



(21)申請案號：112128105 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/495 (2006.01) A61K31/40 (2006.01)
A61K31/145 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/28 歐洲專利局 22187363.1

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

(72)發明人：葛立 古托 GALLEY, GUIDO (DE)；哥比 盧卡 GOBBI, LUCA (CH)；葛巴 渥夫甘 GUBA, WOLFGANG (DE)；馬汝寧 狄米特瑞 MAZUNIN, DMITRY (DE)；
皮納爾德 艾瑪努爾 PINARD, EMMANUEL (FR)

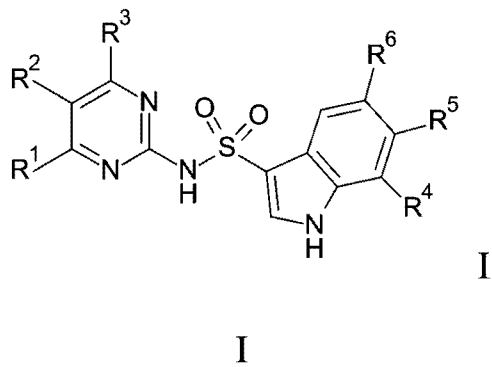
(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 131 頁

(54)名稱
新穎 7-取代之吡啶磺醯胺衍生物

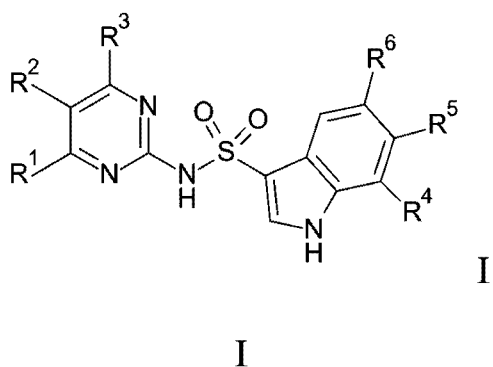
(57)摘要

本發明係關於具有通式 I 的新穎化合物，



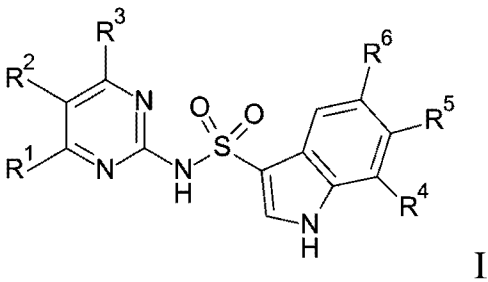
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係如本文所述；包含該等化合物之組成物；及使用該等化合物之方法。

The invention relates to novel compounds having the general formula I



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

特徵化學式：



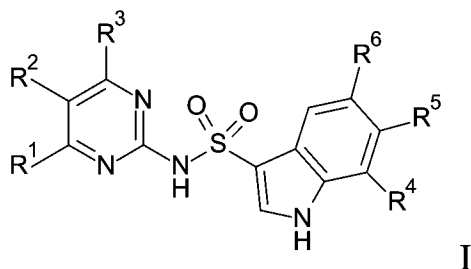


【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎 7-取代之吲哚磺醯胺衍生物

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

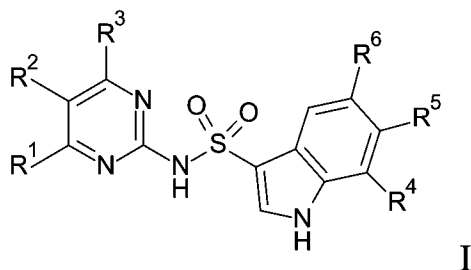
【中文】 本發明係關於具有通式 I 的新穎化合物，



I

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

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



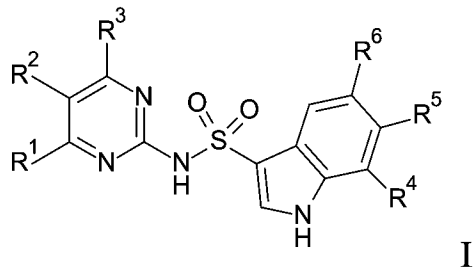
I

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

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

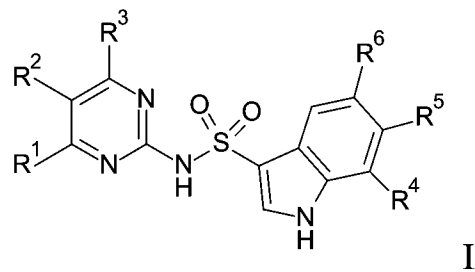
【中文發明名稱】 新穎 7-取代之吲哚磺醯胺衍生物

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

【技術領域】

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

【0002】 本發明提供新穎的式 I 化合物



其中，

R¹ 為烷氧基或鹵烷氧基；

R² 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R³ 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R⁵ 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R⁶ 為 H 或鹵基；

R⁴ 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基、鹵基及鹵烷基的取代基取代；

及醫藥上可接受之鹽。

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

【先前技術】

【0004】髓鞘形成為在發育過程中強烈發生的過程，並且儘管在整個成人 CNS 中存在大量少樹突神經膠細胞前驅細胞 (OPC)，但在慢性髓鞘脫失疾病中，向有髓鞘少樹突神經膠細胞之轉變及裸露的軸突周圍的恢復性髓鞘之產生受到損害。在發育過程中，髓鞘形成以非常有序的方式進行，以表現諸如神經/神經膠質抗原 2 (NG2) 及血小板衍生的生長因子 α (PDGFR α) 等標記為特徵的 OPC 分化為少樹突神經膠細胞，其失去 NG2 及 PDGFR α 表現，並獲得諸如髓鞘鹼性蛋白 (MBP) 及髓鞘少樹突神經膠細胞糖蛋白 (MOG) 等標記的表現。藉由少樹突神經膠細胞產生髓鞘為非常嚴格地調控的過程，並且在 CNS 中，此可以藉由與在周邊但不在中樞神經系統中眾所周知的軸突的相互作用來控制 (Macklin, W.B.(2010).Sci. Signal.3, pe32–pe32, 「The myelin brake: When Enough Is Enough」)。髓鞘形成也可以藉由少樹突神經膠細胞本身內的內部制動、藉由轉錄因子 EB (TFEB)-PUMA 軸或藉由 GPR17 拮抗作用來控制 (Chen, Y., 等人 (2009).Nat Neurosci 12, 1398–1406, 「The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination」) (Sun, L.O., 等人 (2018).Cell 175, 1811-1826.e21, 「Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis」)。髓鞘不僅用於保護軸突及促進神經元傳遞，而且還顯示少樹突神經膠細胞在軸突代謝以及維持軸突周圍的電解質平衡中發揮重要作用 (Schirmer, L., 等人 (2014).Ann Neurol 75, 810–828, 「Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in

multiple sclerosis lesions」) (Simons, M., 及 Nave, K.-A. (2015).Cold Spring Harb Perspect Biol. 22, 「Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support」)。

【0005】 GPR17 為 A 類孤兒 G 蛋白偶聯受體 (GPCR)。GPCR 為 7 個結構域跨膜蛋白，它們經由其與由 G_{α} 、 G_{β} 、 G_{γ} 次單元組成的小的異三聚體 G 蛋白錯合物的細胞內締合，透過細胞內訊息傳遞將細胞外配體偶聯。正是 GPCR 與 G_{α} 次單元的偶聯導致了下游的細胞內訊息傳遞通路。已知 GPR17 直接與 $G_{\alpha_{i/o}}$ 偶聯，從而抑制腺苷酸環化酶活性，導致環 AMP 產生 (cAMP) 減少。GPR17 還顯示與靶向磷脂酶 C 的 $G_{q/11}$ 偶聯。磷脂酶 C 的活化導致磷脂酰肌醇 4,5-雙磷酸裂解，產生肌醇三磷酸 (IP_3) 及二酰基甘油 (DAG)。因此， IP_3 與內質網上的 IP_3 受體結合並且導致細胞內鈣含量升高 (Hanlon, C.D., 及 Andrew, D.J.(2015).J Cell Sci. 128, 3533-3542, 「Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family」) (Inoue, A.,等人. (2019), Cell 177, 1933-1947.e25, 「Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs」)。

