至60℃保持1.5h。冷却至室温 后，加入吡啶(54.6mL)，溶液变为黄色。在第二个密封的小瓶中，称 量2，4-二氟苯胺(25.8mg，0.2mmol)，并加入等份的前述溶液(1.9mL，0.1mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h，然后在离心蒸发器中蒸 发。通过反相色谱法在碱性模式下用MS检测纯化残余物，得到 11.8mg 6-氯-N-(2，4-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-1。

[3171] 收率：34％。

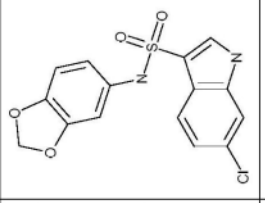
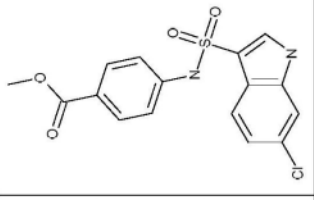
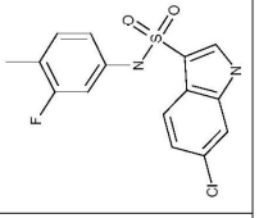
[3172] 碱性LCMS方法1(ES^-)：341$(M-H)^-$，95％纯度。

[3173] 表4中的下列化合物根据方法B合成。

[3174] 表 4:

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES^-): $(M-H)^-$	碱性 LCMS 方法 1 (ES^-): 纯度(%)
I-2	3189-13-7	367-34-0		6-甲氧基-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	3.9	355	100
I-3	17422-33-2	533-30-2		N-(1,3-苯并噻唑-6-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺	29	362	100
I-4	17422-33-2	2106-05-0		6-氯-N-(5-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	23	357	93

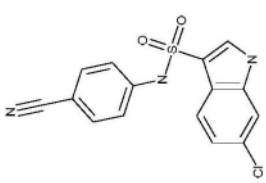
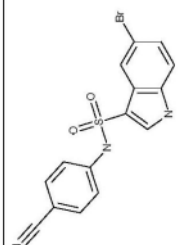
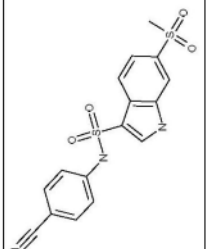
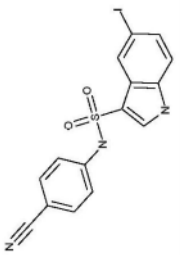
[3175]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-5	17422-33-2	14268-66-7		N-(1,3-苯并二噁唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺	16	349	94
I-6	17422-33-2	619-45-4		4-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}苯甲酸甲酯	16	363	100
I-7	17422-33-2	452-77-7		6-氯-N-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	43	337	100

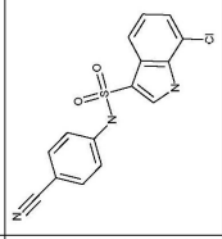
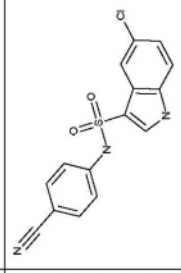
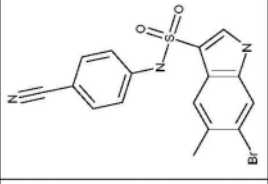
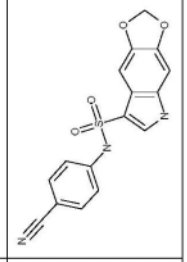
[3176]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-8	17422-33-2	57319-65-0		6-氯-N-(3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	16	361	100
I-9	17422-33-2	367-30-6		6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	14	341	100
I-10	17422-33-2	20503-39-3		6-氯-N-(1,1-二氧-2,3-二氢-1-苯并噻吩-6-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	21	395	98
I-11	17422-33-2	348-54-9		6-氯-N-(2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	22	323	100

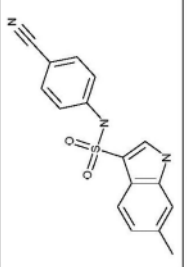
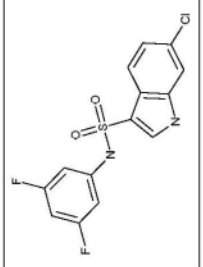
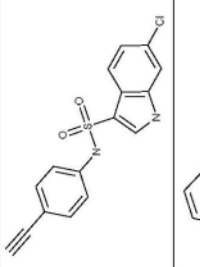
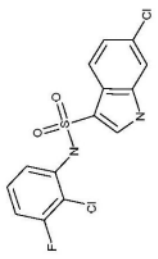
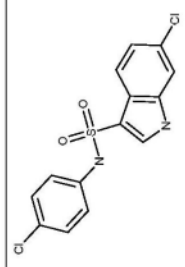
[3177]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-12	17422-33-2	873-74-5		6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	15	330	98
I-13	10075-50-0	873-74-5		5-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	32	374	100
I-14	467461-40-1	873-74-5		N-(4-氰基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	7.5	374	100
I-15	16066-91-4	873-74-5		N-(4-氰基苯基)-5-碘-1H-吲哚-3-磺酰胺	29.5	422	100

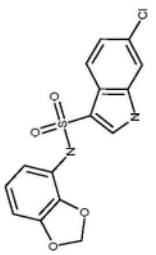
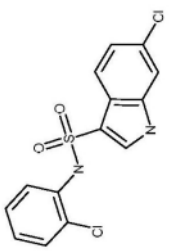
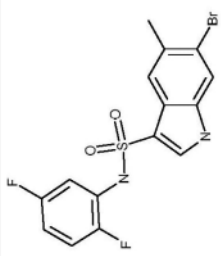
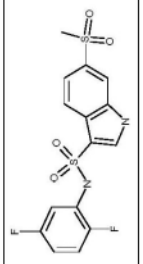
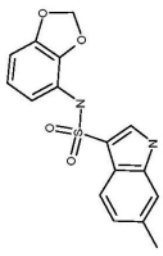
[3178]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-16	53924-05-3	873-74-5		7-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	35.5	330	100
I-17	17422-32-1	873-74-5		5-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	23	330	98
I-18	248602-16-6	873-74-5		6-溴-N-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	20	388	100
I-19	267-48-1	873-74-5		N-(4-氰基苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺	20	340	96

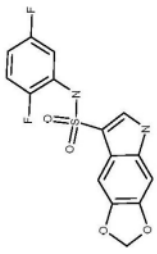
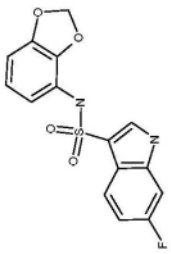
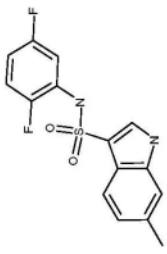
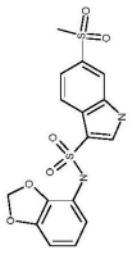
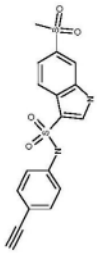
[3179]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-20	3420-02-8	106876-54-4		N-(4-氰基苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	20	310	95
I-21	17422-33-2	372-39-4		6-氯-N-(3,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	30	341	100
I-22	17422-33-2	14235-81-5		6-氯-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	28.5	329	97
I-23	17422-33-2	21397-08-0		6-氯-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	14	357	96
I-24	17422-33-2	106-47-8		6-氯-N-(4-氯苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	8	339	100

[3180]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-25	17422-33-2	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺	32	349	100
I-26	17422-33-2	95-51-2		6-氯-N-(2-氯苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	23	339	98
I-27	248602-16-6	367-30-6		6-溴-N-(2,5-二氟苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	43	399	100
I-28	467461-40-1	367-30-6		N-(2,5-二氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	18.5	385	100
I-29	3420-02-8	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	9	329	80

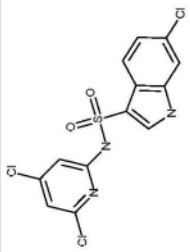
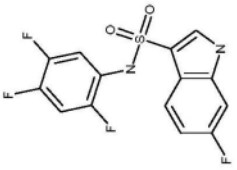
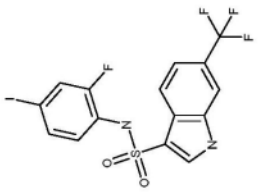
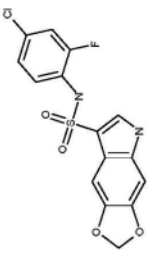
[3181]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-30	267-48-1	367-30-6		N-(2,5-二氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺	12	351	100
I-31	399-51-9	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺	44	335	100
I-32	3420-02-8	367-30-6		N-(2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	7	321	100
I-33	467461-40-1	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	39	393	100
I-34	467461-40-1	14235-81-5		N-(4-乙炔基苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	28.5	373	90

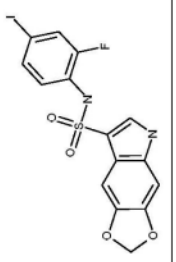
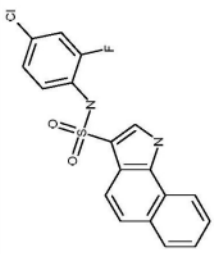
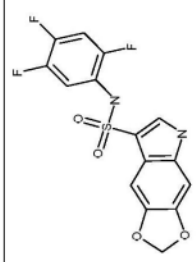
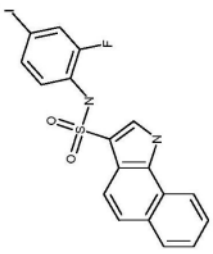
[3182]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-35	248602-16-6	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-溴-5-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺	65.5	407	97
I-36	467461-40-1	1544-85-0		N-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	50	429	100
I-37	399-51-9	367-30-6		N-(2,5-二氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺	34	325	100
I-38	17422-33-2	1003-99-2		N-(2-溴-5-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺	25.5	401	94
I-39	17422-33-2	100-01-6		6-氯-N-(4-硝基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	15	350	100

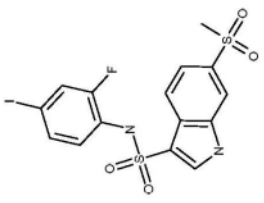
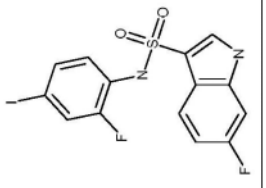
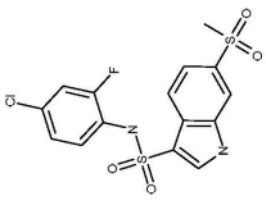
[3183]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-40	17422-33-2	116632-24-7		6-氯-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	1	374	100
I-41	399-51-9	367-34-0		6-氟-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺	38.5	343	100
I-42	13544-43-9	29632-74-4		N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	34.5	483	100
I-43	267-48-1	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺	5.8	367	93

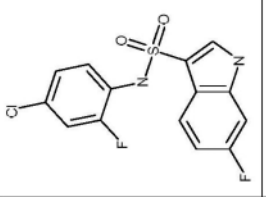
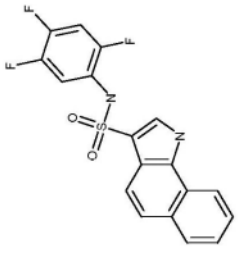
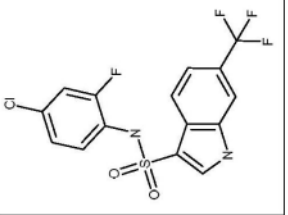
[3184]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-44	267-48-1	29632-74-4		N-(2-氟-4-碘苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺	7	459	97
I-45	233-34-1	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺	3.4	373	100
I-46	267-48-1	367-34-0		N-(2,4,5-三氟苯基-)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰胺	9.5	369	94
I-47	233-34-1	29632-74-4		N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺	3	465	100

[3185]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-48	467461-40-1	29632-74-4		N-(2-氟-4-碘苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	29.4	493	100
I-49	399-51-9	29632-74-4		6-氟-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	47	433	98
I-50	467461-40-1	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	13	401	100

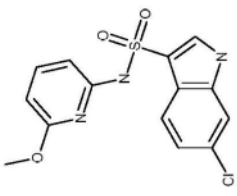
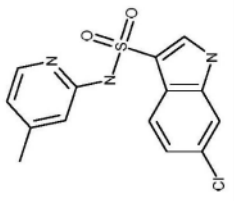
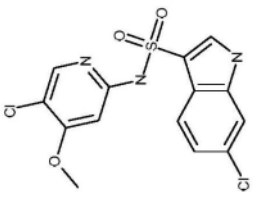
[3186]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-51	399-51-9	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺	50	341	100
I-52	233-34-1	367-34-0		N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺	3.4	375	100
I-53	13544-43-9	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	41.9	391	97

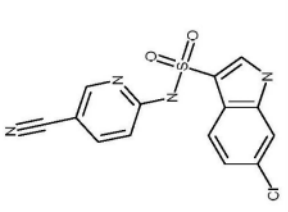
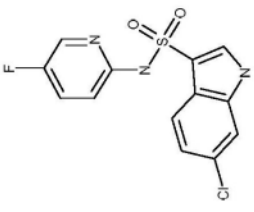
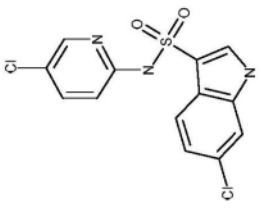
[3187]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-54	13544-43-9	367-34-0		6-(三氟甲基)-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺	38.2	393	90
I-55	17422-33-2	36556-60-2		6-氯-N-(2-氯-3,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	2	375	100
I-56	17422-33-2	452-80-2		6-氯-N-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	41.6	337	97
I-57	17422-33-2	45644-21-1		6-氯-N-(6-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	7.6	340	100

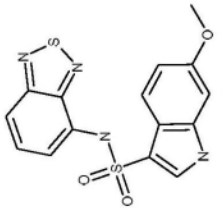
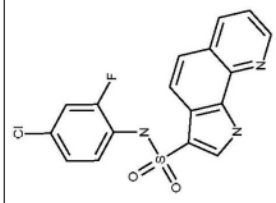
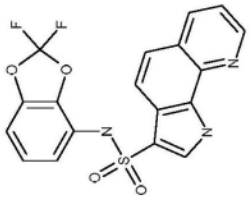
[3188]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-58	17422-33-2	17920-35-3		6-氯-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	20.7	336	100
I-59	17422-33-2	695-34-1		6-氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	3.9	320	100
I-60	17422-33-2	662117-63-7		6-氯-N-(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	0.4	370	100

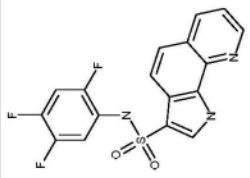
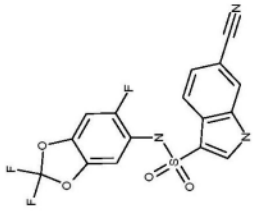
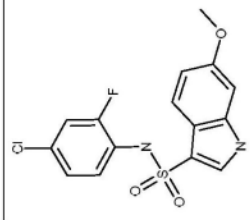
[3189]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁺): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁺): 纯度(%)
I-61	17422-33-2	42182-27-4		6-氯-N-(5-氰基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	0.6	331	98
I-62	17422-33-2	21717-96-4		6-氯-N-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	20.6	324	100
I-63	17422-33-2	1072-98-6		6-氯-N-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	11	340	100

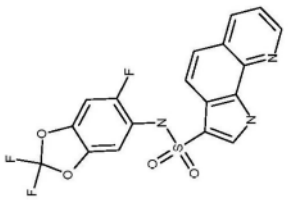
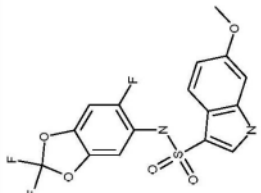
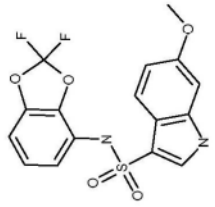
[3190]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-64	3189-13-7	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺	1	359	100
I-65	233-88-5	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺	10	374	88
I-66	233-88-5	106876-54-4		N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺	4.2	402	100

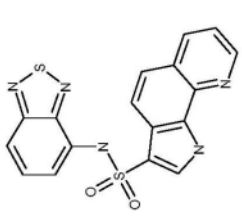
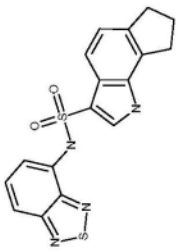
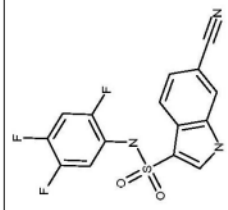
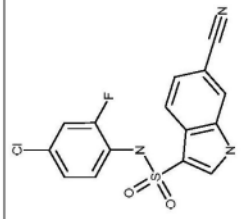
[3191]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁺): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁺): 纯度(%)
I-67	233-88-5	367-34-0		N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺	8.6	376	89
I-68	15861-36-6	120934-03-4		6-氰基-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	22.9	394	100
I-69	3189-13-7	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺	2.3	353	100

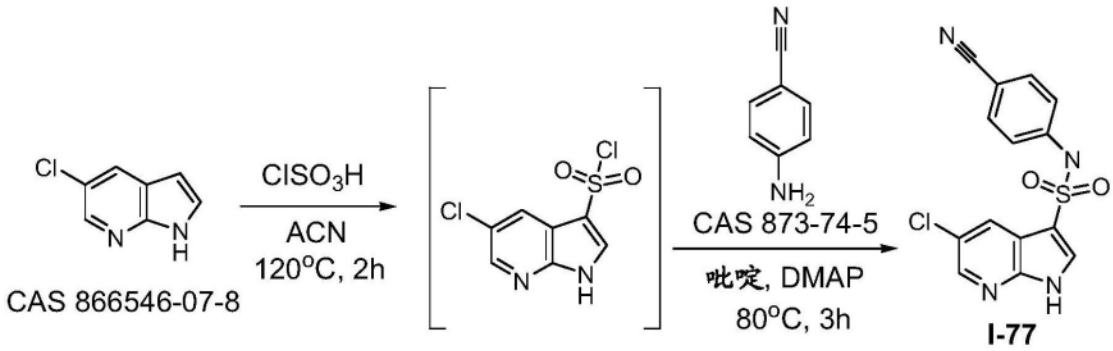
[3192]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-70	233-88-5	120934-03-4		N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺	7.3	420	100
I-71	3189-13-7	120934-03-4		6-甲氧基-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	3	399	100
I-72	3189-13-7	106876-54-4		N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺	2.3	381	100

[3193]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): (M-H)⁻	碱性 LCMS 方法 1 (ES⁻): 纯度(%)
I-73	233-88-5	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺	8.1	380	89
I-74	129848-59-5	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺	2.9	369	82
I-75	15861-36-6	367-34-0		6-氰基-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺	22.5	350	97
I-76	15861-36-6	57946-56-2		N-(4-氯-2-氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺	33.3	348	90

[3194] D.2.方法C.5-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-77的合成

[3195] 

[3196] 在小瓶中,搅拌5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(24mg,0.15mmol)在 乙腈(100μL)中的溶液,并逐滴加入氯磺酸(115μl,1.69mmol),并将 反应混合物加热至120℃2h。冷却至室温后,加入吡啶(1mL)。然 后,加入4-氨基苯甲腈(35mg,0.3mmol)和4-二甲基氨基吡啶(4mg, 0.03mmol)的乙腈(100μL)溶液。将反应混合物在80℃下搅拌3h,然后 在离心蒸发器中蒸发。通过反相色谱法在碱性模式下用MS检测纯化 残余物,得到5mg 5-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺I-77。

[3197] 收率:10%。

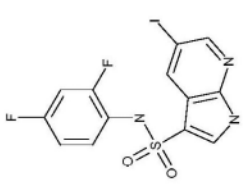
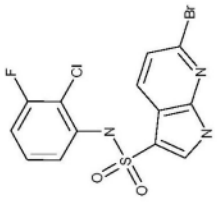
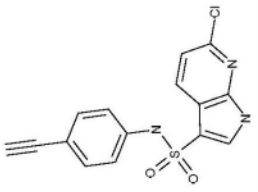
[3198] 碱性LCMS方法1(ES-):331(M-H)⁻,100%纯度。

[3199] 根据方法C合成表5中的下列化合物。

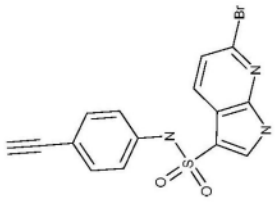
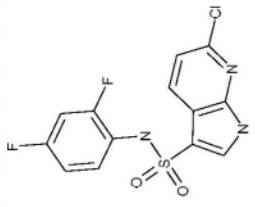
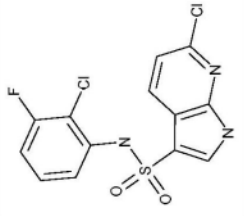
[3200] 表 5:

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-78	143468-13-7	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	6.3	408	93
I-79	898746-50-4	873-74-5		N-(4-氰基苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	5.7	423	100
I-80	143468-13-7	873-74-5		6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	1.9	375	96
I-81	898746-50-4	367-30-6		N-(2,5-二氟苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	6.9	434	88

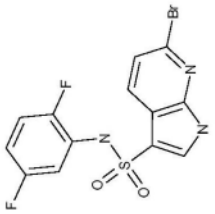
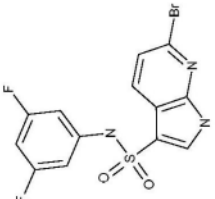
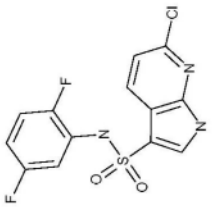
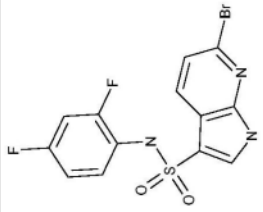
[3201]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-82	898746-50-4	367-25-9		N-(2,4-二氟苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	12	434	100
I-83	143468-13-7	21397-08-0		6-溴-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2	402	100
I-84	55052-27-2	14235-81-5		6-氯-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	3.4	330	85

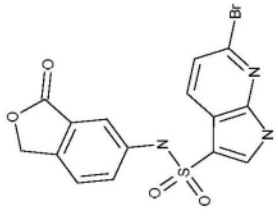
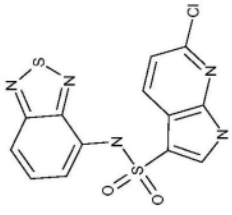
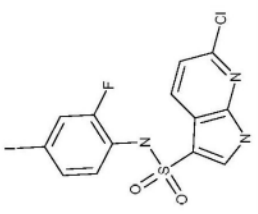
[3202]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-85	143468-13-7	14235-81-5		6-溴-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	6.2	374	97
I-86	55052-27-2	367-25-9		6-氯-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	6.2	342	96
I-87	55052-27-2	21397-08-0		6-氯-N-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2.2	358	100

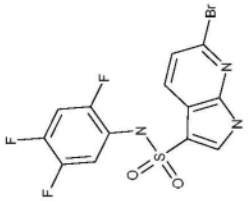
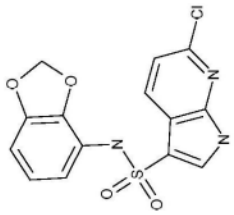
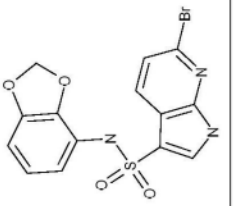
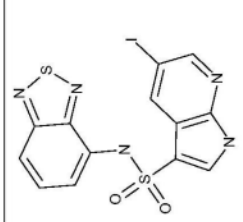
[3203]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-88	143468-13-7	367-30-6		6-溴-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	5.7	386	92
I-89	143468-13-7	372-39-4		6-溴-N-(3,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	8.4	386	100
I-90	55052-27-2	367-30-6		6-氯-N-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2.1	342	100
I-91	143468-13-7	367-25-9		6-溴-N-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	6.5	386	100

[3204]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-92	143468-13-7	57319-65-0		6-溴-N-(3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	3	406	100
I-93	55052-27-2	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	1	364	100
I-94	55052-27-2	29632-74-4		6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	5.5	450	100

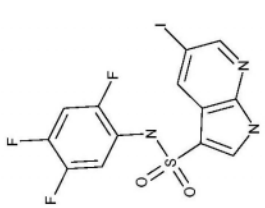
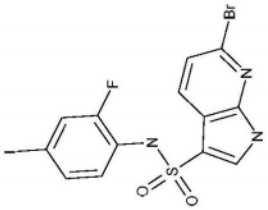
[3205]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-95	143468-13-7	367-34-0		6-溴-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2.1	404	100
I-96	55052-27-2	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	20	350	100
I-97	143468-13-7	1668-84-4		N-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2.2	394	100
I-98	898746-50-4	767-64-6		N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	8.5	456	100

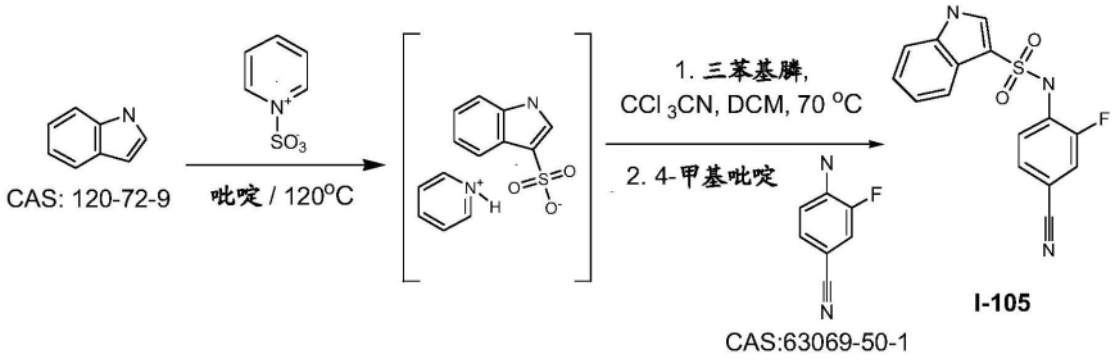
[3206]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-99	898746-50-4	106876-54-4		N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	3.6	478	100
I-100	55052-27-2	106876-54-4		6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	2.1	386	98
I-101	898746-50-4	29632-74-4		N-(2-氟-4-碘苯基)-5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	1.7	542	100
I-102	143468-13-7	106876-54-4		6-溴-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	0.6	430	95

[3207]

N°	吲哚 XI	胺 X	结构	名称	收率 (%)	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): (M-H)-	碱性 LCMS 方法 1 (ES-): 纯度(%)
I-103	898746-50-4	367-34-0		5-碘-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	21	452	94
I-104	143468-13-7	29632-74-4		6-溴-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺	4.7	494	100

[3208] D.3.方法D.N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-105的合成

[3209] 

[3210] 将吲哚(33.5mg,0.29mmol),三氧化硫-吡啶复合物(45.43mg, 0.29mmol)和吡啶(1mL)的溶液在120℃下回流1h,然后将混合物冷却 至室温,接着在真空下蒸发吡啶。将得到的悬浮液用水(10mL)稀释, 然后用乙醚(3×30mL)洗涤。然后将水相在高真空下(或通过冷冻干燥) 干燥,得到固体残余物。向干燥的残余物中加入三苯基膦(230mg, 0.86mmol),三氯乙腈(123mg,0.86mmol)和二氯甲烷(1mL),将得到 的混合物在70℃加热1h,然后加入4-氨基-3-氟苄腈(46.6mg, 0.34mmol)和4-甲基吡啶(239mg,2.57mmol)。将得到的混合物在室温 下搅拌过夜。然后将有机相用DCM稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁 干燥并蒸发至干。产物经柱色谱使用石油醚(沸点60℃):乙酸乙酯(梯 度为4:1至3:2)纯化,得到无色油状物,用丙酮和石油醚结晶,得到 9mg N-(4)-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-105,为白色粉末。

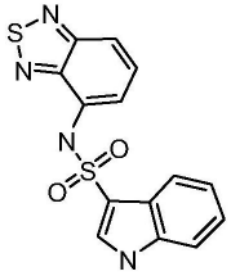
[3211] 收率:10%。

[3212] 中性LCMS方法3(ES^+):316.05$(M+H)^+$,97%纯度。

[3213] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),10.76(s, 1H),8.08(d,J=3.1Hz,1H),7.83(d,J=7.9Hz,1H),7.70 (dd,J=10.7,1.9Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.49-7.42(m,1H),7.16-7.24(m,2H)。

[3214] 根据方法D合成以下化合物:

[3215] 由1H-吲哚CAS 120-72-9和2,1,3-苯并噻二唑-4-胺CAS 767-64-6 合成N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-106

[3216] 

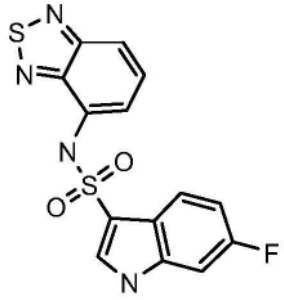
[3217] 收率:15%。

[3218] 中性LCMS方法3(ES^+):331.02$(M+H)^+$,95%纯度。

[3219] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ11.99(d,J=3.3Hz,1H), 10.73(s,1H),8.10(d,J=3.0Hz,1H),7.87(dd,J=8.1,1.2 Hz,1H),7.65(dd,J=8.8,0.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,7.4 Hz,1H),7.48(dd,J=7.5,0.9Hz,1H),7.39-7.40(m,1H), 7.14-7.17(m,1H),7.08-7.11(m,1H)。

[3220] 由6-氟-1H-吲哚CAS 399-51-9和2,1,3-苯并噻二唑-4-胺CAS 767-64-6合成N-

(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-107

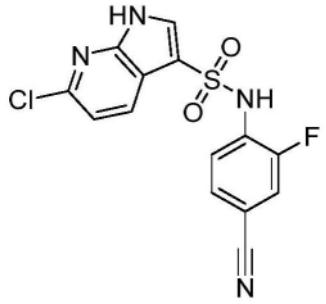
[3221] 

[3222] 收率:13%。

[3223] 中性LCMS方法3(ES+):349.02(M+H)+,95%纯度。

[3224] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.02(s,1H),10.80(s, 1H),8.09(d,J=2.9Hz,1H),7.86(dd,J=8.9,5.3Hz,1H), 7.71-7.62(m,1H),7.58(dd,J=8.8,7.5Hz,1H),7.47(dd,J= 7.4,1.0Hz,1H),7.19(dd,J=9.7,2.4Hz,1H),6.98-7.01(m, 1H)。

[3225] 由6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶CAS 55052-27-2和4-氨基-3-氟-苯 甲腈CAS 63069-50-1合成6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺I-108

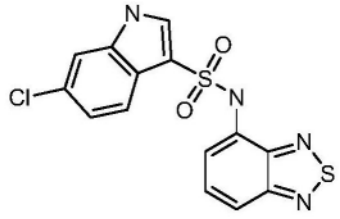
[3226] 

[3227] 收率:5%。

[3228] 中性LCMS方法3(ES+):351(M+H)+,95.0%纯度。

[3229] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.92(d,J=3.4Hz,1H), 10.83(s,1H),8.27(d,J=2.9Hz,1H),8.22(d,J=8.3Hz, 1H),7.81-7.68(m,1H),7.64-7.50(m,2H),7.37(d,J=8.3Hz,1H)。

[3230] 由6-氯-1H-吲哚CAS 17422-33-2和2,1,3-苯并噻二唑-4-胺CAS 767-64-6合成N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-109

[3231] 

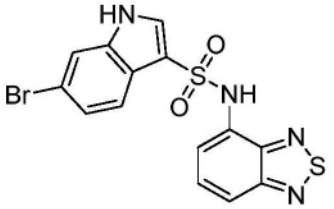
[3232] 收率:31%。

[3233] 中性LCMS方法3(ES+):364.99(M+H)+,99.0%纯度。

[3234] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.08(s,1H),10.80(s, 1H),8.12(d,J=2.4Hz,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.68 (dd,J=8.8,0.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.8,7.4Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.14(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

[3235] 由6-溴-1H-吲哚CAS 52415-29-9和2,1,3-苯并噻二唑-4-胺CAS 767-64-6合成N-

(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺I-110

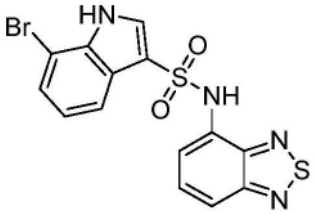
[3236] 

[3237] 收率:27%。

[3238] 中性LCMS方法3(ES+):408.94(M+H)+,94.0%纯度。

[3239] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.07(s,1H),10.80(s, 1H),8.10(d,J=2.6Hz,1H),7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.68 (dd,J=8.8,0.9Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.46(dd,J=7.5,0.9Hz,1H),7.26(dd,J=8.6,1.8Hz,1H)。

[3240] 由7-溴-1H-吲哚CAS 51417-51-7和2,1,3-苯并噻二唑-4-胺CAS 767-64-6合成N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-7-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺I-111

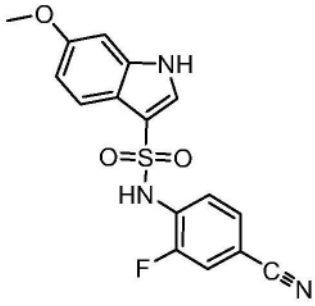
[3241] 

[3242] 收率:25%。

[3243] 中性LCMS方法3(ES+):408.94(M+H)+,96.8%纯度。

[3244] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.30(d,J=3.5Hz,1H), 10.86(s,1H),8.10(d,J=2.8Hz,1H),7.88(dd,J=8.0,0.9 Hz,1H),7.68(dd,J=8.8,0.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.8,7.4 Hz,1H),7.49(dd,J=7.4,0.9Hz,1H),7.41(dd,J=7.7,0.9 Hz,1H),7.06(t,J=7.9Hz,1H)。

[3245] 由6-甲氧基-1H-吲哚CAS 3189-13-7和4-氨基-3-氟-苯甲腈CAS 63069-50-1合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 112

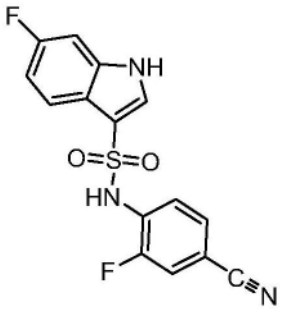
[3246] 

[3247] 收率:18%。

[3248] 中性LCMS方法3(ES+):345.3(M+H)+,97.33%纯度。

[3249] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.96-11.74(m,1H),10.69 (s,1H),7.93(d,J=3.0Hz,1H),7.76-7.63(m,2H),7.60-7.46 (m,2H),6.93(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),6.82(dd,J=8.8,2.3 Hz,1H),3.76(s,3H)。

[3250] 由6-氟-1H-吲哚CAS 399-51-9和4-氨基-3-氟-苯甲腈CAS 63069- 50-1合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-113

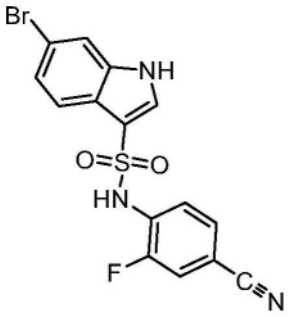
[3251] 

[3252] 收率:21%。

[3253] 中性LCMS方法3(ES+):333.3(M+H)+,98.49%纯度。

[3254] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.96-11.74(m,1H),10.69 (s,1H),7.93(d,J=3.0Hz,1H),7.76-7.63(m,2H),7.60-7.46 (m,2H),6.93(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),6.82(dd,J=8.8,2.3 Hz,1H),3.76(s,3H)。

[3255] 由6-溴-1H-吲哚CAS 52415-29-9和4-氨基-3-氟-苯甲腈CAS 63069-50-1合成6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-114

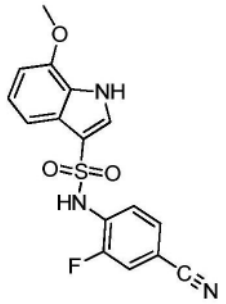
[3256] 

[3257] 收率:25%。

[3258] 中性LCMS方法3(ES+):394.2(M+H)+,99.34%纯度。

[3259] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.23-12.10(m,1H),10.77 (s,1H),8.09(d,J=3.0Hz,1H),7.79-7.70(m,2H),7.66(d,J =1.8Hz,1H),7.55(dd,J=3.5,1.6Hz,2H),7.34(dd,J=8.6, 1.8Hz,1H)。

[3260] 由7-甲氧基-1H-吲哚CAS 3189-22-8和4-氨基-3-氟-苯甲腈CAS 63069-50-1合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 115

[3261] 

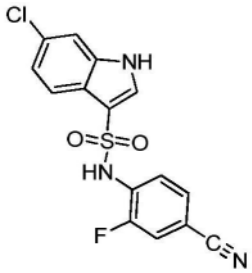
[3262] 收率:17%。

[3263] 中性LCMS方法3(ES+):345.3(M+H)+,100%纯度。

[3264] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.46-12.02(m,1H),10.72 (s,1H),7.91(d,J=3.1Hz,1H),7.70(dd,J=10.8,1.8Hz, 1H),7.61-7.52(m,2H),7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.10(t,J=

7.9Hz,1H),6.79(d,J＝7.8Hz,1H),3.90(s,3H)。

[3265] 由6-氯-1H-吲哚CAS 17422-33-2和4-氨基-3-氟-苯甲腈CAS 63069-50-1合成6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-116

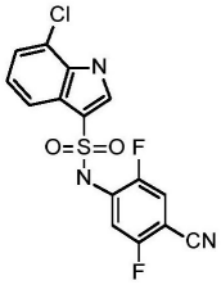
[3266] 

[3267] 收率:28%。

[3268] 中性LCMS方法3(ES+):349.7(M+H)+,100%纯度。

[3269] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.17(d,J＝3.3Hz,1H), 10.77(s,1H),8.10(d,J＝2.9Hz,1H),7.82(d,J＝8.6Hz, 1H),7.75-7.71(m,1H),7.57-7.53(m,2H),7.52(s,1H),7.23 (dd,J＝8.6,1.9Hz,1H)。

[3270] 由7-氯-1H-吲哚CAS 53924-05-3和4-氨基-2,5-二氟-苯甲腈CAS 112279-61-5合成7-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 117

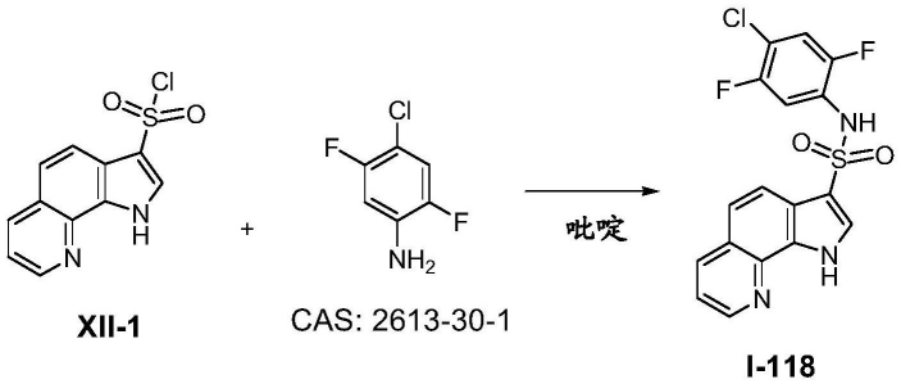
[3271] 

[3272] 收率:42%。

[3273] 中性LCMS方法3(ES+):337.99(M+H)+,98%纯度。

[3274] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.65(s,1H),11.25(s, 1H),8.35(d,J＝3.1Hz,1H),7.89-7.80(m,2H),7.49(dd,J＝ 10.9,6.3Hz,1H),7.36(dd,J＝7.7,0.9Hz,1H),7.23(t,J＝ 7.9Hz,1H)。

[3275] D.4.方法E.N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰 胺I-118的合成

[3276] 

[3277] 向1H-吡咯并[3,2-H]喹啉-3-磺酰氯(140mg,0.52mmol)的吡啶 (1.5mL)溶液中加

入4-氯-2,5-二氟苯胺(90mg,0.55mmol)。将反应混 合物在室温下搅拌4h,然后蒸发至干。将残余物在水/乙腈(8/2)的混合 物中研磨并超声处理。过滤固体悬浮液,用水冲洗,在35℃下真空干 燥,得到105mg N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰 胺I-118,为米色固体。

[3278] 收率:50%。

[3279] 碱性LCMS方法1(ES^+):394$(M+H)^+$,99%纯度。

[3280] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.26(s,1H),10.51(s, 1H),8.93(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.46(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),8.04-7.65(m,3H),7.59(m,1H),7.51(dd,J=9.8,6.8Hz,1H),7.40(dd,J=10.4,7.0Hz,1H)。

[3281] 表6中的下列化合物可以根据类似于方法E的方法合成

[3282] 表 6:

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-119	XII-1	767-63-5	rt，4h	-	41
I-120	XII-2	873-74-5	70℃，8h	10-35%EtOAc/己烷	8
I-121	XII-3	452-80-2	80℃，4h	碱性制备型 LCMS 方法 1	37
I-122	XII-4	80936-82-9	80℃，16h	2%MeOH 的 DCM 溶液	57
I-123	XII-4	106876-54-4	80℃，5h	40%EtOAc/己烷	49
I-124	XII-4	7251-09-4	80℃，4h	0-30%EtOAc/己烷	19
I-125	XII-4	120934-03-4	80℃，4h	20-24%EtOAc/己烷	37
I-126	XII-4	177476-76-5	80℃，3h	15-20%EtOAc/己烷	37
I-127	XII-4	X-1	80℃，16h	1%MeOH 的 DCM 溶液	18
I-128	XII-4	21717-95-3	80℃，16h	30%EtOAc/己烷	58
I-129	XII-4	42409-58-5	70℃，16h	10%MeOH 的 DCM 溶液	22
I-130	XII-4	X-2	60℃，1h	10-30%EtOAc/己烷	59
I-131	XII-4	X-3	85℃，16h	0-10%EtOAc/己烷	12
I-132	XII-4	X-4	80℃，16h	20-30%EtOAc/己烷	16
I-133	XII-5	873-74-5	80℃，16h	0.4%MeOH 的 DCM 溶液	22
I-134	XII-6	873-74-5	80℃，16h	50%EtOAc/己烷	45

[3283]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-135	XII-6	120934-03-4	80℃，16h	60%EtOAc/己烷	34
I-136	XII-6	367-34-0	80℃，16h	20%EtOAc/己烷	82
I-137	XII-6	106876-54-4	80℃，16h	15-25%EtOAc/己烷	21
I-138	XII-4	369-35-7	85℃，4h	50%EtOAc/己烷	38(粗产物)
I-139	XII-24	873-74-5	85℃，16h	20%EtOAc/己烷	5
I-140	XII-4	29632-74-4	70℃，2h	碱性制备型 LCMS 方法 1	23
I-141	XII-4	57946-56-2	80℃，2h	碱性制备型 LCMS 方法 1	29
I-142	XII-4	X-6	80℃，5h	20-40%EtOAc/石油醚 然后中性 RP-HPLC 方法 2	7
I-143	XII-4	247071-37-0	80℃，5h	20-40%EtOAc/石油醚 然后中性 RP-HPLC 方法 2	11
I-144	XII-7	X-5	80℃，3h	20-40%EtOAc/石油醚	14
I-145	XII-8	112279-61-5	80℃，18h	5-25%EtOAc/环己烷	26
I-146	XII-9	112279-61-5	80℃，18h	5-25%EtOAc/环己烷	11
I-147	XII-4	874-37-3	rt，8h	5-25%EtOAc/环己烷	10
I-148	XII-10	112279-61-5	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	32
I-149	XII-10	53312-80-4	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	46

[3284]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-150	XII-10	63069-50-1	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	16
I-151	XII-3	112279-61-5	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	28
I-152	XII-3	63069-50-1	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	58
I-153	XII-11	112279-61-5	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	68
I-154	XII-11	63069-50-1	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	73
I-155	XII-3	767-64-6	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	42
I-156	XII-11	767-64-6	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	75
I-157	XII-3	874-37-3	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	65
I-158	XII-10	874-37-3	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	44
I-159	XII-3	873-74-5	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	22
I-160	XII-3	X-5	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	33
I-161	XII-4	X-10	80℃，2h	5-25%EtOAc/环己烷	28
I-162	XII-4	X-5	70℃，16h	20%EtOAc/石油醚	23
I-163	XII-4	X-9	70℃，16h	33%EtOAc/石油醚	18
I-164	XII-12	112279-61-5	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	52
I-165	XII-13	112279-61-5	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	55
I-166	XII-12	767-64-6	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	65

[3285]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-167	XII-14	112279-61-5	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	44
I-168	XII-12	63069-50-1	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	63
I-169	XII-13	874-37-3	80℃，3h	40%EtOAc/石油醚	62
I-170	XII-15	63069-50-1	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚 然后中性 RP-HPLC 方法 2	43
I-171	XII-13	873-74-5	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚 然后中性 RP-HPLC 方法 2	35
I-172	XII-13	X-5	80℃，3h	40%EtOAc/石油醚	65
I-173	XII-16	367-24-8	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	61
I-174	XII-16	57946-56-2	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	64
I-175	XII-3	1268392-91-1	70℃，16h	40%EtOAc/石油醚	35
I-176	XII-7	112279-61-5	80℃，5h	50%EtOAc/石油醚	29
I-177	XII-17	63069-50-1	rt，5h	中性 RP-HPLC 方法 2	4
I-178	XII-7	873-74-5	rt，16h	中性 RP-HPLC 方法 2	48
I-179	XII-7	874-37-3	rt，16h	中性 RP-HPLC 方法 2	40
I-180	XII-4	3544-25-0	80℃，16h	33%EtOAc/石油醚	8
I-181	XII-4	20925-27-3	80℃，16h	33%EtOAc/石油醚	5

[3286]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-182	XII-4	110301-23-0	80℃，16h	33%EtOAc/石油醚	7
I-183	XII-6	874-37-3	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	19
I-184	XII-18	112279-61-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	6
I-185	XII-4	112279-61-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	60
I-186	XII-18	767-64-6	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	30
I-187	XII-16	112279-61-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	7
I-188	XII-6	112279-61-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	6
I-189	XII-18	63069-50-1	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	3
I-190	XII-18	873-74-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	8
I-191	XII-3	246847-98-3	70℃，16h	33%EtOAc/石油醚	21
I-192	XII-18	874-37-3	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	16
I-193	XII-6	X-5	80℃，2h	25-100%EtOAc/环己烷	16
I-194	XII-4	X-11	rt，4h	30-70%EtOAc/己烷	10
I-195	XII-4	X-12	80℃，16h	40%EtOAc/己烷	11
I-196	XII-25	367-34-0	80℃，3h	10-30%EtOAc/己烷	17
I-197	XII-4	X-13	65℃，3h	25-30%EtOAc/己烷	12
I-198	XII-24	2613-30-1	70℃，16h	10-20%EtOAc/己烷	1

[3287]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-199	XII-4	X-14	80℃，4h	30%EtOAc/己烷	6
I-200	XII-4	X-15	80℃，3h	50%EtOAc/己烷	6
I-242	XII-26	2613-30-1	80℃，16h	40%EtOAc/己烷	11
I-243	XII-4	X-17	70℃，4h	20-40%EtOAc/己烷	33
I-244	XII-25	2613-30-1	80℃，16h	30%EtOAc/己烷	20
I-245	XII-4	X-16	DMAP cat.，80℃，16h	40%EtOAc/己烷	2
I-246	XII-4	X-18	70℃，5h	10-20%EtOAc/己烷	32
I-247	XII-27	2613-30-1	80℃，8h	20%EtOAc/己烷	8
I-248	XII-28	2613-30-1	80℃，16h	10-40%EtOAc/己烷	8
I-249	XII-29	2613-30-1	DMAP cat.，80℃，5h	40%EtOAc/己烷	51
I-251	XII-30	2613-30-1	DMAP cat.，80℃，12h	40%EtOAc/己烷	10
I-252	XII-4	X-19	DMAP cat.，90℃，16h	40%EtOAc/己烷	6
I-253	XII-4	X-20	DMAP cat.，90℃，14h	40%EtOAc/己烷	10

[3288]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-254	XII-4	X-21	DMAP cat., 80℃，18h	40%EtOAc/己烷	4
I-255	XII-4	X-22	DMAP cat., 80℃，14h	40%EtOAc/己烷	14
I-257	XII-4	X-23	80℃，16h	40%EtOAc/己烷	25
I-258	XII-31	63069-50-1	80℃，16h	30-70%EtOAc/己烷	9
I-259	XII-24	112279-60-4	70℃，16h	0-5%EtOAc/己烷	12
I-260	XII-4	X-24	70℃，6h	30-35%EtOAc/己烷	47
I-262	XII-32	2613-30-1	80℃，16h	30%EtOAc/己烷	46
I-263	XII-31	2613-30-1	80℃，16h	10-30%EtOAc/己烷	27
I-264	XII-4	X-25	80℃，16h	30-90%EtOAc/己烷	13
I-265	XII-4	X-26	DMAP cat., 80℃，16h	10%MeOH 的 DCM 溶液	27
I-289	XII-3	1441723-24-5	rt，4h	20%EtOAc/石油醚	46
I-304	XII-3	X-14	120℃，5h	30-50%EtOAc/庚烷 然后碱性制备型 LCMS 方法 1	7
I-305	XII-1	112279-60-4	rt，48h	-	5

[3289]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-306	XII-1	1008112-39-7	rt，48h	碱性制备型 LCMS 方法 1	2
I-309	XII-25	X-21	80℃，12h	碱性制备型 LCMS 方法 1	19
I-311	XII-38	873-74-5	70℃，1h	10-20%EtOAc/己烷	12
I-312	XII-38	2613-30-1	70℃，16h	10-20%EtOAc/己烷	44
I-313	XII-38	X-23	70℃，16h	15-20%EtOAc/己烷	12
I-314	XII-38	X-21	80℃，16h	8-12%EtOAc/己烷	5
I-315	XII-38	X-22	80℃，16h	10-15%EtOAc/己烷	21
I-319	XII-26	X-21	Cat. DMAP，80℃，16h	碱性制备型 LC	3
I-320	XII-6	X-22	Cat. DMAP，80℃，24h	50%EtOAc/己烷	14
I-321	XII-29	X-21	Cat. DMAP，80℃，16h	40%EtOAc/己烷	34
I-322	XII-29	X-22	Cat. DMAP，100℃，24h	碱性制备型 LC	12
I-323	XII-6	X-20	Cat. DMAP，80℃，16h	40%EtOAc/己烷	9

[3290]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-324	XII-28	X-22	Cat. DMAP, 90℃，32h	65%EtOAc/己烷	25
I-325	XII-6	X-19	Cat. DMAP, 100℃，24h	碱性制备型 LC	3
I-326	XII-39	246847-98-3	80℃，2h	50%EtOAc/庚烷	9
I-327	XII-4	X-27	80℃，4h	40-45%EtOAc/己烷	56
I-328	XII-1	X-21	120℃，2h	40-80%EtOAc/庚烷	10
I-329	XII-3	X-21	120℃，4h	-	73
I-334	XII-40	63069-50-1	Cat. DMAP, 85℃，16h	25%EtOAc/己烷	22
I-339	XII-31	X-21	Cat. DMAP, 100℃，24h	碱性制备型 LC	12
I-340	XII-41	X-21	Cat. DMAP, 80℃，16h	40%EtOAc/己烷	31
I-341	XII-29	63069-50-1	100℃，24h	40-80%EtOAc/己烷	72
I-342	XII-24	X-23	70℃，16h	碱性制备型 LC	18
I-343	XII-28	63069-50-1	Cat. DMAP, 80℃，16h	65%EtOAc/己烷	12

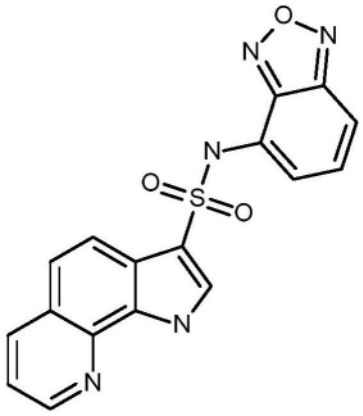
[3291]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-344	XII-4	X-28	Cat. DMAP, 90℃，12h	40%EtOAc/己烷	25
I-345	XII-4	X-29	80℃，16h	40-60%EtOAc/己烷	17
I-346	XII-24	X-21	70℃，16h	15-20%EtOAc/己烷 然后碱性制备型 LC	4
I-347	XII-42	2613-30-1	80℃，16h	25-40%EtOAc/己烷	15
I-348	XII-4	X-30	Cat. DMAP, 100℃，24h	碱性制备型 LC	22
I-349	XII-4	X-31	Cat. DMAP, 100℃，12h	35-48%EtOAc/己烷	6
I-350	XII-4	X-32	Cat. DMAP, 100℃，16h	50-60%EtOAc/己烷	5
I-351	XII-40	X-22	70℃，16h	40-50%EtOAc/己烷	47
I-354	XII-26	X-22	Cat. DMAP, 80℃，16h	40%EtOAc/己烷	46
I-355	XII-26	X-30	Cat. DMAP, 80℃，18h	碱性制备型 LC	8

[3292]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间	纯化条件	收率(%)
I-356	XII-43	X-21	Cat. DMAP, 80℃，16h	30%EtOAc/己烷	10
I-357	XII-44	X-21	Cat. DMAP, 90℃，16h	30%EtOAc/己烷	11
I-358	XII-26	X-29	Cat. DMAP, 80℃，16h	40%EtOAc/己烷	32
I-360	XII-1	X-23	rt，6h	-	72
I-361	XII-1	X-33	rt，20h	-	63
I-362	XII-1	X-34	rt，6h	-	61
I-364	XII-4	X-35	Cat. DMAP, 100℃，16h	35%EtOAc/己烷	16
I-365	XII-4	X-36	Cat. DMAP, 80℃，18h	35%EtOAc/己烷	10
I-366	XII-46	X-29	Cat. DMAP, 80℃，12h	45-55%EtOAc/己烷	15
I-367	XII-47	X-30	90℃，16h	50-60%EtOAc/己烷	7

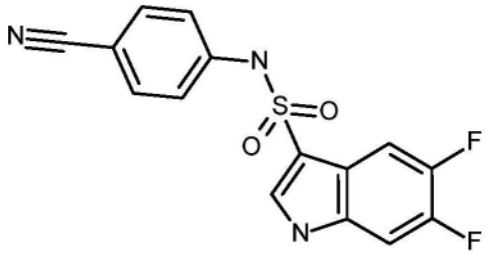
[3293] N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺I-119

[3294] 

[3295] 碱性LCMS方法1(ES+):366(M+H)+,98%纯度。

[3296] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.29(s,1H),11.35(s, 1H),8.90(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.42(dd,J=8.3,1.6Hz, 1H),8.14(s,1H),8.08(d,J=8.7Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.63-7.42(m,3H),7.32(d,J=7.2Hz,1H)。

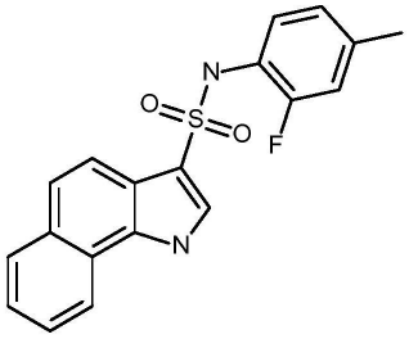
[3297] N-(4-氰基苯基)-5,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-120

[3298] 

[3299] 碱性LCMS方法2(ES+):334(M+H)+,99%纯度。

[3300] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.24(d,J=8.7Hz,2H)7.52 (dd,J=10.7,7.0Hz,1H)7.65(d,J=8.7Hz,2H)7.74(dd,J= 10.9,7.9Hz,1H)8.21(d,J=2.8Hz,1H)10.95(s,1H)12.26(s, 1H)。

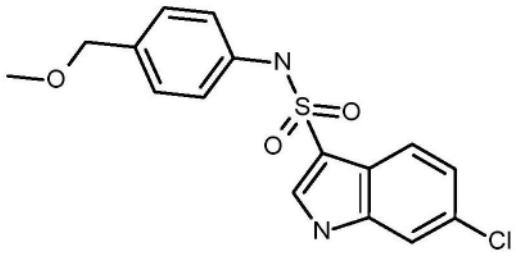
[3301] N-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-121

[3302] 

[3303] 碱性LCMS方法1(ES+):355(M+H)+,98%纯度。

[3304] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.83(s,1H),9.78(s,1H), 8.40(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),7.98(dd,J=8.2,1.2Hz,1H), 7.83-7.90(m,2H),7.68-7.56(m,2H),7.51(ddd,J=8.1,6.9, 1.2Hz,1H),7.15(t,J=8.2Hz,1H),6.94-6.79(m,2H),2.18 (s,3H)

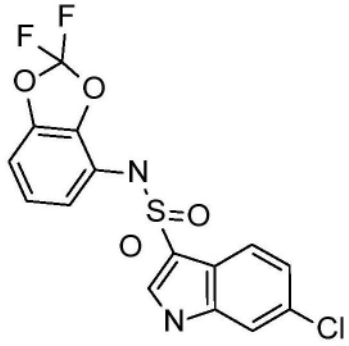
[3305] 6-氯-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-122

[3306] 

[3307] 碱性LCMS方法2(ES⁻):349(M-H)⁻,99%纯度。

[3308] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.19(s,3H)4.22(s,2H)7.01 -7.06(m,2H)7.08-7.13(m,2H)7.20(dd,J=8.56,1.71Hz,1H) 7.48(d,J=1.47Hz,1H)7.80(d,J=8.56Hz,1H)7.98(s,1H) 10.19(brs,1H)12.02(brs,1H)。

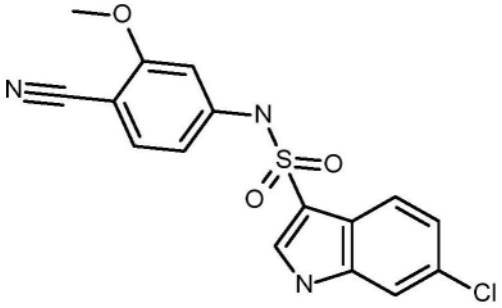
[3309] 6-氯-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-123

[3310] 

[3311] 碱性LCMS方法2(ES⁻):385(M-H)⁻,99%纯度。

[3312] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.95(d,J=7.82Hz,1H)7.06 (t,J=8.31Hz,1H)7.11-7.15(m,1H)7.18(dd,J=8.56,1.71 Hz,1H)7.52(d,J=1.47Hz,1H)7.64(d,J=8.80Hz,1H)7.94 (d,J=2.93Hz,1H)10.34(s,1H)12.11(brs,1H)。

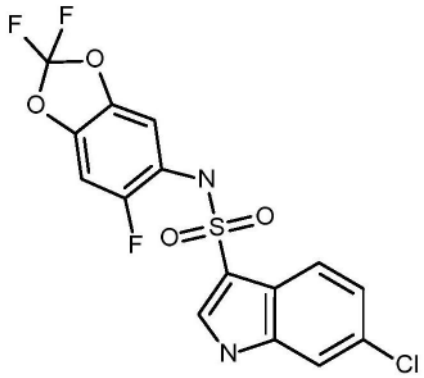
[3313] 6-氯-N-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-124

[3314] 

[3315] 碱性LCMS方法2(ES⁻):360(M-H)⁻,99%纯度。

[3316] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.79(s,3H)6.76(d,J=8.31 Hz,1H)6.87(s,1H)7.26(d,J=8.56Hz,1H)7.44-7.56(m,2H) 7.83(d,J=8.80Hz,1H)8.24(s,1H)10.96(s,1H)12.20(brs, 1H)。

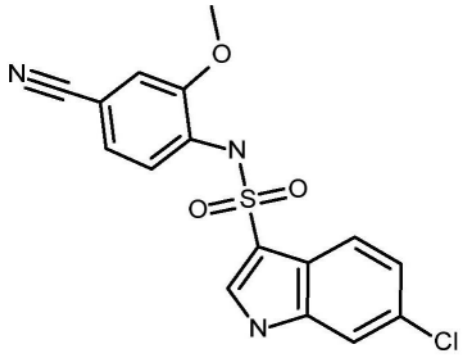
[3317] 6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-125

[3318] 

[3319] 碱性LCMS方法2(ES⁻):403(M-H)⁻,98%纯度。

[3320] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.18(dd,J=8.56,1.71Hz, 1H)7.29(d,J=6.36Hz,1H)7.41(d,J=8.80Hz,1H)7.50(s,1H) 7.68(d,J=8.80Hz,1H)7.89(d,J=2.93Hz,1H)10.06(s,1H) 12.06(brs,1H)。

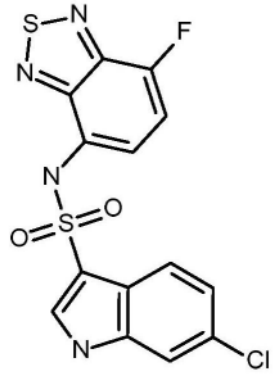
[3321] 6-氯-N-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-126

[3322] 

[3323] 碱性LCMS方法2(ES⁻):360(M-H)⁻,97%纯度。

[3324] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.62(s,3H)7.22(dd,J= 8.80,1.47Hz,1H)7.28-7.33(m,2H)7.46(d,J=8.31Hz,1H) 7.51(s,1H)7.86(d,J=8.31Hz,1H)8.05(d,J=2.45Hz,1H)9.85(s,1H)12.10(brs,1H)。

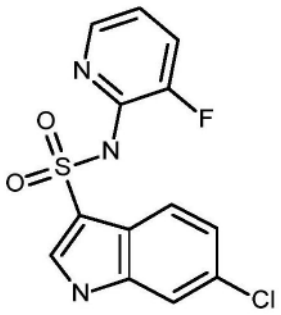
[3325] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-127

[3326] 

[3327] 碱性LCMS方法2(ES⁻):381(M-H)⁻,97%纯度。

[3328] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.13(d,J=8.80Hz,1H)7.38 -7.42(m,2H)7.44(s,1H)7.76(d,J=8.31Hz,1H)8.02(brs,1H) 10.72(s,1H)12.05(brs,1H)。

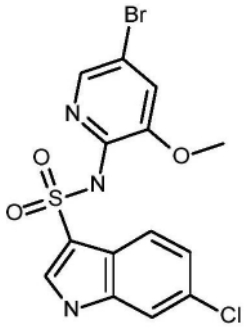
[3329] 6-氯-N-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-128

[3330] 

[3331] 碱性LCMS方法2(ES^+):326(M+H)+,99%纯度。

[3332] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.02-7.08(m,1H)7.22(d,J =8.31Hz,1H)7.52(s,1H)7.61(t,J=9.29Hz,1H)7.87(d,J= 7.83Hz,1H)7.96-8.02(m,1H)8.10(s,1H)10.86(s,1H)12.09 (s,1H)。

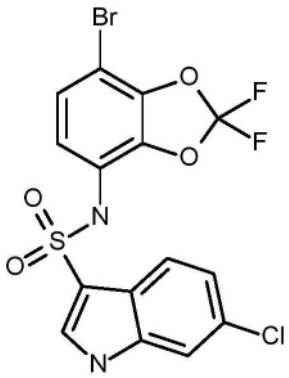
[3333] N-(5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-129

[3334] 

[3335] 碱性LCMS方法2(ES^+):416$(M+H)^+$,99%纯度。

[3336] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.78(s,3H)7.21(dd,J= 8.56,1.71Hz,1H)7.50(s,2H)7.79(d,J=1.96Hz,1H)7.94(d, J=8.31Hz,1H)8.09(d,J=2.45Hz,1H)10.25(s,1H)12.06(brs,1H)。

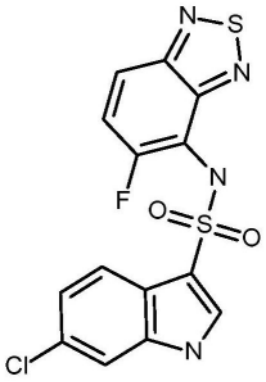
[3337] N-(7-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-130

[3338] 

[3339] 碱性LCMS方法2(ES^-):463$(M-H)^-$,97%纯度。

[3340] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.91(d,J=8.80Hz,1H)7.19 (d,J=8.31Hz,1H)7.30(d,J=9.29Hz,1H)7.48-7.57(m,1H) 7.64-7.72(m,1H)7.94(d,J=2.45Hz,1H)10.44(brs,1H)12.13 (brs,1H)。

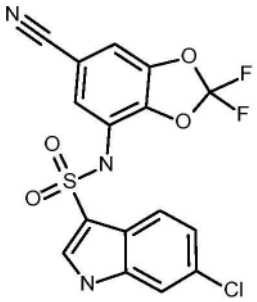
[3341] 6-氯-N-(5-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-131

[3342] 

[3343] 碱性LCMS方法2(ES+):383(M+H)+,99%纯度。

[3344] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.04(dd,J=8.80,1.96Hz, 1H)7.40(d,J=8.80Hz,1H)7.48(d,J=1.47Hz,1H)7.72(t,J= 9.78Hz,1H)7.83(d,J=1.96Hz,1H)8.05(dd,J=9.29,4.40 Hz,1H)10.13(s,1H)11.98(brs,1H)。

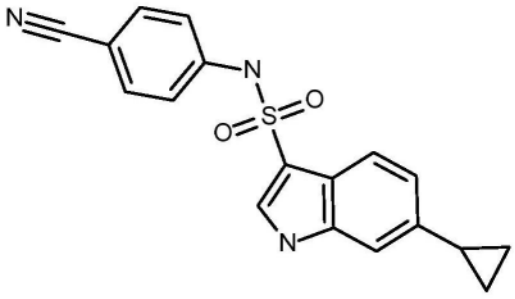
[3345] 6-氯-N-(6-氰基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3- 磺酰胺I-132

[3346] 

[3347] 碱性LCMS方法2(ES-):410.00(M-H)-,92%纯度。

[3348] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.21(dd,J=8.56,1.71Hz, 1H)7.45(s,1H)7.52(d,J=1.47Hz,1H)7.65(d,J=8.80Hz,1H) 7.78(s,1H)8.10(d,J=2.93Hz,1H)10.82(brs,1H)12.20(brs, 1H)。

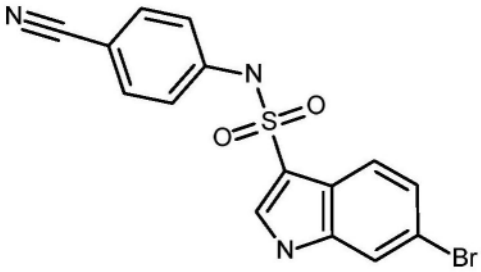
[3349] N-(4-氰基苯基)-6-环丙基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-133

[3350] 

[3351] 碱性LCMS方法2(ES-):336.00(M-H)-,99%纯度。

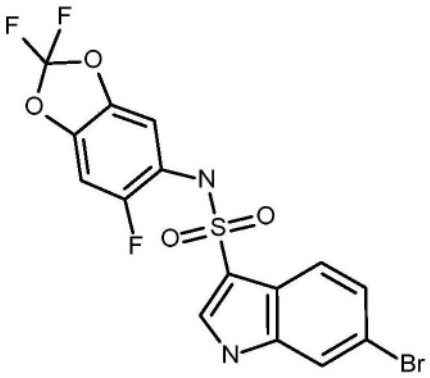
[3352] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ0.58-0.69(m,2H)0.86-0.98 (m,2H)1.91-2.02(m,1H)6.90(d,J=8.31Hz,1H)7.12(s,1H) 7.19(d,J=8.31Hz,2H)7.59(d,J=8.80Hz,2H)7.67(d,J= 8.31Hz,1H)8.03(brs,1H)10.92(brs,1H)11.87(brs,1H)。

[3353] 6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-134

[3354] 

[3355] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.23(d,J＝8.31Hz,2H)7.36 (d,J＝8.80Hz,1H)7.59-7.67(m,3H)7.74-7.79(m,1H)8.17 (s,1H)10.98(brs,1H)12.19(brs,1H)。

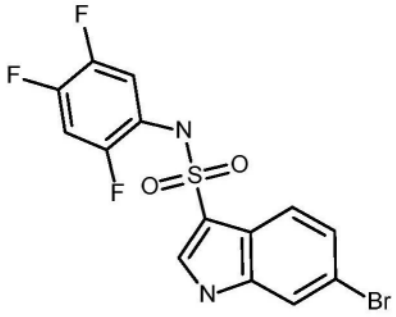
[3356] 6-溴-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-135

[3357] 

[3358] 碱性LCMS方法2(ES$^+$):448.80(M+H)$^+$,86%纯度。

[3359] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.34(d,J＝6.40Hz,1H)7.43 (d,J＝8.80Hz,1H)7.71(d,J＝8.80Hz,1H)7.95(d,J＝8.80 Hz,1H)8.03(s,1H)8.17(brs,1H)10.20(brs,1H)12.51(brs, 1H)。

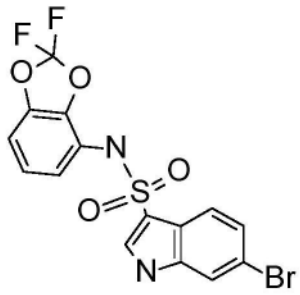
[3360] 6-溴-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-136

[3361] 

[3362] 碱性LCMS方法2(ES$^+$):405.00(M+H)$^+$,94%纯度。

[3363] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.31-7.36(m,2H)7.44-7.51 (m,1H)7.63-7.68(m,2H)7.94(d,J＝2.93Hz,1H)10.21(s,1H) 12.11(brs,1H)。

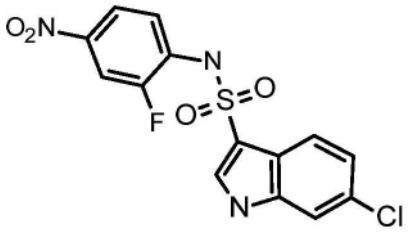
[3364] 6-溴-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-137

[3365] 

[3366] 碱性LCMS方法2(ES+):431.00(M+H)+,93%纯度。

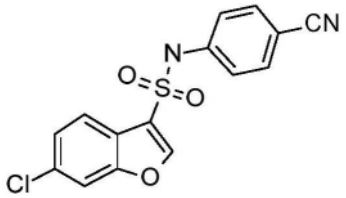
[3367] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ6.94(dd,J=8.31,0.98Hz, 1H)7.06(t,J=8.31Hz,1H)7.11-7.15(m,1H)7.28-7.32(m,1H) 7.60(d,J=8.80Hz,1H)7.66(d,J=1.47Hz,1H)7.93(d,J= 2.93Hz,1H)10.34(s,1H)12.11(brs,1H)。

[3368] 6-氯-N-(2-氟-4-硝基-苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-138

[3369] 

[3370] 碱性LCMS方法2(ES-):368.00(M-H)-,39%纯度。

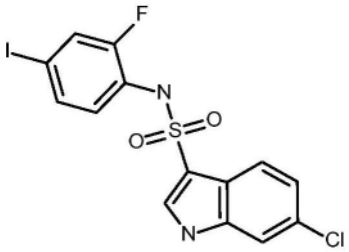
[3371] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺I-139

[3372] 

[3373] 碱性LCMS方法2(ES-):331.00(M-H)-,99%纯度。

[3374] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.27(d,J=8.31Hz,2H)7.48 -7.57(m,1H)7.70(d,J=8.31Hz,2H)7.84(s,1H)7.96(s,1H) 8.93(s,1H)11.44(brs,1H)。

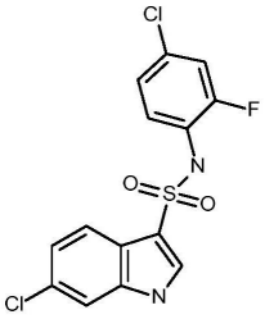
[3375] 6-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-140

[3376] 

[3377] 碱性LCMS方法1(ES+):451(M+H)+,99%纯度。

[3378] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.07(s,1H),10.11(s, 1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.54- 7.47(s,dd,2H),7.44(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),7.21(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.08(t,J=8.4Hz,1H)。

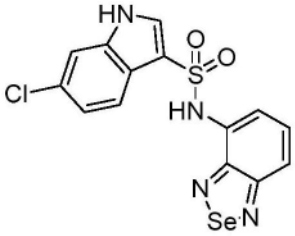
[3379] 6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-141

[3380] 

[3381] 碱性LCMS方法1(ES$^-$):357(M-H)$^-$,98%纯度。

[3382] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(s,1H),10.10(s, 1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.52(d, J=1.8Hz,1H),7.36-7.25(m,2H),7.24-7.12(m,2H)。

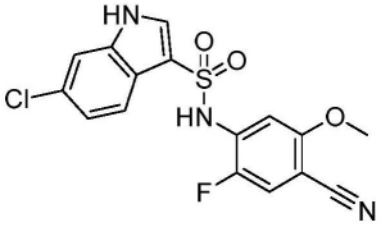
[3383] N-(2,1,3-苯并硒二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-142

[3384] 

[3385] 中性LCMS方法3(ES$^+$):412.93(M+H)$^+$,98%纯度。

[3386] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.07(s,1H),10.29(s, 1H),8.12(s,1H),7.85(d,J=8.6Hz,1H),7.46-7.44(m,1H), 7.44-7.42(m,1H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.27(dd,J=6.5, 1.7Hz,1H),7.13(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

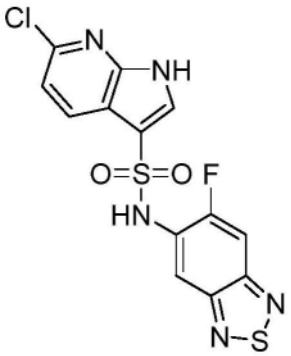
[3387] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-143

[3388] 

[3389] 中性LCMS方法3(ES$^+$):379.02(M+H)$^+$,96%纯度。

[3390] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H),10.83(s, 1H),8.15(d,J=2.3Hz,1H),7.84(d,J=8.6Hz,1H),7.60- 7.46(m,2H),7.23(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.12(d,J=6.5Hz,1H),3.78(s,3H)。

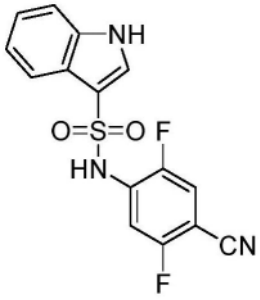
[3391] 6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺I-144

[3392] 

[3393] 中性LCMS方法3(ES+):383.97(M+H)+,99%纯度。

[3394] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.89(s,1H),10.79(s, 1H),8.36(d,J=2.8Hz,1H),8.29(d,J=8.3Hz,1H),7.94- 7.79(m,2H),7.36(d,J=8.3Hz,1H)。

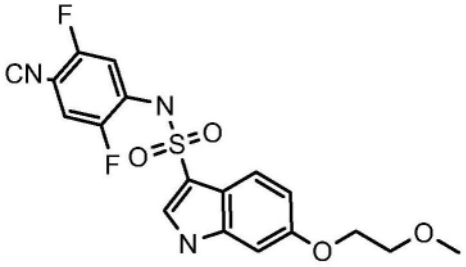
[3395] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-145

[3396] 

[3397] 中性LCMS方法3(ES+):334.03(M+H)+,99%纯度。

[3398] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.17(s,1H),11.16(s, 1H),8.27(d,J=3.1Hz,1H),7.90-7.86(m,1H),7.83(dd,J= 10.3,6.0Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.23-7.24(m,2H)。

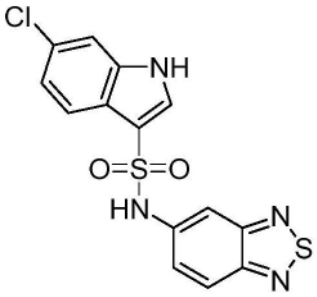
[3399] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(2-甲氧乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 146

[3400] 

[3401] 中性LCMS方法3(ES+):408.07(M+H)+,99%纯度。

[3402] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ11.95(s,1H),11.13(s, 1H),8.12(d,J=3.0Hz,1H),7.84(dd,J=10.2,5.9Hz,1H), 7.73(d,J=8.8Hz,1H),7.43(dd,J=11.0,6.3Hz,1H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.87(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),4.19-3.99 (m,2H,CH2),3.66(dd,J=5.6,3.6Hz,CH2),3.30(s,3H, CH3).

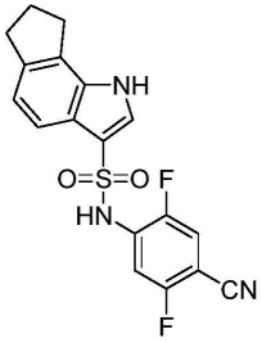
[3403] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-147

[3404] 

[3405] 中性LCMS方法3(ES^+):364.98$(M+H)^+$,99%纯度。

[3406] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.95-10.90 (m,1H),8.25(s,1H),7.92(dd,J=9.5,0.7Hz,1H),7.87(d,J =8.6Hz,1H),7.60(dd,J=2.1,0.7Hz,1H),7.52-7.46(m, 2H),7.24(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

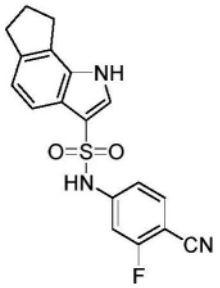
[3407] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺 I-148

[3408] 

[3409] 中性LCMS方法3(ES^+):374.06$(M+H)^+$,98%纯度。

[3410] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.02(s,1H),11.14(s,1H), 8.21(d,J=3.0Hz,1H),7.82(dd,J=10.3,5.9Hz,1H),7.66 (d,J=8.1Hz,1H),7.44(dd,J=11.1,6.3Hz,1H),7.11(d,J= 8.1Hz,1H),3.01(t,J=7.4Hz,2H),2.94(t,J=7.4Hz,2H), 2.10(p,J=7.4Hz,2H)。

[3411] N-(4-氰基-3-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺I- 149

[3412] 

[3413] 中性LCMS方法3(ES^+):356.07$(M+H)^+$,95%纯度。

[3414] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),11.19(s, 1H),8.18(d,J=3.1Hz,1H),7.68(dd,J=8.6,7.6Hz,1H), 7.61(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),7.13-7.07(m,2H),7.04(dd,J= 8.6,2.1Hz,1H),3.01(t,J=7.4Hz,2H),2.93(t,J=7.4Hz, 2H),2.09(p,J=7.4Hz,2H)。

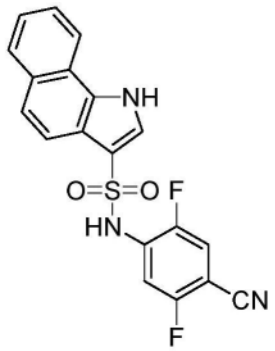
[3415] N-(4-氰基-2-氟苯基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰胺I- 150

[3416] 

[3417] 中性LCMS方法3(ES+):356.07(M+H)+,98%纯度。

[3418] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.05(s,1H),10.72(s, 1H),8.01(d,J=3.1Hz,1H),7.71(dd,J=10.7,1.8Hz,1H), 7.62(dd,J=8.1,0.8Hz,1H),7.58(dd,J=8.6,7.8Hz,1H),7.55-7.52(m,1H),7.08(d,J=8.2Hz,1H),3.01(t,J=7.4Hz,2H),2.94(t,J=7.4Hz,2H),2.10(p,J=7.4Hz,2H)。

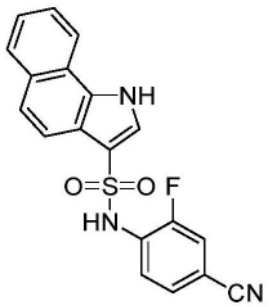
[3419] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-151

[3420] 

[3421] 中性LCMS方法3(ES+):384.05(M+H)+,96%纯度。

[3422] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ13.06(s,1H),11.22(s, 1H),8.41(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),8.36(d,J=3.1Hz,1H), 8.02-7.95(m,2H),7.82(dd,J=10.3,5.9Hz,1H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),7.60-7.62(m,1H),7.55-7.47(m,2H)。

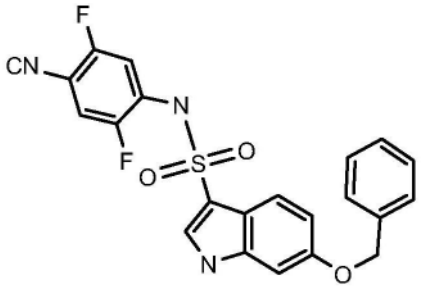
[3423] N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-152

[3424] 

[3425] 中性LCMS方法3(ES+):366.06(M+H)+,99%纯度。

[3426] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.97(s,1H),10.80(s, 1H),8.37-8.39(m,1H),8.16(d,J=3.1Hz,1H),8.00-7.96 (m,1H),7.93(d,J=8.7Hz,1H),7.70(dd,J=10.7,1.8Hz,1H),7.67-7.58(m,3H),7.57-7.46(m,2H)。

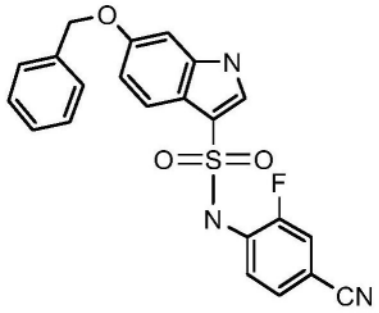
[3427] 6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-153

[3428] 

[3429] 中性LCMS方法3(ES+):440.08(M+H)+,98%纯度。

[3430] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ11.95(s,1H),11.13(s, 1H),8.12(d,J=3.0Hz,1H),7.84(dd,J=10.2,5.9Hz,1H), 7.75(d,J=8.8Hz,1H),7.47-7.41(m,3H),7.39(t,J=7.6Hz, 2H),7.34-7.30(m,1H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),6.95(dd,J= 8.8,2.3Hz,1H),5.12(s,2H)。

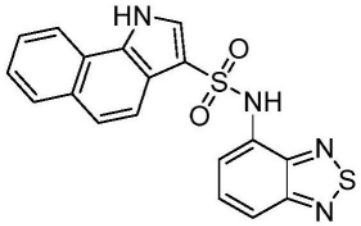
[3431] 6-(苄基氧基)-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-154

[3432] 

[3433] 中性LCMS方法3(ES+):422.08(M+H)+,97%纯度。

[3434] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.86(s,1H),10.70(s, 1H),7.94(d,J=2.9Hz,1H),7.74-7.69(m,2H),7.60-7.52 (m,2H),7.47-7.43(m,2H),7.41-7.37(m,2H),7.35-7.29(m,1H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),6.93(dd,J=8.8,2.3Hz, 1H),5.12(s,2H)。

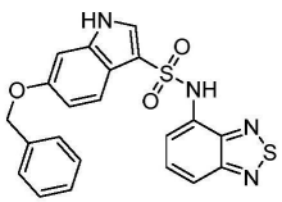
[3435] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-155

[3436] 

[3437] 中性LCMS方法3(ES+):381.04(M+H)+,95.2%纯度。

[3438] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.88(s,1H),10.80(s, 1H),8.36(dq,J=8.3,0.9Hz,1H),8.18(d,J=3.0Hz,1H), 7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.93(dt,J=8.4,0.8Hz,1H),7.66(dd,J=8.7,1.1Hz,1H),7.55(m,3H),7.54(dd,J=7.4,1.1 Hz,1H),7.46-7.48(m,1H)。

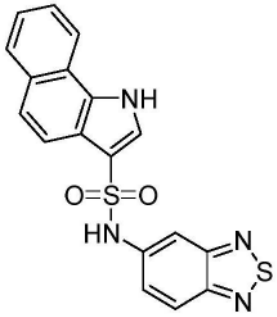
[3439] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-(苄基氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-156

[3440] 

[3441] 中性LCMS方法3(ES+):437.07(M+H)+,99%纯度。

[3442] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ11.78(s,1H),10.70(s, 1H),7.97(d,J=2.9Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.66 (dd,J=8.7,0.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,7.4Hz,1H),7.47(dd,J=7.5,1.0Hz,1H),7.44-7.40(m,2H),7.37(t,J=7.6 Hz,2H),7.33-7.28(m,1H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.85 (dd,J=8.8,2.3Hz,1H),5.08(s,2H)。

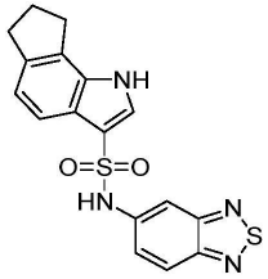
[3443] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-157

[3444] 

[3445] 中性LCMS方法3(ES+):381.04(M+H)+,97%纯度。

[3446] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.95(s,1H),10.96(s, 1H),8.36(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),8.31(d,J=2.8Hz,1H), 7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.97-7.94(m,1H),7.90(dd,J=9.4,0.7Hz,1H),7.69-7.64(m,2H),7.56-7.58(m,1H),7.53(dd,J =9.4,2.2Hz,1H),7.46-7.48(m,1H)。

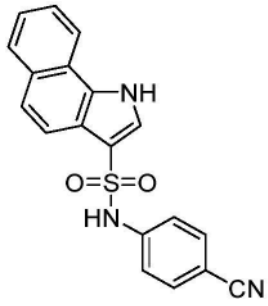
[3447] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺酰 胺I-158

[3448] 

[3449] 中性LCMS方法3(ES+):371.05(M+H)+,100%纯度。

[3450] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.02(s,1H),10.85(s, 1H),8.14(d,J=3.0Hz,1H),7.89(dd,J=9.4,0.7Hz,1H), 7.69-7.65(m,1H),7.59(dd,J=2.2,0.7Hz,1H),7.50(dd,J= 9.4,2.2Hz,1H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),2.97(t,J=7.4Hz, 2H),2.90(t,J=7.4Hz,2H),2.11-2.00(m,2H)。

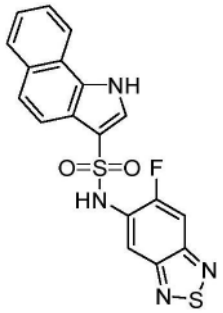
[3451] N-(4-氰基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-159

[3452] 

[3453] 中性LCMS方法3(ES+):348.07(M+H)+,98%纯度。

[3454] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.96(s,1H),10.97(s, 1H),8.39(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),8.22(d,J=2.9Hz,1H), 7.95(dd,J=19.9,8.5Hz,2H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.64-7.57(m,3H),7.50-7.52(m,1H),7.32-7.25(m,2H)。

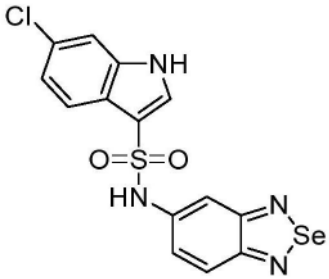
[3455] N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-160

[3456] 

[3457] 中性LCMS方法3(ES+):399.03(M+H)+,97%纯度。

[3458] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.97(s,1H),10.79(s, 1H),8.37-8.39(m,1H),8.27(d,J=3.1Hz,1H),8.00(d,J= 8.8Hz,1H),7.98-7.94(m,1H),7.90(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=10.8Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.57-7.59(m,1H), 7.48-7.51(m,1H)。

[3459] N-(2,1,3-苯并硒二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-161

[3460] 

[3461] 中性LCMS方法3(ES+):412.93(M+H)+,98%纯度。

[3462] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),10.81(s, 1H),8.22(s,1H),7.88(d,J=8.6Hz,1H),7.67(d,J=10.3 Hz,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.25 (dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

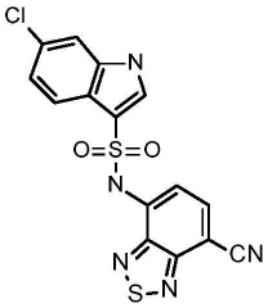
[3463] 6-氯-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-162