【0006】 GPR17 在髓鞘形成中的作用首先在 *Olig1* 敲除小鼠的視神經篩選中被確定，以識別調節髓鞘形成的基因。發現 GPR17 表現僅在 CNS 的髓鞘細胞中表現，而在許旺細胞 (Schwann cell)，也就是周圍神經系統的髓鞘細胞中不存在。發現 GPR17 的表現僅在少樹突神經膠細胞譜系細胞中表現，並在有髓鞘少樹突神經膠細胞中下調 (Chen, Y.,等人 (2009))。具體而言，發現 GPR17 表現在 OPC 早期以低水準存在，並且在成熟的有髓鞘少樹突神經膠細胞中表現下調之前，在髓鞘形成前的少樹突神經膠細胞中表現增加 (Boda, E.,等人. (2011), Glia 59, 1958–1973, 「The GPR17 receptor in NG2 expressing cells: Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage」) (Dziedzic, A.,等人 (2020).Int. J. Mol. Sci. 21, 1852, 「The gpr17 receptor—a

promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis」) (Fumagalli, M. 等人. (2011), J Biol Chem 286, 10593–10604, 「Phenotypic changes, signaling pathway, and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation」)。GPR17 敲除動物顯示出在整個 CNS 中表現出早熟的髓鞘形成，並且相反，在具有 CNP-Cre (2', 3' - 環-核苷酸3'-磷酸二酯酶) 啟動子的少樹突神經膠細胞中過表現 *GPR17* 的轉基因小鼠表現出髓鞘生成缺陷，與對髓鞘形成過程的細胞內在制動的預期一致 (Chen, Y.,等人 (2009))。此外，GPR17 的缺失增強了溶血磷脂酰膽鹼誘發的脫髓鞘後的髓鞘再生 (Lu, C., Dong, 等人. (2018), Sci. Rep.8, 4502, 「G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination」)。因此，促進少樹突神經膠細胞譜系細胞分化為成熟的有髓鞘少突膠質細胞的 GPR17 的拮抗作用將導致脫髓鞘後髓鞘形成增加。

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

【0008】由於髓鞘形成在神經系統功能中發揮重要作用，促進 OPC 向少樹突神經膠細胞分化有可能影響多種疾病，在該等疾病中，由於疾病本身或發炎，觀察到由於髓鞘少樹突神經膠細胞喪失或 OPCs 向少樹突神經膠細胞分化

受阻導致的白質缺陷/不規則性。此為除 **GPR17** 表現本身發生改變的疾病之外的疾病。

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

【0010】 髓鞘直接損傷：

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

【0011】 原發性髓鞘脫失病症

- 多發性硬化症 (復發緩解型、繼發性漸進型、首發漸進型及漸進復發型 MS)
- 急性及多相性播散性腦脊髓炎
- 泛視神經脊髓炎病症，包括視神經炎
- 橫貫性脊髓炎
- 腦白質失養症，諸如腎上腺腦白質失養症、腎上腺脊髓神經病及其他導致髓鞘喪失的遺傳性腦白質失養症

【0012】 伴有髓鞘喪失的中樞神經系統病症：

- 阿滋海默症 (Alzheimer's disease)
- 思覺失調症
- 帕金森病 (Parkinson's disease)

- 亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)
- 肌肉萎縮性側索
- 中風引起的缺血

【0013】 其他疾病：

- 中樞神經系統炎症，例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎

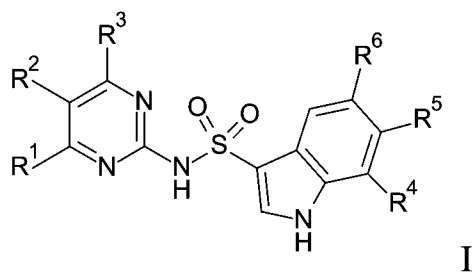
【0014】 式 I 化合物結合並且調節 GPR17 活性。

【0015】 因此，式 I 化合物特定而言可用於治療與 GPR17 拮抗作用有關的疾病。

【0016】 式 I 化合物特定而言可用於治療或預防多發性硬化症 (MS)、與髓鞘直接損傷有關的病症諸如一氧化碳中毒或病毒誘發的脫髓鞘、原發性髓鞘脫失病症諸如急性和多相性播散性腦脊髓炎，以及其他與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症，諸如阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病及亨汀頓舞蹈症。

【發明內容】

【0017】 本發明提供新穎的式 I 化合物



其中

R¹ 為烷氧基或鹵烷氧基；

R² 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R³ 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R⁵ 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；
R⁶ 為 H 或鹵基；
R⁴ 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基、鹵基及鹵烷基的取代基取代；
及醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

【0018】術語「烷基」表示 1 至 6 個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和的烴基團。在一些實施例中，若非另有說明，否則烷基包含 1 至 6 個碳原子 (C₁₋₆-烷基) 或 1 至 4 個碳原子 (C₁₋₄-烷基)。C₁₋₆-烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基及戊基。特定的烷基為甲基。在命名具有特定碳原子數之烷基殘基時，可涵蓋具有該碳原子數之所有幾何異構物。因此，例如，「丁基」可包括正丁基、二級丁基、異丁基和三級丁基，且「丙基」可包括正丙基及異丙基。烷基的特定實例為甲基。

【0019】術語「烷氧基」表示式 -O-R' 的基團，其中 R' 為 C₁₋₆-烷基基團。C₁₋₆-烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及三級丁氧基。特定實例為甲氧基。

【0020】術語「芳基」，單獨或與其他基團組合，表示由單環或雙環芳環組成的單價環狀芳烴部分。較佳的芳基為苯基。如本文所述，芳基可未經取代或經取代。芳基的特定實例為苯基。

【0021】術語「鹵素」、「鹵化物」及「鹵基」可在本文中互換使用，且表示氟、氯、溴或碘。特定的鹵素為氟、氯及溴。

【0022】術語「鹵烷基」表示 C₁₋₆-烷基基團，其中該 C₁₋₆-烷基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。特定實例為二氟乙基及二氟甲基。

【0023】術語「鹵烷氧基」表示 C₁₋₆-烷氧基基團，其中該 C₁₋₆-烷氧基基團之氫原子中的至少一者經相同或不同鹵素原子取代。特定實例為二氟乙氧基、二氟甲氧基及二氟甲氧基。

【0024】術語「氰基」表示 -C≡N 基團。

【0025】「氰基烷基」意指式 -R'-R'' 的部分，其中 R' 為如本文所定義的烷基並且 R'' 為氰基或腈。氰基烷基的實例為氰基乙基。

【0026】「氰基烷氧基」意指式 -R'-R'' 的部分，其中 R' 為如本文所定義的烷氧基並且 R'' 為氰基或腈。氰基烷氧基的實例為氰基甲氧基。

【0027】術語「雜芳基」表示 4 至 9 個環原子的單價芳香族單環或雙環系統，其包含選自 N 及 O 的 1、2、3 或 4 個環雜原子，而其餘之環原子為碳。雜原子也可為 S。雙環意指由具有一個或兩個共同的環原子的兩個環組成。雜芳基的實例是嘧啶基、嘔唑基、嗒咭基、咪唑基、吡咭基及吡啶基。雜芳基的其他實例是吡唑基、嘧啶基、異唑基、三唑基、嘔二唑基、嘔唑基、吡咯基咪唑基及噻唑基。

【0028】術語「C-連接之雜芳基」意指表示最多 9 個環原子的雜芳基系統，其中該雜芳基系統通過 C 原子連接至分子的其餘部分。

【0029】術語「醫藥上可接受之鹽」指代彼等保有生物效應及游離鹼或游離酸特性，且並非在生物學上或在其他方面有不利之處的鹽。該等鹽係與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，特定而言鹽酸形成，以及與有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺

酸、對甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯半胱胺酸形成。此外，此等鹽可由無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼的鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽。衍生自有機鹼的鹽包括但不限於一級胺、二級胺、和三級胺的鹽、取代胺，包括天然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺樹脂。式 I 化合物亦可以兩性離子的形式存在。特別較佳的式 I 化合物的醫藥上可接受之鹽為與甲酸形成的鹽及與鹽酸形成的鹽，產生鹽酸鹽、二鹽酸鹽或三鹽酸鹽。