[3464] 

[3465] 中性LCMS方法3(ES+):383.09(M+H)+,97%纯度。

[3466] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.16(s,1H),10.76(s,1H), 8.22(s,1H),7.80-7.92(m,3H),7.51(s,1H),7.18-7.28(m, 1H)。

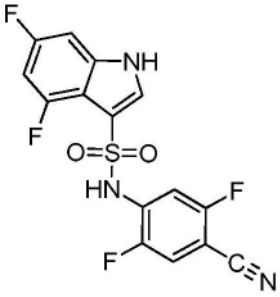
[3467] 6-氯-N-(7-氰基-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-163

[3468] 

[3469] 中性LCMS方法3(ES+):390.3(M+H)+,95%纯度。

[3470] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.52(s,1H),7.74-7.85(m, 1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.24-7.45(m,2H),7.04-7.11 (m,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H)。

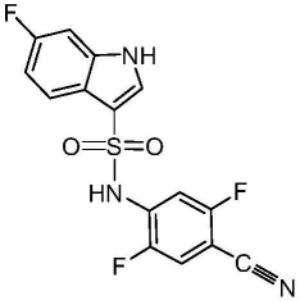
[3471] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-164

[3472] 

[3473] 中性LCMS方法3(ES+):369.2(M+H)+,95%纯度。

[3474] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.47(s,1H),11.04(s, 1H),8.25(d,J=3.0Hz,1H),7.85(dd,J=10.1,5.8Hz,1H), 7.43(dd,J=10.9,6.2Hz,1H),7.16(dd,J=8.7,2.1Hz,1H), 7.05(td,J=10.5,2.2Hz,1H)。

[3475] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-165

[3476] 

[3477] 中性LCMS方法3(ES+):351.3(M+H)+,98%纯度。

[3478] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.28-12.11(m,1H),11.18 (s,1H),8.26(d,J=3.0Hz,1H),7.84(ddd,J=14.4,9.5,5.6 Hz,2H),7.43(dd,J=11.0,6.4Hz,1H),7.27(dd,J=9.5,2.4 Hz,1H),7.10(td,J=9.3,2.4Hz,1H)。

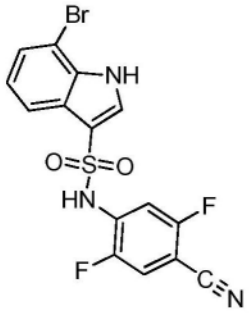
[3479] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-166

[3480] 

[3481] 中性LCMS方法3(ES+):366.3(M+H)+,99%纯度。

[3482] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.26(s,1H),10.16(s,1H),8.07(s,1H),7.70(dd,J=8.9,0.9Hz,1H),7.58(dd,J= 8.8,7.4Hz,1H),7.47(dd,J=7.4,0.9Hz,1H),7.08(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.96(td,J=10.4,2.2Hz,1H)。

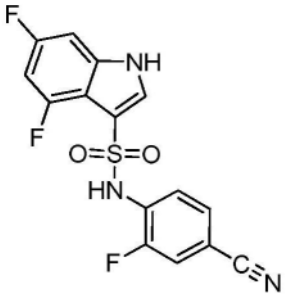
[3483] 7-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-167

[3484] 

[3485] 中性LCMS方法3(ES+):412.2(M+H)+,99%纯度。

[3486] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.75-12.27(m,1H),11.22 (s,1H),8.30(d,J=3.1Hz,1H),8.01-7.72(m,2H),7.55-7.38 (m,2H),7.17(t,J=7.8Hz,1H)。

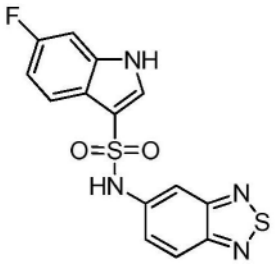
[3487] N-(4-氰基-2-氟苯基)-4,6-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-168

[3488] 

[3489] 中性LCMS方法3(ES+):351.3(M+H)+,98%纯度。

[3490] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.36(s,1H),10.56(s, 1H),8.08(d,J=2.5Hz,1H),7.80-7.68(m,1H),7.59-7.49 (m,2H),7.15(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.03(m,J=10.8,10.1,2.1Hz,1H)。

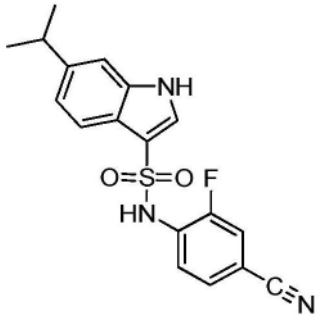
[3491] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-169

[3492] 

[3493] 中性LCMS方法3(ES+):348.3(M+H)+,97%纯度。

[3494] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.08(s,1H),10.91(s, 1H),8.20(dd,J=7.1,2.4Hz,1H),7.91(dd,J=9.4,0.7Hz, 1H),7.86(dd,J=8.8,5.3Hz,1H),7.59(dd,J=2.2,0.7Hz,1H),7.48(dd,J=9.4,2.2Hz,1H),7.22(m,J=9.6,2.4,0.5 Hz,1H),7.08(m,J=9.7,8.8,2.4Hz,1H)。

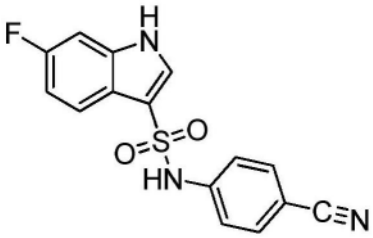
[3495] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(丙-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-170

[3496] 

[3497] 中性LCMS方法3(ES+):357.4(M+H)+,95%纯度。

[3498] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.93(d,J=3.0Hz,1H), 10.74(s,1H),8.02(d,J=3.0Hz,1H),7.84-7.68(m,2H),7.61 -7.44(m,2H),7.27(t,J=0.9Hz,1H),7.10(dd,J=8.3,1.5 Hz,1H),2.96(d,J=6.9Hz,1H),1.21(d,J=6.9Hz,7H)。

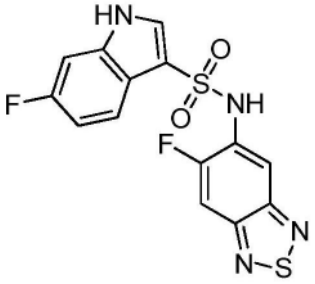
[3499] N-(4-氰基苯基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-171

[3500] 

[3501] 中性LCMS方法3(ES+):315.32(M+H)+,97%纯度。

[3502] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.12(s,1H),10.95(s, 1H),8.39-8.06(m,1H),7.80(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),7.68- 7.56(m,2H),7.34-7.14(m,3H),7.08(m,J=9.6,8.8,2.4Hz, 1H)。

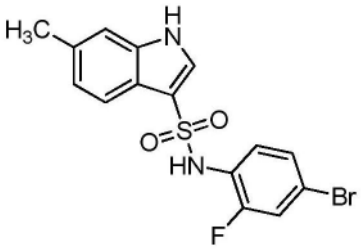
[3503] 6-氟-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-172

[3504] 

[3505] 中性LCMS方法3(ES+):366.3(M+H)+,99%纯度。

[3506] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.11(d,J=3.2Hz,1H), 10.76(s,1H),8.19(d,J=3.0Hz,1H),8.04-7.69(m,3H),7.24 (dd,J=9.5,2.4Hz,1H),7.08(m,J=9.7,8.8,2.4Hz,1H)。

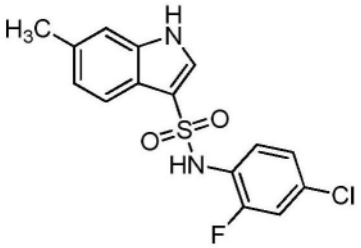
[3507] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-173

[3508] 

[3509] 中性LCMS方法3(ES+):383.2(M+H)+,95%纯度。

[3510] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ11.81(d,J=3.1Hz,1H), 10.01(s,1H),7.77(d,J=3.0Hz,1H),7.63(d,J=8.2Hz, 1H),7.40(dd,J=9.9,2.1Hz,1H),7.32-7.14(m,3H),6.98(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),2.38(s,3H)。

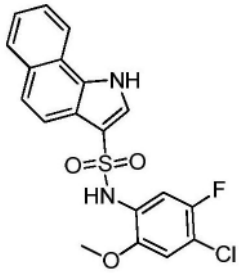
[3511] N-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-174

[3512] 

[3513] 中性LCMS方法3(ES+):338.7(M+H)+,95%纯度。

[3514] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ11.81(d,J=3.0Hz,1H), 9.99(s,1H),7.77(d,J=2.9Hz,1H),7.62(d,J=8.1Hz,1H), 7.34-7.22(m,3H),7.14(m,J=8.7,2.4,1.1Hz,1H),6.98 (dd,J=8.1,1.4Hz,1H),2.38(s,3H)。

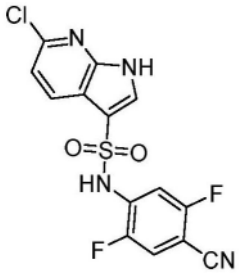
[3515] N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-175

[3516] 

[3517] 中性LCMS方法3(ES+):404.8(M+H)+,95%纯度。

[3518] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.85(d,J=3.3Hz,1H), 9.63(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.03(d,J=2.8Hz,1H), 7.95(dd,J=30.6,8.4Hz,2H),7.70-7.57(m,2H),7.49(m,J= 8.1,6.8,1.2Hz,1H),7.31(d,J=10.6Hz,1H),7.01(d,J=6.9 Hz,1H),3.37(s,3H)。

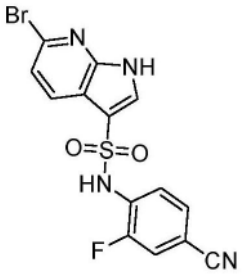
[3519] 6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I- 176

[3520] 

[3521] 中性LCMS方法3(ES+):369.2(M+H)+,98%纯度。

[3522] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.97(br,1H,NH),11.20 (br,1H,NH),8.46(d,J=3.0Hz,1H),8.28(d,J=8.3Hz, 1H),7.86(dd,J=10.3,6.0Hz,1H),7.47(dd,J=10.8,6.4Hz,1H),7.40(d,J=8.2Hz,1H)。

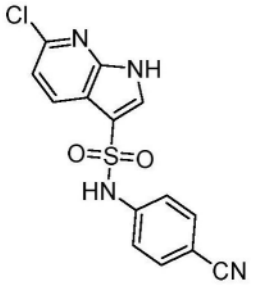
[3523] 6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-177

[3524] 

[3525] 中性LCMS方法3(ES+):395.2(M+H)+,99%纯度。

[3526] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.91(br,1H,NH),10.81 (br,1H,NH),8.24(s,1H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),7.70-7.76 (m,1H),7.52-7.58(m,2H),7.48(d,J=8.3Hz,1H)。

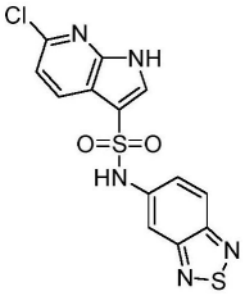
[3527] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-178

[3528] 

[3529] 中性LCMS方法3(ES+):333.1(M+H)+,97%纯度。

[3530] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.90(br,1H,NH),11.00 (br,1H,NH),8.33(s,1H),8.20(d,J=8.3Hz,1H),7.64(d,J =8.8Hz,2H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),7.23(d,J=8.9Hz,2H)。

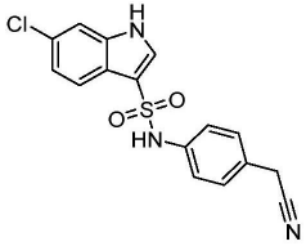
[3531] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I- 179

[3532] 

[3533] 中性LCMS方法3(ES+):366.0(M+H)+,96%纯度。

[3534] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.87(br,1H,NH),10.97 (br,1H,NH),8.41(s,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),7.92(dd, J=9.4,0.7Hz,1H),7.61(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),7.47(dd,J =9.4,2.2Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,1H)。

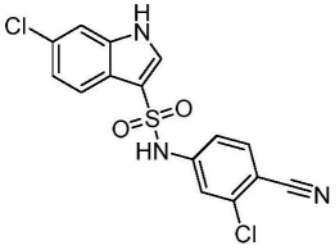
[3535] 6-氯-N-[4-(氰基甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-180

[3536] 

[3537] 中性LCMS方法3(ES+):346.2(M+H)+,98%纯度。

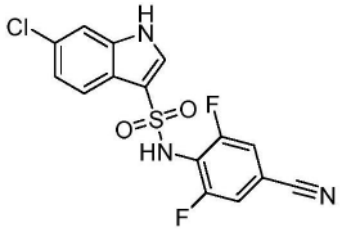
[3538] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.03(br,1H),10.24(br, 1H),7.79(dd,J=8.6,0.5Hz,1H),7.48(dd,J=1.9,0.5Hz, 1H),7.20(dd,J=10.5,8.7Hz,2H),7.15-7.11(m,7H),7.10- 7.06(m,3H),3.84(s,2H)ppm.

[3539] 6-氯-N-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-181

[3540] 

[3541] 中性LCMS方法3(ES+):383.0(M+NH4)+,98%纯度。

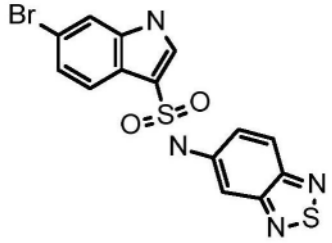
[3542] 6-氯-N-(4-氰基-2,6-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-182

[3543] 

[3544] 中性LCMS方法3(ES+):385.2(M+H)+,92%纯度。

[3545] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.09(br,1H),10.10(br, 1H),7.87(d,J=3.0Hz,1H),7.78-7.72(m,2H),7.60(d,J= 8.5Hz,1H),7.54(dd,J=1.9,0.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.6, 1.9Hz,1H)。

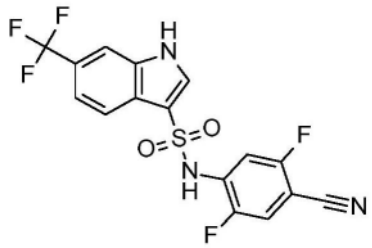
[3546] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-溴-1H-吲哚-3-磺酰胺I-183

[3547] 

[3548] 中性LCMS方法3(ES^+):411.2$(M+H)^+$,97%纯度。

[3549] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.47(d,J=3.2Hz,1H), 10.86(s,1H),8.30(d,J=3.4Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz, 1H),7.82(s,1H),7.75-7.68(m,1H),7.55-7.58(m,2H),7.52 (d,J=8.6Hz,1H)。

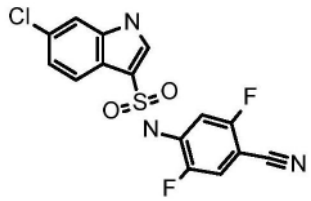
[3550] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-184

[3551] 

[3552] 中性LCMS方法3(ES^+):402.0$(M+H)^+$,99%纯度。

[3553] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.55(d,J=3.2Hz,1H), 11.26(s,1H),8.48(d,J=3.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz, 1H),7.88-7.84(m,1H),7.83(s,1H),7.55(d,J=8.1Hz,1H), 7.46(dd,J=10.9,6.3Hz,1H)。

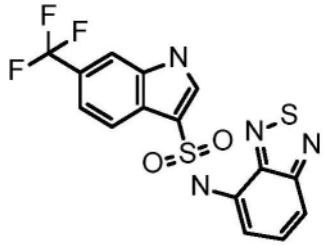
[3554] 6-氯-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-185

[3555] 

[3556] 中性LCMS方法3(ES^+):385.1$(M+NH_4)^+$,98%纯度。

[3557] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.26(d,J=3.0Hz,1H), 11.17(s,1H),8.29(d,J=3.0Hz,1H),7.86(d,J=8.6Hz, 1H),7.84(dd,J=11.1,6.0Hz,1H),7.53(d,J=2.0Hz,1H),7.44(dd,J=11.0,6.4Hz,1H),7.26(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

[3558] N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-186

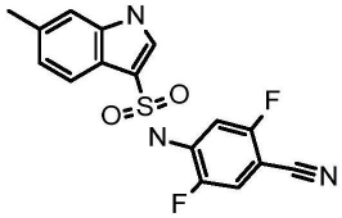
[3559] 

[3560] 中性LCMS方法3(ES^+):399.1$(M+H)^+$,92%纯度。

[3561] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.35(s,1H),10.87(s, 1H),8.31(d,J=2.7Hz,1H),

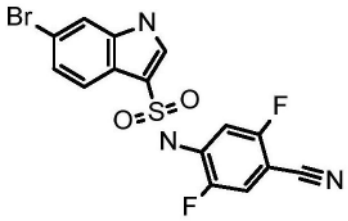
8.06(d,J＝8.5Hz,1H),7.76 (dd,J＝1.5,0.8Hz,1H),7.69(dd,J＝8.8,0.9Hz,1H),7.58(dd,J＝8.8,7.4Hz,1H),7.49(dd,J＝7.4,0.9Hz,1H),7.43 (dd,J＝8.5,1.6Hz,1H)。

[3562] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-187

[3563] 

[3564] 中性LCMS方法3(ES+):365.1(M+NH4)+,96％纯度。

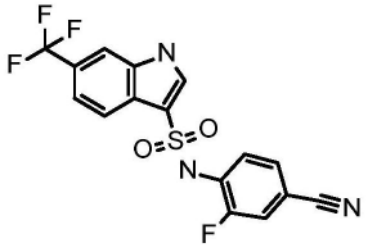
[3565] 6-溴-N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-188

[3566] 

[3567] 中性LCMS方法3(ES+):429.2(M+NH4)+,98％纯度。

[3568] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.26(s,1H),11.19(s, 1H),8.28(d,J＝3.0Hz,1H),7.84(dd,J＝10.3,5.9Hz,1H), 7.81(d,J＝8.6Hz,1H),7.67(s,1H),7.43(dd,J＝10.9,6.3Hz,1H),7.37(d,J＝8.5Hz,1H)。

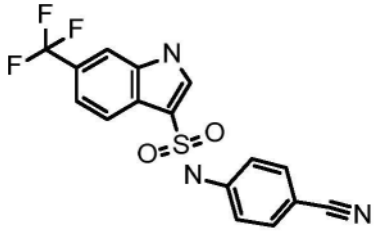
[3569] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-189

[3570] 

[3571] 中性LCMS方法3(ES+):401.3(M+NH4)+,95％纯度。

[3572] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.46(d,J＝3.4Hz,1H), 10.86(s,1H),8.30(d,J＝3.0Hz,1H),8.03(d,J＝8.5Hz, 1H),7.82(s,1H),7.76-7.69(m,1H),7.55-7.58(m,2H),7.52 (dd,J＝8.6,1.6Hz,1H)。

[3573] N-(4-氰基苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-190

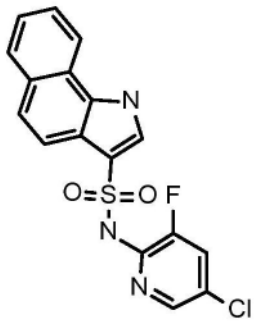
[3574] 

[3575] 中性LCMS方法3(ES+):383.3(M+NH4)+,98％纯度。

[3576] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.46(s,1H),11.04(s, 1H),8.37(s,1H),8.02(d,J＝8.5Hz,1H),7.81(s,1H),7.62 (d,J＝8.7Hz,2H),7.53(d,J＝8.7Hz,1H),7.24(d,J＝8.8

Hz,2H)。

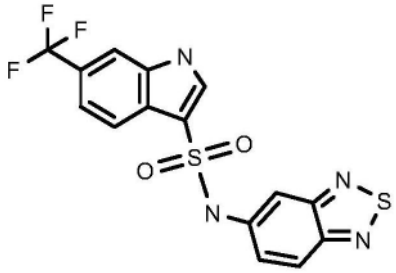
[3577] N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-191

[3578] 

[3579] 中性LCMS方法3(ES+):375.8(M+H)+,96%纯度。

[3580] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.91(d,J=3.3Hz,1H), 11.06(s,1H),8.40(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),8.09(dd,J= 31.3,2.6Hz,2H),8.01-7.86(m,3H),7.72-7.54(m,2H),7.49(m,J=8.1,6.9,1.2Hz,1H)。

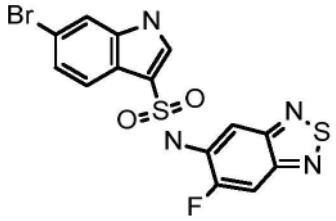
[3581] N-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-192

[3582] 

[3583] 中性LCMS方法3(ES+):399(M+H)+,99%纯度。

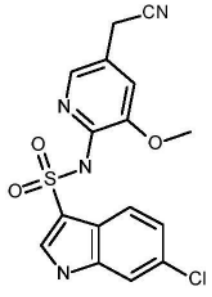
[3584] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.43(s,1H),11.02(s, 1H),8.45(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,1H),7.91(d,J=9.4Hz, 1H),7.78(s,1H),7.61(d,J=2.5Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.48(dd,J=9.4,2.2Hz,1H)。

[3585] 6-溴-N-(6-氟-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-193

[3586] 

[3587] 中性LCMS方法3(ES+):429.1(M+H)+,99%纯度。

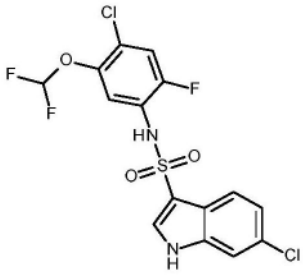
[3588] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-194

[3589] 

[3590] 碱性LC-MS方法2(ES^+):377$(M+H)^+$,100%纯度。

[3591] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ3.76(s,3H)3.90(s,2H)7.20 -7.28(m,2H)7.50(d,J=1.47Hz,1H)7.66(s,1H)7.95(d,J= 8.31Hz,1H)8.10(s,1H)10.11(brs,1H)12.03(brs,1H)。

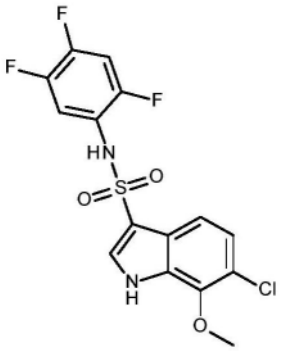
[3592] 6-氯-N-[4-氯-5-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-195

[3593] 

[3594] 碱性LC-MS方法2(ES^-):423$(M-H)^-$,99%纯度。

[3595] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.12(t,J=72Hz,1H)7.21 (dd,J=8.8,2.0Hz,1H)7.28-7.33(m,1H)7.50-7.55(m,2H) 7.75(d,J=8.8Hz,1H)7.94(d,J=2.45Hz,1H)10.41(brs,1H) 12.12(brs,1H)。

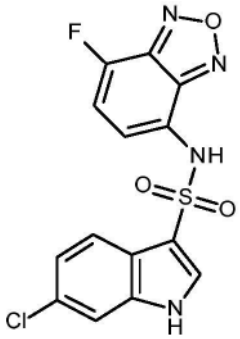
[3596] 6-氯-7-甲氧基-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-196

[3597] 

[3598] 碱性LC-MS方法2(ES^-):389$(M-H)^-$,97%纯度。

[3599] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.89(s,3H)7.20(d,J=8.00 Hz,1H)7.29-7.36(m,1H)7.42-7.49(m,2H)7.92(d,J=2.40 Hz,1H)10.22(s,1H)12.47(s,1H)。

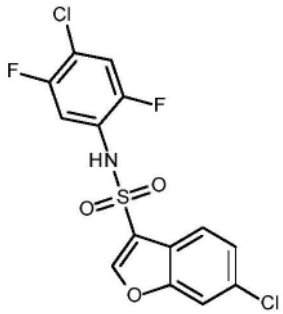
[3600] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-197

[3601] 

[3602] 碱性LC-MS方法2(ES^-):365$(M-H)^-$,98%纯度。

[3603] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.13-7.17(m,1H)7.21(d, J=8.8Hz,1H)7.30-7.34(m,1H)7.50(s,1H)7.83(d,J=9.2 Hz,1H)8.2(d,J=2.8Hz,1H)11.15(brs,1H)12.16(brs,1H)。

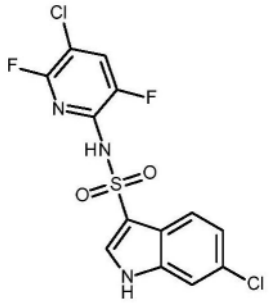
[3604] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺I-198

[3605] 

[3606] 碱性LC-MS方法2(ES^-):376$(M-H)^-$,99%纯度。

[3607] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.38-7.44(m,1H)7.51(d,J =8.40Hz,1H)7.60(t,J=8.40Hz,1H)7.78(d,J=8.00Hz,1H) 7.97(s,1H)8.74(s,1H)10.99(s,1H)。

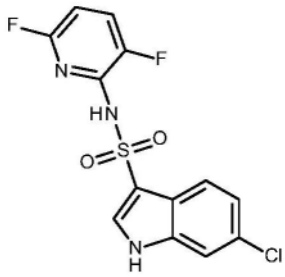
[3608] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-199

[3609] 

[3610] 碱性LC-MS方法2(ES^+):378$(M+H)^+$,96%纯度。

[3611] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.26(dd,J=8.80,1.47Hz, 1H)7.55(d,J=1.47Hz,1H)7.88(d,J=8.31Hz,1H)8.15(d,J =2.93Hz,1H)8.21(t,J=7.83Hz,1H)11.49(brs,1H)12.22 (brs,1H)。

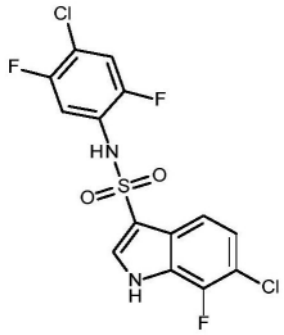
[3612] 6-氯-N-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-200

[3613] 

[3614] 碱性LC-MS方法2(ES^-):344$(M-H)^-$,93%纯度。

[3615] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.75(d,J=8.31Hz,1H)7.24 (dd,J=8.5,1.71Hz,1H)7.54(d,J=1.5Hz,1H)7.75-7.83 (m,1H)7.88(d,J=8.3Hz,1H)8.13(d,J=2.9Hz,1H)11.25 (brs,1H)12.18(brs,1H)。

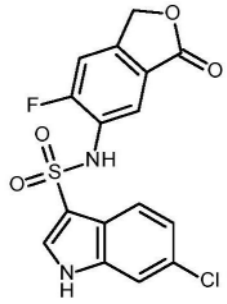
[3616] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-242

[3617] 

[3618] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):393(M-H)⁻,97%纯度。

[3619] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.26-7.39(m,2H)7.51-7.62 (m,2H)8.13(s,J=2.45Hz,1H)10.55(s,1H)12.90(brs,1H)。

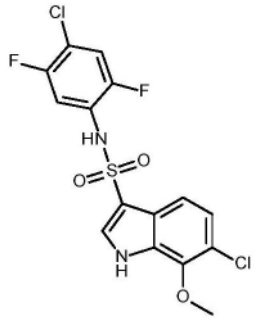
[3620] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-243

[3621] 

[3622] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):381(M+H)⁺,99%纯度。

[3623] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.28(s,2H)7.23(dd,J= 8.56,1.71Hz,1H)7.46(d,J=9.29Hz,1H)7.52(d,J=1.96Hz, 1H)7.67(d,J=6.85Hz,1H)7.77(d,J=8.80Hz,1H)7.97(d,J =2.93Hz,1H)10.44(s,1H)12.11(brs,1H)。

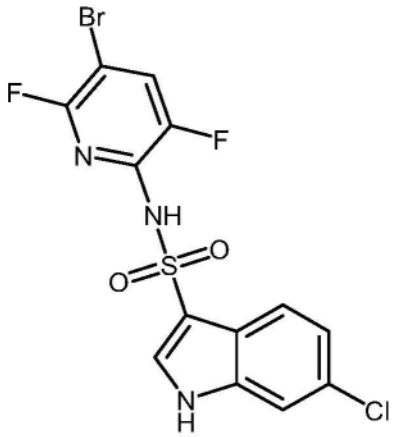
[3624] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-244

[3625] 

[3626] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):405(M-H)⁻,98%纯度。

[3627] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.90(s,3H)7.24(d,J=8.31 Hz,1H)7.34-7.40(m,1H)7.52-7.59(m,2H)8.06(d,J=2.93 Hz,1H)10.52(s,1H)12.54(brs,1H)。

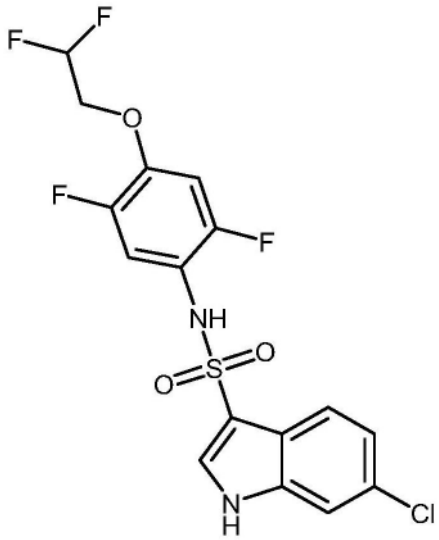
[3628] N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-245

[3629] 

[3630] 碱性LC-MS方法2(ES^+):422$(M+H)^+$,97%纯度。

[3631] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.24(d,J=7.82Hz,1H)7.54 (s,1H)7.87(d,J=8.31Hz,1H)8.13(s,1H)8.21-8.28(m,1H) 11.48(brs,1H)12.18(brs,1H)。

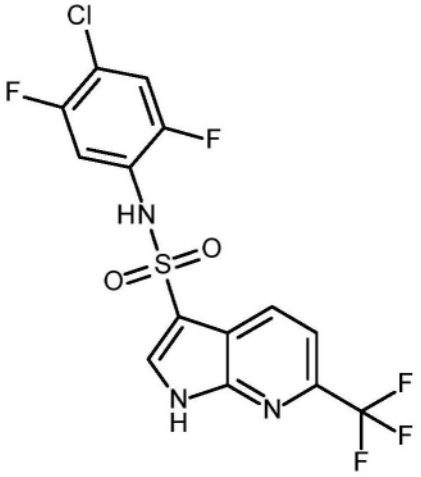
[3632] 6-氯-N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 246

[3633] 

[3634] 碱性LC-MS方法2(ES^-):421$(M-H)^-$,95%纯度。

[3635] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.26-4.36(m,2H)6.35(t,J =54Hz,1H)7.02-7.18(m,2H)7.20(dd,J=8.56,1.71Hz,1H) 7.51(d,J=1.47Hz,1H)7.69(d,J=8.31Hz,1H)7.86(d,J= 2.45Hz,1H)9.94(s,1H)12.04(brs,1H)。

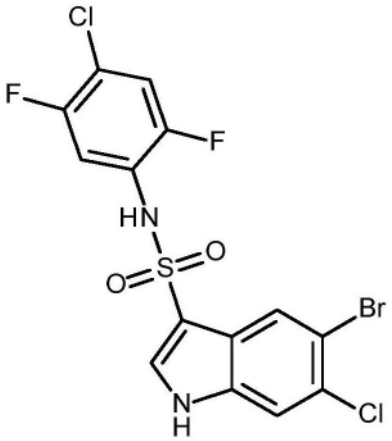
[3636] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺I-247

[3637] 

[3638] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):410(M-H)⁻,99%纯度。

[3639] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.34-7.39(m,1H)7.48-7.54 (m,1H)7.79(d,J=8.31Hz,1H)8.41(d,J=8.31Hz,1H)8.46 (s,1H)10.60(s,1H)13.18(brs,1H)。

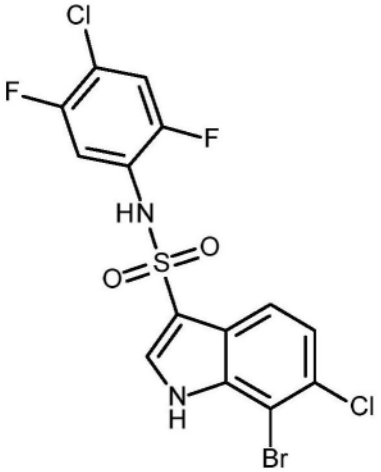
[3640] 5-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-248

[3641] 

[3642] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):455(M-H)⁻,95%纯度。

[3643] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.32-7.36(m,1H)7.50-7.56 (m,1H)7.73(s,1H)8.07-8.13(m,2H)10.50(s,1H)12.29(brs, 1H)。

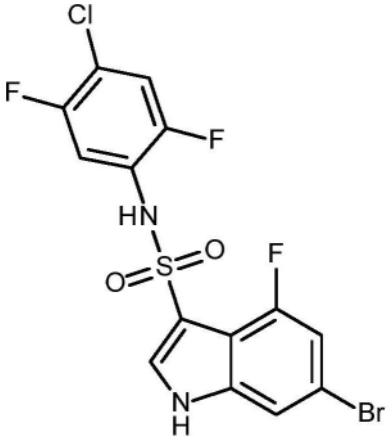
[3644] 7-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-249

[3645] 

[3646] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):455(M-H)⁻,98%纯度。

[3647] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.38(dd,J＝10.03,7.09Hz, 1H)7.43(d,J＝8.31Hz,1H)7.53-7.59(m,1H)7.79(d,J＝8.31 Hz,1H)8.07(d,J＝2.93Hz,1H)10.57(s,1H)12.53(brs,1H)。

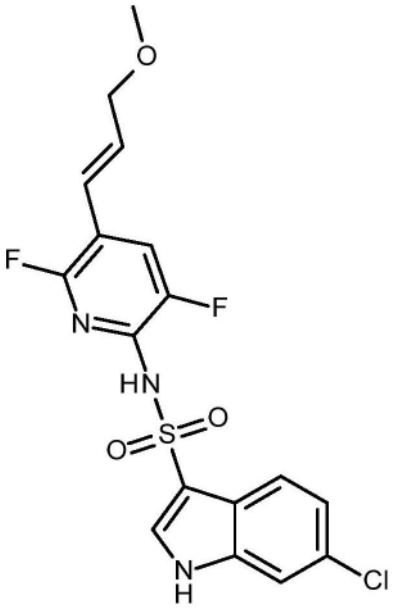
[3648] 6-溴-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-251

[3649] 

[3650] 碱性LC-MS方法2(ES$^+$):439(M+H)$^+$,98％纯度。

[3651] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.26(d,J＝10.29Hz,1H) 7.32-7.39(m,1H)7.52(d,J＝1.25Hz,1H)7.56(m,1H)8.06(s, 1H)10.27(s,1H)12.39(brs,1H)。

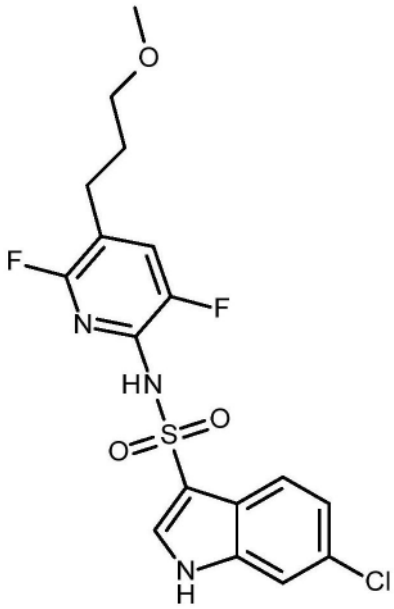
[3652] 6-氯-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲 哚-3-磺酰胺I-252

[3653] 

[3654] 碱性LC-MS方法2(ES$^+$):414(M+H)$^+$,99％纯度。

[3655] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.26(s,3H)4.01(brs,2H) 6.43(brs,2H)7.20-7.29(m,1H)7.54(s,1H)7.88(d,J＝8.80 Hz,1H)8.08(t,J＝8.80Hz,1H)8.13(brs,1H)11.28(brs,1H) 12.18(brs,1H)。

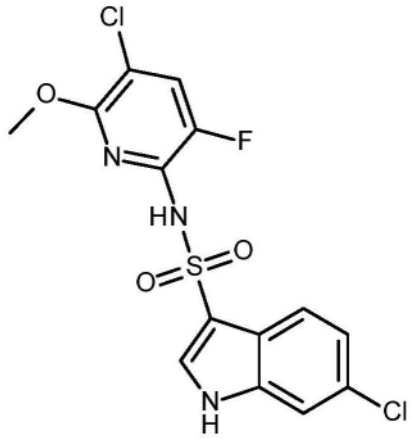
[3656] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-253

[3657] 

[3658] 碱性LC-MS方法2(ES+):416(M+H)+,98%纯度。

[3659] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ1.65-1.75(m,2H)3.18(s,3H)3.26(t,J=6.11Hz,2H)7.20-7.27(m,1H)7.54(d,J=1.96 Hz,1H)7.73(dd,J=9.29,7.83Hz,1H)7.84(d,J=8.80Hz,1H) 8.09(d,J=2.93Hz,1H)11.00(s,1H)12.15(brs,1H)(2H合并在 溶剂峰值中)。

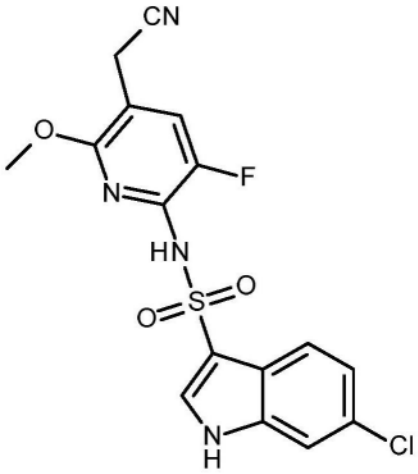
[3660] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-254

[3661] 

[3662] 碱性LC-MS方法2(ES+):390(M+H)+,95%纯度。

[3663] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.63(s,3H)7.23(dd,J= 8.56,1.71Hz,1H)7.54(d,J=1.96Hz,1H)7.84(d,J=8.80Hz, 1H)7.94(d,J=8.80Hz,1H)8.16(d,J=2.93Hz,1H)11.11(s, 1H)12.11(brs,1H)。

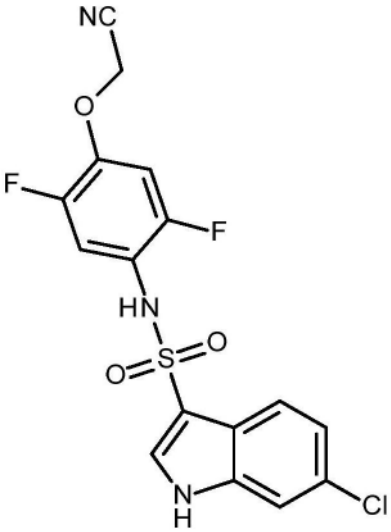
[3664] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-255

[3665] 

[3666] 碱性LC-MS方法2(ES+):395(M+H)+,98%纯度。

[3667] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.62(s,3H)3.70(s,2H)7.22 (dd,J=8.80,1.96Hz,1H)7.54(d,J=1.96Hz,1H)7.62(d,J= 9.78Hz,1H)7.85(d,J=8.31Hz,1H)8.15(d,J=2.93Hz,1H) 11.02(s,1H)12.08(brs,1H)。

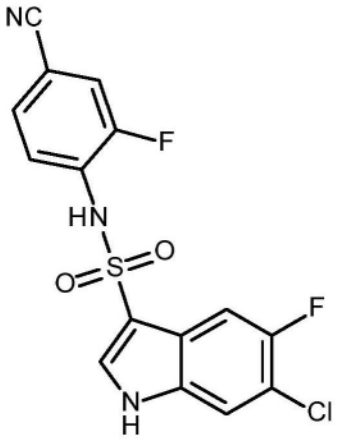
[3668] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-257

[3669] 

[3670] 碱性LC-MS方法2(ES-):396(M-H)-,98%纯度。

[3671] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ5.18(s,2H)7.14-7.27(m, 3H)7.52(d,J=1.96Hz,1H)7.67(d,J=8.80Hz,1H)7.91(d,J= 2.45Hz,1H)10.05(s,1H)12.07(brs,1H)。

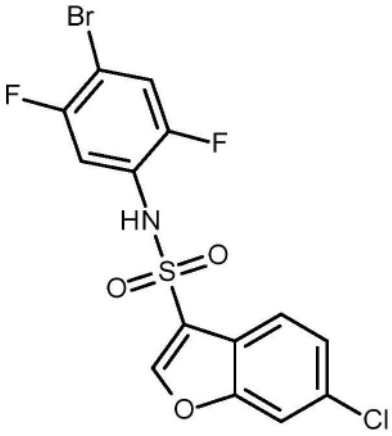
[3672] 6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-258

[3673] 

[3674] 碱性LC-MS方法2(ES$^-$):366(M-H)$^-$,97%纯度。

[3675] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57(d,J=3.91Hz,2H)7.69 (d,J=6.36Hz,1H)7.74-7.81(m,2H)8.20(d,J=2.93Hz,1H) 10.81(s,1H)12.31(brs,1H)。

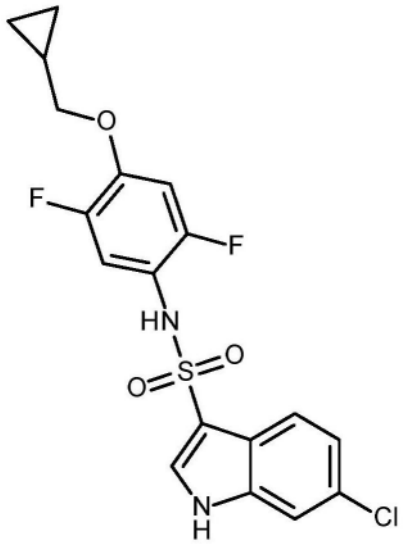
[3676] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1-苯并呋喃-3-磺酰胺I-259

[3677] 

[3678] 碱性LC-MS方法2(ES$^+$):422(M+H)$^+$,99%纯度。

[3679] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.40(m,1H)7.51(dd, J=8.56,1.71Hz,1H)7.62-7.66(m,1H)7.78(d,J=8.31Hz,1H) 7.96(d,J=1.47Hz,1H)8.76(s,1H)11.00(brs,1H)。

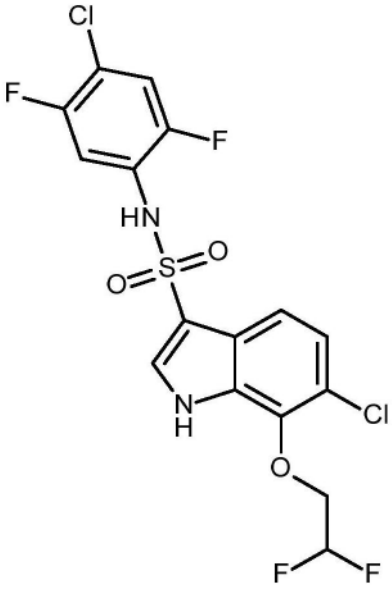
[3680] 6-氯-N-[4-(环丙基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-260

[3681] 

[3682] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):411(M-H)⁻,98%纯度。

[3683] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.24-0.31(m,2H)0.50-0.57 (m,2H)1.12-1.21(m,1H)3.79(d,J=6.85Hz,2H)6.92-7.05 (m,2H)7.20(dd,J=8.56,1.71Hz,1H)7.52(d,J=1.47Hz,1H) 7.69(d,J=8.31Hz,1H)7.84(d,J=1.96Hz,1H)9.83(s,1H) 12.03(brs,1H)。

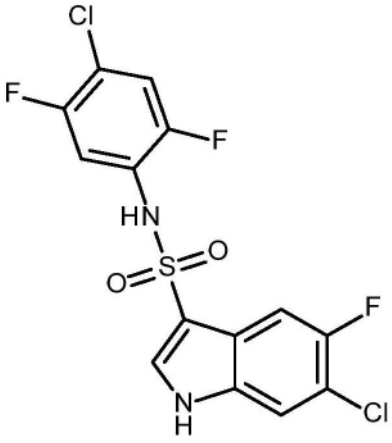
[3684] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-262

[3685] 

[3686] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):455(M-H)⁻,99%纯度。

[3687] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.36-4.41(m,2H)6.27-6.59 (m,1H)7.26(d,J=8.68Hz,1H)7.33-7.37(m,1H)7.52-7.56 (m,1H)7.58(d,J=8.68Hz,1H)8.12(d,J=2.81Hz,1H)10.54 (s,1H)12.46(brs,1H)。

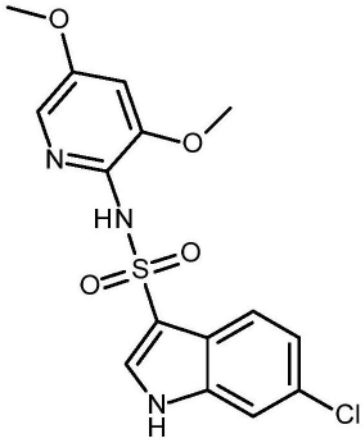
[3688] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-263

[3689] 

[3690] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):393(M-H)⁻,95%纯度。

[3691] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.37(dd,J=10.51,7.09Hz, 1H)7.56(dd,J=10.27,6.85Hz,1H)7.68(d,J=6.36Hz,1H) 7.73(d,J=10.27Hz,1H)8.13(d,J=2.93Hz,1H)10.50(s,1H) 12.26(brs,1H)。

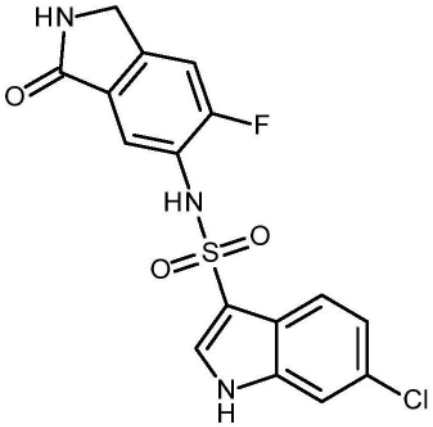
[3692] 6-氯-N-(3,5-二甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-264

[3693] 

[3694] 碱性LC-MS方法2(ES+):368(M+H)+,95%纯度。

[3695] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.66(s,3H)3.75(s,3H)6.94 (d,J=2.45Hz,1H)7.14-7.24(m,1H)7.46-7.51(m,2H)7.85- 7.89(m,1H)7.95(s,1H)9.64(brs,1H)11.95(brs,1H)。

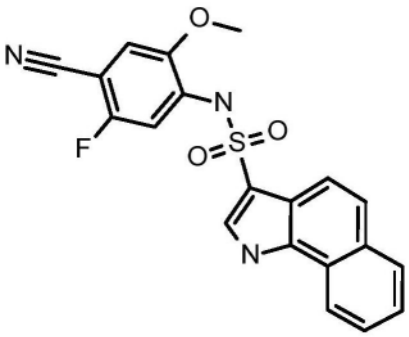
[3696] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-265

[3697] 

[3698] 碱性LC-MS方法2(ES+):380(M+H)+,98%纯度。

[3699] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.25(s,2H)7.21(dd,J= 8.80,1.96Hz,1H)7.33(d,J=9.78Hz,1H)7.49-7.53(m,2H) 7.77(d,J=8.80Hz,1H)7.89(d,J=2.93Hz,1H)8.59(s,1H)10.21(s,1H)12.07(d,J=1.96Hz,1H)。

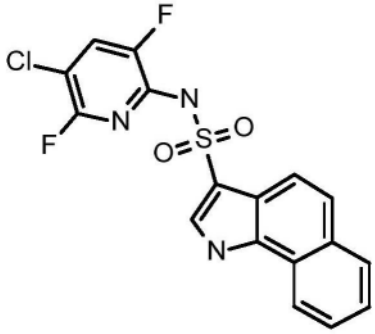
[3700] N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-289

[3701] 

[3702] 中性LCMS方法3(ES+):396.4(M+H)+,95.0%纯度。

[3703] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.99(s,1H),10.27(s, 1H),8.39(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),8.30(d,J=3.0Hz,1H), 8.12-7.94(m,2H),7.66(d,J=8.7Hz,1H),7.62-7.60(m,1H),7.51-7.49(m,1H),7.40(d,J=11.2Hz,1H),7.34(d,J= 5.9Hz,1H),3.65(s,3H)。

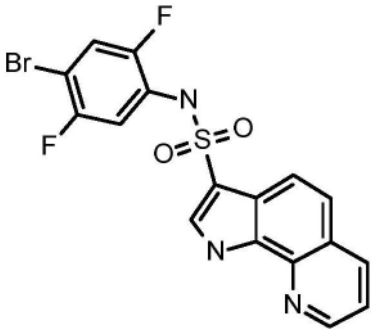
[3704] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-304

[3705] 

[3706] 碱性LCMS方法1(ES^+):394$(M+H)^+$,100%纯度。

[3707] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),11.48(s, 1H),8.42(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),8.18(d,J=3.2Hz,2H), 8.00(dd,J=8.5,6.5Hz,2H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.57(dddd,J=54.0,8.2,6.9,1.2Hz,2H)。

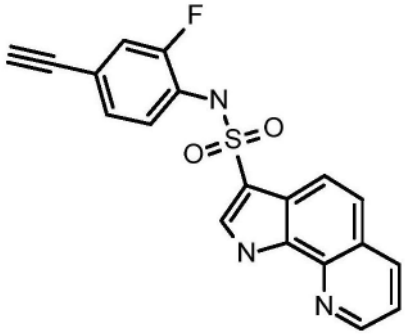
[3708] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺I-305

[3709] 

[3710] 碱性LCMS方法1(ES^+):438$(M+H)^+$,95%纯度。

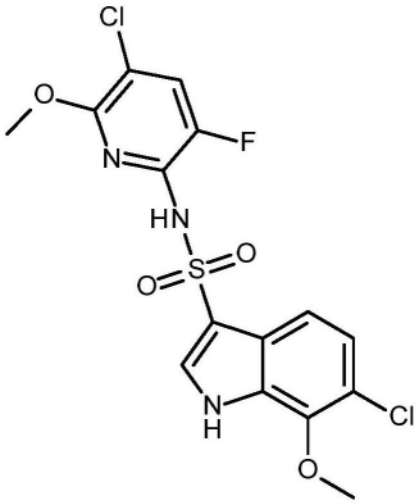
[3711] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),10.51(s, 1H),8.92(dd,J=4.4,1.7Hz,1H),8.44(dd,J=8.2,1.7Hz, 1H),8.04-7.91(m,2H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),7.57(dt,J=10.4,5.2Hz,2H),7.36(dd,J=10.0,6.8Hz,1H)。

[3712] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺I-306

[3713] 

[3714] 碱性LCMS方法1(ES^+):366$(M+H)^+$,97%纯度。

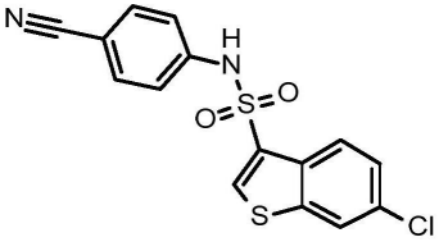
[3715] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-309

[3716] 

[3717] 碱性LC-MS方法2(ES+):420(M+H)+,99%纯度。

[3718] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.60(s,3H)3.90(s,3H)7.19 (d,J=8.80Hz,1H)7.58(d,J=8.80Hz,1H)7.81(brs,1H) 8.02(s,1H)11.12(brs,1H)12.37(brs,1H)。

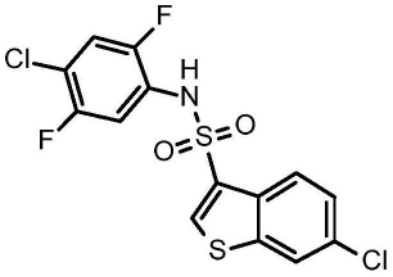
[3719] 6-氯-N-(4-氰基苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺I-311

[3720] 

[3721] 碱性LC-MS方法2(ES-):347(M-H)-,99%纯度。

[3722] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.21(d,J=8.31Hz,2H)7.62 (dd,J=8.80,1.96Hz,1H)7.66(d,J=8.80Hz,2H)8.16(d,J= 8.80Hz,1H)8.29(d,J=1.96Hz,1H)8.78(s,1H)11.40(s,1H)。

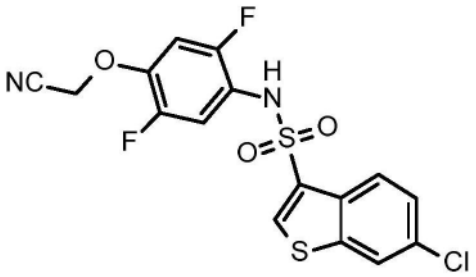
[3723] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺I-312

[3724] 

[3725] 碱性LC-MS方法2(ES-):392(M-H)-,99%纯度。

[3726] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.34-7.39(m,1H)7.56-7.63 (m,2H)8.15(d,J=8.80Hz,1H)8.31(d,J=1.96Hz,1H)8.58 (s,1H)10.91(br s,1H)。

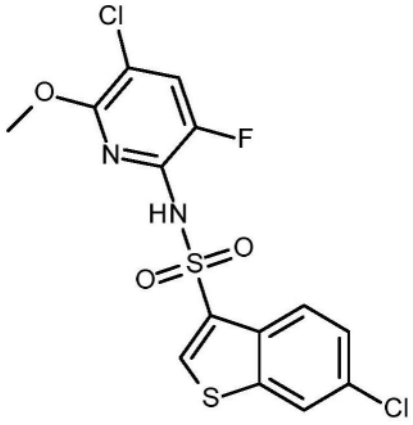
[3727] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并噻吩-3-磺酰胺I-313

[3728] 

[3729] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):413(M-H)⁻,98%纯度。

[3730] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.20(s,2H)7.17-7.30(m,2 H)7.59(dd,J=8.80,1.96Hz,1H)8.06(d,J=8.80Hz,1H)8.31 (d,J=1.96Hz,1H)8.46(s,1H)10.54(s,1H)。

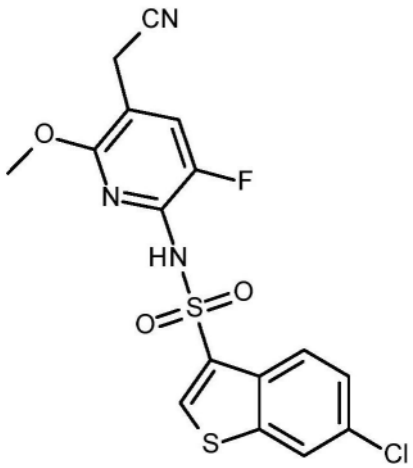
[3731] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并噻吩-3-磺酰胺I-314

[3732] 

[3733] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):405(M-H)⁻,99%纯度。

[3734] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.57(s,3H)7.61(d,J=4.40 Hz,1H)8.00(d,J=5.38Hz,1H)8.20-8.22(m,1H)8.31(s,1 H)8.77(s,1H)11.64(br s,1H)。

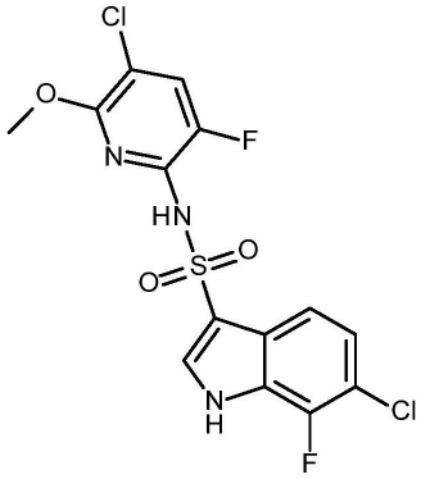
[3735] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1-苯并噻吩-3-磺酰 胺I-315

[3736] 

[3737] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):412(M+H)⁺,99%纯度。

[3738] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.56(s,3H)3.71(s,2H)7.60 (dd,J=8.80,1.96Hz,1H)7.68(d,J=9.29Hz,1H)8.23(d,J= 8.31Hz,1H)8.31(d,J=1.96Hz,1H)8.77(s,1H)11.57(brs,1 H)。

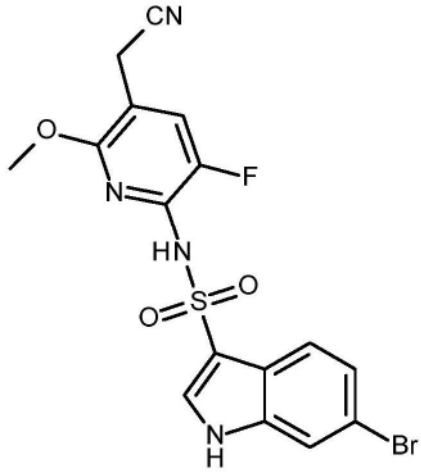
[3739] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 319

[3740] 

[3741] 碱性LC-MS方法2(ES^+):408$(M+H)^+$,99%纯度。

[3742] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.62(s,3H)7.30-7.34(m,1 H)7.67(d,J=8.80Hz,1H)7.94(d,J=8.80Hz,1H)8.22(d,J= 1.47Hz,1H)11.19(s,1H)12.85(br s,1H)

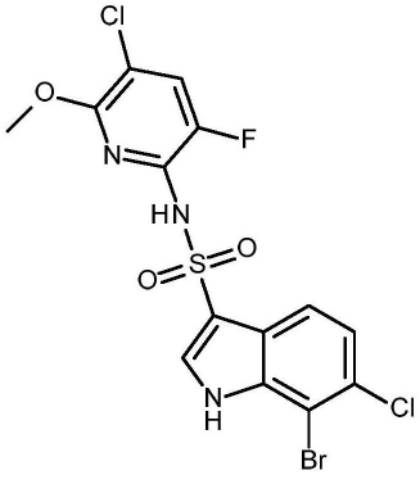
[3743] 6-溴-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-320

[3744] 

[3745] 碱性LC-MS方法2(ES^-):438$(M-H)^-$,97%纯度。

[3746] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.62(s,3H)3.70(s,2H)7.34 (d,J=8.31Hz,1H)7.62(d,J=9.78Hz,1H)7.68(s,1H)7.80 (d,J=8.31Hz,1H)8.14(d,J=2.45Hz,1H)11.03(s,1H) 12.09(br s,1H)

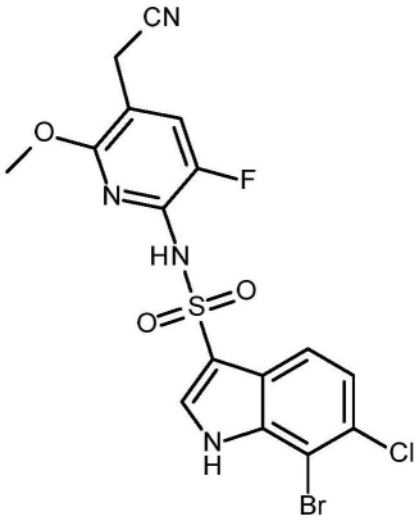
[3747] 7-溴-6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 321

[3748] 

[3749] 碱性LC-MS方法2(ES+):468(M+H)+,98%纯度。

[3750] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.63(s,3H)7.42(d,J=8.31 Hz,1H)7.85(d,J=8.31Hz,1H)7.95(d,J=8.80Hz,1H)8.14 (d,J=2.93Hz,1H)11.20(s,1H)12.48(br s,1H)

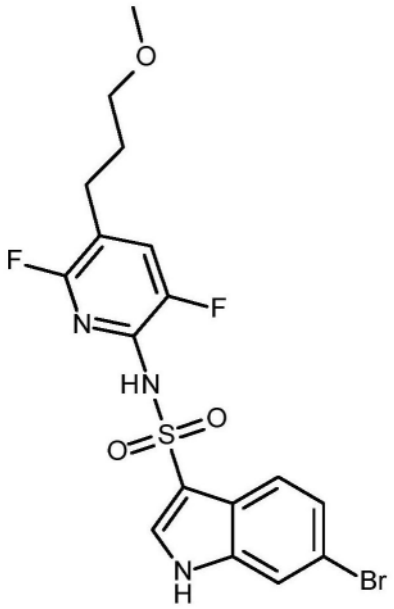
[3751] 7-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-322

[3752] 

[3753] 碱性LC-MS方法2(ES+):473(M+H)+,98%纯度。

[3754] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.63(s,3H)3.70(s,2H)7.42 (d,J=8.31Hz,1H)7.62(d,J=9.78Hz,1H)7.86(d,J=8.80 Hz,1H)8.13(br s,1H)11.12(s,1H)12.44(br s,1H)

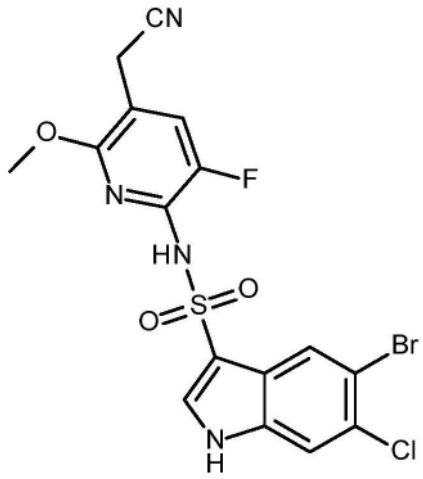
[3755] 6-溴-N-[3,6-二氟-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-323

[3756] 

[3757] 碱性LC-MS方法2(ES^-):458$(M-H)^-$,96%纯度。

[3758] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ1.72-1.83(m,2H)2.56(t,J= 7.65Hz,2H)3.15-3.28(m,5H)7.31(dd,J=8.53,1.76Hz,1H) 7.45(dd,J=9.54,7.78Hz,1H)7.64(d,J=1.76Hz,1H)7.85 (d,J=8.78Hz,1H)8.03(s,1H)。

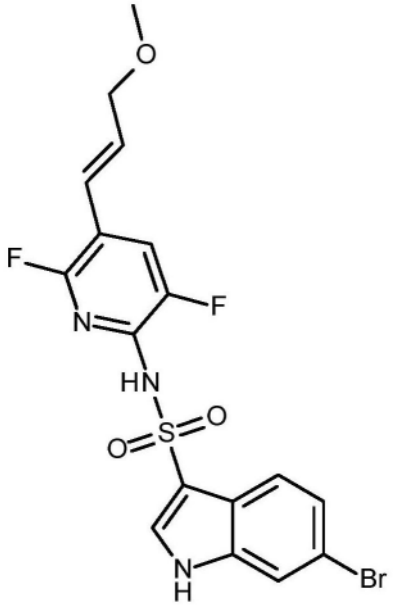
[3759] 5-溴-6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-324

[3760] 

[3761] 碱性LC-MS方法2(ES^+):473$(M+H)^+$,98%纯度。

[3762] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.65(s,3H)3.71(s,2H)7.64 (d,J=9.78Hz,1H)7.75(s,1H)8.21(d,J=1.96Hz,1H)8.25 (s,1H)11.03(br s,1H)12.22(br s,1H)。

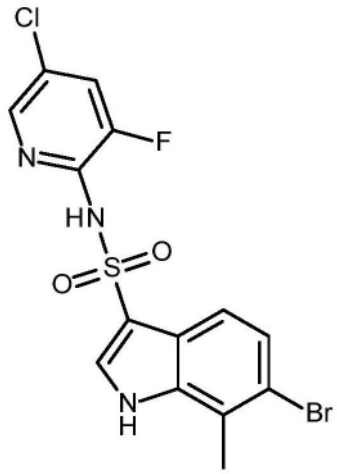
[3763] 6-溴-N-{3,6-二氟-5-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基}-1H-吲 哚-3-磺酰胺I-325

[3764] 

[3765] 碱性LC-MS方法2(ES+):458(M+H)+,99%纯度。

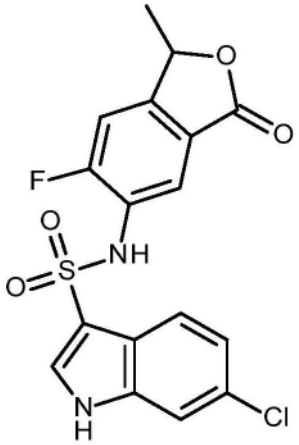
[3766] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.25(s,3H)4.01(d,J=2.93 Hz,2H)6.41(s,2H)7.34(d,J=8.80Hz,1H)7.67(s,1H)7.83 (d,J=8.80Hz,1H)8.03-8.13(m,2H)11.29(br s,1H)12.14 (brs,1H)

[3767] 6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-326

[3768] 

[3769] 碱性LC-MS方法1(ES+):418(M+H)+,90%纯度。

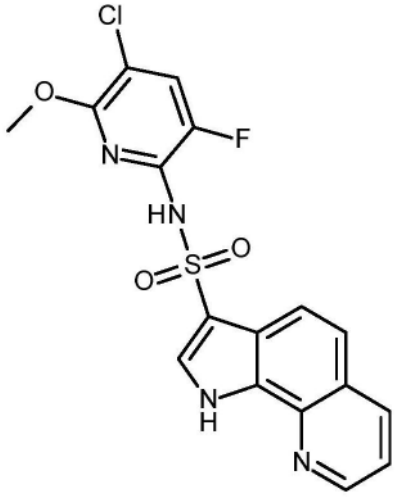
[3770] 6-氯-N-(6-氟-1-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吲哚- 3-磺酰胺I-327

[3771] 

[3772] 碱性LC-MS方法2(ES$^+$):395(M+H)$^+$,97%纯度。

[3773] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.48(d,J=6.85Hz,3H)5.54 -5.61(m,1H)7.22(dd,J=8.80,1.96Hz,1H)7.51-7.55(m,2H) 7.65(d,J=6.85Hz,1H)7.73(d,J=8.80Hz,1H)7.99(d,J= 2.93Hz,1H)10.43(s,1H)12.12(brs,1H)。

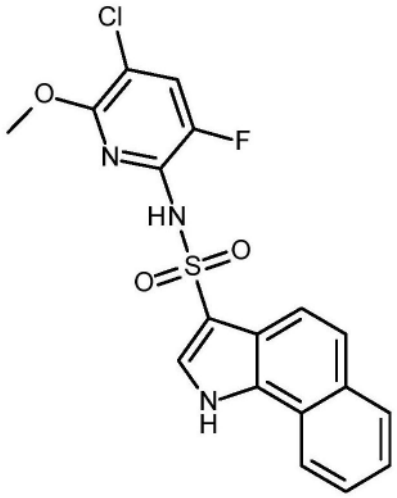
[3774] N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺 I-328

[3775] 

[3776] 碱性LC-MS方法1(ES$^-$):405(M-H)$^-$,97%纯度。

[3777] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.21(s,1H),11.17(s, 1H),8.93(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.45(dd,J=8.3,1.6Hz, 1H),8.14-8.02(m,2H),7.93(d,J=8.5Hz,1H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),7.58(dd,J=8.2,4.4Hz,1H),3.64(s,3H)。

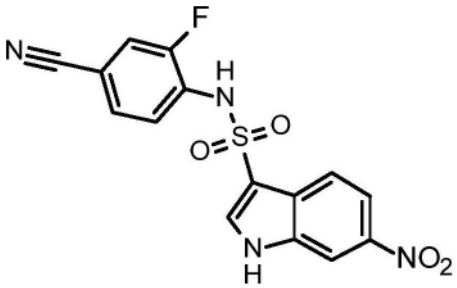
[3778] N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[g]吲哚-3-磺酰胺I-329

[3779] 

[3780] 碱性LC-MS方法1(ES+):406(M+H)+,96%纯度。

[3781] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.95(s,1H),11.13(s, 1H),8.43(d,J=8.3Hz,1H),8.21(s,1H),8.07-7.79(m,3H), 7.74-7.36(m,3H),3.67(s,3H)。

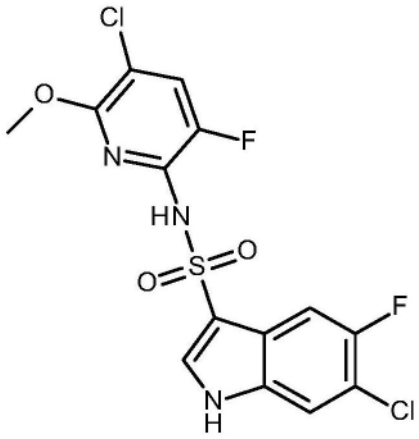
[3782] 6-硝基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-334

[3783] 

[3784] 碱性LC-MS方法2(ES-):359(M-H)-,98%纯度。

[3785] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.58(brs,2H)7.76(d,J= 10.27Hz,1H)7.95-8.03(m,1H)8.06-8.15(m,1H)8.38-8.44 (m,2H)10.94(brs,1H)12.73(brs,1H)。

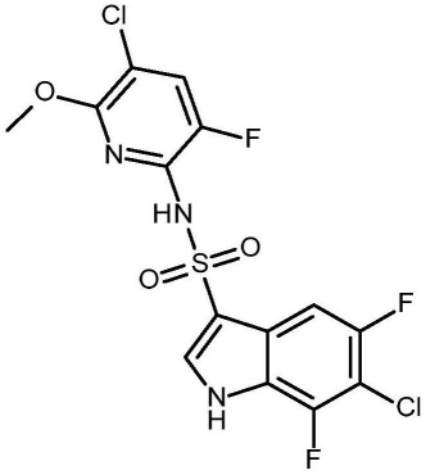
[3786] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 339

[3787] 

[3788] 碱性LC-MS方法2(ES-):406(M-H)-,98%纯度。

[3789] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.64(s,3H)7.69(d,J=6.36 Hz,1H)7.78(d,J=9.78Hz,1H)7.94(d,J=8.80Hz,1H)8.21 (d,J=2.93Hz,1H)11.07(s,1H)12.19(br s,1H)

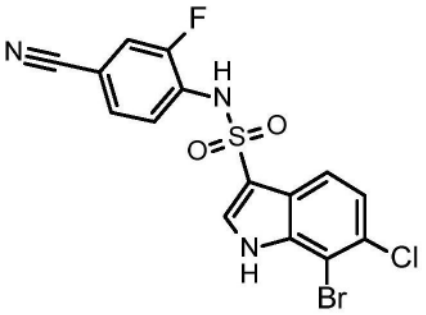
[3790] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-5,7-二氟-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-340

[3791] 

[3792] 碱性LC-MS方法2(ES+):426(M+H)+,99%纯度。

[3793] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.65(s,3H)7.70(d,J=9.78 Hz,1H)7.97(d,J=9.29Hz,1H)8.33(d,J=1.96Hz,1H) 11.17(s,1H)13.00(br s,1H)

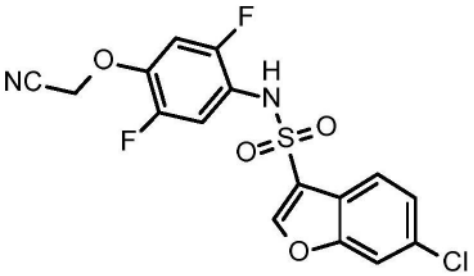
[3794] 7-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-341

[3795] 

[3796] 碱性LC-MS方法2(ES-):426(M-H)-,97%纯度。

[3797] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.44(d,J=8.37Hz,1H) 7.56-7.60(m,2H)7.74-7.79(m,1H)7.84(d,J=8.37Hz,1H) 8.14(d,J=2.95Hz,1H)10.89(br s,1H)12.58(d,J=1.97Hz,1 H)。

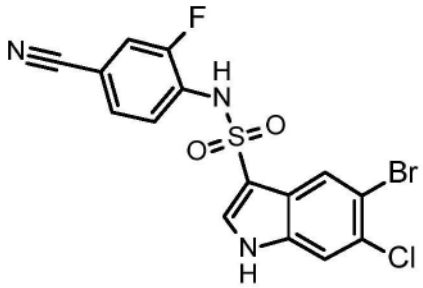
[3798] 6-氯-N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1-苯并呋喃-3-磺酰胺I-342

[3799] 

[3800] 碱性LC-MS方法2(ES-):397(M-H)-,99%纯度。

[3801] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ5.21(s,2H)7.26-7.33(m, 2H)7.49(dd,J=8.31,1.47Hz,1H)7.67(d,J=8.31Hz,1H)7.97 (d,J=1.47Hz,1H)8.66(s,1H)10.63(s,1H)。

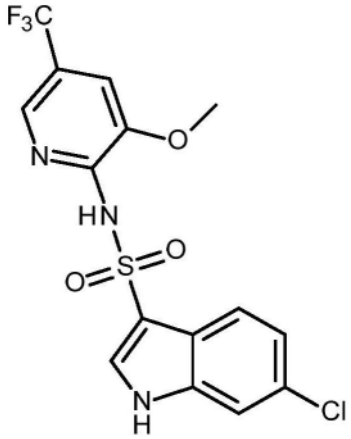
[3802] 5-溴-6-氯-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-343

[3803] 

[3804] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):426(M-H)⁻,97%纯度。

[3805] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55-7.60(m,2H)7.71-7.83 (m,2H)8.17-8.21(m,2H)10.82(s,1H)12.35(br s,1H)。

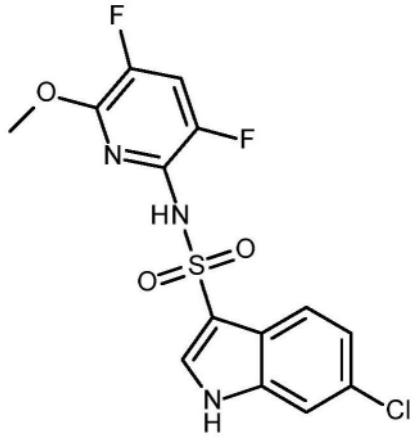
[3806] 6-氯-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-344

[3807] 

[3808] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):406(M+H)⁺,96%纯度。

[3809] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.87(s,3H)7.23(d,J=8.31 Hz,1H)7.51(s,2H)7.98(d,J=8.31Hz,1H)8.06(s,1H)8.18 (s,1H)10.67(brs,1H)12.13(brs,1H)。

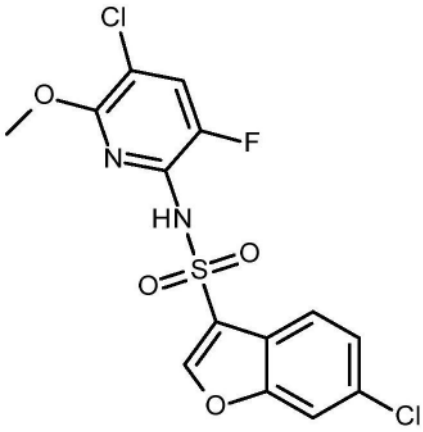
[3810] 6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-345

[3811] 

[3812] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):374(M+H)⁺,99%纯度。

[3813] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.55(s,3H)7.19(dd,J= 8.80,1.96Hz,1H)7.51(d,J=1.96Hz,1H)7.76(d,J=8.31 Hz,1H)7.86(t,J=9.29Hz,1H)8.06(d,J=2.93Hz,1H)10.73(s,1H)12.05(br s,1H)。

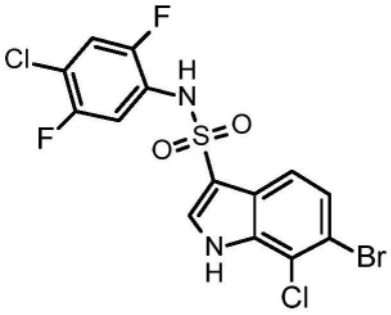
[3814] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-苯并呋喃-3-磺酰胺I-346

[3815] 

[3816] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):389(M-H)⁻,99%纯度。

[3817] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.59(s,3H)7.52(dd,J= 8.56,1.71Hz,1H)7.89(d,J=8.31Hz,1H)7.99(d,J=1.47 Hz,1H)8.03(d,J=8.80Hz,1H)8.91(s,1H)11.66(br s,1 H)。

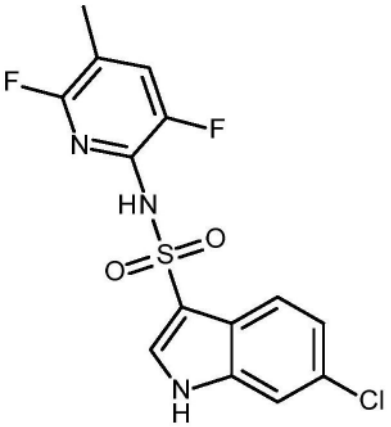
[3818] 6-溴-7-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-347

[3819] 

[3820] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):455(M+H)⁺,98%纯度。

[3821] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.40(m,1H)7.53-7.58 (m,2H)7.69(d,J=8.8Hz,1H)8.09(d,J=3.2Hz,1H)10.57 (s,1H),12.69(brs,1H)。

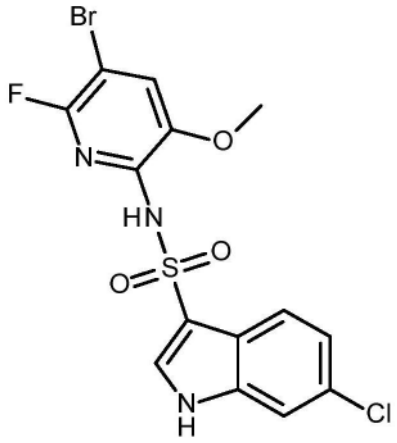
[3822] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-348

[3823] 

[3824] 碱性LC-MS方法2(ES⁺):358(M+H)⁺,99%纯度。

[3825] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.08(s,3H)7.22(dd,J= 8.56,1.71Hz,1H)7.53(d,J=1.96Hz,1H)7.72(t,J=8.80Hz, 1H)7.84(d,J=8.31Hz,1H)8.08(d,J=2.93Hz,1H)10.98(s, 1H)12.13(brs,1H)。

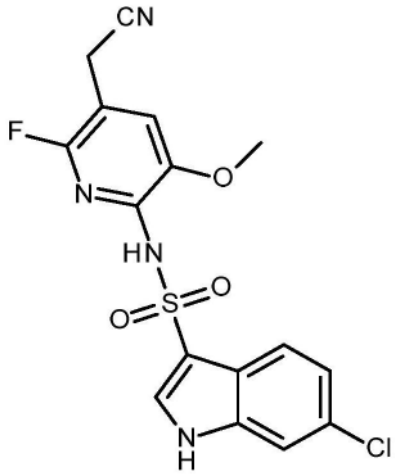
[3826] N-(5-溴-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-349

[3827] 

[3828] 碱性LC-MS方法2(ES+):434(M+H)+,97%纯度。

[3829] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.78(s,3H)7.22(d,J=8.8 Hz,1H)7.53(s,1H)7.73(d,J=7.2Hz,1H)7.94(d,J=8.8Hz, 1H)8.11(d,J=3.2Hz,1H)10.65(s,1H),12.13(brs,1H)。

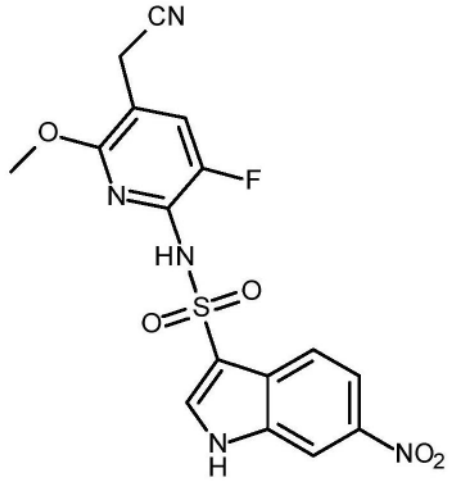
[3830] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-6-氟-3-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-350

[3831] 

[3832] 碱性LC-MS方法2(ES+):395(M+H)+,97%纯度。

[3833] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.76(s,3H)3.87(s,2H)7.21 (dd,J=8.80Hz,0.80Hz,1H)7.47(d,J=8.40Hz,1H)7.52(d, J=0.80Hz,1H)7.95(d,J=8.80Hz,1H)8.10(d,J=2.80Hz, 1H)10.55(s,1H),12.12(brs,1H)。

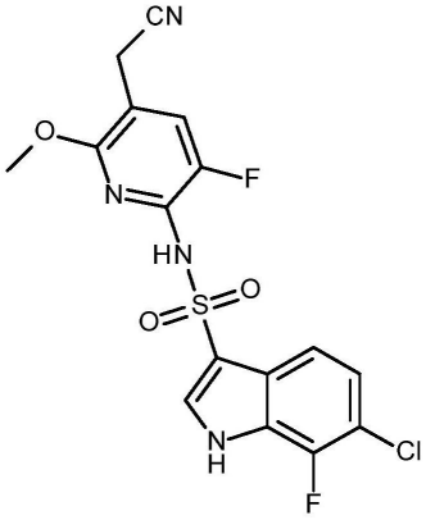
[3834] N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-6-硝基-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-351

[3835] 

[3836] 碱性LC-MS方法2(ES+):406(M+H)+,88%纯度。

[3837] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.60(s,3H)3.70(s,2H)7.64 (d,J=9.78Hz,1H)8.02-8.06(m,1H)8.07-8.11(m,1H)8.42 (d,J=1.96Hz,1H)8.50(s,1H)11.20(s,1H)12.62(brs,1H)。

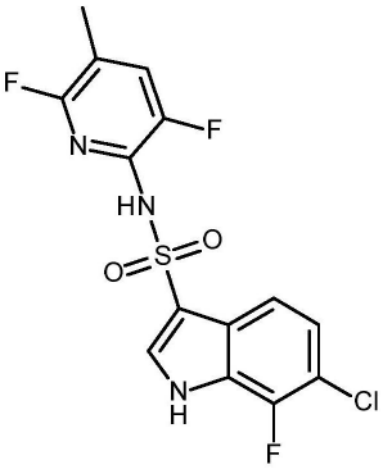
[3838] 6-氯-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-7-氟-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-354

[3839] 

[3840] 碱性LC-MS方法2(ES+):413(M+H)+,99%纯度。

[3841] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.56(s,3H)3.61(s,2H)7.23 -7.27(m,1H)7.55(d,J=9.84Hz,1H)7.59(d,J=8.86Hz,1H) 8.12(s,1H)11.13(br s,1H)12.85(br s,1H)

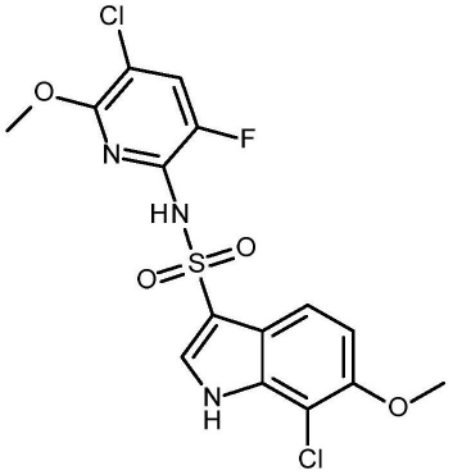
[3842] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I-355

[3843] 

[3844] 碱性LC-MS方法2(ES+):376(M+H)+,99%纯度。

[3845] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ2.09(s,3H)7.32(dd,J= 8.56,6.60Hz,1H)7.67(d,J=8.80Hz,1H)7.71-7.77(m,1H) 8.13(s,1H)11.07(br s,1H)12.87(br s,1H)

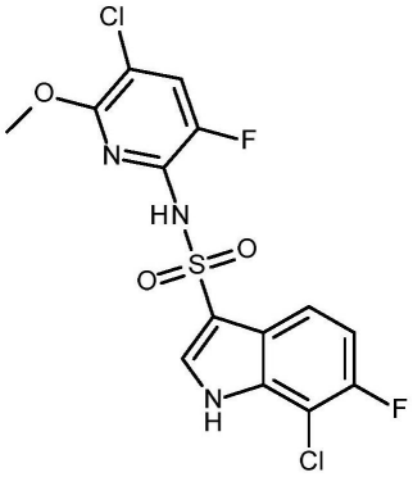
[3846] 7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-356

[3847] 

[3848] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):418(M-H)⁻,96%纯度。

[3849] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.62(s,3H)3.85(s,3H)7.09 (d,J=8.80Hz,1H)7.73(d,J=8.80Hz,1H)7.88(d,J=9.29 Hz,1H)7.95(s,1H)11.12(br s,1H)12.14(br s,1H)

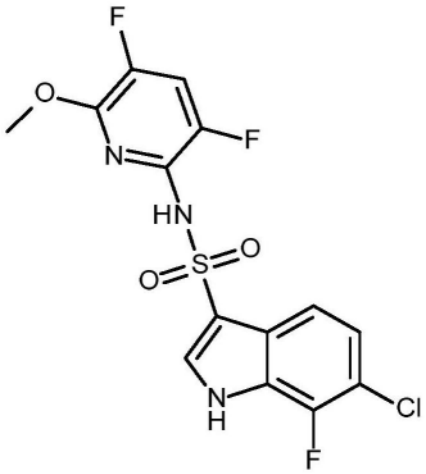
[3850] 7-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 357

[3851] 

[3852] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):406(M-H)⁻,95%纯度。

[3853] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.61(s,3H)7.25(t,J=9.54 Hz,1H)7.79(dd,J=8.80,4.40Hz,1H)7.91(d,J=8.80Hz,1 H)8.13(d,J=2.45Hz,1H)11.13(br s,1H)12.61(br s,1H)

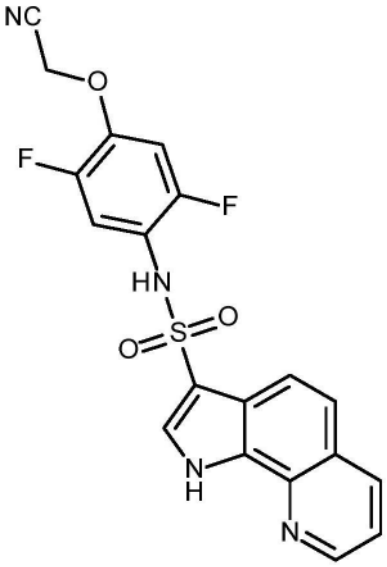
[3854] 6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-氟-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 358

[3855] 

[3856] 碱性LC-MS方法2(ES⁻):390(M-H)⁻,99%纯度。

[3857] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.58(s,3H)7.30(t,J=7.34 Hz,1H)7.61(d,J=8.31Hz,1H)7.90(t,J=9.29Hz,1H)8.16 (s,1H)10.84(s,1H)12.82(br s,1H)

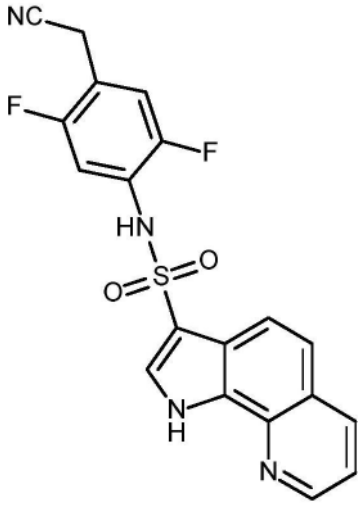
[3858] N-[4-(氰基甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺 I-360

[3859] 

[3860] 中性LCMS方法3(ES⁺):415(M+H)+,98%纯度。

[3861] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.19(s,1H),10.09(s, 1H),8.91(d,J=3.0Hz,1H),8.42(dd,J=8.5,1.7Hz,1H), 7.89-7.82(m,2H),7.66(d,J=8.7Hz,1H),7.57(dd,J=8.2,4.3Hz,1H),7.22(td,J=11.6,7.3Hz,2H),5.16(s,2H)。