【0030】縮寫 uM 表示微莫耳，等同於符號 μM 。

【0031】縮寫 uL 表示微升，等同於符號 μL 。

【0032】縮寫 ug 表示微克，等同於符號 μg 。

【0033】式 I 化合物可包含數個非對稱中心，且其形式可為光學上純鏡像異構物、鏡像異構物的混合物 (例如外消旋物)、光學上純非鏡像異構物、非鏡像異構物的混合物、非鏡像異構外消旋物或非鏡像異構外消旋物的混合物。

【0034】根據 Cahn-Ingold-Prelog 序列法則，非對稱碳原子可為「R」或「S」組態。

【0035】再者，本發明的一個實施例提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯，特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽，更特定而言提供根據本文所述的式 I 化合物。

【0036】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^1 為烷氧基。

【0037】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^2 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或經氰基取代的環丙基。

【0038】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基或經氰基取代的環丙基。

【0039】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^2 為烷基、鹵烷氧基或鹵烷基。

【0040】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^2 為鹵烷基或鹵烷氧基。

【0041】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^3 為 H 或烷氧基。

【0042】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^3 為烷氧基。

【0043】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^5 為 H、鹵基或鹵烷基。

【0044】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^5 為烷基、H 或鹵基。

【0045】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^5 為 H 或鹵基。

【0046】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^6 為 H。

【0047】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代。

【0048】本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經烷基、鹵基或鹵烷基取代。

【0049】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 係選自

- i. 視情況經烷基、鹵基或鹵烷基取代的 C-連接之 6 員芳基；
- ii. 視情況經烷基、鹵基或鹵烷基取代之包含 1 至 3 個氮雜原子的 C-連接之 6 員雜芳基；
- iii. 視情況經烷基、鹵基或鹵烷基取代之包含 1 至 3 個獨立地選自 N、S 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基；以及
- iv. 包含 2 個 N 雜原子的 C-連接之 8 至 9 員雙環雜芳基系統。

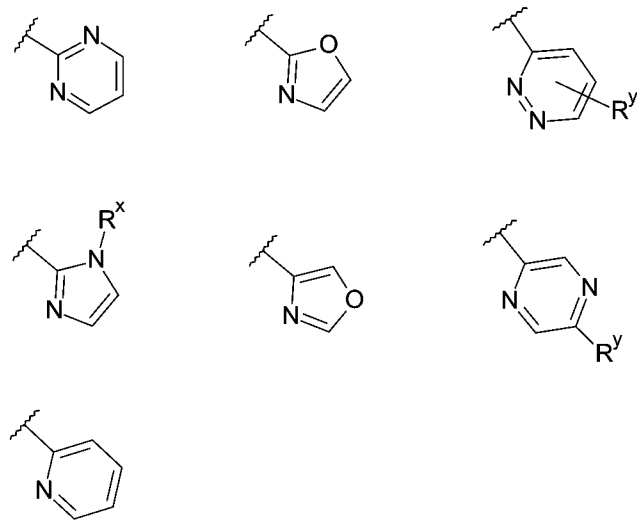
【0050】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 係選自

- i. C-連接之 6 員芳基；
- ii. 視情況經烷基或鹵基取代之包含 1 至 2 個氮雜原子的 C-連接之 6 員雜芳基；
- iii. 視情況經 1 至 2 個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代之包含 1 至 3 個獨立地選自 N、S 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基；以及
- iv. 包含 2 個 N 雜原子的 C-連接之 8 員雙環雜芳基系統。

【0051】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R^4 係選自

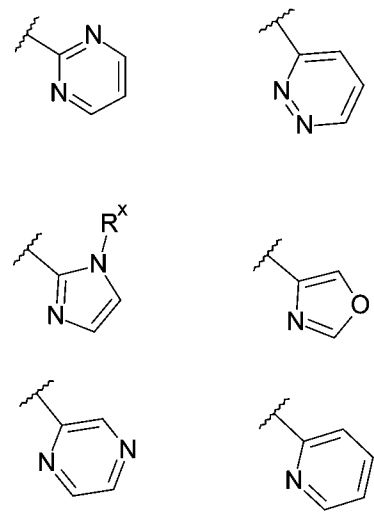
- i. 視情況經烷基或鹵基取代之包含 1 至 3 個氮雜原子的 C-連接之 6 員雜芳基；以及
- ii. 包含 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基。

【0052】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R⁴ 係選自



其中 R^x 為 H 或烷基並且 R^y 為 H、烷基或鹵基。

【0053】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中 R⁴ 係選自



其中 R^x 為甲基。

【0054】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中

R¹ 為烷氧基；

R² 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或經氰基取代之環丙基；

R³ 為 H 或烷氧基；
R⁵ 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；
R⁶ 為 H 或鹵基；
R⁴ 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代；
及醫藥上可接受之鹽。

【0055】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中

R¹ 為烷氧基；
R² 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或經氰基取代之環丙基；
R³ 為 H 或烷氧基；
R⁵ 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；
R⁶ 為 H 或鹵基；
R⁴ 係選自
 i. C-連接之 6 員芳基；
 ii. 視情況經烷基或鹵基取代之包含 1 至 2 個氮雜原子的 C-連接之 6 員雜芳基；
 iii. 視情況經 1 至 2 個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代之包含 1 至 3 個獨立地選自 N、S 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基；以及
 iv. 包含 2 個 N 雜原子的 C-連接之 8 員雙環雜芳基系統；
及醫藥上可接受之鹽。

【0056】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中

R¹ 為烷氧基或鹵烷氧基；

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

R^3 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經烷基、鹵基或鹵烷基取代；

及醫藥上可接受之鹽。

【0057】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

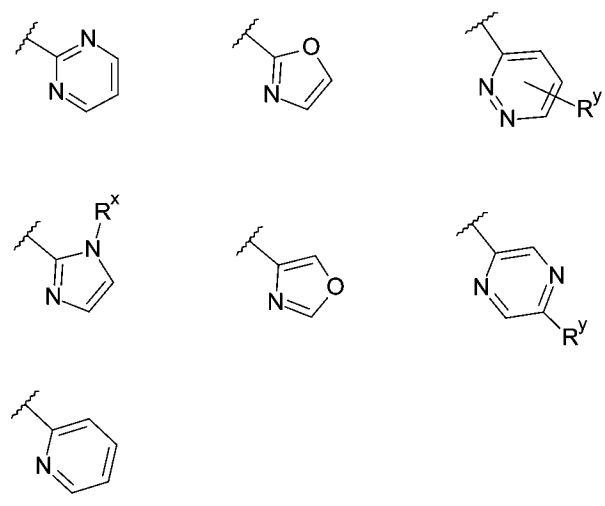
R^2 為鹵烷基、鹵烷氧基或經氰基取代之環丙基；

R^3 為烷氧基；

R^5 為 H、鹵基或鹵烷基；

R^6 為 H；

R^4 係選自

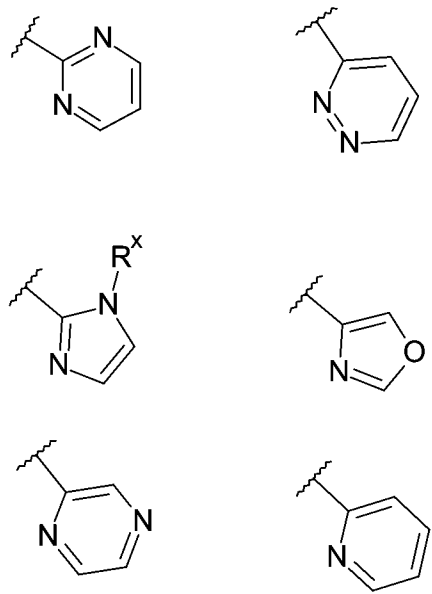


其中 R^x 為 H 或烷基並且 R^y 為 H、烷基或鹵基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0058】 本發明的實施例提供根據本文所述的式 I 之化合物，其中

- R¹ 為烷氧基；
- R² 為鹵烷基或鹵烷氧基；
- R³ 為烷氧基；
- R⁵ 為 H 或鹵基；
- R⁶ 為 H；
- R⁴ 係選自



其中 R^x 為烷基；

及醫藥上可接受之鹽。

【0059】 如本文所述之式 I 化合物的特定實例選自

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基嗒吡-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；