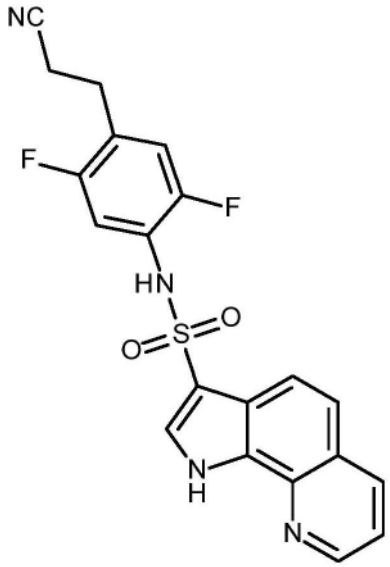
[3862] N-[4-(氰基甲基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺I- 361

[3863] 

[3864] 中性LCMS方法3(ES+):399(M+H)+,96%纯度。

[3865] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.24(s,1H),10.49(s, 1H),8.91(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.43(dd,J=8.2,1.7Hz, 1H),8.02-7.95(m,2H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),7.57(dd,J=8.2,4.3Hz,1H),7.30(dd,J=10.8,6.5Hz,1H),7.20(dd,J= 10.4,6.7Hz,1H),3.91(s,2H)。

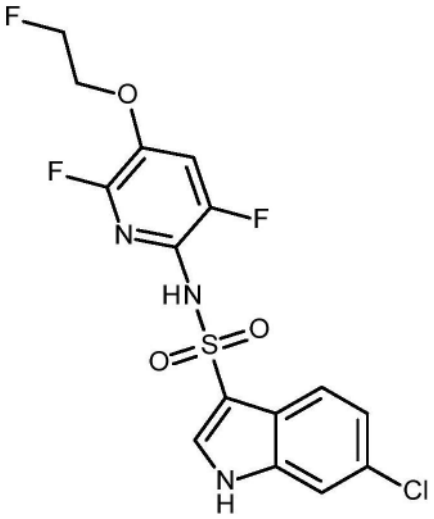
[3866] N-[4-(2-氰基乙基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺 I-362

[3867] 

[3868] 中性LCMS方法3(ES+):413(M+H)+,99%纯度。

[3869] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.22(s,1H),10.33(s, 1H),8.91(dd,J=4.3,1.6Hz,1H),8.43(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),7.95(s,1H),7.92(d,J=8.7Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),7.57(dd,J=8.2,4.3Hz,1H),7.17(ddd,J=17.9,10.7, 6.6Hz,2H),2.79(t,J=7.2Hz,2H),2.76-2.71(m,2H)。

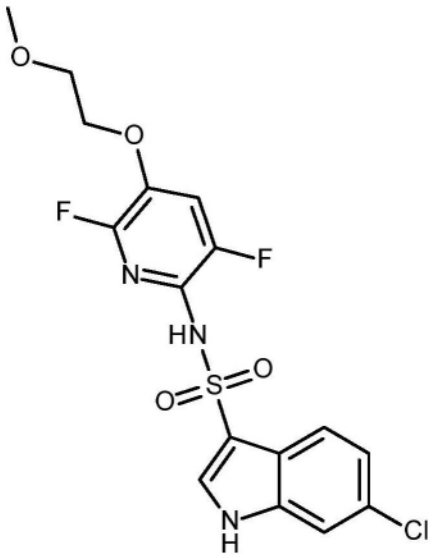
[3870] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-氟乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 364

[3871] 

[3872] 碱性LC-MS方法2(ES+):406(M+H)+,97%纯度。

[3873] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ4.24-4.29(m,1H)4.31-4.36 (m,1H)4.60-4.65(m,1H)4.72-4.77(m,1H)7.18(dd,J=8.61, 1.72Hz,1H)7.51(d,J=1.48Hz,1H)7.70(d,J=8.86Hz,1H) 7.78(dd,J=9.84,8.37Hz,1H)7.95(d,J=2.95Hz,1H)10.49 (s,1H)12.06(brs,1H)。

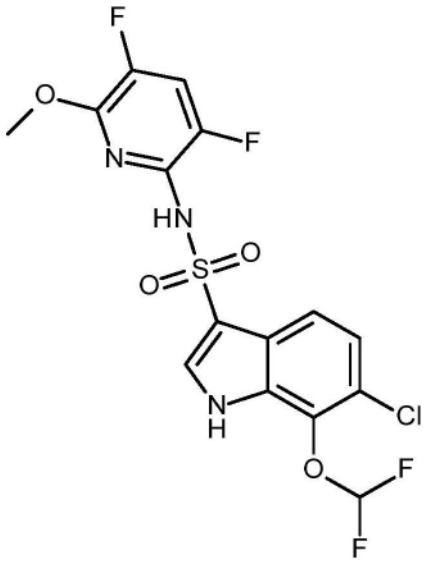
[3874] 6-氯-N-[3,6-二氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-365

[3875] 

[3876] 碱性LC-MS方法2(ES+):418(M+H)+,99%纯度。

[3877] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.24(s,3H)3.58-3.60(m, 2H)4.12-4.17(m,2H)7.17(dd,J=8.31,1.96Hz,1H)7.50(d,J =1.96Hz,1H)7.68(d,J=8.80Hz,1H)7.71-7.77(m,1H)7.93 (d,J=2.45Hz,1H)10.41(brs,1H)12.05(brs,1H)。

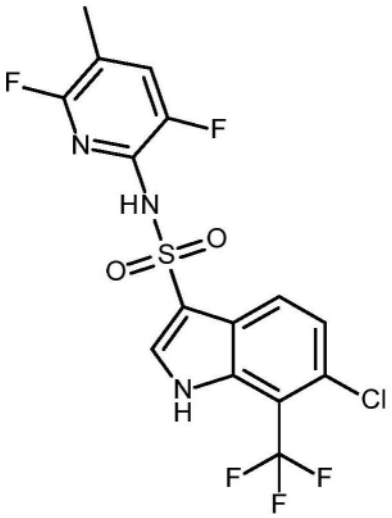
[3878] 6-氯-7-(二氟甲氧基)-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3- 磺酰胺I-366

[3879] 

[3880] 碱性LC-MS方法2(ES+):440(M+H)+,99%纯度。

[3881] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.55(s,3H)7.21(t,J=73.2 Hz,1H)7.35(d,J=9.20Hz,1H)7.73(d,J=8.40Hz,1H)7.90 (t,J=8.80Hz,1H)8.09(s,1H)10.81(s,1H),12.52(brs,1H)。

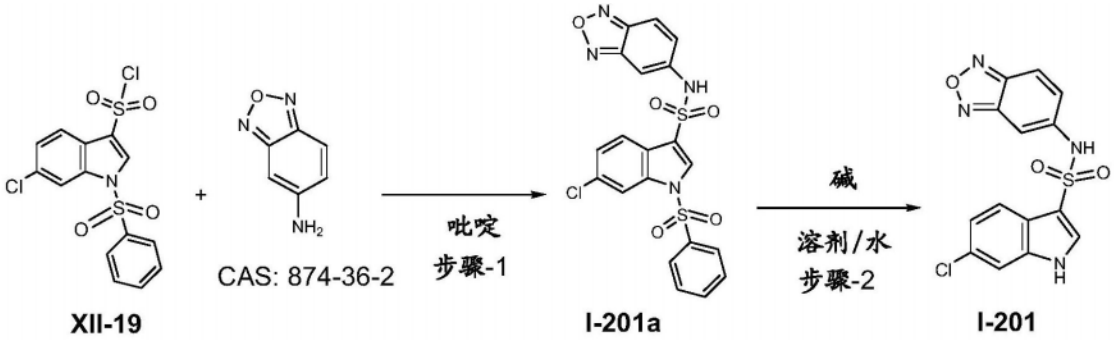
[3882] 6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-367

[3883] 

[3884] 碱性LC-MS方法2(ES+):426(M+H)+,98%纯度。

[3885] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ2.09(s,3H)7.53(d,J=8.40 Hz,1H)7.69-8.02(m,1H)8.07(s,1H)8.16(d,J=8.40Hz,1H) 11.15(brs,1H)12.25(brs,1H)。

[3886] D.5.方法F.N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 201的合成

[3887] 

XII-19 I-201a I-201

[3888] 步骤-1:1-(苯磺酰基)-N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-吲哚-3-磺 酰胺I-201a的合成

[3889] 在密封的小瓶中,在氩气下将1-(苯磺酰基)-6-氯-吲哚-3-磺酰氯 XII-19(192mg,0.49mmol)溶解在吡啶(4mL)中。加入2,1,3-苯并噁二 唑-5-胺(135mg,1mmol)并在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至 干,然后将残余物加入到DCM中。将有机相用1N HCl和盐水洗涤, 经$MgSO_4$干燥并蒸发。深色油状残余物在静置时固化,然后在ACN/ 水(8/2)中研磨,超声处理并过滤,用水洗涤并在真空下干燥,得到 170mg 1-(苯磺酰基)-N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-吲哚-3-磺酰胺I- 201a,为黄色固体。

[3890] 收率:71%。

[3891] 碱性LCMS方法1(ES^-):487$(M-H)^-$,100%纯度。

[3892] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),8.99(s,1H), 8.16-8.10(m,2H),7.98(d,J=1.8Hz,1H),7.91(dd,J=9.1, 3.2Hz,2H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.56-7.51(m,2H),7.43- 7.36(m,2H),7.25(dd,J=9.6,1.9Hz,1H)。

[3893] 步骤-2:N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-201 的合成

[3894] 在密封管中,将1-(苯磺酰基)-N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6-氯-吲 哚-3-磺酰胺I-201a(170mg,0.34mmol)悬浮在甲醇(4mL)中。加入水 (1mL),然后加入碳酸钾(200mg,1.45mmol)并在室温下搅拌过夜。将 反应混合物蒸发至干。将残余物溶于EtOAc中,用1N HCl水洗涤, 用$MgSO_4$干燥并蒸发。将残余物在二氧化硅上纯化,用庚烷 /EtOAc(1/1)洗脱。蒸发后,得到170mg N-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-6- 氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-201,为亮黄色固体。

[3895] 收率:88%。

[3896] 碱性LCMS方法1(ES^-):347$(M-H)^-$,97%纯度。

[3897] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),11.22(s, 1H),8.41(d,J=2.8Hz,1H),7.94(d,J=9.5Hz,1H),7.87(d, J=8.6Hz,1H),7.54(d,J=1.8Hz,1H),7.38(d,J=1.7Hz,1H),7.34(dd,J=9.5,1.9Hz,1H),7.29(dd,J=8.6,1.9Hz, 1H)。

[3898] 表7中的下列化合物可以根据类似于方法F的方法合成。

[3899] 表 7

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	纯化条件	收率 (%)
I-202	XII-19	246847-98-3	80℃，2h	粗产物	K_2CO_3，MeOH，rt，过夜	碱性制备型 LCMS 方法 1	29
I-203	XII-19	367-34-0	rt，1h30	94	K_2CO_3，MeOH，rt，1h	DCM/庚烷	28
I-204	XII-19	2613-30-1	rt，2h	84	K_2CO_3，MeOH，rt，过夜	DCM/MeOH	32
I-205	XII-19	4519-40-8	80℃，3h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	10%EtOAc/石油醚	68
I-206	XII-19	X-7	80℃，3h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	20%EtOAc/石油醚	59
I-207	XII-19	X-8	80℃，3h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	20%EtOAc/石油醚	23
I-208	XII-19	1268392-91-1	80℃，3h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	40%EtOAc/石油醚	32
I-209	XII-19	72115-06-1	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	在 Et_2O 中重结晶	55
I-210	XII-19	1008112-39-7	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	13
I-211	XII-19	74784-70-6	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	25%EtOAc/DCM	30
I-212	XII-19	367-24-8	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	35
I-213	XII-19	112279-60-4	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	1%MeOH/DCM	58
I-214	XII-19	116759-33-2	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	1%MeOH/DCM	34
I-215	XII-19	1240257-25-3	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	61

[3900]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	纯化条件	收率 (%)
I-216	XII-19	767-63-5	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	17
I-217	XII-19	2993-24-0	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	68
I-218	XII-19	106-40-1	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	51
I-219	XII-19	73792-22-0	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	6%MeOH/DCM	40
I-220	XII-21	63069-50-1	100℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	34
I-221	XII-22	2613-30-1	80℃，1h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	58
I-222	XII-23	63069-50-1	100℃，1h	粗产物	Cs_2CO_3，MeOH，rt，2h	5%MeOH/DCM	27
I-223	XII-20	367-34-0	rt，1h	85	K_2CO_3，MeOH，rt，1h	碱性制备型 LCMS 方法 1	23
I-224	XII-20	57946-56-2	rt，16h	粗产物	K_2CO_3，MeOH，rt，16h	碱性制备型 LCMS 方法 1	25
I-225	XII-20	120934-03-4	rt，16h	粗产物	K_2CO_3，MeOH，rt，16h	碱性制备型 LCMS 方法 1	14
I-226	XII-20	X-1	rt，16h	粗产物	K_2CO_3，MeOH，rt，16h	碱性制备型 LCMS 方法 1	19
I-227	XII-20	2613-30-1	rt，2h	58	K_2CO_3，MeOH，rt，16h	碱性制备型 LCMS 方法 1	49
I-228	XII-20	112279-60-4	rt，2h	44	K_2CO_3，MeOH，rt，3h	碱性制备型 LCMS 方法 1	39
I-266	XII-20	1341923-15-6	rt，16h	77	K_2CO_3，二噁烷，105℃，24h	0-5%MeOH/DCM	77
I-267	XII-19	1341923-15-6	50℃，48h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，48h	碱性制备型 LCMS 方法 1	51
I-268	XII-20	3710-42-7	rt，16h	89	K_2CO_3，二噁烷，105℃，24h	0-5%MeOH/DCM	60

[3901]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	纯化条件	收率 (%)
I-269	XII-19	114973-22-7	50℃，48h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，48h	碱性制备型 LCMS 方法 1	10
I-270	XII-19	3710-42-7	50℃，48h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，48h	碱性制备型 LCMS 方法 1	59
I-271	XII-33	2613-30-1	rt，16h	36	K_2CO_3，二噁烷，105℃，6 天	在 ACN 中重结晶	27
I-272	XII-34	112279-60-4	rt，1h	40	K_2CO_3，MeOH，90℃，5 天	0-10%MeOH/DCM	25
I-273	XII-20	123572-58-7	rt，16h	67	K_2CO_3，二噁烷，105℃，48h	在 ACN 中重结晶	34
I-274	XII-22	1008112-39-7	rt，2h	30	K_2CO_3，二噁烷，105℃，24h	0-5%MeOH/DCM	30
I-275	XII-19	358672-65-8	50℃，16h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，3 天	碱性制备型 LCMS 方法 1	13
I-276	XII-19	123572-58-7	rt，16h	71	K_2CO_3，二噁烷，105℃，48h	50-0%庚烷/DCM	38
I-277	XII-35	2613-30-1	rt，16h	38	K_2CO_3，二噁烷，105℃，3 天	在 ACN 中重结晶	20
I-278	XII-36	57946-56-2	rt，16h	44	K_2CO_3，MeOH，50℃，16h	0-40%EtOAc/己烷	47
I-279	XII-19	1211590-31-6	50℃，16h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，3 天	碱性制备型 LCMS 方法 1	20
I-280	XII-19	20511-12-0	50℃，16h	粗产物	K_2CO_3，二噁烷，100℃，3 天	碱性制备型 LCMS 方法 1	31
I-281	XII-34	2613-30-1	rt，2h	86	K_2CO_3，二噁烷，105℃，28h	在中重结晶 ACN	30
I-282	XII-35	1341923-15-6	rt，16h	95	K_2CO_3，二噁烷，105℃，24h	在中重结晶 ACN	25
I-283	XII-34	1008112-39-7	rt，2h	40	K_2CO_3，MeOH，70℃，4 天	0-10%MeOH/DCM	48
I-284	XII-20	X-17	rt，16h	85	K_2CO_3，二噁烷，105℃，24h	DCM	3

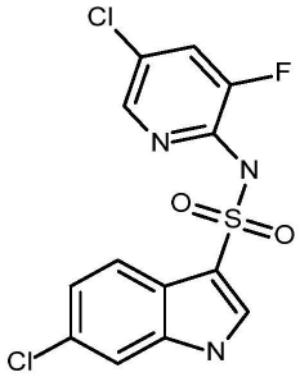
[3902]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	纯化条件	收率 (%)
I-285	XII-22	112279-60-4	80℃，2h	粗产物	K_2CO_3，rt，2h	5%EtOAc/DCM	28
I-286	XII-19	1441723-24-5	80℃，4h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，2h	20% EtOAc/石油醚	65
I-287	XII-22	69409-98-9	80℃，2h	粗产物	K_2CO_3，rt，1.5h	5%EtOAc/DCM 在 EtOAc/石油醚中结晶	15
I-288	XII-22	1441723-24-5	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，3h	5%EtOAc/DCM	12
I-290	XII-6	246847-98-3	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，2h	7.5%EtOAc/DCM	45
I-291	XII-22	112279-61-5	80℃，1 夜	粗产物	K_2CO_3，rt，2h	DCM	17
I-292	XII-20	1441723-24-5	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，2h	50% EtOAc/石油醚	24
I-293	XII-22	367-24-8	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，3h	5%EtOAc/DCM	22
I-294	XII-37	63069-50-1	80℃，2h	粗产物	K_2CO_3，rt，2h	5%EtOAc/DCM	39
I-295	XII-7	1240257-25-3	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，3h	5%EtOAc/DCM	20
I-296	XII-7	69409-98-9	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，1.5h	5%EtOAc/DCM	29
I-297	XII-19	852062-17-0	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，4h	5%MeOH/DCM	4
I-298	XII-19	394223-61-1	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，3h	5%EtOAc/DCM	60

[3903]

N°	磺酰氯 XII	胺 X	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	条件，时间 (步骤-2)	纯化条件	收率 (%)
I-299	XII-19	69409-98-9	80℃，2h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，4h	5%MeOH/DCM	38
I-300	XII-37	2613-30-1	80℃，2h	粗产物	K_2CO_3，rt，3h	5%EtOAc/DCM	60
I-301	XII-19	81282-60-2	80℃，3h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，2h	20%EtOAc/DCM	39
I-302	XII-19	732306-31-9	80℃，16h	粗产物	Cs_2CO_3，rt，2h	30% EtOAc/石油醚	35
I-303	XII-20	114973-22-7	0℃，5h	17	K_2CO_3，二噁烷/水，4h	30-50% EtOAc/庚烷	48
I-307	XII-20	X-14	70℃，20h	-	在步骤-1 期间脱保护	碱性制备型 LCMS 方法 1	6
I-308	XII-19	155906-13-1	80℃，15h	粗产物	K_2CO_3，70℃，二噁烷/水 24h	5%-20%DCM/石油醚	14
I-336	XII-20	X-21	120℃，2h	-	在步骤-1 期间脱保护	5%EtOH/DCM	23
I-363	XII-45	1341923-15-6	rt，16h	30	TBAF，THF，35℃，6 天	5%MeOH/DCM	50

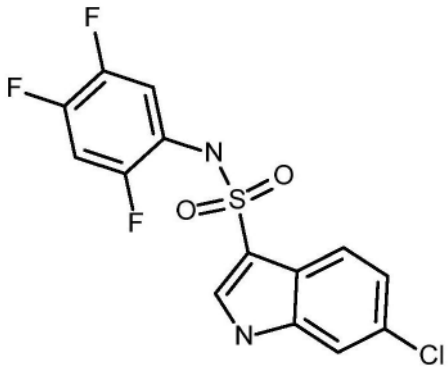
[3904] 6-氯-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-202

[3905] 

[3906] 碱性LCMS方法1(ES^+):360$(M+H)^+$,97%纯度。

[3907] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H),11.07(s, 1H),8.08(d,J=3.5Hz,2H),7.95(d,J=10.1Hz,1H),7.87 (d,J=8.6Hz,1H),7.55(s,1H),7.23(m,1H)

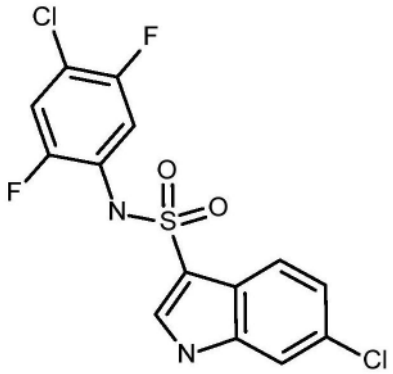
[3908] 6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-203

[3909] 

[3910] 碱性LCMS方法1(ES^+):361.2$(M+H)^+$,100%纯度。

[3911] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.29(s,1H),7.78(d,J= 8.5Hz,1H),7.57(d,J=1.9Hz,1H),7.37(d,J=1.9Hz,1H), 7.14-7.00(m,2H),6.94(td,J=11.1,8.1Hz,1H)。

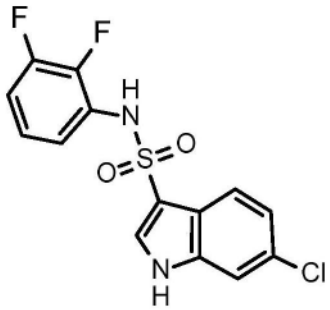
[3912] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-204

[3913] 

[3914] 碱性LCMS方法1(ES^-):375.2$(M-H)^-$,100%纯度。

[3915] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H),10.46(s, 1H),8.04(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.59- 7.47(m,2H),7.34(dd,J=10.4,7.0Hz,1H),7.23(dd,J=8.6, 1.9Hz,1H)。

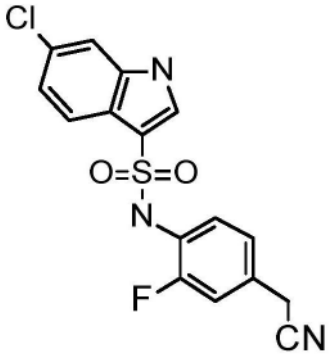
[3916] 6-氯-N-(2,3-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-205

[3917] 

[3918] 中性LCMS方法3(ES+):343.2(M+H)+,97%纯度。

[3919] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.08(s,1H),10.24(s,1H), 7.94(s,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.53(s,1H),7.21(d,J= 8.6Hz,1H),7.01-7.17(m,3H)。

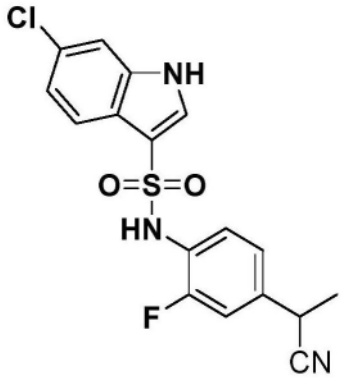
[3920] 6-氯-N-[4-(氰基甲基)-2-氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-206

[3921] 

[3922] 中性LCMS方法3(ES+):364.1(M+H)+,98%纯度。

[3923] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.04(s,1H),10.04(s,1H), 7.90(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.32(s, 1H),7.19(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=7.0Hz,2H),3.95(s, 2H)。

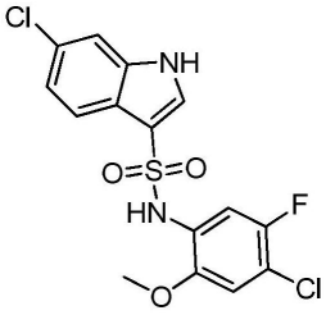
[3924] 6-氯-N-[4-(1-氰基乙基)-2-氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-207

[3925] 

[3926] 中性LCMS方法3(ES+):378.2(M+H)+,94%纯度。

[3927] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ10.12(s,1H),8.01(s,1H), 7.70-7.71(m,2H),7.34-7.36(m,1H),7.09-7.25(m,3H),4.23 (q,J=7.2Hz,1H),1.48(d,J=7.2Hz,3H)。

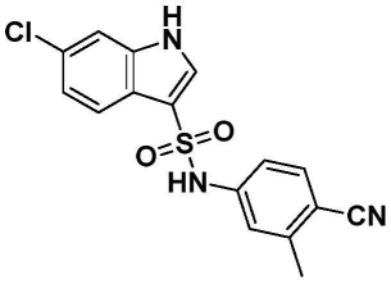
[3928] 6-氯-N-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-208

[3929] 

[3930] 中性LCMS方法3(ES^+):389.2$(M+H)^+$,95%纯度。

[3931] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),9.63(s,1H), 7.95(s,1H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.50(d,J=1.9Hz,1H), 7.34-7.16(m,2H),7.03(d,J=6.9Hz,1H),3.39(s,3H)。

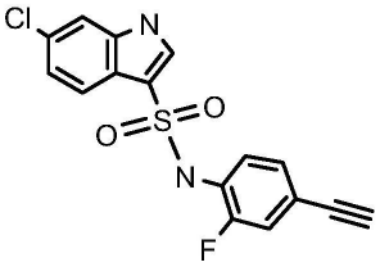
[3932] 6-氯-N-(4-氰基-3-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-209

[3933] 

[3934] 中性LCMS方法3(ES^+):346$(M+H)^+$,95%纯度。

[3935] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.16(s,1H),10.87(s, 1H),8.20(s,1H),7.82(d,J=8.5Hz,1H),7.68-7.41(m,2H), 7.24(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.10(d,J=2.1Hz,1H),7.06(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),2.33(s,3H)。

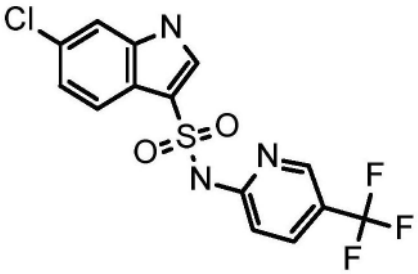
[3936] 6-氯-N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-210

[3937] 

[3938] 中性LCMS方法3(ES^+):349$(M+H)^+$,96%纯度。

[3939] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.08(s,1H),10.25(s, 1H),7.95(s,1H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.51(s,1H),7.35- 7.32(m,1H),7.23-7.18(m,3H),4.17(s,1H)。

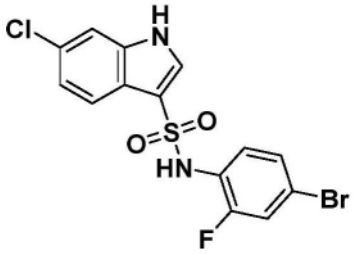
[3940] 6-氯-N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-211

[3941] 

[3942] 中性LCMS方法3(ES+):376.4(M+H)+,84%纯度。

[3943] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.17(s,1H),11.62(s, 1H),8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.98 (dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.88(d,J=8.6Hz,1H),7.51(d,J=1.9Hz,1H),7.24(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.22(d,J=8.9Hz, 1H)。

[3944] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-212

[3945] 

[3946] 中性LCMS方法3(ES+):405(M+H)+,95%纯度。

[3947] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.05(s,1H),10.08(s,1H),7.89(d,J=1.5Hz,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.51(d, J=1.9Hz,1H),7.41(dd,J=10.0,2.2Hz,1H),7.31-7.26(m, 1H),7.23(t,J=8.5Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

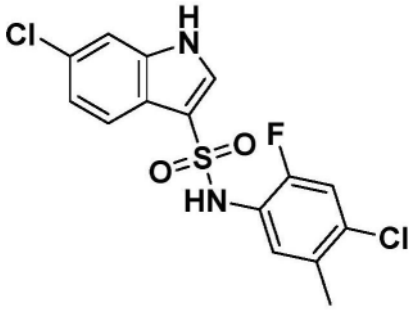
[3948] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-213

[3949] 

[3950] 中性LCMS方法3(ES+):402.9(M+H)+,97%纯度。

[3951] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.12(s,1H),10.45(s, 1H),8.04(d,J=2.9Hz,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.59 (dd,J=9.6,6.4Hz,1H),7.52(d,J=1.9Hz,1H),7.30(dd,J=9.9,6.8Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

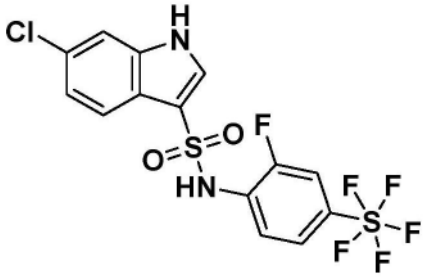
[3952] 6-氯-N-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-214

[3953] 

[3954] 中性LCMS方法3(ES+):472.9(M+H)+,98%纯度。

[3955] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.03(s,1H),10.00(s, 1H),7.91(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.51(d,J=1.9Hz, 1H),7.26(t,J=9.4Hz,2H),7.19(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),3.29(s,3H)。

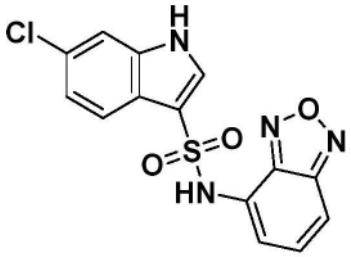
[3956] 6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-215

[3957] 

[3958] 中性LCMS方法3(ES⁻):448.9(M-H)⁻,96%纯度。

[3959] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.16(s,1H),10.72(s, 1H),8.08(d,J=3.0Hz,1H),7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.80 (dd,J=2.5,15Hz,1H),7.64(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.62-7.57(m,1H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,1.9 Hz,1H)。

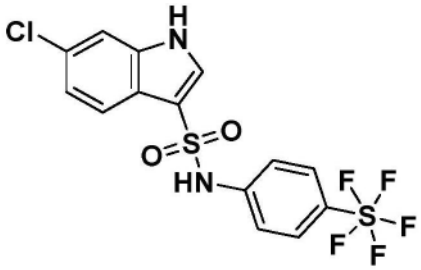
[3960] N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-216

[3961] 

[3962] 中性LCMS方法3(ES⁺):348.9(M+H)⁺,95%纯度。

[3963] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.17(d,J=3.2Hz,1H), 11.28(s,1H),8.17(d,J=3.0Hz,1H),7.88(d,J=8.6Hz, 1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),7.49(d,J=1.9Hz,1H),7.45(dd,J=9.0,7.2Hz,1H),7.24(d,J=7.2Hz,1H),7.20(dd,J= 8.6,1.9Hz,1H)。

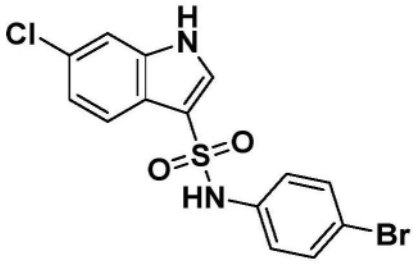
[3964] 6-氯-N-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-217

[3965] 

[3966] 中性LCMS方法3(ES⁻):431(M-H)⁻,98%纯度。

[3967] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.15(s,1H),10.90(s, 1H),8.14(s,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H),7.77-7.62(m,2H), 7.51(d,J=1.9Hz,1H),7.29-7.16(m,3H)。

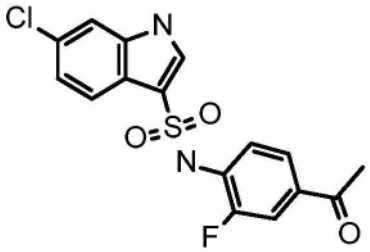
[3968] N-(4-溴苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-218

[3969] 

[3970] 中性LCMS方法3(ES⁻):484.9(M-H)⁻,95%纯度。

[3971] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.06(s,1H),10.35(s, 1H),8.00(s,1H),7.79(d,J=8.6Hz,1H),7.49(d,J=1.9Hz, 1H),7.37-7.30(m,2H),7.21(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.06-6.98(m,2H)。

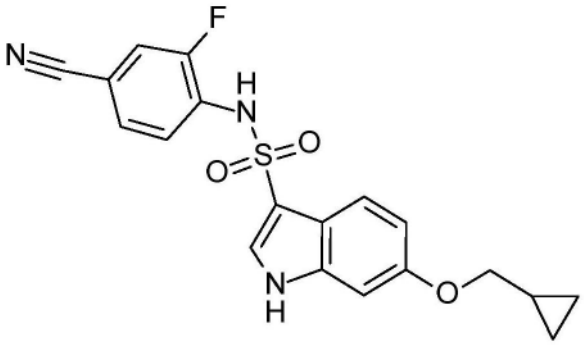
[3972] N-(4-乙酰基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-219

[3973] 

[3974] 中性LCMS方法3(ES$^-$):365(M-H)$^-$,99%纯度。

[3975] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ12.12(s,1H),10.58(s, 1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.84(d,J=8.6Hz,1H),7.66 (dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.60(dd,J=11.4,1.9Hz,1H),7.55-7.48(m,2H),7.22(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),2.46(s,3H)。

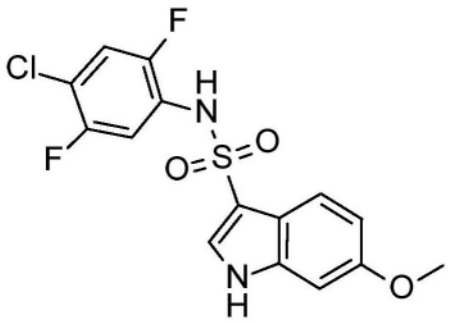
[3976] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(环丙基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-220

[3977] 

[3978] 中性LCMS方法3(ES$^+$):403(M+NH_4)$^+$,96%纯度。

[3979] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.81(d,J=3.0Hz,1H), 10.68(s,1H),7.91(d,J=2.9Hz,1H),7.71(dd,J=10.7,1.7 Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.61-7.46(m,2H),6.90(d, J=2.2Hz,1H),6.83(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),3.80(d,J=6.9 Hz,2H),1.32-1.14(m,1H),0.68-0.51(m,2H),0.37-0.15 (m,2H)。

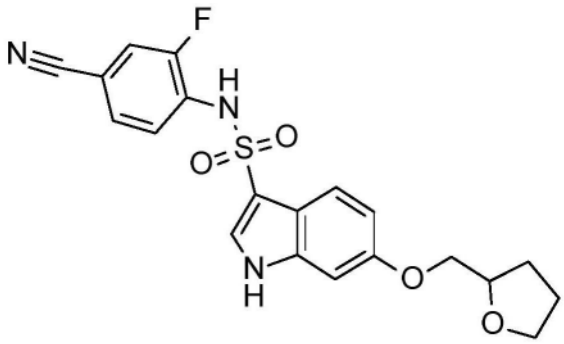
[3980] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-221

[3981] 

[3982] 中性LCMS方法3(ES$^+$):373(M+H)$^+$,97%纯度。

[3983] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.79(s,1H),10.35(s, 1H),7.86(d,J=2.9Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.50 (dd,J=9.9,6.9Hz,1H),7.32(dd,J=10.5,6.9Hz,1H),6.93(d,J=2.2Hz,1H),6.82(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),3.76(s, 3H)。

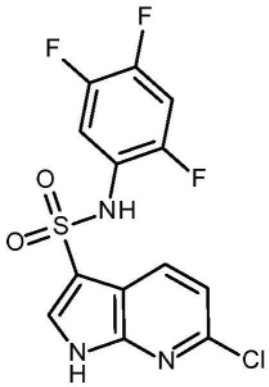
[3984] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-222

[3985] 

[3986] 中性LCMS方法3(ES+):316(M+H)+,97%纯度。

[3987] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:11.83(s,1H),10.68(s, 1H),7.92(d,J=3.0Hz,1H),7.71(dd,J=10.7,1.7Hz,1H), 7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.60-7.46(m,2H),6.94(d,J=2.3Hz,1H),6.83(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),4.14(qd,J=6.7,4.2 Hz,1H),3.92(qd,J=10.1,5.1Hz,2H),3.78(dt,J=8.2,6.7 Hz,1H),3.66(td,J=7.7,6.2Hz,1H),1.99(dddd,J=12.2, 8.5,7.2,5.3Hz,1H),1.92-1.74(m,2H),1.67(ddt,J=12.0, 8.6,6.9Hz,1H)。

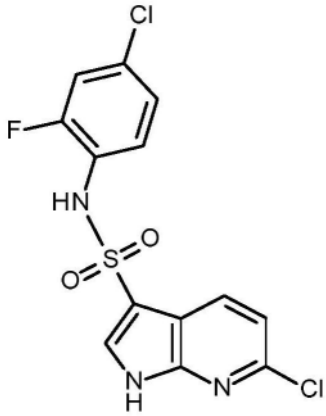
[3988] 6-氯-N-(2,4,5-三氟苯基-)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-223

[3989] 

[3990] 碱性LCMS方法1(ES+):362.2(M+H)+,99%纯度。

[3991] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.83(s,1H),10.27(s, 1H),8.19-7.98(m,2H),7.47(m,J=10.0Hz,1H),7.37(m,J= 9.2Hz,2H)。

[3992] 6-氯-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-224

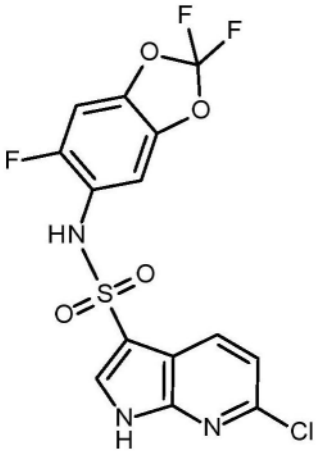
[3993] 

[3994] 碱性LCMS方法1(ES+):360.2(M+H)+,99%纯度。

[3995] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.80(s,1H),10.17(s, 1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),

8.04(s,1H),7.34(m,J=8.8 Hz,2H),7.28(t,J=8.6Hz,1H),7.18(d,J=8.6Hz,1H)。

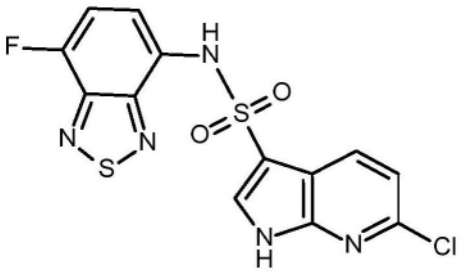
[3996] 6-氯-N-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺I-225

[3997] 

[3998] 碱性LCMS方法1(ES^+):406.2(M+H)+,99%纯度。

[3999] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),10.15(s, 1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.04(s,1H),7.43(d,J=9.1Hz, 1H),7.34(m,J=7.3,4.5Hz,2H)。

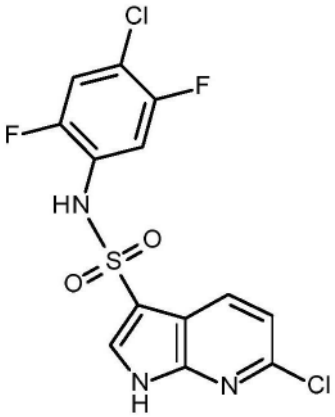
[4000] 6-氯-N-(7-氟-2,1,3-苯并噻二唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺I-226

[4001] 

[4002] 碱性LCMS方法1(ES^+):384.2$(M+H)^+$,97%纯度。

[4003] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),10.79(s, 1H),8.22-8.12(m,2H),7.51-7.39(m,2H),7.29(d,J=8.3 Hz,1H)。

[4004] 6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-227

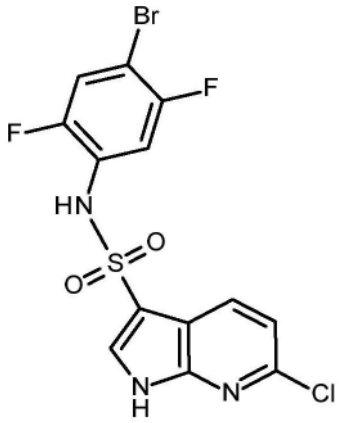
[4005] 

[4006] 碱性LCMS方法1(ES^-):376.2$(M-H)^-$,99%纯度。

[4007] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),10.52(s, 1H),8.26-8.12(m,2H),7.55

(dd,J＝9.9,6.8Hz,1H),7.37 (dd,J＝9.5,7.0Hz,2H)。

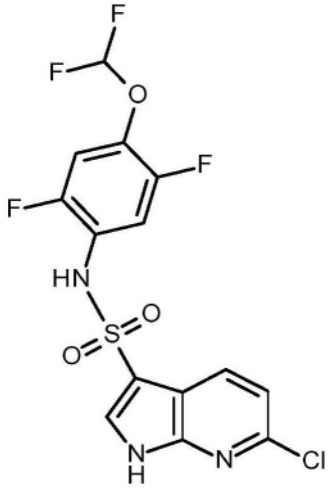
[4008] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-228

[4009] 

[4010] 碱性LCMS方法1(ES^-):420$(M-H)^-$,97%纯度。

[4011] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),10.52(s, 1H),8.25-8.15(m,2H),7.63(dd,J＝9.7,6.4Hz,1H),7.38 (d,J＝8.3Hz,1H),7.34(dd,J＝9.7,6.8Hz,1H)。

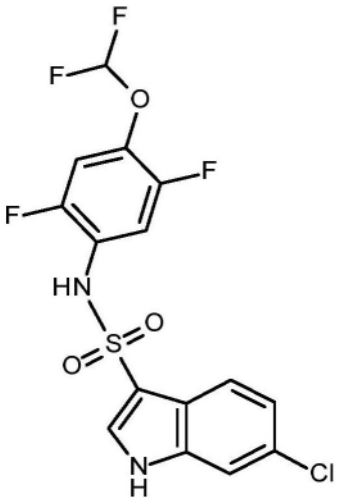
[4012] 6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺I-266

[4013] 

[4014] 碱性LCMS方法1(ES^+):410$(M+H)^+$,99%纯度。

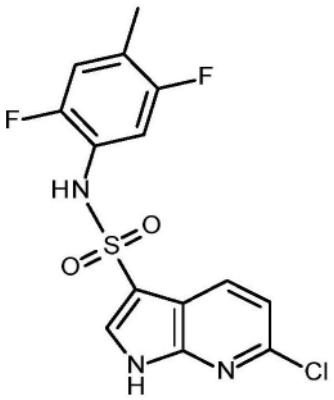
[4015] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(s,1H),10.38(s, 1H),8.15(d,1H),8.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.38-7.34(d,1H), 7.34-7.27(m,2H),7.08(t,J＝72.9Hz,1H)。

[4016] 6-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-267

[4017] 

[4018] 碱性LCMS方法1(ES⁻):407(M-H)⁻,97%纯度。

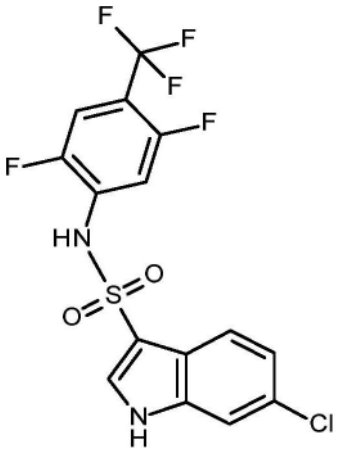
[4019] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I- 268

[4020] 

[4021] 碱性LCMS方法1(ES⁺):358(M+H)⁺,98%纯度。

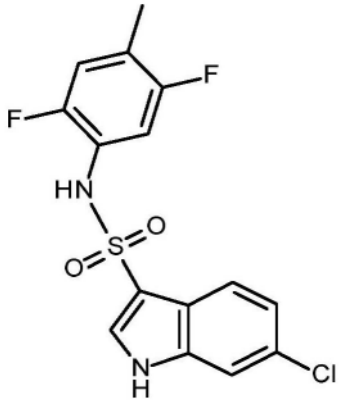
[4022] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(s,1H),10.19(s, 1H),8.18-8.07(m,2H),7.36(d,J=8.3Hz,1H),7.06(ddd,J= 11.0,6.7,2.2Hz,2H),2.12(s,J=1.9Hz,3H)。

[4023] 6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-269

[4024] 

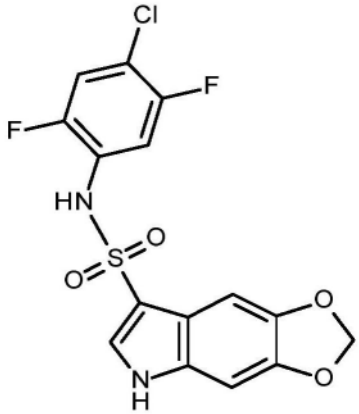
[4025] 碱性LCMS方法1(ES⁻):409(M-H)⁻,100%纯度。

[4026] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-270

[4027] 

[4028] 碱性LCMS方法1(ES+):357(M+H)+,99%纯度

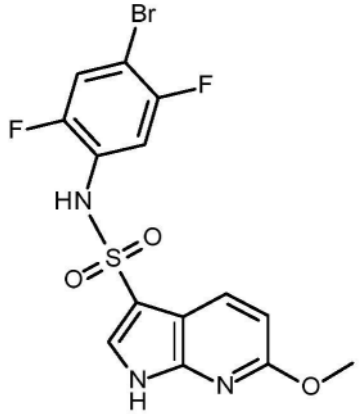
[4029] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]吲哚-7-磺酰 胺I-271

[4030] 

[4031] 碱性LCMS方法1(ES-):385(M-H)-,99%纯度。

[4032] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.81(s,1H),10.37(s, 1H),7.81(d,J=3.1Hz,1H),7.54(dd,J=10.0,6.9Hz,1H), 7.33(dd,J=10.6,7.0Hz,1H),7.25(s,1H),6.97(s,1H),6.00 (s,2H)。

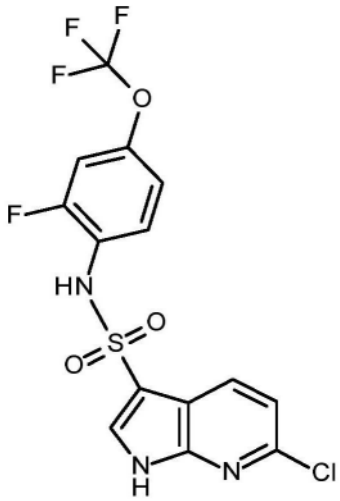
[4033] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-272

[4034] 

[4035] 碱性LCMS方法1(ES+):418(M+H)+,99%纯度。

[4036] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.45(s,1H),10.43(s, 1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.88(d,J=3.0Hz,1H),7.62 (dd,J=9.7,6.4Hz,1H),7.32(dd,J=9.9,6.9Hz,1H),6.73(d,J=8.6Hz,1H),3.87(s,3H)。

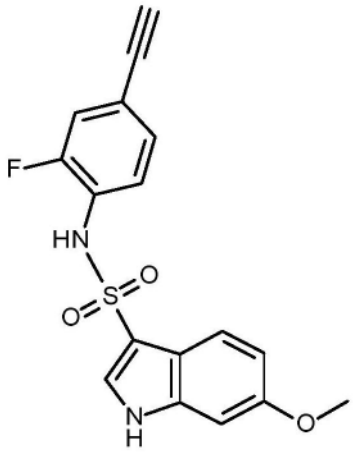
[4037] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺I-273

[4038] 

[4039] 碱性LCMS方法1(ES^+):410$(M+H)^+$,99%纯度。

[4040] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.83(s,1H),10.23(s, 1H),8.08(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.39(t, J=8.9Hz,1H),7.32(dd,J=8.1,2.6Hz,2H),7.21-7.13(m, 1H)。

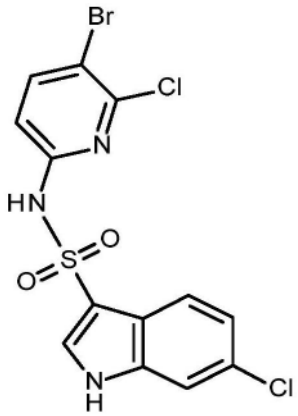
[4041] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-274

[4042] 

[4043] 碱性LCMS方法1(ES^-):343$(M-H)^-$,96%纯度。

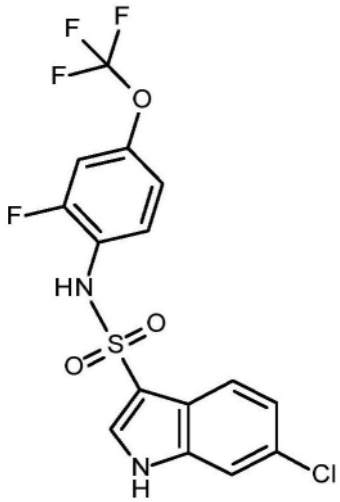
[4044] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,J=3.0Hz,1H), 10.17(s,1H),7.78(d,J=2.8Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz, 1H),7.34(t,J=8.3Hz,1H),7.26-7.13(m,2H),6.93(d,J=2.2Hz,1H),6.81(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),4.18(s,1H),3.77 (s,3H)。

[4045] N-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-275

[4046] 

[4047] 碱性LCMS方法1(ES⁻):418(M-H)⁻,96%纯度

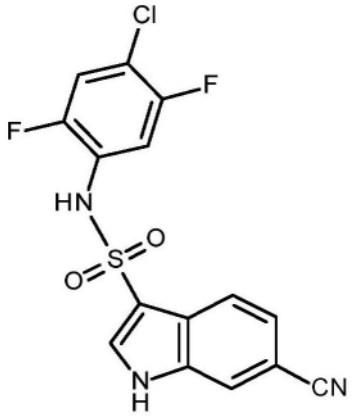
[4048] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-276

[4049] 

[4050] 碱性LCMS方法1(ES⁻):407(M-H)⁻,96%纯度。

[4051] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),10.15(s, 1H),7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.52(d, J=1.9Hz,1H),7.39(t,J=8.9Hz,1H),7.29(dd,J=10.6,2.7 Hz,1H),7.16(ddd,J=11.4,8.9,2.2Hz,2H)。

[4052] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-277

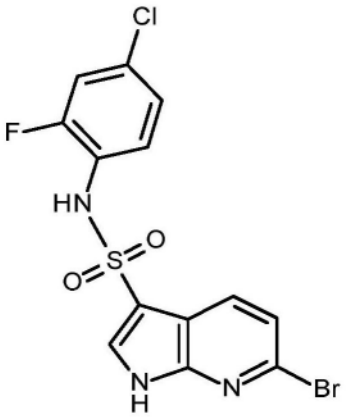
[4053] 

[4054] 碱性LCMS方法1(ES⁻):366(M-H)⁻,100%纯度。

[4055] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.56(s,1H),10.54(s, 1H),8.26(d,J=2.4Hz,1H),8.00(d,J=1.3Hz,1H),7.94(d, J=8.4Hz,1H),7.63-7.47(m,2H),7.36(dd,J=10.3,

6.9Hz，1H)。

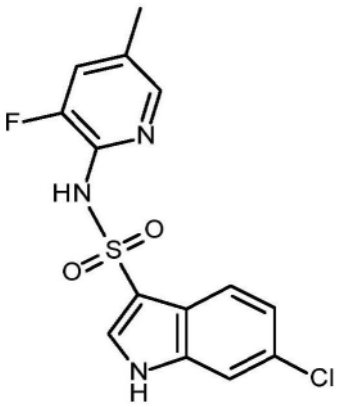
[4056] 6-溴-N-(4-氯-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-278

[4057] 

[4058] 碱性LCMS方法1(ES^-):402$(M-H)^-$,97%纯度。

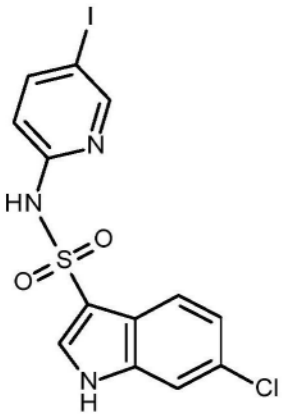
[4059] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(s,1H),10.20(s，1H),8.04(d,J＝8.3Hz,2H),7.48(d,J＝8.3Hz,1H),7.35 (dd,J＝10.3,2.3Hz,1H),7.29(t,J＝8.5Hz,1H),7.19(ddd,J＝8.6,2.3,1.0Hz,1H)。

[4060] 6-氯-N-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-279

[4061] 

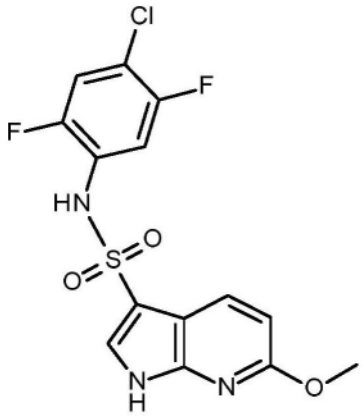
[4062] 碱性LCMS方法1(ES^-):338$(M-H)^-$,99%纯度。

[4063] 6-氯-N-(5-碘吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-280

[4064] 

[4065] 碱性LCMS方法1(ES^-):432$(M-H)^-$,91%纯度。

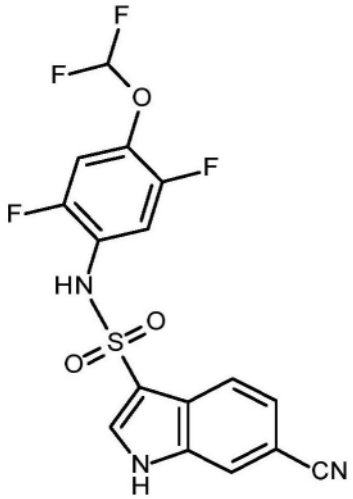
[4066] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-281

[4067] 

[4068] 碱性LCMS方法1(ES+):374(M+H)+,100%纯度。

[4069] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.45(s,J=2.9Hz,1H), 10.42(s,1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.88(d,J=2.9Hz, 1H),7.54(dd,J=9.9,6.8Hz,1H),7.36(dd,J=10.4,6.9Hz,1H),6.73(d,J=8.6Hz,1H),3.88(s,3H)。

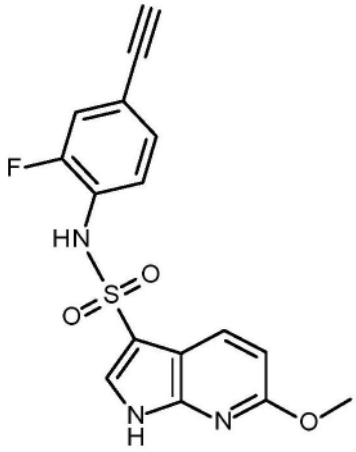
[4070] 6-氰基-N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-282

[4071] 

[4072] 碱性LCMS方法1(ES-):398(M-H)-,100%纯度。

[4073] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.54(s,1H),10.40(s, 1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),8.00(dd,J=1.4,0.7Hz,1H), 7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.55(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.38-7.25(m,2H),7.16(s,1H)。

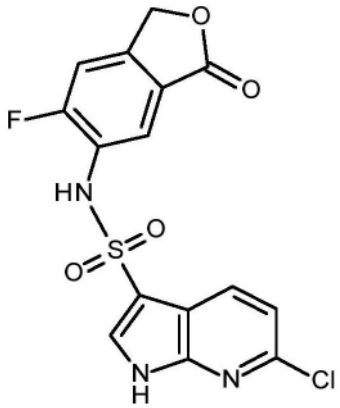
[4074] N-(4-乙炔基-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-283

[4075] 

[4076] 碱性LCMS方法1(ES+):346(M+H)+,97%纯度。

[4077] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.4(s,1H),10.21(s,1H), 8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.76(s,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H), 7.20(m,2H),6.70(d,J=8.6Hz,1H)4.20(s,1H),3.87(s,3H)。

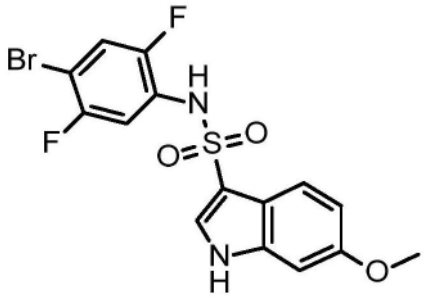
[4078] 6-氯-N-(6-氟-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺I-284

[4079] 

[4080] 碱性LCMS方法1(ES-):380(M-H)-,98%纯度。

[4081] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.83(s,1H),10.48(s, 1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.68(d, J=6.9Hz,1H),7.47(d,J=9.5Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,1H),5.30(s,2H)。

[4082] N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-285

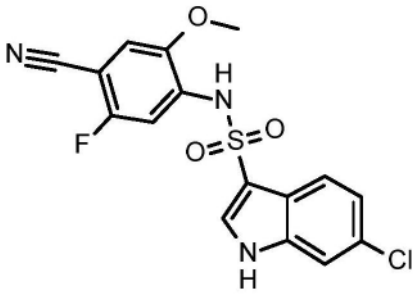
[4083] 

[4084] 中性LCMS方法3(ES+):417(M+H)+,98%纯度

[4085] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:11.79(d,J=3.0Hz,1H), 10.37(s,1H),7.87(d,J=2.9Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz, 1H),7.58(dd,J=9.7,6.4Hz,1H),7.29(dd,J=10.0,

6.8Hz，1H)，6.93(d，J＝2.2Hz，1H)，6.82(dd，J＝8.8，2.3Hz，1H)，3.76(s，3H)。

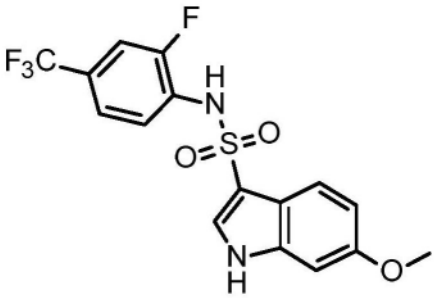
[4086] 6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-286

[4087] 

[4088] 中性LCMS方法3(ES+)：380.7(M+H)$^+$，97％纯度。

[4089] ^{1}H NMR(600MHz，DMSO-d_6)δ：12.19(s，1H)，10.27(s，1H)，8.23(s，1H)，7.90(d，J＝8.6Hz，1H)，7.52(s，1H)，7.38-7.33(m，2H)，7.23(dd，J＝8.6，1.9Hz，1H)，3.65(s，3H)。

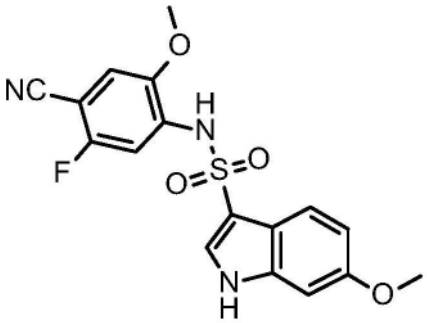
[4090] N-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-287

[4091] 

[4092] 中性LCMS方法3(ES$^+$)：389(M+H)$^+$，99％纯度。

[4093] 1H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ：11.79(s，1H)，10.48(s，1H)，7.86(d，J＝2.9Hz，1H)，7.67(d，J＝8.8Hz，1H)，7.62-7.50(m，2H)，7.47-7.37(m，1H)，6.92(d，J＝2.2Hz，1H)，6.81(dd，J＝8.8，2.3Hz，1H)，3.75(s，3H)。

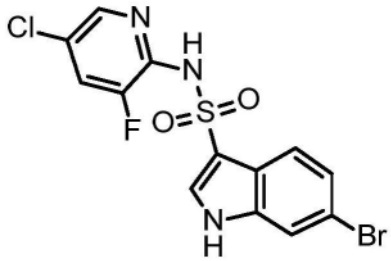
[4094] N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-288

[4095] 

[4096] 中性LCMS方法3(ES$^+$)：376(M+H)$^+$，98％纯度。

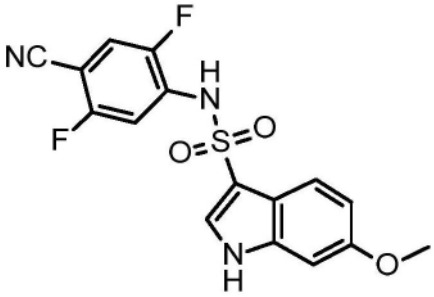
[4097] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ：11.86(d，J＝3.0Hz，1H)，10.11(s，1H)，8.05(d，J＝2.9Hz，1H)，7.75(d，J＝8.8Hz，1H)，7.35(d，J＝6.0Hz，1H)，7.32(d，J＝11.2Hz，1H)，6.93(d，J＝2.3Hz，1H)，6.83(dd，J＝8.8，2.3Hz，1H)，3.75(s，3H)，3.68(s，3H)。

[4098] 6-溴-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-290

[4099] 

[4100] 中性LCMS方法3(ES^+):404$(M+H)^+$,98%纯度。

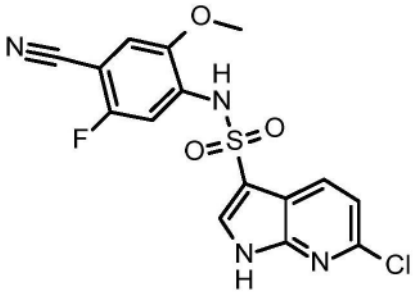
[4101] N-(4-氰基-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-291

[4102] 

[4103] 中性LCMS方法3(ES^+):381$(M+NH_4)^+$,98%纯度。

[4104] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.93(br s,1H),11.11(s, 1H),8.12(d,J=3.0Hz,1H),7.83(dd,J=10.3,6.0Hz,1H), 7.73(d,J=8.7Hz,1H),7.43(dd,J=11.1,6.4Hz,1H),6.95 (d,J=2.3Hz,1H),6.86(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),3.77(s, 3H)。

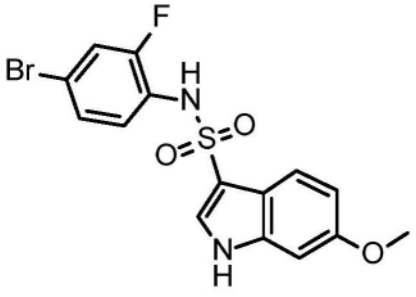
[4105] 6-氯-N-(4-氰基-5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺I-292

[4106] 

[4107] 中性LCMS方法3(ES+):381$(M+H)^+$,95.0%纯度。

[4108] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.90(s,1H),10.36(s, 1H),8.40(d,J=2.3Hz,1H),8.34(d,J=8.4Hz,1H),7.45- 7.34(m,3H),3.63(s,3H)。

[4109] N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-293

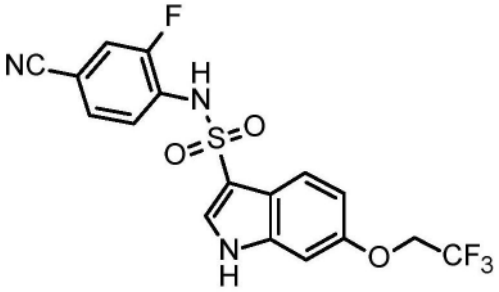
[4110] 

[4111] 中性LCMS方法3(ES^+):399$(M+H)^+$,98%纯度。

[4112] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:11.72(s,1H),9.97(s, 1H),7.71(d,J=2.1Hz,1H),

7.61(d,J＝8.8Hz,1H),7.40 (dd,J＝10.0,2.1Hz,1H),7.32-7.16(m,2H),6.92(d,J＝2.3Hz,1H),6.79(dd,J＝8.8,2.3Hz,1H),3.76(s,3H)。

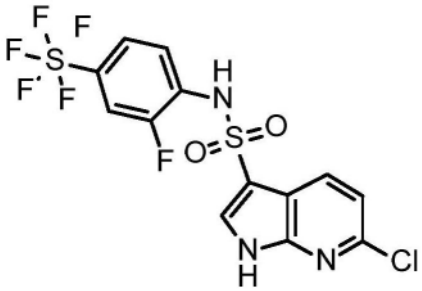
[4113] N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 294

[4114] 

[4115] 中性LCMS方法3(ES+):414(M+H)+,99%纯度。

[4116] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:11.99(d,J＝2.9Hz,1H), 10.71(s,1H),7.98(d,J＝2.9Hz,1H),7.75(d,J＝8.8Hz, 1H),7.71(dd,J＝10.7,1.7Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),7.07(d,J＝2.3Hz,1H),6.95(dd,J＝8.8,2.3Hz,1H),4.75(q,J＝ 8.9Hz,2H)。

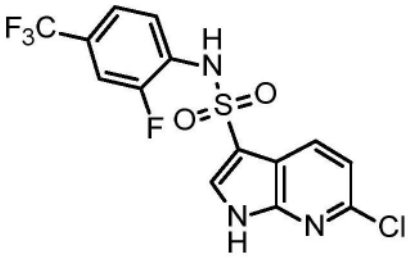
[4117] 6-氯-N-[2-氟-4-(五氟-λ～6～-硫烷基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3- 磺酰胺I-295

[4118] 

[4119] 中性LCMS方法3(ES+):452(M+H)+,99%纯度。

[4120] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.90(s,1H),10.80(s, 1H),8.23(s,1H),8.22(d,J＝8.4Hz,1H),7.82(dd,J＝10.9, 2.6Hz,1H),7.64(dd,J＝9.2,2.5Hz,1H),7.61-7.56(m,1H),7.36(d,J＝8.3Hz,1H)。

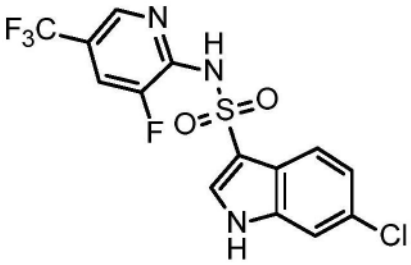
[4121] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-296

[4122] 

[4123] 中性LCMS方法3(ES+):394(M+H)+,95%纯度。

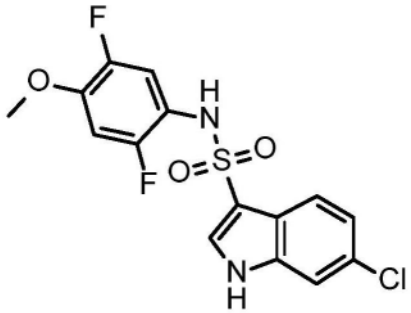
[4124] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.87(s,1H),10.64(s, 1H),8.20(d,J＝8.4Hz,1H),8.18(s,1H),7.64-7.52(m,2H), 7.50-7.42(m,1H),7.35(d,J＝8.3Hz,1H)。

[4125] 6-氯-N-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-297

[4126] 

[4127] 中性LCMS方法3(ES+):394(M+H)+,89%纯度

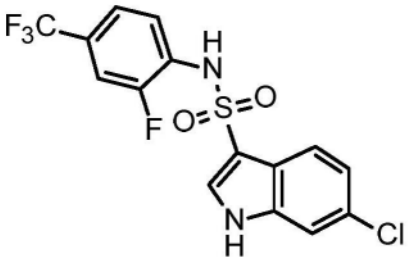
[4128] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-298

[4129] 

[4130] 中性LCMS方法3(ES+):373(M+H)+,99%纯度。

[4131] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ:12.00(s,1H),9.80(s, 1H),7.83(s,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.51(d,J=1.9Hz, 1H),7.19(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.00(ddd,J=11.6,10.3, 7.7Hz,2H),3.74(s,3H)。

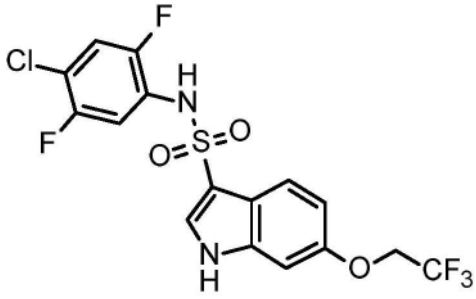
[4132] 6-氯-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-299

[4133] 

[4134] 中性LCMS方法3(ES+):393(M+H)+,98%纯度。

[4135] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.13(d,J=2.9Hz,1H), 10.57(s,1H),8.04(d,J=2.9Hz,1H),7.80(d,J=8.6Hz, 1H),7.64-7.54(m,2H),7.52(d,J=1.9Hz,1H),7.46(dd,J= 8.5,2.1Hz,1H),7.21(dd,J=8.6,1.9Hz,1H)。

[4136] N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 300

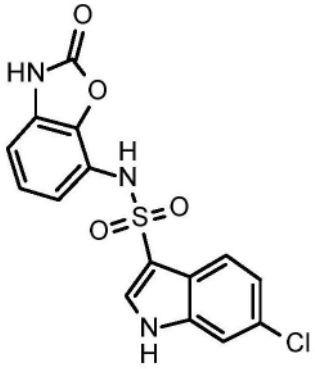
[4137] 

[4138] 中性LCMS方法3(ES+):441(M+H)+,97%纯度。

[4139] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:11.95(d,J=3.1Hz,1H),10.40(s,1H),7.92(d,J=

2.8Hz,1H),7.70(d,J＝8.8Hz, 1H),7.50(dd,J＝9.9,6.8Hz,1H),7.32(dd,J＝10.5,6.9Hz, 1H),7.07(d,J＝2.3Hz,1H),6.94(dd,J＝8.8,2.3Hz,1H), 4.76(q,J＝8.9Hz,2H)。

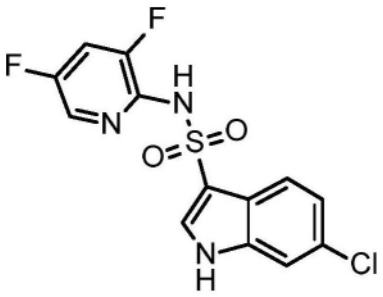
[4140] 6-氯-N-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-7-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 301

[4141] 

[4142] 中性LCMS方法3(ES+):364(M+H)$^+$,94.0%纯度。

[4143] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ:12.04(s,1H),11.55(s, 1H),10.18(s,1H),7.93(s,1H),7.68(d,J＝8.6Hz,1H),7.52- 7.48(m,1H),7.16(dd,J＝8.6,1.9Hz,1H),6.98(dd,J＝8.3, 7.8Hz,1H),6.87(dd,J＝8.4,1.1Hz,1H),6.79(dd,J＝7.7, 1.1Hz,1H)。

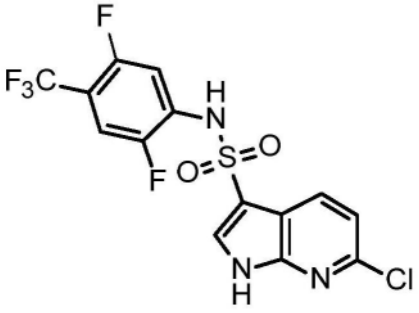
[4144] 6-氯-N-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-302

[4145] 

[4146] 中性LCMS方法3(ES+):344(M+H)$^+$,97.8%纯度

[4147] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ:12.08(s,1H),10.78(s, 1H),8.10(s,1H),8.04(s,1H),7.89-7.80(m,1H),7.79(d,J＝ 8.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.21(dd,J＝8.6,1.9Hz,1H)。

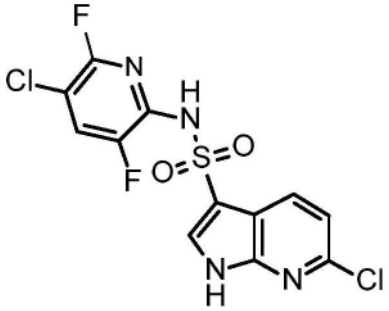
[4148] 6-氯-N-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰 胺I-303

[4149] 

[4150] 碱性LCMS方法1(ES$^-$):410(M-H)$^-$,97%纯度。

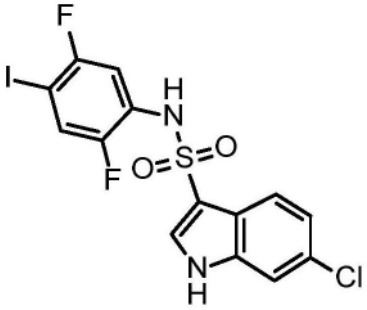
[4151] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,1H),11.04(s, 1H),8.40(d,J＝2.9Hz,1H),8.28(d,J＝8.3Hz,1H),7.71- 7.60(m,1H),7.48(dd,J＝12.1,6.3Hz,1H),7.40(d,J＝8.3Hz,1H)。

[4152] 6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺 I-307

[4153] 

[4154] 碱性LCMS方法1(ES+):379(M+H)+,100%纯度。

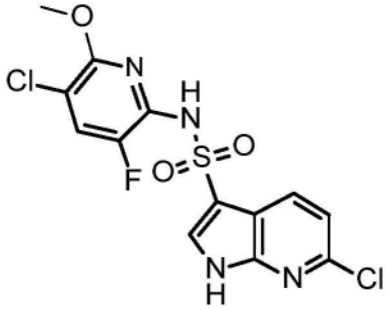
[4155] 6-氯-N-(2,5-二氟-4-碘苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-308

[4156] 

[4157] 中性LCMS方法3(ES+):469(M+H)+,95%纯度。

[4158] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ:12.13(d,J=3.0Hz,1H), 10.45(s,1H),8.04(d,J=2.9Hz,1H),7.79(d,J=8.6Hz, 1H),7.63(dd,J=9.4,5.7Hz,1H),7.52(d,J=1.8Hz,1H),7.23(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.20(dd,J=9.1,6.5Hz,1H)。

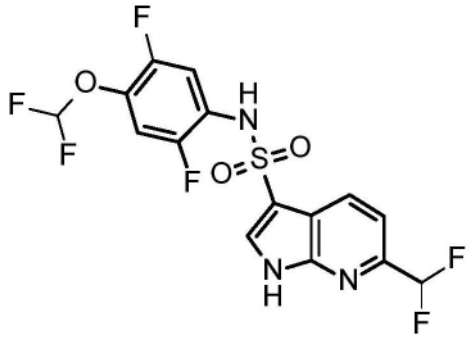
[4159] 6-氯-N-(5-氯-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺 酰胺I-336

[4160] 

[4161] 碱性LCMS方法1(ES-):389(M-H)-,98%纯度。

[4162] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.87(s,1H),11.17(s, 1H),8.29(dd,J=18.4,5.6Hz,2H),7.98(d,J=9.0Hz,1H), 7.39(d,J=8.4Hz,1H),3.63(s,3H)。

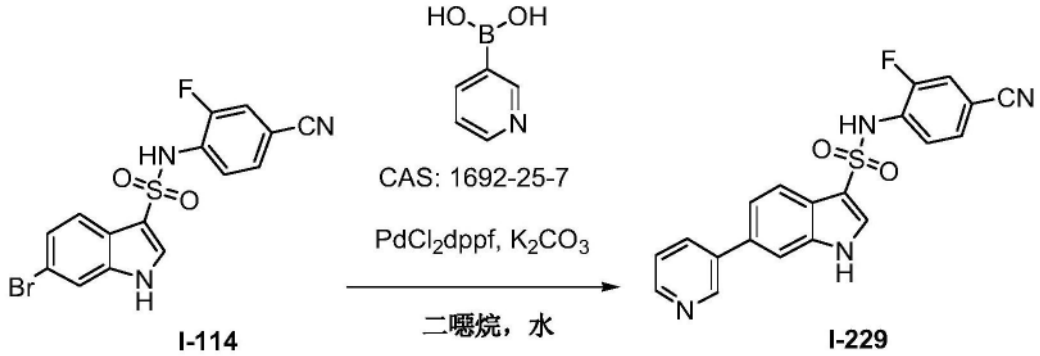
[4163] N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-磺酰胺I-363

[4164] 

[4165] 碱性LCMS方法1(ES⁻):424(M-H)⁻,95%纯度。

[4166] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.97(s,1H),10.44(s, 1H),8.43-8.18(m,2H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),7.43-6.85 (m,4H)

[4167] D.6.方法G:N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-229的合成

[4168] 

[4169] 将6-溴-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-114(70mg, 0.18mmol),3-吡啶基硼酸(0.22mmol)和碳酸钾(76mg,0.55mmol)的 混合物溶解在二噁烷:水(2.5:1,5.8mL)中,并通过隔膜(septum)用氩 气冲洗。随后,加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(7mg),并将 反应混合物在氩气气氛中在95℃下搅拌16h。将混合物用氯化铵水溶 液稀释,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$干燥并通过旋转蒸发浓缩。将粗混合物通过柱色谱法纯化,用 1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。得到70mg N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡 啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-229,为米色固体。

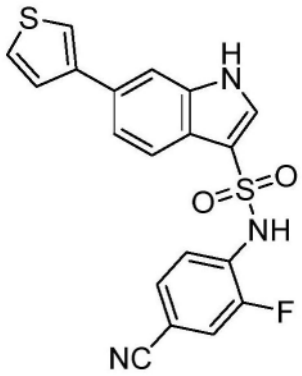
[4170] 收率:39%。

[4171] 中性LCMS方法3(ES⁺):393.1(M+H)⁺,99%纯度。

[4172] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),10.83(s,1H), 8.86-8.93(m,1H),8.55(d,J=4.5Hz,1H),8.15(d,J=3.0 Hz,1H),8.07(dt,J=7.9,1.9Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz, 1H),7.74-7.76(m,1H),7.73(dd,J=10.7,1.6Hz,1H),7.59 (t,J=8.2Hz,1H),7.53-7.57(m,2H),7.48(dd,J=7.9,4.8 Hz,1H)。

[4173] 根据方法G合成以下化合物:

[4174] 由3-噻吩基硼酸CAS 6165-69-1合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻 吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-230,用20%乙酸乙酯的环己烷溶液纯 化。

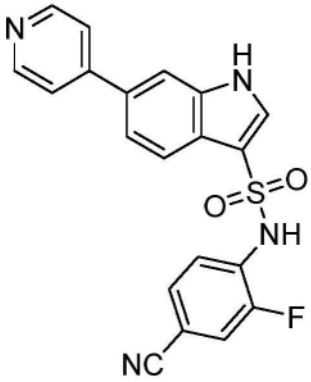
[4175] 

[4176] 收率:69%。

[4177] 中性LCMS方法3(ES+):396.0(M+H)+,95%纯度。

[4178] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.07-12.15(m,1H),10.77 (s,1H),8.08(d,J=3.0Hz,1H),7.81-7.87(m,2H),7.69-7.74 (m,2H),7.61-7.64(m,1H),7.53-7.61(m,4H)。

[4179] 由4-吡啶基硼酸CAS 1692-15-5合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(吡 啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-231。

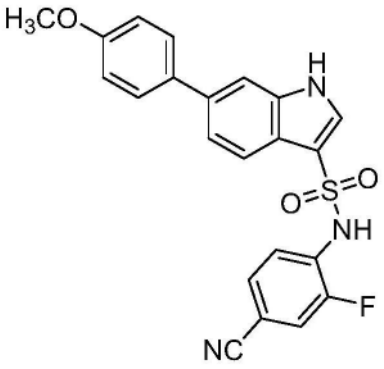
[4180] 

[4181] 收率:25%。

[4182] 中性LCMS方法3(ES+):393.1(M+H)+,99%纯度。

[4183] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.28(d,J=2.4Hz,1H), 10.82(s,1H),8.62(d,J=5.5Hz,2H),8.17(d,J=3.1Hz, 1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.83-7.85(m,1H),7.70-7.74(m,3H),7.53-7.65(m,3H)。

[4184] 由(4-甲氧基苯基)硼酸CAS 5720-07-0合成N-(4-氰基-2-氟苯基)- 6-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-232,用25%乙酸乙酯的环己烷 溶液纯化。

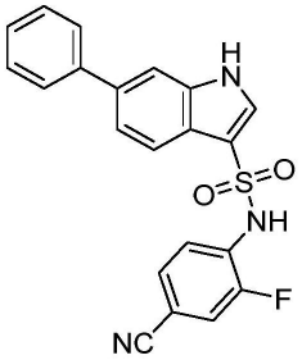
[4185] 

[4186] 收率:24%。

[4187] 中性LCMS方法3(ES+):420.1(M+H)+,97%纯度。

[4188] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.06-12.13(m,2H),10.79 (s,2H),8.08(d,J=2.9Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.72 (d,J=10.1Hz,1H),7.52-7.64(m,5H),7.45(dd,J=8.4,1.4 Hz,1H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),3.79(s,3H)。

[4189] 由苯基硼酸CAS 98-80-6合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-苯基-1H-吲 哚-3-磺酰胺I-233,用33%乙酸乙酯的环己烷溶液纯化。

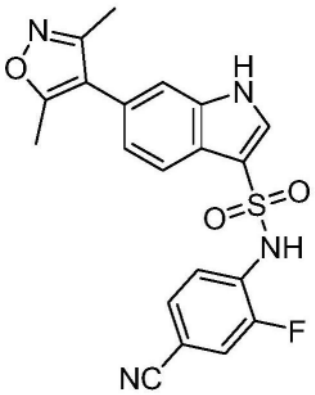
[4190] 

[4191] 收率:57%。

[4192] 中性LCMS方法3(ES+):390.1(M+H)+,95%纯度。

[4193] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.13-12.19(m,1H),10.79 (s,1H),8.12(d,J=3.0Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.72 (dd,J=10.7,1.8Hz,1H),7.64-7.69(m,3H),7.53-7.62(m, 2H),7.50(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.43-7.48(m,2H),7.32- 7.37(m,1H)。

[4194] 由(3,5-二甲基异噁唑-4-基)硼酸CAS 16114-47-9合成N-(4-氰基- 2-氟苯基)-6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-234,用 66%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化。

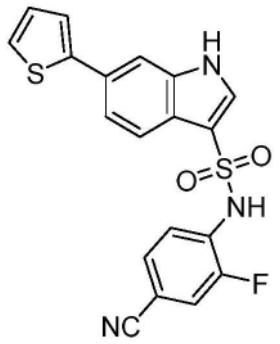
[4195] 

[4196] 收率:34%。

[4197] 中性LCMS方法3(ES+):411.2(M+H)+,98%纯度。

[4198] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.15(s,1H),10.82(s,1H), 8.14(d,J=3.0Hz,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.73(d,J= 10.8Hz,1H),7.61(t,J=8.2Hz,1H),7.56(d,J=8.5Hz, 1H),7.43(s,1H),7.19(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),2.21(s,3H), 2.39(s,3H)

[4199] 由2-噻吩基硼酸CAS 6165-68-0合成N-(4-氰基-2-氟苯基)-6-(噻 吩-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-235,用50%乙酸乙酯的石油醚溶液纯 化。

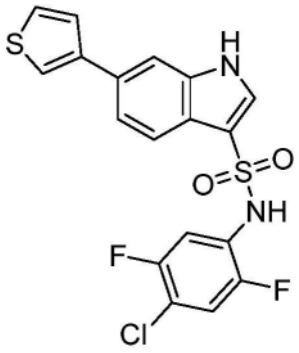
[4200] 

[4201] 收率:94%。

[4202] 中性LCMS方法3(ES+):398.1(M+H)+,96%纯度。

[4203] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.12(d,J=2.4Hz,1H), 10.82(s,1H),8.11(d,J=3.0Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz, 1H),7.73(dd,J=10.8,1.5Hz,1H),7.67(d,J=1.0Hz,1H),7.46-7.61(m,5H),7.12(dd,J=5.1,3.7Hz,1H)。

[4204] 由3-噻吩基硼酸CAS 6165-69-1合成N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(噻 吩-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-236,用33%乙酸乙酯的石油醚溶液纯 化。

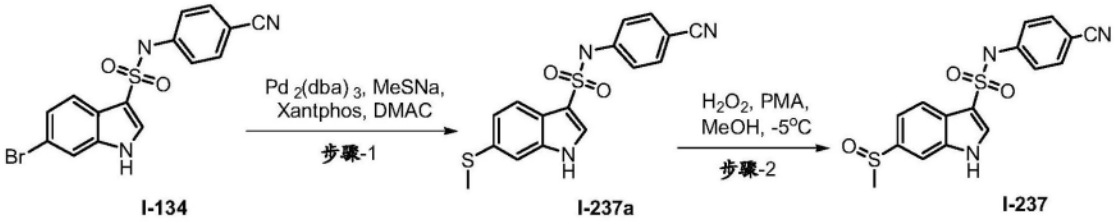
[4205] 

[4206] 收率:76%。

[4207] 中性LCMS方法3(ES+):425.1(M+H)+,100%纯度。

[4208] 1H NMR(600MHz,DMSO-d6)δ12.06(s,1H),10.44(s,1H), 8.01(d,J=3.0Hz,1H),7.83(dd,J=2.9,1.3Hz,1H),7.79 (d,J=8.4Hz,1H),7.70-7.73(m,1H),7.63(dd,J=5.0,2.9 Hz,1H),7.53-7.58(m,2H),7.51(dd,J=9.9,6.9Hz,1H), 7.35(dd,J=10.5,7.0Hz,1H)。

[4209] D.7.N-(4-氰基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-237的 合成

[4210] 

[4211] 步骤-1:N-(4-氰基苯基)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-237a的 合成

[4212] 向6-溴-N-(4-氰基苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-134(0.05g, 0.13mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(2mL)溶液中加入Xantphos(0.016g, 0.03mmol)和甲硫醇钠(0.012g,0.16mmol),并将反应混合物用氩气吹 扫5min。加入Pd2(dba)3(0.02g,0.03mmol)并将反应混合物再次用氩 气吹扫5min。将反应混合物在微波中在180℃下加热30min。通过 TLC和

LCMS监测反应进程。完成后，将反应混合物用饱和 NH_4Cl(50mL)和饱和$NaHCO_3$(50mL)淬灭，并用EtOAc(20mL)萃 取。分离有机层，用盐水(10mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并真空浓 缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅，100-200目，2％MeOH的 DCM溶液)纯化，得到0.04g N-(4-氰基苯基)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-237a，为灰白色固体。

[4213] 收率：88％。

[4214] 碱性LCMS方法2(ES^-)：341.95$(M-H)^-$，97％纯度。

[4215] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.14(d，J＝8.80Hz，1H)7.22 (d，J＝8.80Hz，2H)7.30(s，1H)7.62(d，J＝8.31Hz，2H)7.74 (d，J＝8.80Hz，1H)8.08(s，1H)10.93(brs，1H)11.99(brs，1H) (3H合并在溶剂峰值中)。

[4216] 步骤-2：N-(4-氰基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 237的合成

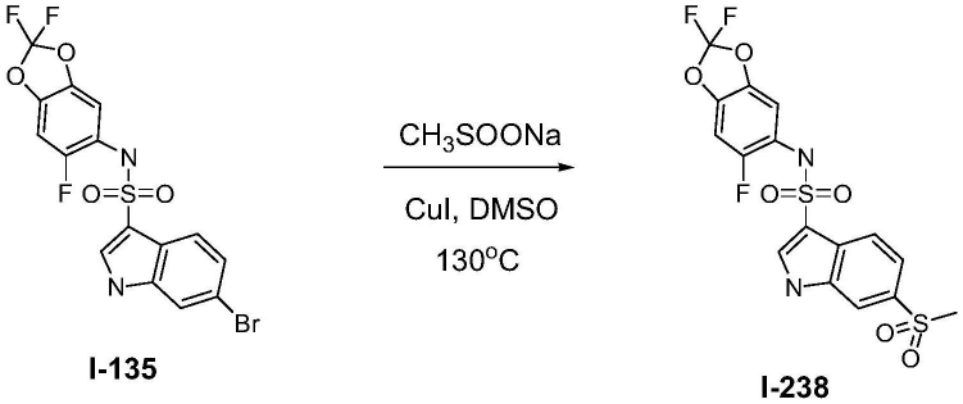
[4217] 在-5℃下向N-(4-氰基苯基)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 237a(0.12g，0.34mmol)的MeOH(14mL)溶液中加入磷钼酸(0.13g， 0.07mmol)，然后滴加H_2O_2(0.004mL，0.34mmol)。将反应混合物在- 5℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后，将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$(50mL)溶液和饱和$NaHCO_3$(10mL)溶液淬灭， 并用EtOAc(3×50mL)萃取。分离有机层，用盐水(50mL)洗涤，经无 水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化 硅，100-200目，3％MeOH的DCM溶液)纯化，得到0.12g N-(4-氰基 苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-237，为浅棕色固体。

[4218] 收率：95％。

[4219] 碱性LCMS方法2(ES^-)：360$(M-H)^-$，99％纯度。

[4220] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ2.71(s，3H)7.23(d，J＝8.80 Hz，2H)7.45(d，J＝8.80Hz，1H)7.62(d，J＝8.80Hz，2H)7.79 (s，1H)7.97(s，1H)8.31(brs，1H)11.03(s，1H)12.41(brs，1H)。