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

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

其醫藥上可接受之鹽。

【0060】 如本文所述之式 I 化合物的其他特定實例係選自

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

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

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

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

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

- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-嘧啶基)-1H-
吡咯-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-
3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-
3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡
咯-3-磺酰胺；
- N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-
磺酰胺；
- N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-
磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-3-基-1H-吡咯
-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吡咯
-3-磺酰胺；
- N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-
磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-5-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-
吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-
1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基嘧啶-4-基)-
1H-吡咯-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嗒吡-3-基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶
-3-磺酰胺；

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡
啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-4-基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-4-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]
咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0061】 如本文所述之式 I 化合物的較佳之實例選自

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

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

其醫藥上可接受之鹽。

【0062】 如本文所述之式 I 化合物的其他較佳實例係選自

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-
吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-
吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-嘧啶基)-1H-吡啶-
3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-
吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-嗒吡-4-基-1H-吡啶-
3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嘧啶-4-基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶
-3-磺酰胺；

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

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-
吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-
吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡
啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；

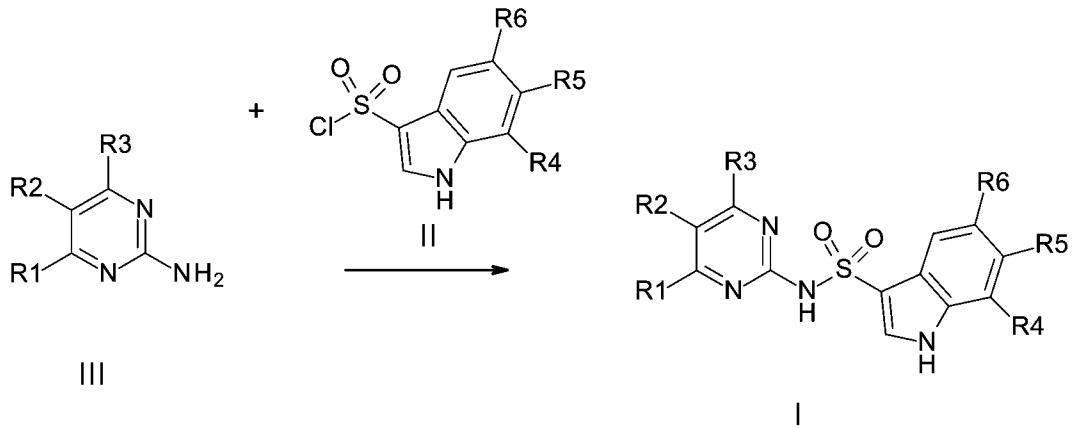
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-
3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]
咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【0063】 製造如本文所述之式 I 化合物之方法為本發明的目的。

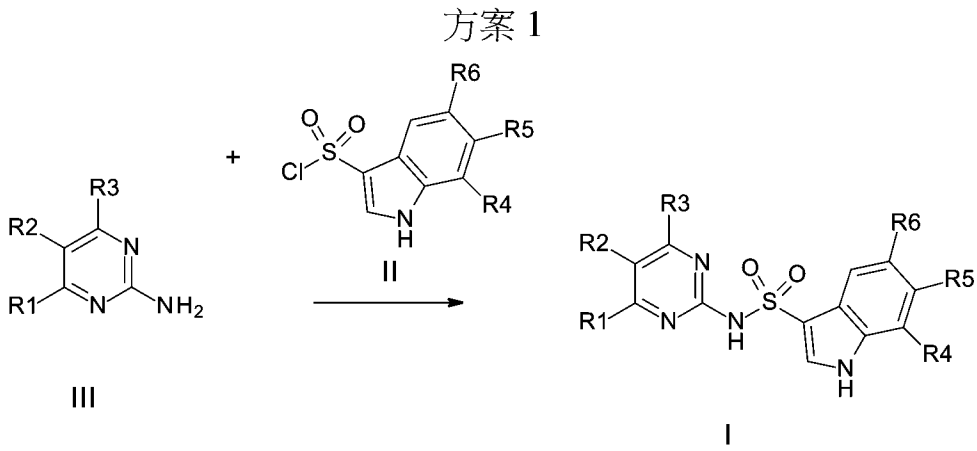
【0064】 本發明的式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽可以藉由本領域已知的方法製備，例如藉由下述方法，該方法包含在選自 N-乙基二異丙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的鹼之存在下，使式 III 化合物與式 II 化合物反應，以提供式 I 化合物，



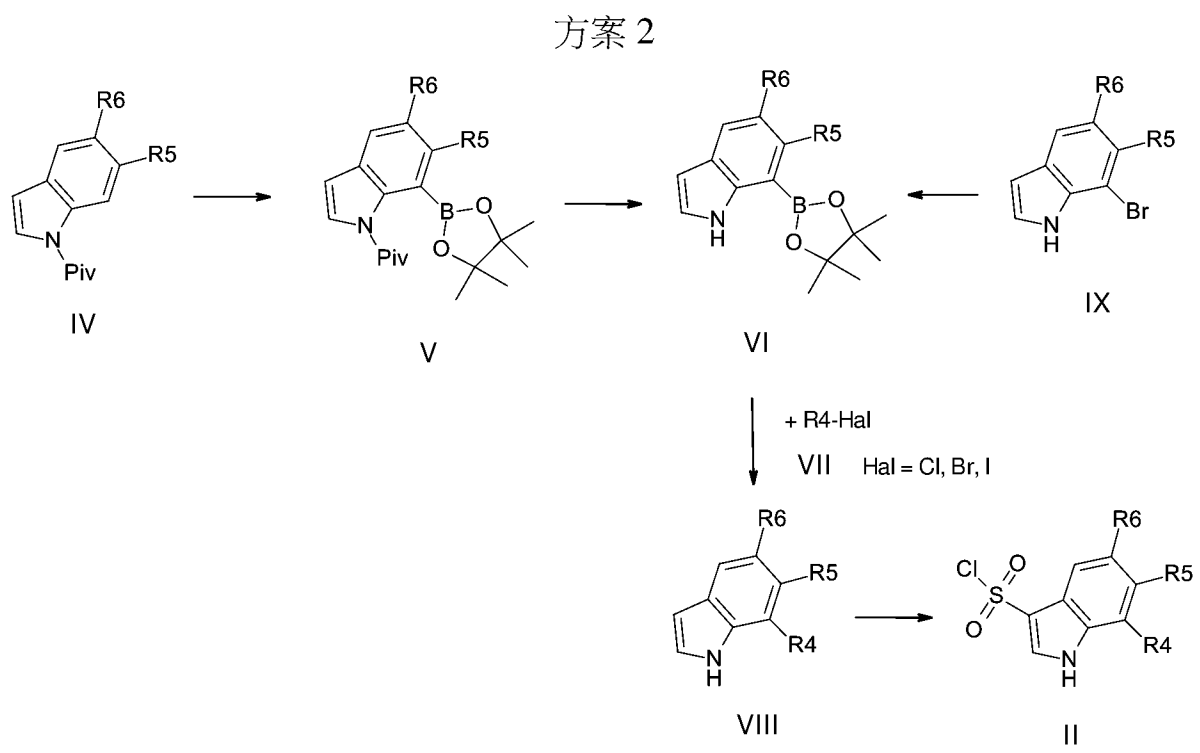
其中 R¹、R²、R³、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係如上所述。

一般合成方案

【0065】 式 I 化合物可根據上述方法變體及以下方案 1 進行製備。起始材料可商購獲得或可根據已知方法來製備。

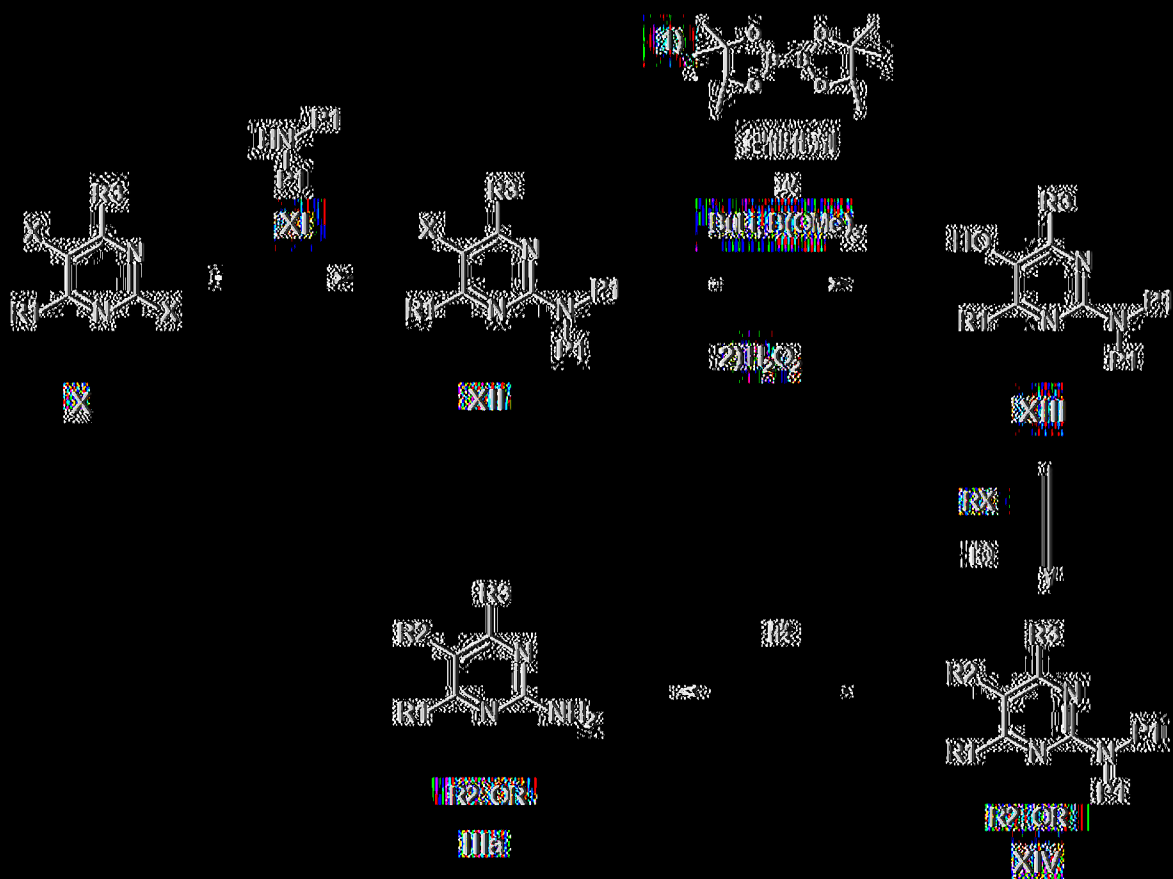


【0066】 通式 I 化合物可以藉由使磺醯氯 II 與胺類 III 在鹼如 N-乙基二異丙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉的存在下反應來製備。起始材料可商購獲得或可根據已知方法或以下方案所述的方法來製備。

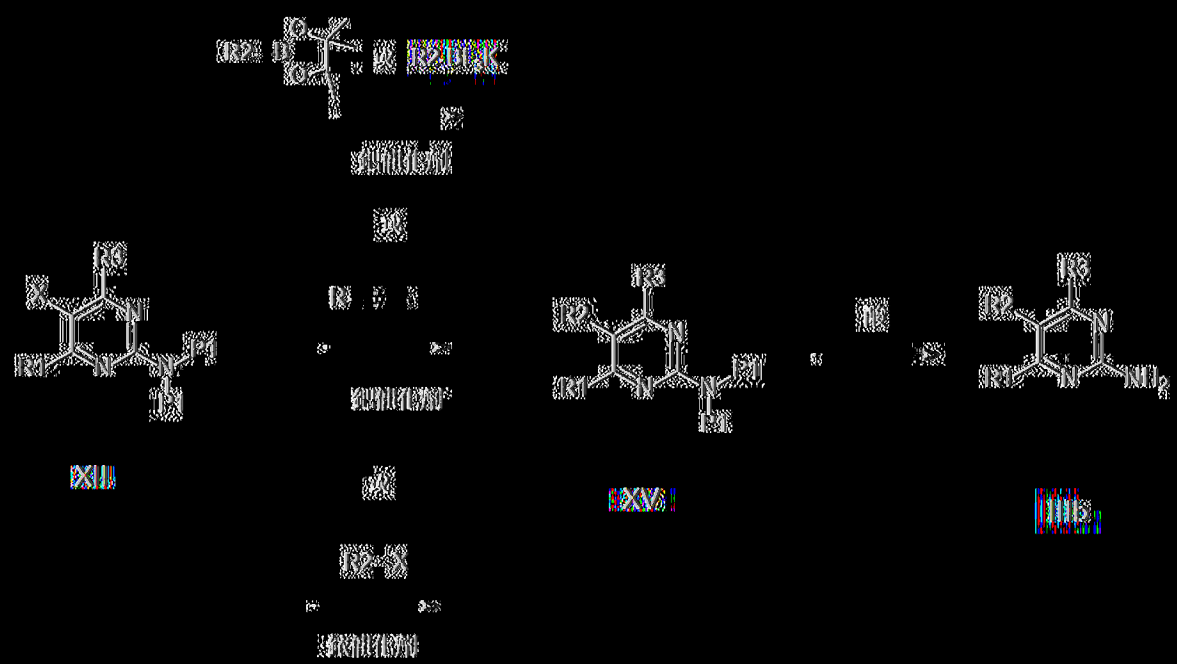


【0067】 式 II 中間體可以藉由方案 2 中所述的反應順序來製備。新戊醯基保護的吲哚 IV 可以與三溴化硼反應，然後用頻哪醇處理形成化合物 V，然後藉由用鹼如三甲胺處理來脫保護以形成中間體 VI。替代性地，該中間體可以藉由使用鈀催化使溴吲哚衍生物 IX 與雙(頻哪醇)二硼反應來獲得。然後可以使用合適的鈀催化劑及鹼使中間體 VI 與雜環化合物 VII 反應以獲得化合物 VIII。所得化合物 VIII 與 a) 氯磺醯化劑如氯磺酸，或 b) 磺醯化劑如硫酸或三氧化硫 N,N-二甲基甲醯胺錯合物反應，然後用氯化劑如亞硫醯氯氯化中間體磺酸，得到化合物 II。

方案 3

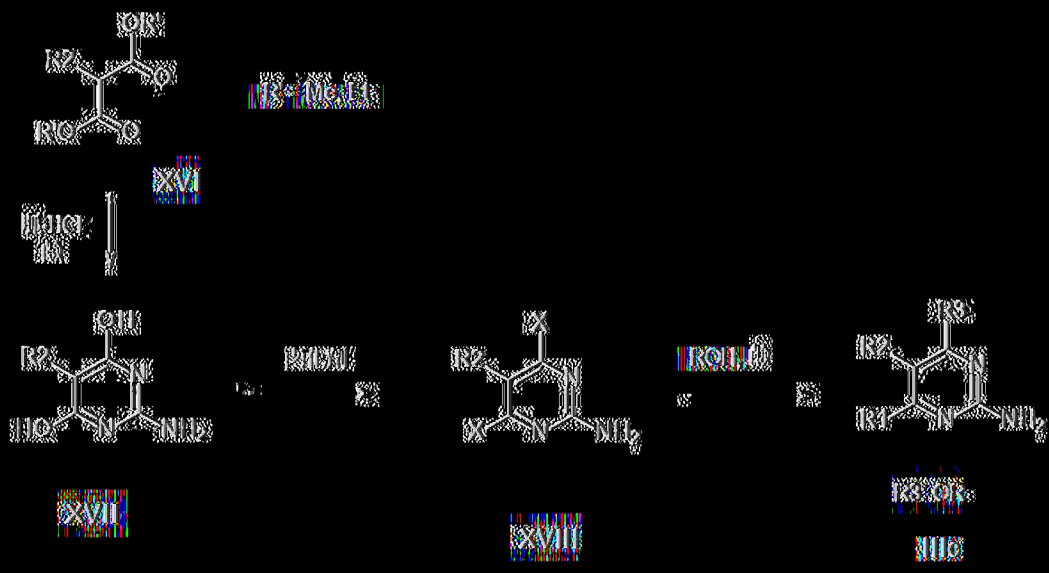


方案 4



(0069) 其中 R² 為烷基、烯基烷基、炔基、氨基烷基、環烷基、雜環烷基的式 100b 的 2-胺基嘧啶可以藉由使中間體 XV 在酸如三氟乙酸的存在下脫保護來製備，其中 P1 為保護基團如對甲氧基苄基或 Boc 基團。化合物 XV 可以在眾所周知的金屬催化交叉偶聯反應條件下由中間體 XIII 獲得。