[4221] D.8.6-(甲基磺酰基)-N-(2，2，6-三氟-1，3-苯并二氧杂环戊烯-5基)- 1H-吲哚-3-磺酰胺I-238的合成

[4222] 

I-135 I-238

[4223] 向6-溴-N-(2，2，6-三氟-1，3-苯并二氧杂环戊烯-5基)-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-135(0.18g，0.40mmol)的DMSO(4mL)溶液中加入甲基亚磺酸 钠(0.18g，1.80mmol)和CuI(0.34g，1.78mmol)。将反应混合物在 130℃下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后，将反 应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL)萃取。分离有机层， 用盐水(100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物 通过柱色谱(二氧化硅，100-200目，5％MeOH的DCM溶液)纯化， 得到0.022g的6-(甲基磺酰基)-N-(2，2，6-三氟-1，3-苯并二氧杂环

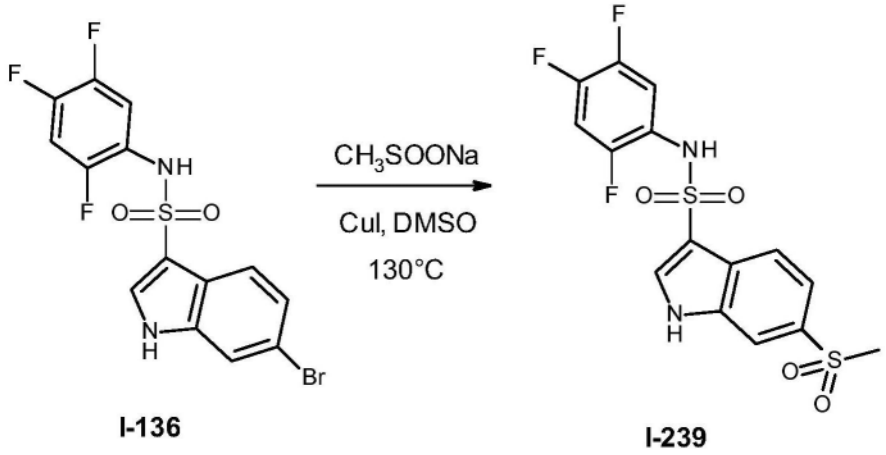
戊烯-5 基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-238,为灰白色固体。

[4224] 收率:12%。

[4225] 碱性LCMS方法2(ES⁻):447(M-H)⁻,96%纯度。

[4226] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.22(s,3H)7.34(d,J=6.36 Hz,1H)7.44(d,J=8.80Hz,1H)7.71(dd,J=8.31,1.47Hz,1H) 7.95(d,J=8.31Hz,1H)8.03(s,1H)8.17(d,J=2.93Hz,1H) 10.20(s,1H)12.51(brs,1H)。

[4227] D.9.6-甲基磺酰基-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-239的 合成

[4228] 

I-136 I-239

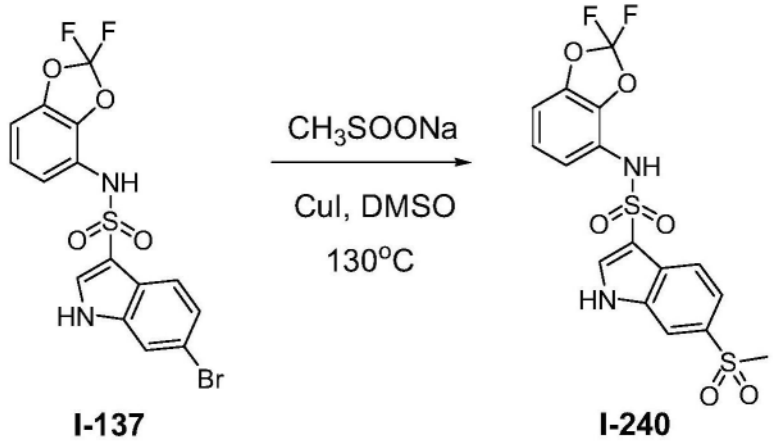
[4229] 向6-溴-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-136(0.40g, 0.98mmol)的DMSO(15mL)溶液中加入甲基亚磺酸钠(0.45g, 4.41mmol)和CuI(0.84g,4.41mmol)。将反应混合物在130℃下加热 16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用饱 和NH_4Cl(30mL)和饱和$NaHCO_3$(60mL)溶液淬灭。用EtOAc(60mL) 萃取产物。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产 物通过快速柱色谱法纯化,得到6-甲基磺酰基-N-(2,4,5-三氟苯基)-1H- 吲哚-3-磺酰胺I-239(0.02g,5%),为白色固体。

[4230] 收率:5%。

[4231] 碱性LCMS方法2(ES⁻):403.00(M-H)⁻,99%纯度。

[4232] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.22(s,3H)7.31-7.41(m, 1H)7.41-7.53(m,1H)7.72(d,J=8.31Hz,1H)7.96(d,J=8.31 Hz,1H)8.04(s,1H)8.22(d,J=2.45Hz,1H)10.34(s,1H)12.54 (brs,1H)。

[4233] D.10.N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲基磺酰基-1H- 吲哚-3-磺酰胺I-240的合成

[4234] 

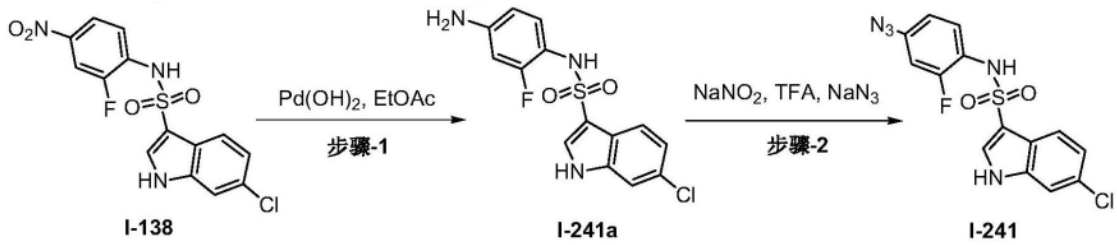
[4235] 向6-溴-N-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-137(0.13g,0.30mmol)的DMSO(4mL)溶液中加入甲基亚磺酸钠 (0.15g,1.50mmol)和CuI(0.28g,1.50mmol)。将反应混合物在130℃ 下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混 合物用饱和NH_4Cl(50mL)和饱和$NaHCO_3$(50mL)溶液淬灭。用 EtOAc(4×50mL)萃取产物。分离有机层,用盐水(2×50mL)洗涤,用无 水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二氧化硅, 100-200目,55至65%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到0.032g N-(2,2- 二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲基磺酰基-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 240,为灰白色固体。

[4236] 收率:25%。

[4237] 碱性LCMS方法2(ES^-):429.00$(M-H)^-$,99%纯度。

[4238] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.19(s,3H)6.95(d,J=8.31 Hz,1H)7.07(t,J=8.07Hz,1H)7.11-7.17(m,1H)7.69(d,J= 8.80Hz,1H)7.88(d,J=8.31Hz,1H)8.03(s,1H)8.22(d,J= 2.45Hz,1H)10.46(s,1H)12.54(brs,1H)。

[4239] D.11.N-(4-叠氮基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-241的合成

[4240] 

[4241] 步骤-1:N-(4-氨基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-241a的合 成

[4242] 在0℃下向6-氯-N-(2-氟-4-硝基-苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-138 (0.32g,0.87mmol)的EtOAc(15mL)溶液中加入$Pd(OH)_2$(0.10g)并将 反应混合物在室温下在氢气压下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反 应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(3×20mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。得到的粗产物用戊烷 (10mL)洗涤并真空干燥,得到N-(4-氨基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-241a(0.33g粗产物),为灰色固体。

[4243] 该化合物本身未经进一步纯化用于下一步反应。

[4244] 碱性LCMS方法2(ES^-):338.00$(M-H)^-$,80%纯度。

[4245] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.33(s,2H)6.12-6.18(m, 2H)6.60(t,J=8.80Hz,1H)7.16(d,J=8.40Hz,1H)7.51(s,1H) 7.64-7.69(m,2H)9.14(s,1H)11.92(s,1H)。

[4246] 步骤-2:N-(4-叠氮基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-241的 合成

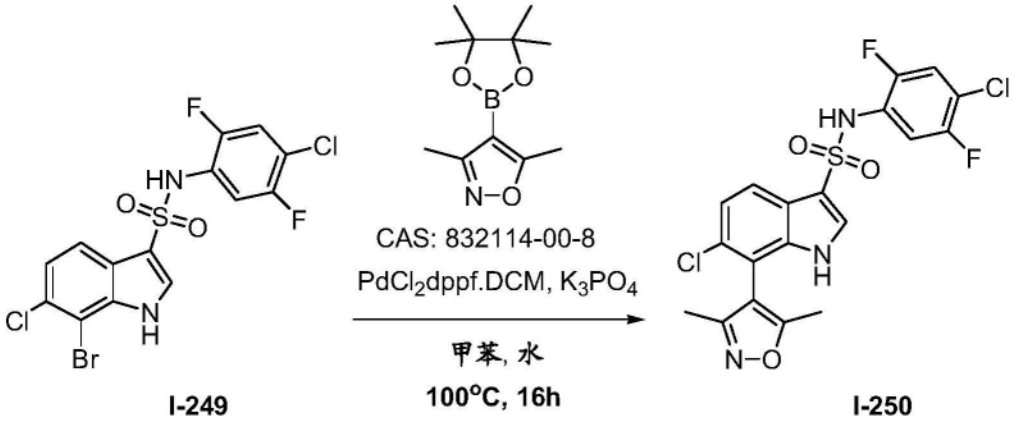
[4247] 在0℃下向N-(4-氨基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-241a (0.15g，0.44mmol)的TFA(3mL)溶液中分批加入$NaNO_2$(0.12g，1.77mmol)并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。在0℃下分批加 入NaN_3(0.09g,1.46mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌30min。通过 TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物倒入冰冷的 H_2O(10mL)中并用EtOAc(2×10mL)萃取。分离有机层,用盐水(10mL) 洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过柱色谱(二 氧化硅,100-200目,30％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到0.03g N-(4- 叠氮基-2-氟苯基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-241,为黄色固体。

[4248] 收率:19％。

[4249] 碱性LCMS方法2(ES^-):364.00(M-H)$^-$,96％纯度。

[4250] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.83-6.99(m,2H)7.16-7.31 (m,2H)7.52(s,1H)7.68-7.77(m,1H)7.84(brs,1H)9.94(s,1H) 12.04(brs,1H)。

[4251] D.12.6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)- 1H-吲哚-3-磺酰胺I-250的合成

[4252] 

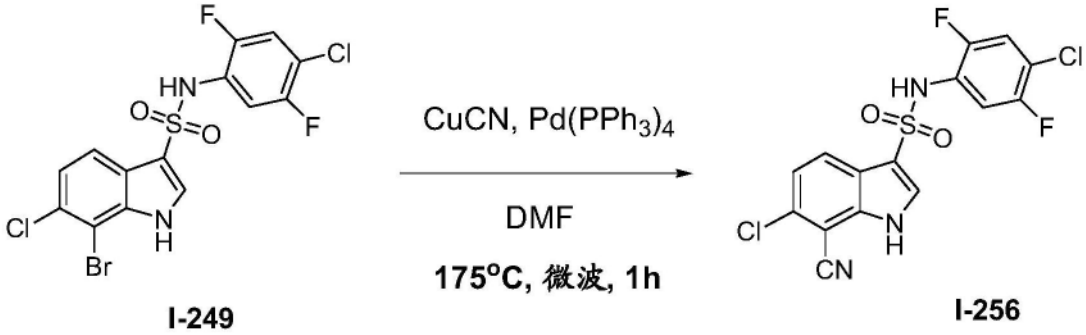
[4253] 向7-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 249(0.16g，0.35mmol)和3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(0.39g，1.73mmol)在甲苯(8mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入K_3PO_4(0.22g，1.04mmol)。将反应混合物用氩气吹扫20min,然后加入$PdCl_2$(dppf).DCM(0.03g,0.03mmol)。将反应混合物在100℃加热 16h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 H_2O(100mL)稀释,用EtOAc(200mL)萃取。分离有机层,用无水 Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过Combi-flash柱色谱法 (40％EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7- (3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-250(0.04g),为白色固 体。

[4254] 收率:24％。

[4255] 碱性LCMS方法2(ES^-):470.00(M-H)$^-$,98％纯度。

[4256] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.98(s,3H)2.15(s,3H)7.31 -7.38(m,1H)7.41(d,J＝8.80Hz,1H)7.56(dd,J＝9.78,6.85 Hz,1H)7.85(d,J＝8.80Hz,1H)8.01(d,J＝3.42Hz,1H)10.54 (s,1H)12.15(brs,1H)。

[4257] D.13.6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-256 的合成

[4258] 

I-249 I-256

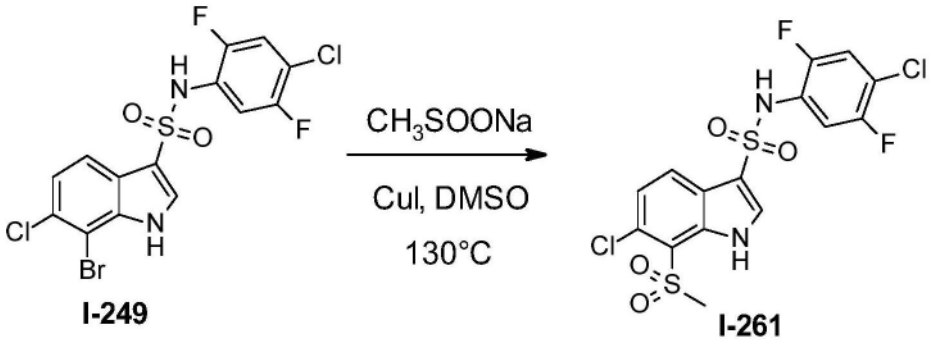
[4259] 向7-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 249(0.13g,0.28mmol)的DMF溶液(9mL)中加入CuCN(0.05g, 0.56mmol)并将反应混合物用氩气吹扫20min。加入 $Pd(PPh_3)_4$(0.03g,0.03mmol)并将反应混合物在微波中在175℃加热 1h。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 H_2O(100mL)和EtOAc(100mL)稀释,通过硅藻土过滤并用 EtOAc(100mL)萃取。分离有机层,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓 缩。获得的粗产物通过制备型HPLC纯化,得到6-氯-N-(4-氯-2,5-二 氟苯基)-7-氰基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-256(0.023g,20%),为白色固 体。

[4260] 收率:20%。

[4261] 碱性LCMS方法2(ES^-):400$(M-H)^-$,99%纯度。

[4262] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.35(dd,J=10.27,6.97Hz, 1H)7.50-7.56(m,2H)8.07(d,J=8.68Hz,1H)8.16(s,1H)10.58 (brs,1H)13.2(brs,1H)。

[4263] D.14.6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-261的合成

[4264] 

I-249 I-261

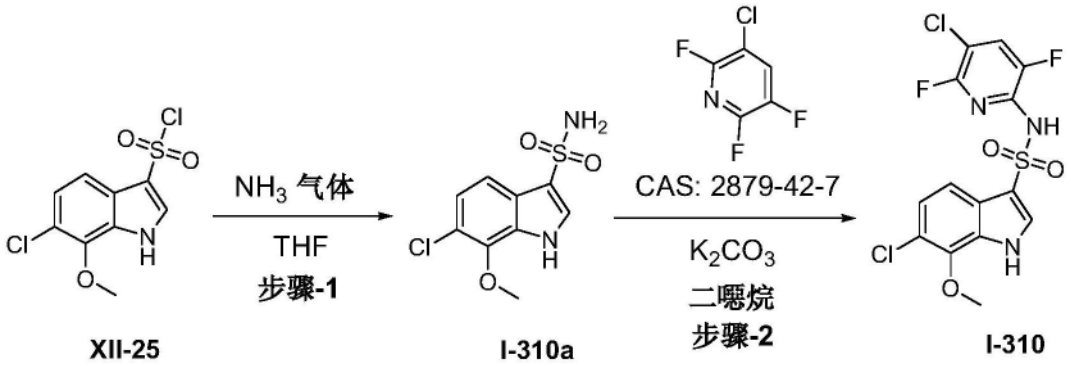
[4265] 向7-溴-6-氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-249 (0.15g,0.32mmol)的DMSO(10mL)溶液中加入CuI(0.25g,1.29mmol) 和甲磺酸钠(0.13g,1.29mmol)。将反应混合物在130℃下加热6h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl(35mL),饱和$NaHCO_3$(15mL)稀释,并用EtOAc(2×50mL)萃 取。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得的粗产物通过 柱色谱(二氧化硅,100-200目,40%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6- 氯-N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-7-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-261 (0.015g),为灰白色固体。

[4266] 收率:10%。

[4267] 碱性LCMS方法2(ES^-):453$(M-H)^-$,98%纯度。

[4268] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.52(s,3H)7.36-7.40(m, 1H)7.55(d,J=8.80Hz,2H)7.88(d,J=3.42Hz,1H)8.10(d,J =8.80Hz,1H)10.65(brs,1H)11.76(brs,1H)。

[4269] D.15.方法H:6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲 哚-3-磺酰胺I-310的合成

[4270] 

[4271] 步骤-1:6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-310a的合成

[4272] 向6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰氯XII-25(170mg,0.265mmol) 的THF(10mL)溶液中,在0℃下吹扫NH_3气体10min。将反应混合物 在室温下搅拌30min。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合 物在真空下浓缩。将粗物质用DCM:己烷(1:4,10mL)洗涤,得到6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-310a(150mg),为棕色固体。

[4273] 该化合物自身未经进一步纯化用于下一步反应。

[4274] 收率:78%。

[4275] 碱性LCMS方法2(ES^+):259$(MH)^+$,36%纯度。

[4276] 步骤-2:6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-310的合成

[4277] 在室温下向搅拌的6-氯-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I-310a (100mg,0.384mmol)和3-氯-2,5,6-三氟-吡啶(64.3,0.384mmol)在1,4- 二噁烷(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(53mg,0.384mmol)。将反应混 合物在100℃下加热8h。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混 合物通过硅藻土床过滤。将滤液真空浓缩。得到的粗产物用柱色谱法 (二氧化硅,100-200目,10-50%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到 60mg;将其通过制备型TLC使用40%EtOAc的己烷溶液再次纯化, 得到6-氯-N-(5-氯-3,6-二氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 310(14mg),为灰白色固体。

[4278] 收率:9%。

[4279] 碱性LCMS方法2(ES^-):406$(M-H)^-$,97%纯度。

[4280] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.91(s,3H)7.25(d,J=8.80 Hz,1H)7.63(d,J=8.31Hz,1H)8.10(br s,1H)8.17-8.24(m, 1H)11.52(br s,1H)12.58(brs,1H)。

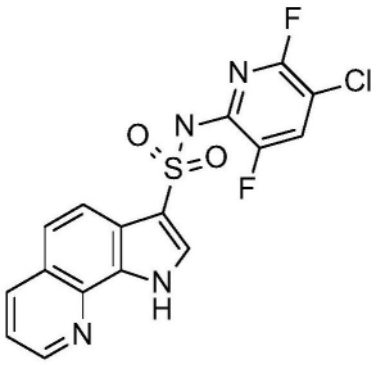
[4281] 表8中的下列化合物可以根据类似于方法H的方法合成。

[4282] 表8:

[4283]

N°	磺酰氯 XII	条件，时间 (步骤-1)	收率 (%)	氟吡啶 (步骤-2)	条件，时间 (步骤-2)	纯化 条件	收率 (%)
I-316	XII-1	DCM，16h	51	2879-42-7	$CsCO_3$, DMF, 140℃, mw, 1h	30-60% AcOEt/庚烷	12
I-317	XII-10	NH_4OH aq，ACN，1h	70	2879-42-7	$CsCO_3$, DMF, 70℃, 2h	碱性制备型 LCMS 方法 1	20

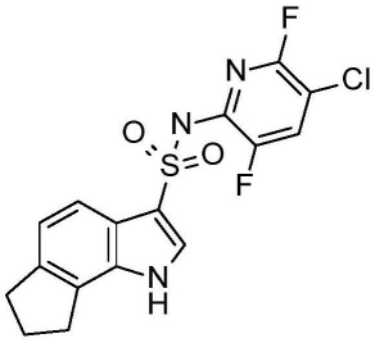
[4284] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺I-316

[4285] 

[4286] 碱性LCMS方法1(ES^+):395$(M+H)^+$,98%纯度。

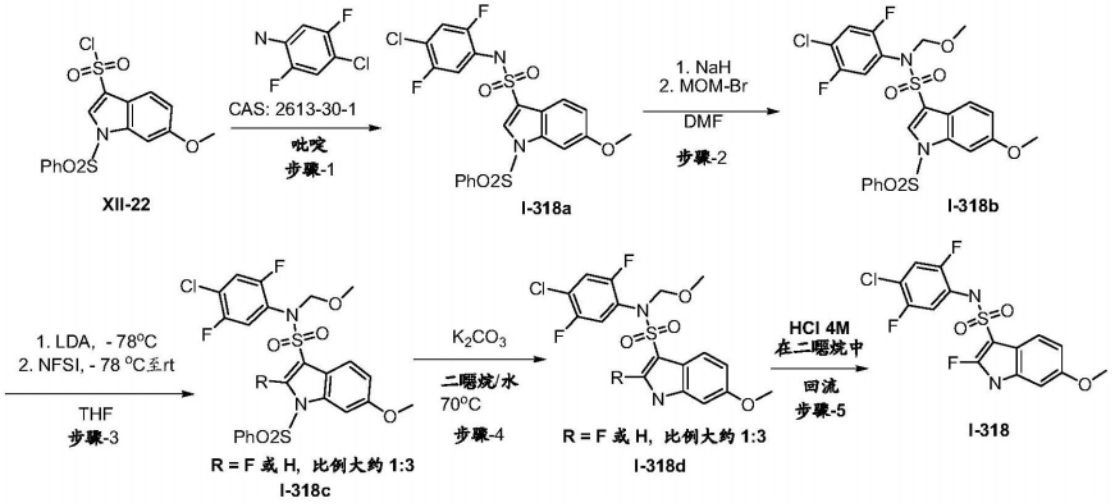
[4287] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.29(s,1H),11.52(s, 1H),8.92(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.45(dd,J=8.2,1.7Hz, 1H),8.23-8.03(m,3H),7.72(d,J=8.8Hz,1H),7.58(dd,J=8.2,4.3Hz,1H)。

[4288] N-(5-氯-3,6-二氟吡啶-2-基)-1,6,7,8-四氢环戊二烯并[g]吲哚-3-磺 酰胺I-317

[4289] 

[4290] 碱性LCMS方法1(ES^+):384$(M+H)^+$,93%纯度。

[4291] D.16.N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 318的合成

[4292] 

[4293] 步骤-1:N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1-(苯基磺酰基)-1H-吲哚 -3-磺酰胺I-318a的合成

[4294] 将吲哚XII-22(1.348g,3.49mmol)和4-氯-2,5-二氟苯胺(569mg, 3.48mmol)在吡啶(5mL)中在80℃下加热1h。将油状残余物用乙酸乙 酯稀释,用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并蒸发至干。然后将粗残余 物溶于甲醇(150mL)中并回流以溶解大部分产物。然后将溶液蒸发至 约50mL。冷却至室温后,过滤沉淀物。然后将其溶于二氯甲烷(12mL) 中,超声处理,并再次过滤,得到所需产物I-318a(763mg),为灰白色 固体。通过快速色谱(SiO_2,二氯甲烷)纯化母水,得到另外的273mg 所需产物I-318a。

[4295] 收率:58%

[4296] 中性LCMS方法3(ES^+):512.9$(M+H)^+$,97%纯度。

[4297] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:8.03(s,1H),7.84(d,J=7.5 Hz,2H),7.63(t,J=7.5Hz,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),7.49 (t,J=7.8Hz,2H),7.46(d,J=2.2Hz,1H),7.43(dd,J=9.6, 6.8Hz,1H),7.06(br s,1H,NH),6.97-6.92(m,2H),3.87(s, 3H)。

[4298] 步骤-2:N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-N-(甲氧基甲基)-1-(苯基 磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-318b的合成

[4299] 在氩气氛下,将I-318a(200mg,0.39mmol)和氢化钠(60%在矿物 油中的分散体,19mg,0.47mmol)置于无水二甲基甲酰胺(2.5mL)中。将溶液在室温下搅拌15min,然后加入溴甲基甲基醚(36μL, 0.47mmol)的无水DMF(1.5mL)溶液,将溶液在室温下搅拌2.5h。将 反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取三次,用盐水洗涤,用硫酸镁 干燥并蒸发至干。通过快速色谱法(SiO_2,CombiFlash,在石油醚中 10%至20%AcOEt)纯化粗残余物,得到期望的产物I-318b(187mg), 为无色油状物。

[4300] 收率:86%

[4301] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ:7.92-7.86(m,3H),7.65(t,J =7.7Hz,1H),7.52(t,J=7.9Hz,2H),7.49(s,1H),7.42(d,J =9.1Hz,1H),7.12(dd,J=8.7,6.3Hz,1H),7.02(dd,J=9.0, 6.4Hz,1H),6.93(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),5.01(d,J=2.2Hz, 2H),3.89(d,J=2.1Hz,3H),3.42(d,J=2.1Hz,3H)。

[4302] 中性LCMS方法3(ES^+):574.1$(M+NH_4)^+$,98%纯度。

[4303] 步骤-3:N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-N-(甲氧基甲基)-1- (苯基磺

酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-318c的合成

[4304] 在氩气氛下,将I-318b(160mg,0.287mmol)置于烧瓶中的无水四 氢呋喃(1.5mL)中,并将溶液冷却至-78℃。通过在-78℃下将n-Buli (1.6M已烷溶液,341μL,0.545mmol)滴加到二异丙胺(81μL, 0.574mmol)的无水四氢呋喃(2mL)溶液中来新鲜制备二异丙基氨基锂。然后将该溶液滴加到反应混合物中,随后将反应混合物在-78℃下 搅拌50min。然后加入N-氟苯磺酰亚胺(136mg,0.430mmol)的无水四 氢呋喃(2mL)溶液,使反应混合物缓慢达到室温过夜。然后将溶液用 水淬灭,用二氯甲烷萃取三次,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发至 干。通过快速色谱法(SiO_2,CombiFlash,在石油醚中10%至 20%AcOEt)纯化粗残余物,得到所需产物I-318c,为与原料I-318b的 混合物(比例约1:3,66mg),为浅黄色油状物。

[4305] 该化合物未经另外的纯化原样用于下一反应。

[4306] 中性LCMS方法3(ES^+):592.0$(M+NH_4)^+$。

[4307] 步骤-4:N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-N-(甲氧基甲基)- 1H-吲哚-3-磺酰胺I-318d的合成

[4308] 将I-318c(与I-318b的混合物,比例为约1:3,60mg,约 0.13mmol)和碳酸钾(73mg,0.525mmol)置于二噁烷(2mL)和水(1mL) 中,并在70℃下搅拌4h。然后将反应混合物用0.1M盐酸水溶液(4mL) 处理,用乙酸乙酯萃取两次,用盐水洗涤,蒸发至干,用硫酸镁干 燥,得到所需化合物I-318d,为与相应的非氟化化合物的混合物(比例 为约1:3,39mg),为浅绿色固体。

[4309] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[4310] 中性LCMS方法3(ES^+):452.1$(M+NH_4)^+$。

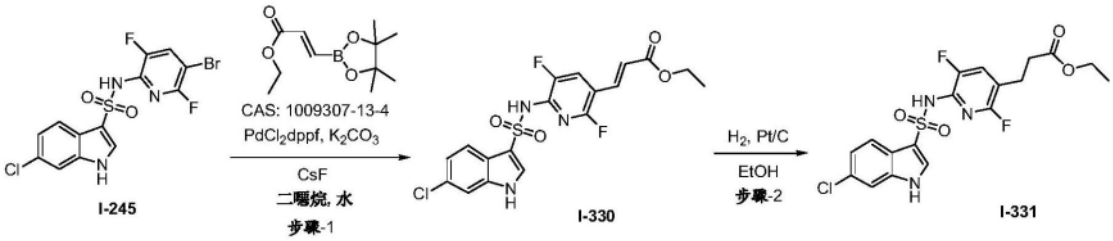
[4311] 步骤-5:N-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-氟-6-甲氧基-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-318的合成

[4312] 将I-318d(与相应的非氟化化合物的混合物,比例约1:3,39mg, 约0.09mmol)置于4M氯化氢的二噁烷(2mL)溶液中并回流过夜。然后 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,用二氯甲烷萃取三次,用 盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发至干。通过制备型HPLC(碱性制备型 LCMS方法1)纯化粗残余物,得到纯的所需产物I-318(4mg)。

[4313] 收率:7%(2步)

[4314] 碱性LCMS方法1(ES^-):389$(M-H)^-$,100%纯度。

[4315] D.17.3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基) 丙酸乙酯I-331的合成

[4316] 

[4317] 步骤-1:(2E)-3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡 啶-3-基)丙-2-烯酸乙酯I-330的合成

[4318] 将N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-245 (100mg,0.24mmol),2-乙氧基羰基乙烯基硼酸频哪醇酯(64mg, 0.28mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)

二茂铁]二氯化钯(19mg,0.024mmol),氟化铯(72mg,0.47mmol)和碳酸钾(99mg,0.71mmol)溶于二噁烷:水(3:1,2mL)中,丙通过隔膜用氩气冲洗。随后,将反应 混合物在微波中在120℃下搅拌20min。将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$MgSO_4$干燥并通过旋转蒸发浓缩。通过制备型HPLC(碱性制备型LCMS方法1)纯化粗混合物。得到 68mg (2E)-3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基) 丙-2-烯酸乙酯I-330,为米色固体。

[4319] 收率:65%。

[4320] 碱性LCMS方法1(ES^-):440$(M-H)^-$,98%纯度。

[4321] 步骤-2:3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3- 基)丙酸乙酯I-331的合成

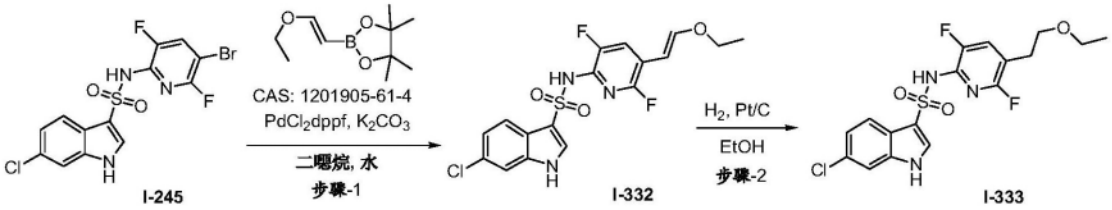
[4322] 向(2E)-3-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3- 基)丙-2-烯酸乙酯I-330(0.65g,3.26mmol)的EtOH(1.5mL)溶液中加入 Pt/C(6mg),并将反应混合物在室温下在氢气压力(3.5bar)下搅拌 16h。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液真空浓缩。通过两次连续制备型HPLC(碱性和酸性)纯化粗混合物,得到4mg 3- (6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)丙酸酯I- 331,为白色固体。

[4323] 收率:6%。

[4324] 碱性LCMS方法1(ES^-):442$(M-H)^-$,97%纯度。

[4325] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),11.06(s, 1H),8.09(d,J=2.7Hz,1H),7.84(d,J=8.6Hz,1H),7.75(t, J=8.6Hz,1H),7.54(d,J=1.9Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,1.9 Hz,1H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),2.75-2.52(m,4H),1.08(t,J =7.1Hz,3H)。

[4326] D.18.6-氯-N-[5-(2-乙氧基乙基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-333的合成

[4327] 

[4328] 步骤-1:6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H- 吲哚-3-磺酰胺I-332的合成

[4329] 将N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-245 (100mg,0.24mmol),(E)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸频哪醇酯(58mg, 0.28mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(19mg,0.024mmol) 和碳酸钾(99mg,0.71mmol)溶解在二噁烷中:水(3:1,2mL)中,并通 过隔膜用氩气冲洗。随后,将反应混合物在微波中在120℃下搅拌 20min。将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$MgSO_4$干燥并通过旋转蒸发浓缩。通过制备型HPLC(碱性制备型 LCMS方法1)纯化粗混合物。得到25mg 6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯 基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H-吲哚-3-磺酰胺I-332,为米色固体。

[4330] 收率:26%。

[4331] 碱性LCMS方法1(ES^-):412$(M-H)^-$,94%纯度。

[4332] 步骤-2:6-氯-N-[5-(2-乙氧基乙基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3- 磺酰胺

I-333的合成

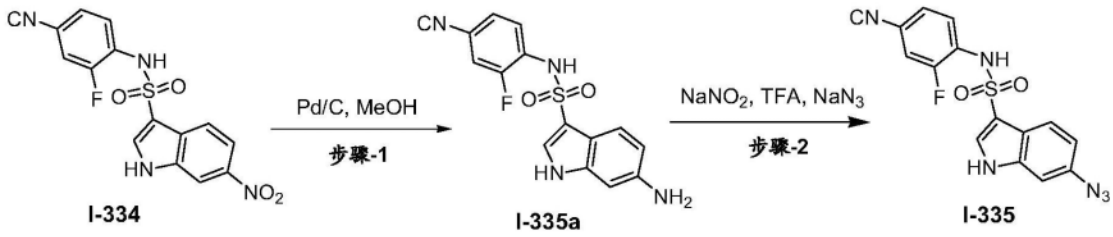
[4333] 向6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H-吲哚- 3-磺酰胺I-332(0.20g,0.05mmol)在EtOH(0.5mL)中的溶液中加入 Pt/C(15mg),并将反应混合物在50℃下在氢气压力(4bar)下搅拌 16h。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液真空浓缩。通过制备型HPLC(碱性制备型LCMS方法1)纯化粗混合物,得到 10mg 6-氯-N-[5-(2-乙氧基乙基)-3,6-二氟吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 I-333,为白色固体。

[4334] 收率:50%。

[4335] 碱性LCMS方法1(ES^-):414$(M-H)^-$,98%纯度。

[4336] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),11.05(s, 1H),8.09(d,J=2.9Hz,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.73(t,J=8.7Hz,1H),7.54(d,J=1.9Hz,1H),7.23(dd,J=8.6,1.9 Hz,1H),3.50(t,J=6.5Hz,2H),3.40(d,J=6.9Hz,2H),2.67 (t,J=6.5Hz,2H),1.04(t,J=7.0Hz,3H)。

[4337] D.19.6-叠氮基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335的合 成

[4338] 

[4339] 步骤-1:6-氨基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335a的 合成

[4340] 向6-硝基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-334(0.50g, 1.37mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入Pd/C(0.10g,1.02mmol)。将 反应混合物在室温下在氢气压下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反 应进程。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液真空浓缩, 得到6-氨基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335a(0.40g), 为淡黄色固体。

[4341] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[4342] 收率:90%。

[4343] 碱性LCMS方法2(ES^+):331$(M+H)^+$,83%纯度。

[4344] 步骤-2:6-叠氮基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335 的合成

[4345] 在0℃下向6-氨基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335a (0.20g,0.50mmol)的TFA(5mL)溶液中加入$NaNO_2$(0.14g, 2.02mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。在0℃下加入 NaN_3(0.11g,1.77mmol)并将反应混合物在相同温度下搅拌30min。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物用 H_2O(150mL)稀释,并用EtOAc(200mL)萃取。分离有机层,用盐水 (100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得的粗产物通 过combi-flash柱色谱法(25%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-叠氮基 -N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-335(0.06g,31%),为黄色 固体。

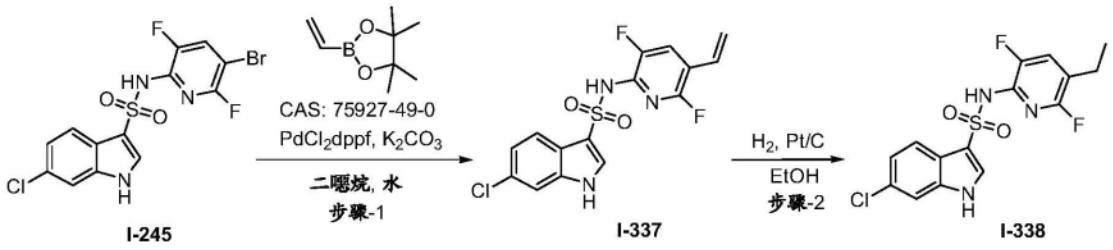
[4346] 收率:31%。

[4347] 碱性LCMS方法2(ES^-):355$(M-H)^-$,93%纯度。

[4348] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.99(dd,J=8.00Hz,2.00 Hz,1H)7.17(d,J=2.00Hz,1H)7.54-7.59(m,2H)7.74(d,J= 10.0Hz,1H)7.84(d,J=8.80Hz,1H)8.07(d,J=2.80Hz,

1H) 10.80(brs,1H)12.06(brs,1H)。

[4349] D.20.6-氯-N-(5-乙基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-338 的合成

[4350] 

[4351] 步骤-1:6-氯-N-{5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-3,6-二氟吡啶-2-基}-1H- 吲哚-3-磺酰胺I-332的合成

[4352] 将N-(5-溴-3,6-二氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺I-245 (150mg,0.35mmol),乙烯基硼酸频哪醇酯(69mg,0.42mmol),[1,1'- 双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(29mg,0.035mmol)和碳酸钾 (149mg,1.06mmol)溶于二噁烷:水(3:1,3mL)中,并通过隔膜用氩气 冲洗。随后,将反应混合物在微波中在120℃下搅拌40min。将混合 物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥并 真空浓缩。通过制备型HPLC(碱性制备型LCMS方法1)纯化粗混合 物。得到21mg 6-氯-N-(5-乙烯基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰 胺I-337,为米色固体。

[4353] 收率:11%。

[4354] 碱性LCMS方法1(ES^-):368$(M-H)^-$,90%纯度。

[4355] 步骤-2:6-氯-N-(5-乙基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I- 338的合成

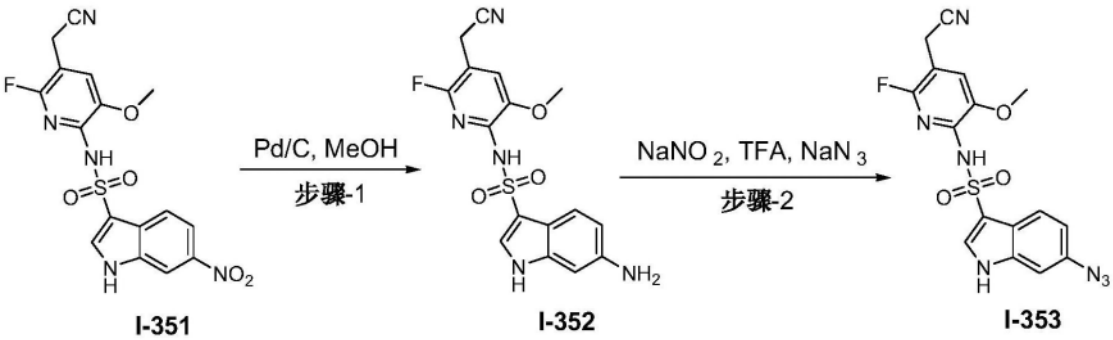
[4356] 向6-氯-N-(5-乙烯基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-337 (85mg,0.17mmol)在EtOH(1.7mL)中的溶液中加入Pt/C(17mg),并 将反应混合物在室温下在氢气压力(3.5bar)下搅拌16h。完成后,将反 应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液真空浓缩。通过制备型 HPLC(碱性制备型LCMS方法1)纯化粗混合物,得到9mg 6-氯-N-(5- 乙基-3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-338,为白色固体。

[4357] 收率:14%。

[4358] 碱性LCMS方法1(ES^-):370$(M-H)^-$,99%纯度。

[4359] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),10.99(s, 1H),8.08(s,1H),7.85(s,1H),7.73(s,1H),7.55(d,J=5.5 Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),2.47(t,2H),1.09(d,J=7.3 Hz,3H)。

[4360] D.21.6-叠氮基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚 -3-磺酰胺I-353的合成

[4361] 

[4362] 步骤-1:6-氨基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲 哚-3-磺酰胺I-352的合成

[4363] 向N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-6-硝基-1H-吲哚-3-磺 酰胺I-351(0.32g,0.69mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入10%Pd/C (0.30g,2.82mmol),并将反应混合物在室温下在氢气压下搅拌1h。通 过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将反应混合物通过Celite®垫过滤,用MeOH(3×15mL)洗涤,并将滤液真空浓缩,得到6-氨基- N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-352 (0.241g),为浅棕色固体。

[4364] 该化合物未经进一步纯化原样用于下一步反应。

[4365] 收率:74%。

[4366] 碱性LCMS方法2(ES^+):376$(M+H)^+$,79%纯度。

[4367] 步骤-2:6-叠氮基-N-(4-氰基-2-氟苯基)-1H-吲哚-3-磺酰胺I-353 的合成

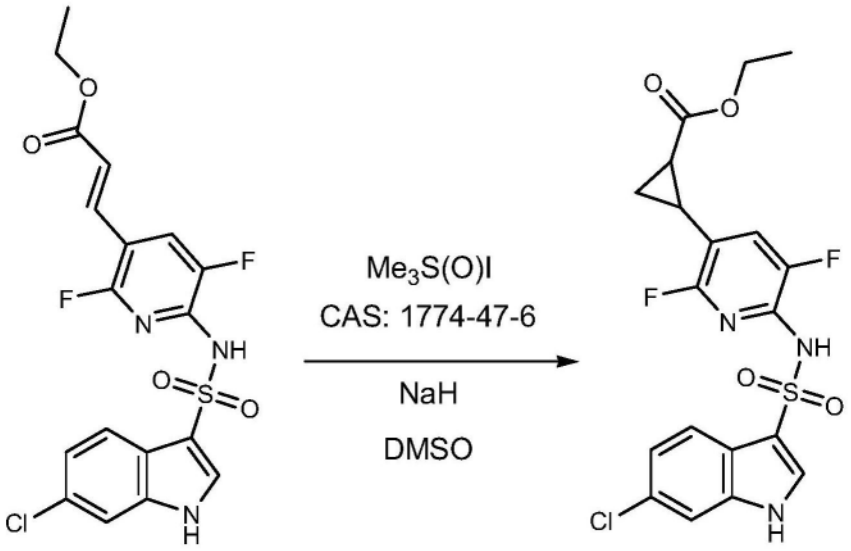
[4368] 在0℃下向6-氨基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基]-1H- 吲哚-3-磺酰胺I-352(0.03g,0.06mmol)在TFA(2mL)中的溶液中加入 $NaNO_2$(0.02g,0.25mmol),并将反应混合物在相同温度下搅拌 30min。在0℃下加入NaN_3(0.01g,0.22mmol)并将反应混合物在相同 温度下搅拌30min。通过TLC和LCMS监测反应进程。完成后,将 反应混合物用H_2O(40mL)稀释,并用EtOAc(2×30mL)萃取。分离有 机层,用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。在 0.20g上重复该反应,将得自2个反应的粗产物在EtOAc(20mL)中混合并在真空下浓缩。获得的粗产物通过combi-flash柱色谱法 (25%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到6-叠氮基-N-[5-(氰基甲基)-3-氟- 6-甲氧基吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺I-353(0.032g),为淡褐色固 体。

[4369] 收率:13%。

[4370] 碱性LCMS方法2(ES^-):400$(M-H)^-$,96%纯度。

[4371] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.63(s,3H)3.70(s,2H)6.97 (d,J=8.03Hz,1H)7.20(s,1H)7.62(d,J=9.54Hz,1H)7.87 (d,J=8.28Hz,1H)8.12(s,1H)11.03(brs,1H)11.97(brs,1H)。