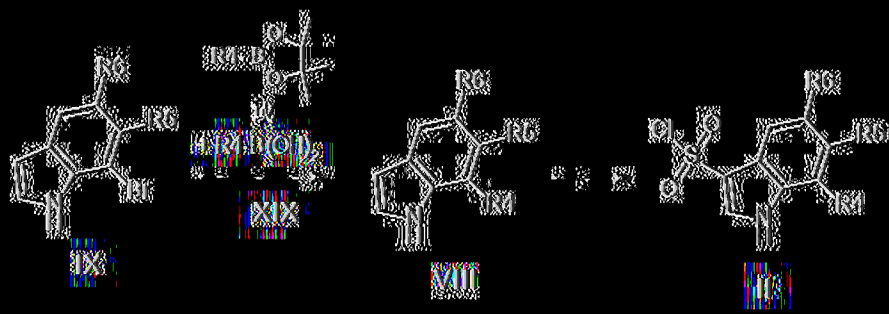
方案 5



(0070) 其中 R¹ 及 R³ 為烷基基團的式 100c 的 2-胺基嘧啶可以藉由使鹵化起始材料 XVII000 在醇及鹼如氫化鈉的存在下反應來製備。化合物 XVII000 可由馬倫醇 XVIII 藉由其在鹼如甲醇鈉的存在下與脈-鹽酸鹽反應得到中間體

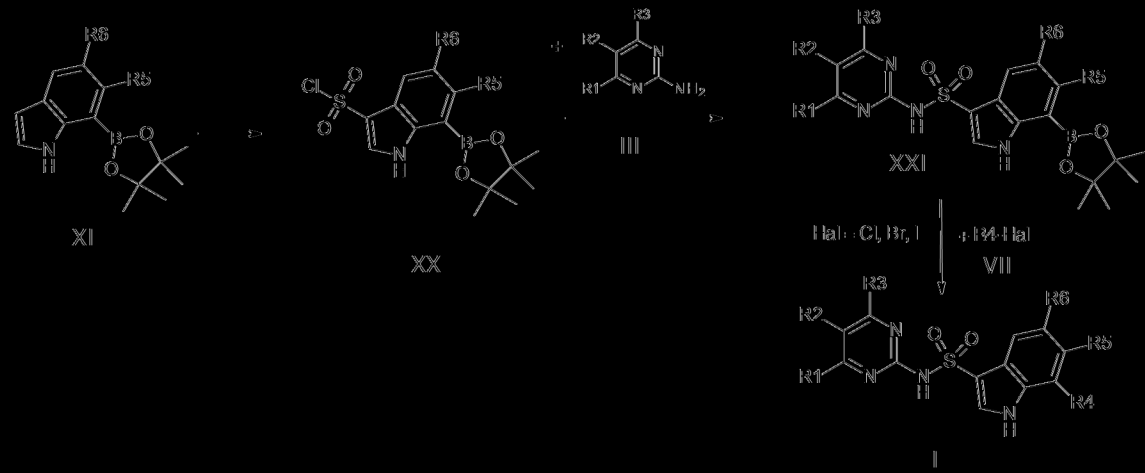
XVII，然後將該中間體與鹵化劑如氧氯化磷反應來製備，得到鹵化起始材料 XVIII。

方案 6



(00/1) 此外，式 III 中間體可以藉由方案 6 中所述的反應順序來製備。使用合適的鈀催化劑及鹼，可以使溴吡啶 IX 與硼酸衍生物 X 反應以獲得化合物 VII。所得化合物 VII 與 a) 氯磺酰化劑如氯磺酸，或 b) 磺酰化劑如硫酸或三氧化硫 N,N'-二甲基甲酰胺錯合物反應，然後用鹵化劑如亞硫酸鹽或氫化中間體磺酸，得到化合物 III。

方案 7



(00/2) 此外，式 I 化合物可以藉由方案 7 中所述的反應順序來製備。中間體 XXI 可以首先與氯磺酰化劑如氯磺酸反應以得到化合物 XX，然後將其與胺 III 在合適的鹼存在下偶聯以得到化合物 XXI。使用鈀催化劑及鹼使該中間體與雜芳基鹵化物 VII 反應，得到式 I 化合物。

【0073】 本發明之另一實施例提供包含本發明之化合物以及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物或藥物，以及使用本發明之化合物製備此類組成物及藥物的方法。在一個示例中，可藉由在適當 pH 於環境溫度中，及在所需之純度將式 I 化合物與生理學上可接受之載劑 (亦即，在採用的劑量及濃度對接受者無毒的載劑) 混合來配製成生藥 (galenical) 投予形式。調配物之 pH 主要取決於化合物之特定用途及濃度，但任何情況下都較佳範圍皆為約 3 至約 8。在一個示例中，式 I 化合物在乙酸乙酯緩衝劑 (pH 5) 中調配。在另一實施例中，式 I 化合物為無菌的。化合物可例如以固體或無定形組成物、作為凍乾製劑或者作為水溶液形式儲存。

【0074】 組成物將按照與良好醫學實踐一致的方式進行調配、給藥和投予。在此情況中考量的因素包括待治療的特定疾病、待治療的特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、疾病原因、遞送藥劑的部位、投予方法、投予日程及醫療從業人員已知的其他因素。

【0075】 本發明之化合物可藉由任何合適的方式投予，這些方式包括口服、局部 (包括口頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、腸胃外、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外和鼻內，以及 (如果需要的話) 用於局部治療、病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。

【0076】 本發明之化合物可以任何方便的投予形式投予，例如錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮劑、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。該等組成物可含有醫藥製劑中之習用成分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0077】 典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載體和賦形劑是本領域技術人員眾所周知的，並且詳細描述在例如，Ansel, Howard C., 等人., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

Delivery Systems。Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；
Gennaro, Alfonso R.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy。
Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C.
Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配
物亦可包括一種或多種緩沖劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化
劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、滲透劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味
劑、香化劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，提供藥物 (亦即，本發明之
化合物或其醫藥組成物) 之良好呈現或輔助製造藥品 (亦即，藥劑)。

【0078】式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上惰性、無機或有機
佐劑一起加工，用於製造錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬質明膠膠囊、注射溶液或
局部調配物，可將例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等用
作錠劑、糖衣錠及硬質明膠膠囊之此類佐劑。

【0079】軟質明膠膠囊之適合佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物
質及液體多元醇等。

【0080】用於產生溶液及糖漿之適合佐劑為例如水、多元醇、蔗糖、轉
化糖、葡萄糖等。

【0081】注射溶液之適合佐劑為例如水、醇、多元醇、甘油、植物油
等。

【0082】栓劑之適合佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液
體多元醇等。

【0083】用於局部眼用調配物之適合佐劑為例如環糊精、甘露醇或本技
術領域中已知的許多其他載體及賦形劑。

【0084】此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可還含有其他治療上有價值之物質。

【0085】劑量可在較寬界限內改變且當然將適合各特定情況下之個別要求。一般而言，在口服投予的情況下，每公斤體重約 0.1 mg 至 20 mg，較佳為每公斤體重約 0.5 mg 至 4 mg (例如每人約 300 mg) 的每日劑量較佳分成 1 至 3 個獨立劑量 (其可由例如相同量組成) 應該是適當的。在局部投予的情況下，調配物可包含按 0.001 % 重量至 15 % 重量的藥物，且可在 0.1 至 25 mg 之間的需要劑量可每天或每週單一劑量投予，或每天多劑量 (2 至 4 劑量) 投予，或每週多劑量投予，然而，顯而易見的是，當表明有指示時，可以超過本文給定的上限或下限。

【0086】本發明還特別涉及：

【0087】用為治療活性物質的式 I 化合物；

【0088】用於治療藉由 GPR17 調節的疾病的式 I 化合物；

【0089】同樣地，本發明之目的為一種醫藥組成物，包含根據本文所述的式 I 化合物以及治療惰性載劑。

【0090】一種式 I 化合物的用途，其用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0091】 本發明的實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症的用途。

【0092】 本發明的特定實施例為式 I 化合物用於治療或預防多發性硬化症的用途。

【0093】 一種式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防由以下引起之病況的藥物：髓鞘直接損傷 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0094】 本發明的實施例為式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症的藥物。

【0095】 本發明的特定實施例為式 I 化合物之用途，其用於製備治療或預防多發性硬化症的藥物。

【0096】 一種式 I 化合物，其用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【0097】 本發明的實施例為式 I 化合物，其用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症。

【0098】 本發明的特定實施例為根據式 I 的化合物用於治療或預防多發性硬化症。

【0099】 一種用於治療或預防由髓鞘直接損傷引起的病症 (包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏及病毒誘發的脫髓鞘)、髓鞘脫失病症 (包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症及腦白質失養症)、與髓鞘喪失相關聯的中樞神經系統病症 (包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症及中風引起的缺血) 及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症的方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0100】 本發明的實施例提供一種用於治療或預防多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森病或亨汀頓舞蹈症之方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0101】 本發明的特定實施例為一種用於治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要的患者投予有效量的式 I 化合物。

【0102】 再者，當根據所述的任何一種方法製備時，本發明的實施例提供如本文所述之式 I 化合物。

測定程序

GPR17 cAMP 測定規程：

【0103】 在 37°C/5% CO₂ 條件下，在補充有 10% 胎牛血清及 400 µg/ml Geneticin 的 DMEM (杜氏改良伊格爾培養基，Dulbecco's Modified Eagle Medium):F-12 (1:1) 中培養穩定表現含有未標記的人 GPR17 短同功型(Roche) 的載體的 CHO-K1 細胞。

【0104】 使用 Nano-TRF 偵測測定試劑盒 (Roche Diagnostics, Cat. No. 05214386001) 對細胞內環腺苷單磷酸 (cAMP) 水準的變化進行量化。該測定允許在均勻溶液中直接進行 cAMP 量化。cAMP 的偵測基於時間解析螢光能量轉移 (TR-FRET) 以及鈣化 (ruthenylated) cAMP 及內源性 cAMP 與用 AlexaFluor-700 標記的抗 cAMP 單株抗體的競爭性結合。鈣錯合物作為 FRET 供體並將能量轉移到 AlexaFluor-700。FRET 訊號與 cAMP 濃度成反比。

【0105】 CHO-GPR17S 細胞用 Accutase 分離並重懸於由 Hank 平衡鹽溶液 (HBSS)、10mM HEPES (4-(2-羥乙基)哌啶-1-乙磺酸溶液) 及 0.1% 牛血清白蛋白 (pH 7.4) 組成的測定緩衝液中。將細胞以 10,000 個細胞/20 μ l 之測定緩衝液密度接種在黑色 384 孔板 (Corning) 中，直到添加化合物。

【0106】 測試拮抗劑化合物在二甲基亞砷 (DMSO) 中連續稀釋並點注在 384 孔板中。然後，將化合物在補充有 EC80 濃度的 MDL29,951 (3-(2-羧基-4,6-二氯吡啶-3-基)丙酸) (GPR17 促效劑) 加 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX) (0.5mM 最終濃度) 的 HBSS 緩衝液中稀釋，並在室溫下添加到細胞中。在室溫將測試化合物及細胞孵育 30 分鐘，接著，在 5 分鐘後，添加 Forskolin (15 μ M 最終濃度)。藉由在室溫下添加 cAMP 偵測混合物 (含有用於細胞分解的清潔劑) 90 分鐘，停止測定。

【0107】 使用 Paradigm 讀數器 (Molecular Devices) 測量細胞 cAMP。根據 cAMP 試劑盒使用說明，基於測定的 P 因數，使用原始資料計算 FRET 訊號。將資料歸一化為參考拮抗劑的最大活性，並使用 S 型劑量反應模型 (Genedata Screener) 將劑量反應曲線擬合為測試化合物的活性百分比。

【0108】 表 1 中提供了式 I 化合物的 hGPR17 cAMP 的測定結果

表 1：

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
1	0.048
2	0.098
3	0.046
4	0.044
5	0.026
6	0.042
7	0.034
8	0.039
9	0.069
10	0.030
11	0.050
12	0.085
13	0.057
14	0.032
15	0.027
16	0.025
17	0.806
18	0.019
19	0.018
20	0.032
21	0.040
22	0.080
23	0.050
24	0.061
25	0.056
26	0.218
27	0.120
28	0.307
29	0.604

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
30	0.130
31	0.084
32	0.129
33	0.132
34	0.407
35	0.034
36	0.042
37	0.067
38	0.054
39	0.017
40	0.009
41	0.015
42	0.038
43	0.032
44	0.182
45	0.050
46	0.034
47	0.017
48	0.086
49	0.301
50	0.288
51	0.074
52	0.022
53	0.043
54	0.064
55	0.157
56	0.129
57	0.109
58	0.051

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
59	0.068
60	0.121
61	0.023
62	0.037
63	0.045
64	0.035
65	0.039
66	0.055
67	0.024
68	0.018
69	0.056
70	0.102
71	0.099
72	1.416
73	0.037
74	0.019
75	0.135
76	0.021
77	0.024
78	0.122
79	0.059
80	0.260
81	0.031
82	0.047
83	0.097
84	0.052
85	0.044
86	0.029
87	0.031
88	0.027

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
89	0.042
90	0.261
91	0.225
92	0.028
93	0.024
94	0.020
95	0.046
96	0.032
97	0.034
98	0.035
99	0.038
100	0.040
101	0.043
102	0.042
103	0.054
104	0.113
105	0.221
106	0.034
107	0.076
108	0.032
109	0.036
110	0.046
111	0.053
112	0.052
113	0.082
114	0.055
115	0.040
116	0.059
117	0.106
118	0.063

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
119	0.129
120	0.149

實例編號	hGPR17 cAMP IC50 [μM]
121	0.046

【0109】 現在將藉由以下無限制性特徵的實例來說明本發明。

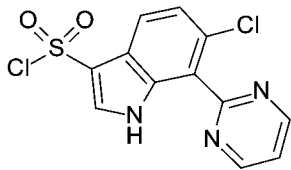
【0110】 如果製備例為鏡像異構物的混合物，則純鏡像異構物可藉由本文所述方法或熟習本技術領域者已知的方法獲得，諸如手性層析法或結晶。

實例

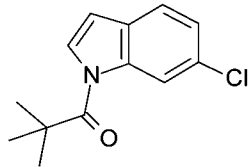
【0111】 如果沒有另外說明，所有實例及中間體均在氮氣環境下製備。

中間體 A

中間體 A1：6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



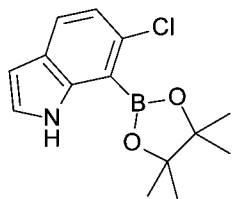
【0112】 步驟 1：1-(6-氯吡咯-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮



【0113】 將 6-氯-1H-吡咯 (3.0 g，19.8 mmol)、三乙胺 (3.0 g，4.15 ml，30 mmol) 及 4-二甲基氨基吡啶 (242 mg，1.98 mmol) 溶解在二氯甲烷 (60 ml) 中。在氮氣下，在 0°C 在 7 min 內添加新戊酰氯 (2.86 g，2.9 ml，23.8 mmol)。將溶液攪拌約 10 min，然後升溫至室溫。2.5 h 後，將懸浮液倒入水中並用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 5% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的 1-(6-氯吡咯-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮 (4.26 g，91% 產率)。MS (ESI) m/z: 236.2 [M+H]⁺

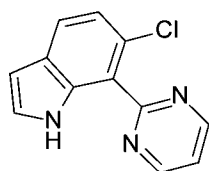
【0114】 步驟 2：6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡

啉



【0115】 在氬氣下，在室溫下在 20 min 內向 1-(6-氯吡啶-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮 (5.0 g, 20.2 mmol) 的二氯甲烷 (55 ml) 溶液中逐滴添加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 58.7 g, 22.2 ml, 22.2 mmol)。將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 h。冷卻至 0°C 後，在 15 min 內添加頻哪醇 (4.76 g, 40.3 mmol) 及吡啶 (16 g, 16.3 ml, 202 mmol) 的二氯甲烷 (25 ml) 溶液。將黃色溶液溫熱至室溫，然後加熱至 40°C 持續 2 h 並在室溫下再次攪拌過夜。將混合物在真空中濃縮，然後添加甲醇 (70 ml) 及三乙胺 (10.2 g, 14 ml, 100.8 mmol)。將橙色溶液在 60°C 攪拌 7 h 以去除新戊醯基。將混合物在真空中濃縮，添加四氫呋喃 (70 ml)、頻哪醇 (2.38 g, 20.15 mmol) 及硫酸鎂 (3 刮勺)，並將懸浮液在室溫下攪拌過夜。然後將混合物在水及乙酸乙酯之間分配。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 5% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (1.42 g, 25% 產率)。MS (ESI) m/z : 278.2 $[M+H]^+$