[4372] D.22.2-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基) 环丙烷甲酸乙酯I-359的合成

[4373] 

I-330 I-359

[4374] 将碘化三甲基氧化锍(Trimethylsulfoxonium iodide)(66.75mg，0.30mmol)和氢化钠(11.59mg,0.29mmol)在二甲亚砜(1.0ml)中混合。搅拌反应混合物直至获得透明的无色溶液。然后加入(2E)-3-(6-{[(6-氯- 1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)丙-2-烯酸乙酯I-330 (100mg,0.23mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌20min,然后在50℃下加热过夜。将新的无色的混合的碘化三甲基氧化锍(66.75mg，0.30mmol)和氢化钠(11.59mg,0.29mmol)的二甲亚砜(1.0mL)溶液加 入到反应混合物中,并在50℃下加热保持3h。将反应混合物用水稀 释,用乙酸乙酯萃取三次。有机层用硫酸镁干燥,真空浓缩,粗品化 合物经色谱纯化(制备型TLC-用二氯甲烷/MeOH-95/5洗脱),得到 12mg 2-(6-{[(6-氯-1H-吲哚-3-基)磺酰基]氨基}-2,5-二氟吡啶-3-基)环丙 烷甲酸乙酯I-359,为黄色固体。

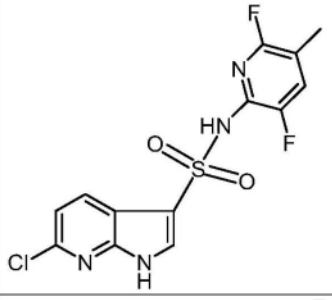
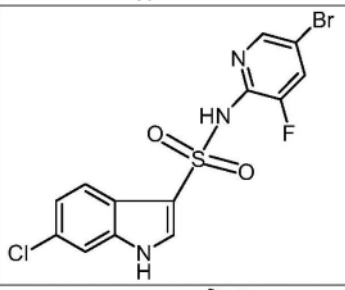
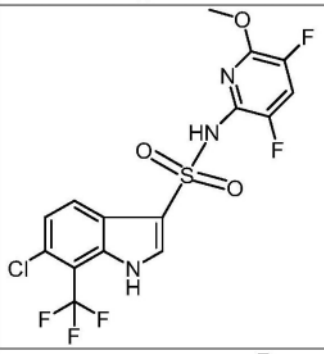
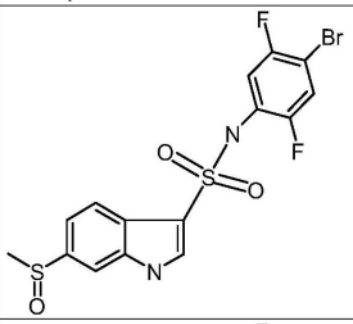
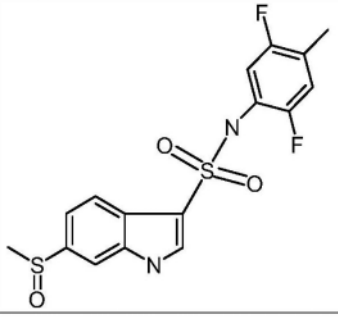
[4375] 收率:10％。

[4376] 碱性LCMS方法1(ES$^+$):456(M+H)$^+$,88％纯度。

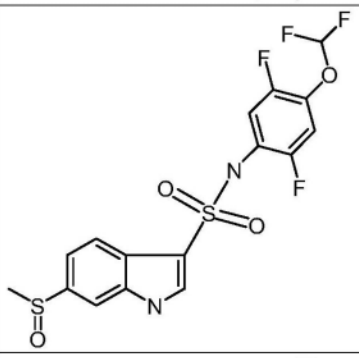
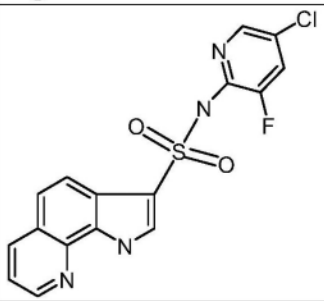
[4377] 表9中的其它实例按照先前描述的方法制备：

[4378] 表9

[4379]

IUPAC 名称	结构	
6-氯-N-(3,6-二氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-磺酰胺		I-368
N-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-6-氯-1H-吲哚-3-磺酰胺		I-369
6-氯-N-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-磺酰胺		I-370
N-(4-溴-2,5-二氟苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺		I-371
N-(2,5-二氟-4-甲基苯基)-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺		I-372

[4380]

IUPAC 名称	结构	
N-[4-(二氟甲氧基)-2,5-二氟苯基]-6-(甲基亚磺酰基)-1H-吲哚-3-磺酰胺		I-373
N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-磺酰胺		I-374

[4381] 测试实施例,并且在下面的表10中报告了Ca^{2+}和cAMP测定中 的活性。

[4382] B.生物学/药理学:

[4383] B-I.细胞培养

[4384] GPR17重组细胞系:

[4385] 将来自Evi Kostenis实验室(波恩大学,德国)的稳定表达人 GPR17受体的Flp-In T-Rex CHO细胞(CHO hGPR17)在37℃下在 5%CO_2的潮湿气氛中进行培养。细胞在含有补充有潮霉素B (500μg/mL)和杀稻瘟素(30μg/mL)的营养混合物F-12的DMEM中生 长。通过在测定前用多西环素(1μg/mL)处理16-20小时来诱导Flp-In 基因座的表达。

[4386] 原代少突胶质细胞:

[4387] 在出生后第0天至第2天从Wistar大鼠幼仔的前脑分离原代少突 胶质细胞祖细胞(OPC)。用注射器和两个不同的空心针(先是1.2×40然 后0.60×30)机械解离脑。将无团块的细胞悬浮液通过70-μm细胞过滤 器过滤,并接种到DMEM中的聚-D-赖氨酸包被的75-cm^2培养瓶中, 所述DMEM补充有10%(v/v)热灭活的胎牛血清,青霉素(100单位 /mL)和链霉素(0.1mg/mL),每隔一天更换一次培养基。在37℃, 5%CO_2的潮湿气氛中8至11天后,将混合的培养物在240rpm下摇 动14-24小时,以从星形胶质细胞和小胶质细胞中分离OPC。为了进一步富集OPC,将悬浮液接种在未涂布的培养皿上45分钟。然后, 将OPC接种到聚L-鸟氨酸包被的平板中,并在增殖的Neurobasal培 养基中在5%CO_2的潮湿气氛中维持在37℃,所述Neurobasal培养基 补充有2%(v/v)B27,2mM GlutaMAX,100单位/mL青霉素, 0.1mg/mL链霉素,10ng/mL PDGF-AA和10ng/mL碱性FGF,每隔 一天更换一次培养基。

[4388] B-II:功能性体外GPR17测定

[4389] B-II-1:钙动员功能测定

[4390] GPR17是G蛋白偶联受体。GPR17激活触发Gq型G蛋白信号 传导,导致内质网钙(Ca^{2+})储存在胞质溶胶中,其可以使用钙5染料 (细胞溶质Ca^{2+}水平的荧光指示染料)测量。在GPR17Ca^{2+}测定中测试 所有实施例以确定(筛选)其GPR17调节活性。

[4391] Ca^{2+}测定的描述：

[4392] 将CHO hGPR17解冻并以每孔20,000个细胞的密度接种到具有 透明底部的黑色384孔板中。将细胞在37℃,5％CO_2的潮湿气氛中 培养过夜。接种后16至20小时,根据制造商的说明,用钙5染料(细 胞溶质Ca^{2+}指示剂荧光染料)加载CHO hGPR17 60分钟。在室温下在 FLIPR Tetra读数器中随时间记录相对于细胞溶质Ca^{2+}浓度的荧光信 号。首先将细胞在室温下在含有递增浓度的测试化合物(通常10^{-11}M 至10^{-6}M)的HBSS Hepes缓冲液pH 7.4中温育30分钟。然后,将 50nM MDL29,951(一种GPR17激动剂)加入到细胞中。测量不同浓度的测试化合物的抑制作用并测定所得的pIC_{50}。所有孵育均一式两份进 行,并将结果与GPR17激动剂和拮抗剂参照化合物的浓度响应曲线进 行比较。使用XLfit 4-参数逻辑方程y＝A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))在ActivityBase XE中进行分析和曲线拟合,其中A,B,C和D代表最 小值y,最大值y,IC_{50}和斜率。

[4393] Ca^{2+}测定的结果：

[4394] 当在Ca^{2+}动员测定中测试时,实施例的化合物优选表现出pIC_{50}值大于或等于6.5;更优选大于或等于7.5,甚至更优选大于或等于 8.5。测试的实施例化合物的活性描述于下面的B2B部分的表中。活性 范围A,B和C是指如下的Ca^{2+}测定中的pIC_{50}值:“A”: pIC_{50}<7.5,“B”:pIC_{50}7.5<x≤8.5,“C”:pIC_{50}>8.5。

[4395] B-IIB.cAMP累积功能测定

[4396] GPR17活化还可以募集Gi型G蛋白信号传导,导致细胞内环磷 酸腺苷(cAMP)的减少。可以使用来自CisBio(Codolet,法国)的 HTRF cAMP动态测定试剂盒测量细胞内cAMP变化。使用同源时间 分辨荧光技术(HTRF),该测定基于细胞产生的天然cAMP和用染料 d2标记的cAMP之间的竞争。示踪剂结合由用密码子标记的抗cAMP 抗体确定。

[4397] 还在该GPR17cAMP测定中测试了在Ca^{2+}测定中有活性的代表 性化合物。这是作为本发明的一些代表性实施例而不是所有化合物的 确认试验。

[4398] cAMP测定的描述

[4399] 用含有EDTA的PBS分离CHO hGPR17,并以每孔5,000个细 胞在黑色384孔板中分配。首先将细胞在室温下在含有媒介物或不同 浓度的测试GPR17拮抗剂/反向激动剂化合物的HBSS Hepes(pH7.4) 中温育30分钟。然后,将MDL29,951GPR17激动剂(通常为10^{-5}M 至10^{-10}M)的剂量响应曲线加入媒介物和每种测试GPR17拮抗剂/反向 激动剂化合物浓度,最终体积为20μL HBSS Hepes缓冲液(pH 7.4), 含有1％DMSO,5μM福司可林(forskolin)和0.1mM IBMX。在室温 下孵育60分钟后,终止反应并根据制造商的说明通过将d2检测试剂和穴状化合物试剂各自加入10μL裂解缓冲液中来裂解细胞。孵育60 分钟后,根据制造商的说明使用具有激光激发的Envision读板器测量cAMP浓度的变化。所有孵育均一式两份进行。使用GraphPad Prism 软件使用4-参数逻辑方程分析数据,以在不存在和存在GPR17拮抗 剂/反向激动剂测试化合物的情况下测量MDL29,951pEC_{50}。将剂量比 (DR)对抗拮抗剂浓度作图,并且Schild分析提供GPR17拮抗剂/反向 激动剂测试化合物的估计的亲和力pA_2。

[4400] cAMP测定结果：

[4401] 当在cAMP测定中测试时,实施例的化合物典型地表现出pA_2值 大于或等于6.5;优选大于或等于7.5;更优选大于或等于8.5。测试的 实施例化合物的活性描述于下表中。活性范围A,B和C是指如下的 cAMP测定中的pA_2值:“A”:pA_2<7.5,“B”:pA_2 7.5<x≤8.5, “C”:

pA_2>8.5。

[4402] 下表10显示了在Ca^{2+}和cAMP测定中测试的实施例化合物的 pIC_{50}和pA_2值。pA_2列中的空白表示相应的化合物尚未测试,或者结 果尚未获得。

[4403] 表10:

[4404]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-99	A		I-160	C	B	I-1	A	A
I-92	A	A	I-154	C	B	I-80	C	B
I-91	A	A	I-153	C	B	I-78	C	B
I-90	A	A	I-152	C	C	I-25	C	B
I-89	A		I-151	C	C	I-228	C	C
I-87	A		I-150	B	C	I-227	C	C
I-86	A		I-148	C		I-213	C	C
I-84	A		I-143	C	C	I-202	C	B
I-82	A		I-142	C	C	I-194	C	C
I-81	A		I-140	C	C	I-193	C	C
I-8	A	A	I-134	C	C	I-192	C	

[4405]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-77	A		I-133	C	B	I-190	C	
I-76	A	A	I-12	C	B	I-189	C	C
I-75	A		I-118	C	C	I-188	C	C
I-74	A		I-116	C	C	I-185	C	C
I-72	A		I-114	C	C	I-184	C	C
I-71	A		I-110	C	C	I-183	C	C
I-70	A		I-109	C	B	I-182	C	B
I-7	A		I-104	C	C	I-179	C	B
I-69	A	A	I-157	B		I-177	C	C
I-68	A		I-155	B	C	I-170	C	C
I-64	A		I-149	B		I-165	C	
I-63	A	B	I-147	B	B	I-67	B	B
I-62	A		I-145	B		I-66	B	B
I-61	A		I-144	B		I-65	B	B
I-60	A	A	I-141	B	C	I-55	B	B
I-6	A		I-14	B	B	I-50	B	B
I-59	A	A	I-139	B	A	I-48	B	B
I-58	A		I-132	B	B	I-4	A	B
I-57	A		I-129	B	B	I-39	B	A
I-56	A	B	I-127	B	B	I-241	B	B
I-54	A		I-126	B	B	I-242	B	C
I-53	A		I-125	B	B	I-238	B	B
I-52	A	B	I-124	B	B	I-235	B	C
I-51	A		I-123	B	B	I-233	B	A
I-5	A		I-119	B	B	I-230	B	B
I-49	A	B	I-113	B	A	I-229	B	B

[4406]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-47	A		I-112	B	B	I-224	B	B
I-46	A		I-108	B	B	I-223	B	A
I-45	A		I-107	B	B	I-221	B	B
I-44	A	B	I-102	B		I-220	B	B
I-43	A		I-212	B	C	I-219	B	B
I-42	A		I-210	B	C	I-216	B	B
I-41	A		I-206	B	C	I-215	B	B
I-40	A		I-204	B	C	I-196	A	
I-38	A		I-203	B	C	I-19	A	
I-37	A		I-20	B		I-180	A	
I-36	A		I-199	B	C	I-175	A	B
I-35	A		I-195	B	C	I-171	A	
I-34	A		I-191	B	C	I-17	A	
I-33	A		I-187	B		I-169	A	
I-32	A		I-186	B	B	I-166	A	
I-31	A		I-181	B	B	I-164	A	
I-30	A		I-18	B		I-163	A	
I-3	A		I-178	B	B	I-16	A	
I-29	A		I-176	B		I-158	A	
I-28	A		I-174	B	B	I-156	A	
I-27	A		I-173	B	B	I-15	A	
I-26	A		I-172	B		I-146	A	
I-240	A	A	I-168	B		I-131	A	
I-24	A	A	I-167	B		I-130	A	
I-239	A	A	I-161	B		I-13	A	
I-237	A	A	I-159	B	B	I-128	A	

[4407]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-236	A	A	I-117	A		I-122	A	
I-234	A		I-115	A		I-121	A	
I-232	A		I-111	A		I-120	A	
I-231	A		I-11	A		I-197	A	
I-23	A		I-106	A		I-85	B	B
I-226	A	A	I-105	A		I-83	B	B
I-225	A	B	I-103	A		I-79	B	A
I-222	A		I-101	A		I-73	B	C
I-22	A		I-100	A	B	I-201	A	C
I-218	A		I-10	A		I-200	B	B
I-217	A		I-98	B	B	I-2	A	
I-214	A		I-97	B	B	I-198	B	B
I-211	A		I-96	B	A	I-207	A	
I-21	A		I-95	B	B	I-205	A	
I-209	A		I-94	B	B	I-9	B	B
I-208	A	B	I-93	B	B	I-88	B	B
I-162	C	C	I-243	B	B	I-244	B	C
I-245	C	C	I-246	C	C	I-247	B	C
I-248	B	B	I-250	B	B	I-251	B	B
I-252	C	C	I-253	C	C	I-254	C	C
I-255	C	C	I-256	C	C	I-257	C	C
I-258	C	B	I-259	B	C	I-260	B	B
I-261	B	B	I-262	B	C	I-263	B	B
I-264	A	A	I-265	B	A	I-266	C	C
I-267	C	C	I-268	C	C	I-269	C	C
I-270	C	C	I-271	C	C	I-272	B	C

[4408]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-273	B	B	I-274	B	B	I-275	B	B
I-276	B	B	I-277	B	C	I-278	B	C
I-279	B	B	I-280	B	B	I-281	B	B
I-282	B	B	I-283	B	B	I-284	B	A
I-285	C	C	I-286	C	C	I-287	C	B
I-288	C	B	I-289	C	C	I-290	C	C
I-291	C	C	I-292	B	B	I-293	B	B
I-294	B	B	I-295	B	B	I-296	B	B
I-297	B	C	I-298	B	B	I-299	B	C
I-300	B	B	I-301	B	B	I-302	B	B
I-303	C	C	I-304	C	C	I-305	C	C
I-306	B	C	I-307	B	B	I-308	C	C
I-309	C	C	I-310	C	C	I-311	B	B
I-312	B	B	I-313	B	B	I-314	B	B
I-315	C	C	I-316	B	B	I-317	B	B
I-318	B	B	I-319	C	C	I-320	C	
I-321	C	C	I-322	C		I-323	C	C
I-324	C	C	I-325	C	C	I-326	B	C
I-327	C	C	I-328	C	C	I-329	C	C
I-330	B	C	I-331	C	C	I-332	B	C
I-333	C	C	I-335	B	B	I-336	C	B
I-337	B	C	I-338	C	C	I-339	C	B
I-340	B	B	I-341	C	C	I-342	B	B
I-343	B	C	I-344	B	B	I-345	B	B
I-346	B	B	I-347	B	C	I-348	C	B
I-349	C	C	I-350	C	C	I-351	B	B

[4409]

实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2	实施例 N°	Ca^{2+} 测定 pIC_{50}	cAMP 测定 pA_2
I-352	B	B	I-353	C	C	I-354	C	C
I-355	C	B	I-356	B	B	I-357	B	B
I-358	B	B	I-359	B	B	I-360	C	C
I-361	C	C	I-362	B	C	I-363	B	B
I-364	C	C	I-365	B	B	I-366	B	B

[4410] B-IIC:少突胶质细胞成熟/髓鞘形成测定

[4411] GPR17的负调节剂对原代少突胶质细胞成熟/髓鞘形成的作用可以 通过使用针对髓磷脂碱性蛋白(MBP)的抗体的免疫测定在体外评估，作为成熟少突胶质细胞的标记。

[4412] MBP蛋白质印迹/少突胶质细胞/髓鞘形成测定的描述

[4413] 在增殖培养基中3-4天后,将大鼠原代OPC以25,000个细胞/cm^2接种于12孔组织培养板中,并转换为无生长因子的Neurobasal培养 基以诱导自发体外分化和GPR17蛋白表达。对于蛋白质表达的终末分 化和定量分析,24-48小时后,无生长因子培养基补充0.20ng/mL三 碘甲状腺原氨酸(T3)和10ng/mL睫状神经营养因子以及1μM GPR17 拮抗剂/反向激动剂测试化合物或媒介物额外3天。化合物处理后,用 冰冷的PBS洗涤细胞两次,并在冰冷的补充有蛋白酶抑制剂混合物的 裂解缓冲液(25mM Tris,pH 7.4,150mM NaCl,1mM EDTA，1％Triton X-100,1％IGEPAL)中裂解。将裂解物在4℃下旋转20分 钟,并在4℃下以15,000×g离心10分钟。根据制造商的说明,使用 Pierce BCA蛋白质测定法测定蛋白质浓度。通过10％SDS-聚丙烯酰 胺凝胶电泳分离7.5-15μg蛋白质,并通过电印迹转移到硝酸纤维素膜 上。洗涤后,在室温下用Roti-Block封闭膜1小时,并在4℃下在 Roti-Block中用MBP抗体1:5000,LifeSpan BioSciences)孵育过夜。 用含有0.1％Tween的PBS洗涤膜3次,然后在室温下用Roti-Block 中的辣根过氧化物酶缀合的山羊抗小鼠IgG抗体孵育1小时。使用 Amersham Biosciences ECL Prime蛋白质印迹检测试剂通过化学发光 使免疫反应性蛋白质可视化,并使用Gelscan软件通过光密度测定法 定量。为了标准化相同的加载和蛋白质转移,用抗-β-肌动蛋白的抗体 (1:2500,BioLegend;二抗山羊抗兔IgG抗体HRP(ABIN))重新探测 膜。将测试化合物存在下MBP表达水平的变化与对照条件下的MBP 表达进行比较。

[4414] MBP纤维板/少突胶质细胞成熟/髓鞘形成测定的描述

[4415] 在Mimetix Aligned 96孔纤维板(Electrospining公司)中以 16,000-22,000个细胞/cm^2接种OPC。在增殖培养基中2天和在无生长 因子的Neurobasal培养基中培养2天以诱导自发体外分化和GPR17 蛋白表达之后,将媒介物或1μM拮抗剂/反向激动剂测试化合物加入 补充有0.20ng/mL三碘甲状腺原氨酸和10ng/mL睫状神经营养因子的 终末分化培养基中6天,3天后更换培养基。然后将细胞在4％多聚甲 醛中固定,然后用PBS洗涤,在PBS中的0.1％TritonX-100中透 化,并用磷酸盐缓冲盐水中的10％山羊血清和1％牛血清白蛋白封 闭。将MBP抗体在封闭缓冲液(1:2000)中稀释,并在37℃下孵育1 小时。将细胞再次在

PBS中洗涤,并与针对小鼠IgG的Cy2-缀合的 第二抗体(Millipore,1:500)温育1小时。PBS洗涤后,将细胞用 0.2μg/mL DAPI染色,再次洗涤并用Mowiol固定。使用具有 ApoTome成像系统和Plan-Apochromat 20x/0.8物镜的Zeiss AxioObserver.Z1显微镜拍摄荧光图像,其具有eGFP滤光片(激发 470/40nm;发射525/50nm)和DAPI滤光片(激发365nm;发射445/50纳米)。使用用Zeiss ZEN2.3软件处理的相同设置对至少15个用于对 照(具有0.1%DMSO的末端分化培养基)和用于测试化合物的随机区域 进行成像。在不存在或存在GPR17负调节剂的情况下,通过纤维长度 组(0至40μm,41至60μm,61至80,81至100,101至120 和>120μm)报告髓鞘形成纤维数量的变化。

[4416] 少突胶质细胞成熟/髓鞘形成测定的结果

[4417] 如图1所示,当在成熟/髓鞘形成蛋白质印迹测定中对原代大鼠 OPC进行测试时,实施例的代表性化合物增加MBP表达(成熟少突胶 质细胞的标记物)。

[4418] 在MBP纤维板少突胶质细胞成熟/髓鞘形成测定中证实了实施例 I-116对MBP表达的影响。化合物I-116诱导更长的髓鞘。该数据如 图2所示。

[4419] B-III:血浆和脑暴露的测定

[4420] 测试几个实施例化合物以确定血浆和脑暴露。

[4421] 脑/血浆比率(脑Kp)的测定

[4422] 在3mg/kg腹膜内给药后15,45和120分钟,使用雄性Sprague Dawley大鼠(每个时间点n=2)测定化合物的脑渗透。

[4423] 在每个时间点,麻醉(吸入异氟醚)和采血(1mL心脏穿刺进入含有 K2EDTA的试管)后,将大鼠放血并通过左心室灌注脑(50mL肝素化 NaCl 0.9%(0.15UI/mL)流量50毫升/分钟)。

[4424] 收集脑并称重。通过离心(3000g,4℃,15分钟)从血液样品中获 得血浆。将脑和血浆样品冷冻直至分析时间。

[4425] 在分析时,将脑样品在血浆中均质化(1:4v:v),并在蛋白质沉淀 后与血浆样品一起通过HPLC/MS-MS分析进行分析。

[4426] 结果:

[4427] 实施例化合物(实施例I-1)显示在图3中。化合物I-1在给药后约 45分钟显示出与血浆暴露平行的脑浓度。

[4428] B-IV:急性铜宗小鼠模型中实施例化合物的体内测试

[4429] 在公认的毒性脱髓鞘铜宗小鼠模型中测试化合物I-228[参见本节 末尾的参考文献1-3]。在该模型中,向年轻成年小鼠喂食铜宗诱导少 突胶质细胞死亡,紧接着小胶质细胞和星形胶质细胞活化。铜宗喂养 5周导致胼胝体的严重和均匀的脱髓鞘,其当中毒治疗中断时(髓鞘再 生阶段)可以逆转。

[4430] 动物和铜宗中毒。将C57Bl/6J小鼠(Janvier,法国)饲养并维持在 无病原体的环境中,每笼最多5只动物。根据欧洲实验动物科学协会 联合会(Federation of European Laboratory Animal Science Associations)的建议,动物经历了常规的笼养和微生物监测。随意提 供食物(铜宗或标准食物)和水。通过喂养8周龄(+/-19-21g)雄性小鼠含 有0.25%铜宗[双环己酮草酰二腙;Sigma-Aldrich,Inc.,USA]的混合 到研磨的标准啮齿动物食物中的饮食5周来诱导脱髓鞘。

[4431] 组织制备和评估:为了组织学和免疫组织化学研究,将小鼠用氯 胺酮(100mg·kg-1;腹腔注射)和甲苯噻嗪(10mg·kg-1;腹腔注射)麻 醉,用冰冷PBS经心脏灌注,然后用3.7%多聚甲醛溶液(pH 7.4)经心 脏灌注。后固定在4℃下在相同的固定剂中进行12小时。然后将脑包 埋在石蜡中,并根据Sidman等人的小鼠脑图谱(http://www.hms.harvard.edu/research/brain/atlas.html),冠状动脉在265级(即区域1) 和285级(即区域2)切片为5μm切片。髓磷脂标记蛋白PLP已通过免 疫组织化学可视化。为此,将石蜡包埋的切片脱蜡,再水合并在PBS 中洗涤。通过在室温下用封闭溶液孵育载玻片1小时来省略非特异性 结合。将载玻片与封闭溶液(Immunologic,荷兰)中稀释的第一抗体一 起温育过夜。在第二天,将载玻片在PBS中洗涤,在H2O2中淬灭并 再次在PBS中洗涤。对于表位-一抗抗体复合物的可视化,我们使用 了**EnVision®**聚合物二抗(Dako,德国)。该系统基于辣根过氧化物酶 标记的聚合物,其与二抗缀合。标记的聚合物不含抗生物素蛋白或生 物素。因此,消除或显著降低由内源性抗生物素蛋白-生物素活性引起 的非特异性染色。通过省略一抗或用各自浓度的IgG亚型孵育载玻片 进行另外的阴性对照。在这些对照载玻片中未观察到特异性染色。

[4432] 使用连接到CCD相机和Image J-软件的Nikon Eclipse E- 200(50x)显微镜半定量测量抗PLP免疫组织化学的反应产物的强度。为此,概述了感兴趣的区域(即胼胝体的中线,见图4-1中突出显示), 并且图片被转换为8位灰度图像。然后,通过应用自动阈值算法创建 二进制图像,并测量信号的相对面积。对于区域1,应用Yen算法, 而对于区域2,分别应用Shanbhag/Moments算法(也参见图4-2)。

[4433] 由于所有组的载玻片分别染色,因此应用校正因子以允许直接比 较结果。基于显微镜下载玻片的目视检查确定该校正因子。据所分析 的区域,使用的校正因子分别为0.33,0.75和7。分析了每个区域的 两个连续部分。每个部分的值用于统计。

[4434] 为了评估LFB染色切片中的脱髓鞘,髓鞘形成的大小在胼胝体中 在100和0之间评分。得分100相当于未用铜宗治疗的小鼠的髓磷脂 状态,而0相当于完全脱髓鞘的胼胝体。通过检查两个连续的载玻片 获得髓鞘形成值,评估每个双峰一个值。

[4435] 实验设计.给小鼠喂食铜宗5周,并使其从中毒中恢复11天直至 收集组织样品(即髓鞘再生期)。在连续三周的铜宗喂养后开始媒介物 或药物治疗,并且一直进行到实验结束(即直到6.5周)。每天口服给药 (PO给药量为10mL/kg)。实验条件是1)媒介物2)6mg/kg 3)20mg/kg 和60mg/kg,每种条件下动物的数量为10只。

[4436] 参考:1.Kipp等人,2009Acta Neuropathol 118:723;2.Kipp 等人,2011,Brain Behav Immun 25:1554-1568;3.Slowik等人, 2015,Br J Pharmacol 172:80-92。

[4437] 统计分析.IHC分析以盲试方式进行,为此,治疗组分配仅在质 量检查和统计分析后公布。使用参数统计分析和Statistica软件 (StatSoft Inc.,OK,USA)分析数据。因变量是在胼胝体中测量的 PLP的量化。由于旨在比较四种剂量(0,,6,20和60mg/kg)的分析, 所以应用单因素方差分析。使用图基的真实显著性差异(HSD)测试, 测试了均值之间的差异。必要时,进行对数变换以在统计分析之前归 一化原始数据,以更精确地满足方差的同质性(Levene检验)和高斯分 布的假设。然而,为了清楚起见,原始值的平均值在图中示出。统计学显著性设定为$p<0.05$。数据表示为平均值±SEM。

[4438] 结果.单因素方差分析显示剂量的显著影响[$F(3,70)=3.28$, $p<0.001$],而图基

(Tukey)事后检验法显示,用6mg/kg和20mg/kg剂 量治疗的两组与媒介物治疗组相比较具有显著更高的PLP水平 ($p<0.01$),见图5。

[4439] 结论:化合物I-228在铜宗模型中以6mg/kg和20mg/kg口服给药 后加速髓磷脂相关蛋白的再现。PLP是髓磷脂的标记物,这些结果表 明,本发明的化合物对GPR17的抑制作用可以防止脱髓鞘,或者更可 能在铜宗诱导的脱髓鞘后促进髓鞘再生。这与最近公布的用GPR17 ko小鼠在LPC诱导的脱髓鞘中获得的数据一致(Ou等人,2016)。

实施例化合物对髓磷脂表达的影响

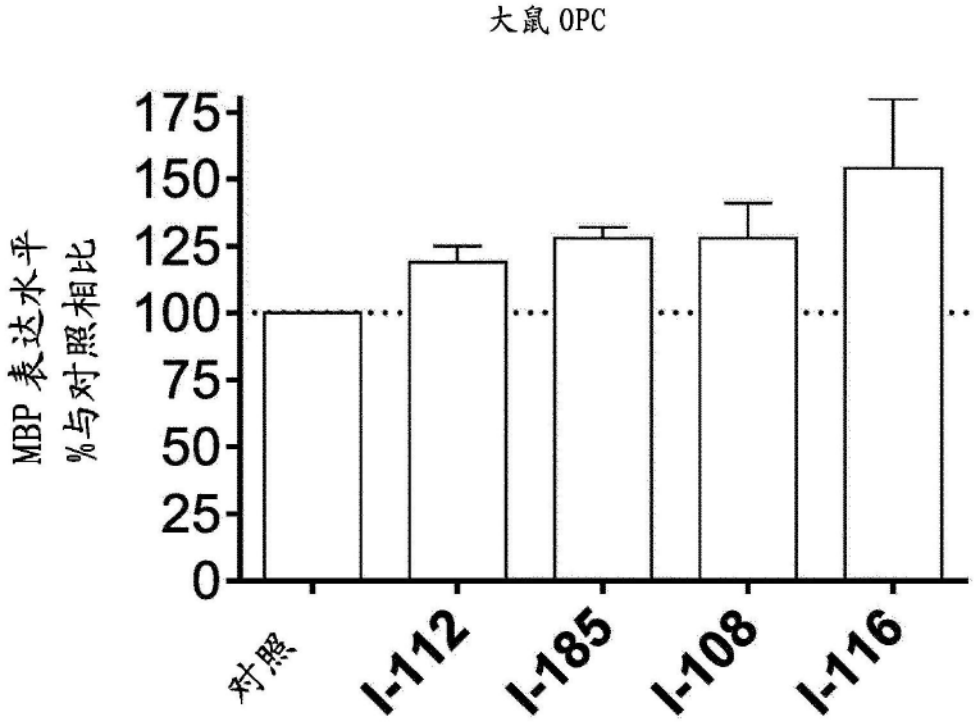


图1

化合物 I-116 对髓鞘长度的影响

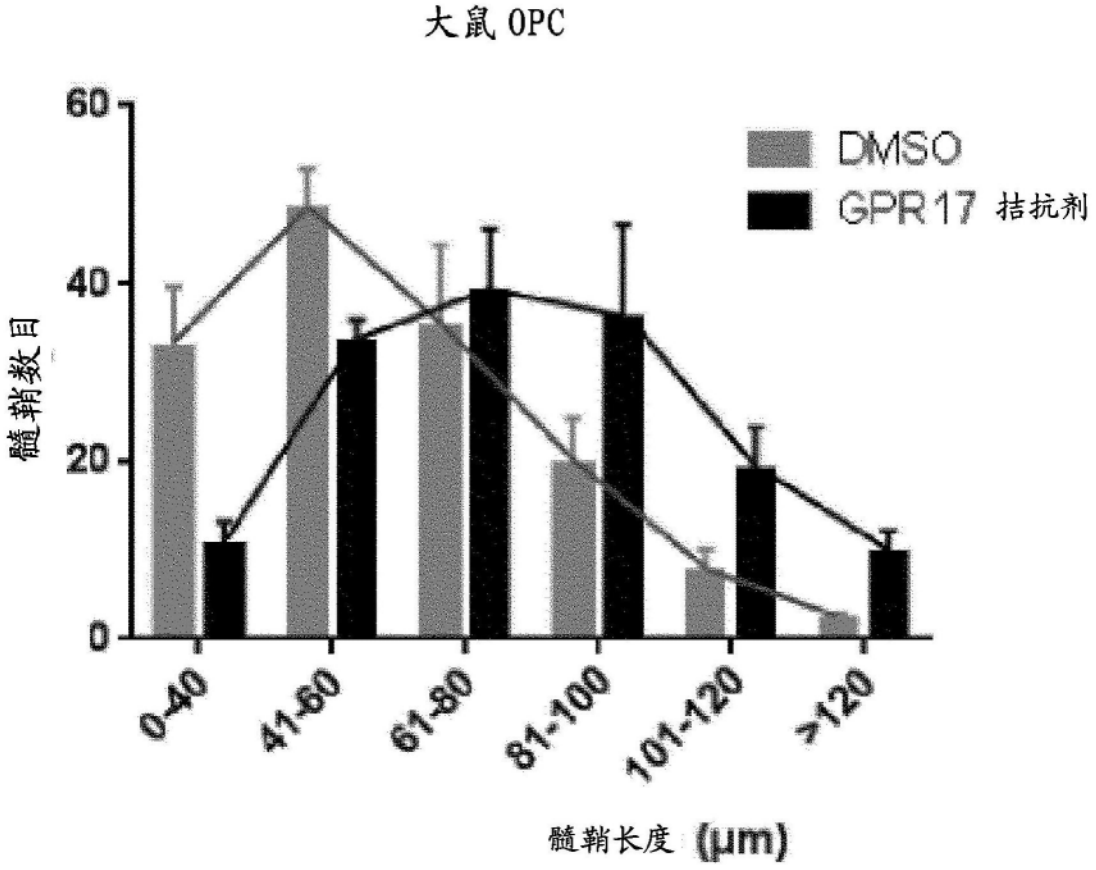


图2

实施例化合物 I-1 的血浆和脑暴露水平

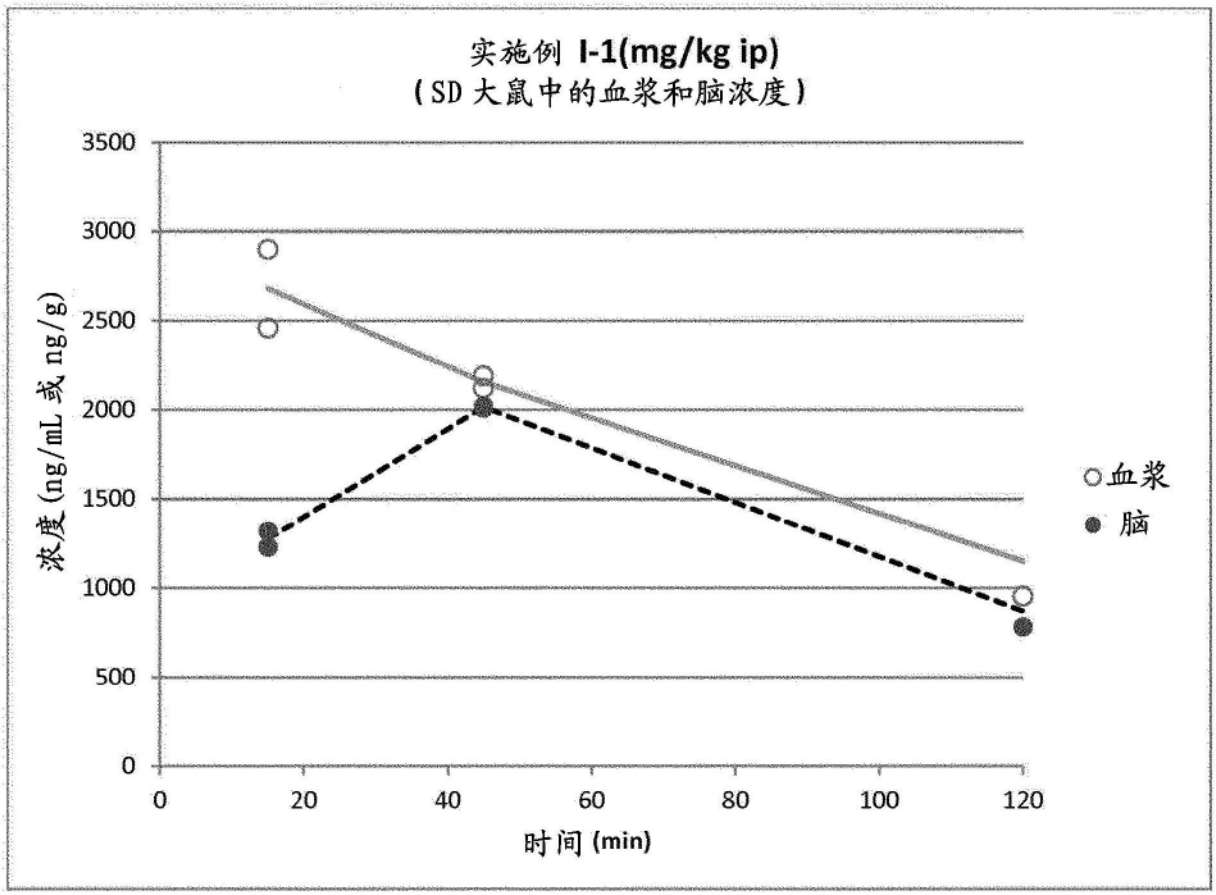
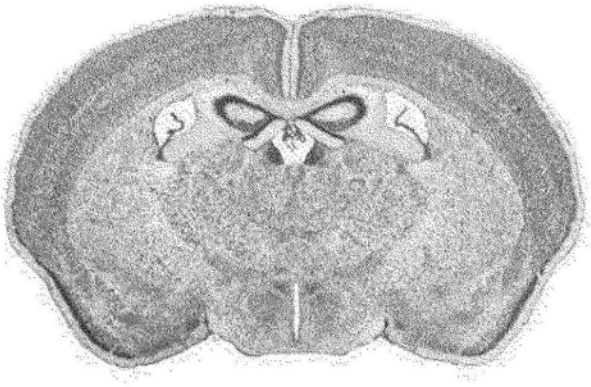


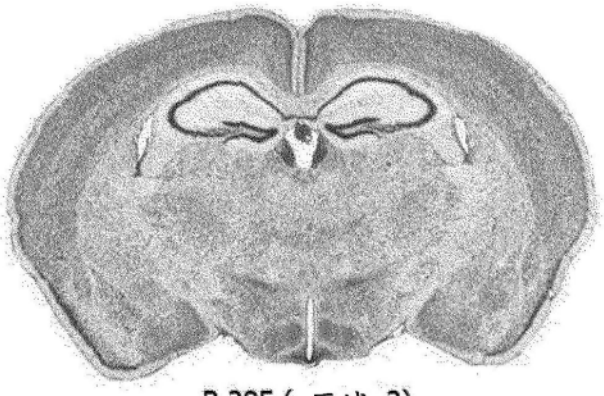
图3

小鼠脑的两个区域中的 PLP 的免疫化学染色



R 265 (区域 1)

图 4-1



R 285 (区域 2)

图 4-2

图4

铜宗处理后化合物 I-228 对 PLP 表达的影响

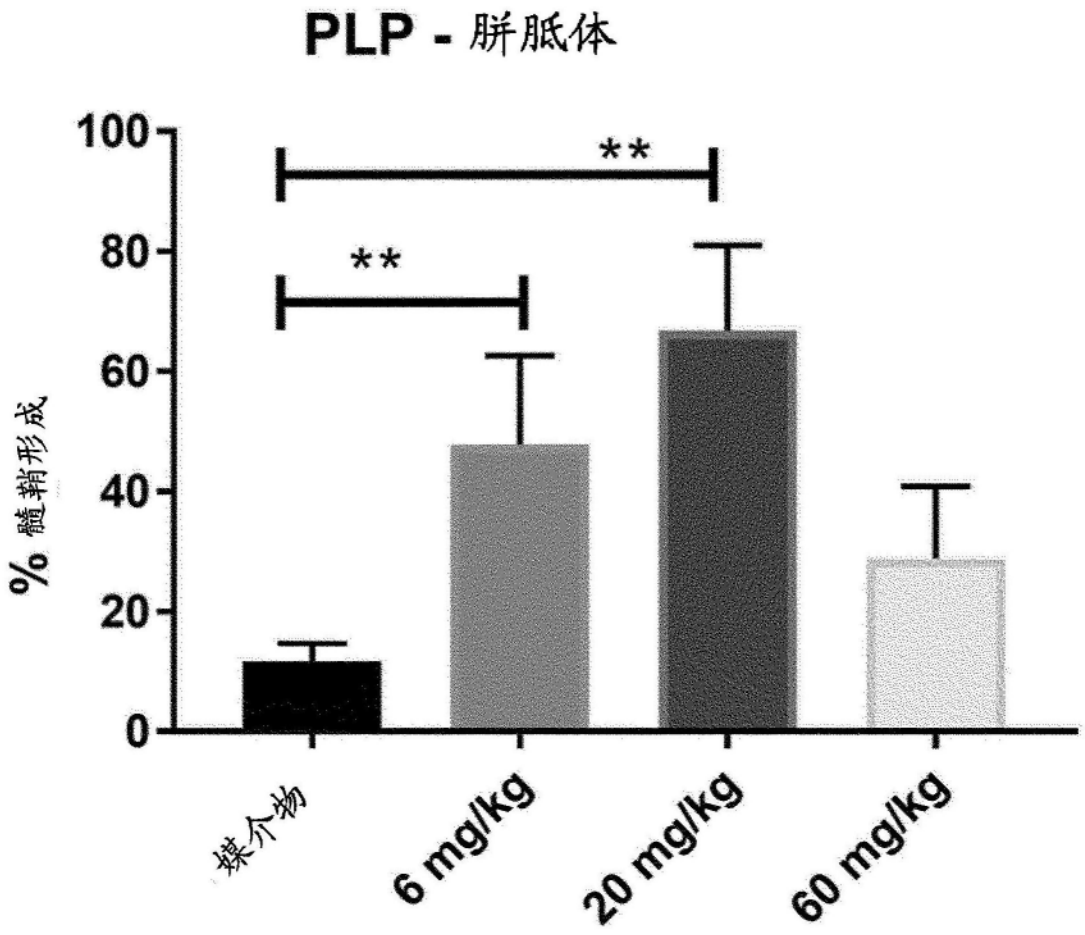


图5