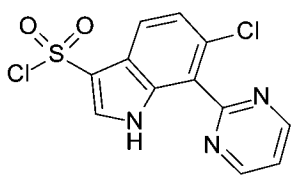
【0116】 步驟 3：6-氯-7-嘓啶-2-基-1H-吡啶



【0117】 將 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (500 mg, 1.64 mmol)、碳酸銨 (1.08 g, 3.28 mmol)、四(三苯基磷)鈾(0) (189 mg,

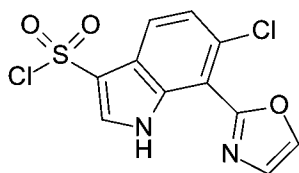
164 μmol) 及 2-溴嘓啶 (313 mg, 1.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 ml) 及水 (2ml) 中的混合物在微波中加熱至 100°C 持續 30 min。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 60% 乙酸乙酯) 純化，得到淺黃色固體形式的 6-氯-7-(2-嘓啶基)-1H-吡啶 (375 mg, 99% 產率)。MS (ESI) m/z : 230.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0118】 步驟 4：6-氯-7-嘓啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯

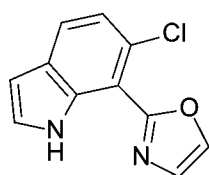


【0119】 將 6-氯-7-(2-嘓啶基)-1H-吡啶 (374 mg, 1.63 mmol) 在乙腈 (10 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。添加氯磺酸 (493 mg, 284 μl , 4.23 mmol)，並將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min。然後添加氧氯化磷 (1.25 g, 759 μl , 8.14 mmol) 並將反應混合物在 70°C 攪拌 16 h。將混合物倒入冰/乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯研製，通過燒結玻璃過濾並在真空中乾燥，得到白色固體形式的標題化合物 (321 mg, 60% 產率)。MS (ESI) m/z : 328.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 A2：6-氯-7-噁唑-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯

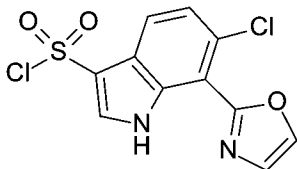


【0120】 步驟 1：2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)噁唑



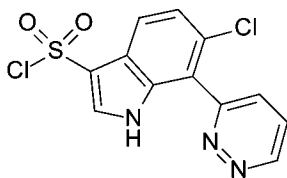
【0121】 將 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (參見中間體 A1, 100 mg, 353 μmol)、碳酸鉀 (99 mg, 706 μmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈹(II) (27 mg, 35 μmol , 0.100 eq) 及 2-溴嘔唑 (82.5 mg, 530 μmol) 於 1,4-二噁烷 (1.6 ml) 及水 (0.4 ml) 中的混合物在微波中於 110°C 加熱 30 min。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠 (0% 至 10% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的 2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)嘔唑 (47 mg, 61% 產率)。MS (ESI) m/z : 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0122】 步驟 2：6-氯-7-嘓啉-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯

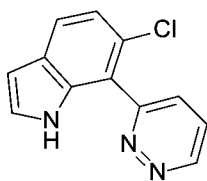


【0123】 將 2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)嘔唑 (52 mg, 209 μmol) 在乙腈 (1.5 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。在室溫下添加氯磺酸 (63 mg, 36 μl , 544 μmol)，並將反應混合物在 0°C 攪拌 1 h。然後添加磷酰氯 (160 mg, 98 μl , 1.05 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C 持續 16 h。將混合物倒入冰及乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到灰白色固體形式的標題化合物 (61 mg, 92% 產率)。MS (ESI) m/z : 316.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 A3：6-氯-7-嘓啉-3-基-1H-吡啶-3-磺酰氯

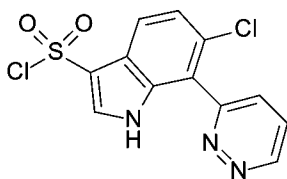


【0124】 步驟 1：6-氯-7-嘓啉-3-基-1H-吡啶



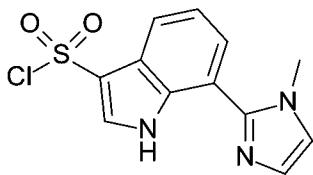
【0125】 將 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (參見中間體 A1, 110 mg, 388 μmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物 (32 mg, 39 μmol , 0.1 eq)、碳酸鉀 (217 mg, 1.55 mmol) 及 3-氯嘧啶 (56 mg, 466 μmol) 於 1,4-二噁烷 (2.2 ml) 及水 (1.1 ml) 中的混合物在微波中於 90°C 加熱 30 min。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 60% 乙酸乙酯) 純化，得到淺黃色固體形式的 6-氯-7-嘧啶-3-基-1H-吡啶 (69 mg, 73% 產率)。MS (ESI) m/z : 230.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0126】 步驟 2：6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



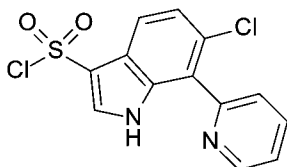
【0127】 將 6-氯-7-嘧啶-3-基-1H-吡啶 (68 mg, 278 μmol) 在乙腈 (2 ml) 中的懸浮液冷卻至 0°C。添加氯磺酸 (84 mg, 48 μl , 723 μmol) 並且將反應混合物在 0°C 攪拌 1 h，然後添加氧氯化磷 (213 mg, 130 μl , 1.39 mmol)。將反應混合物加熱至 70°C 並攪拌 17 h。將混合物倒入冰及乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺棕色固體形式的標題化合物 (90 mg, 99% 產率)。MS (ESI) m/z : 327.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 A4：7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



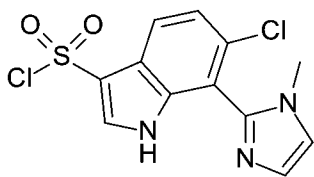
【0128】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-碘-1-甲基-咪唑代替 2-溴嘧啶以及 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯製備標題化合物，為橙色半固體。MS (ESI) m/z: 296.0 [M+H]⁺

中間體 A5：6-氯-7-(2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



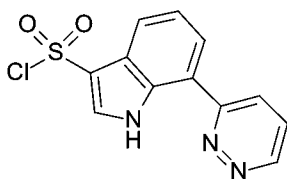
【0129】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 325.0 [M-H]⁻

中間體 A6：6-氯-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



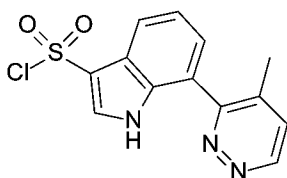
【0130】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-碘-1-甲基-咪唑代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 330.0 [M+H]⁺

中間體 A7：7-嗪啉-3-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



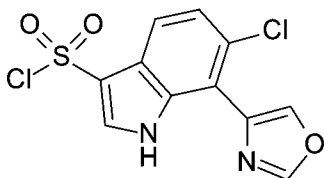
【0131】 類似於中間體 A3，由 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 294.1 [M+H]⁺

中間體 A8：7-(4-甲基嗪啉-3-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯

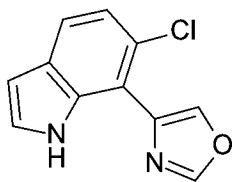


【0132】 類似於中間體 A3，由 3-氯-4-甲基-噻吩代替 3-氯-噻吩以及 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯製備標題化合物，為淺棕色固體。MS (ESI) m/z: 308.1 [M+H]⁺

中間體 A9：6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吡咯-3-磺酰氯

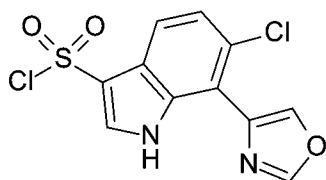


【0133】 步驟 1：4-(6-氯-1H-吡咯-7-基)噁唑



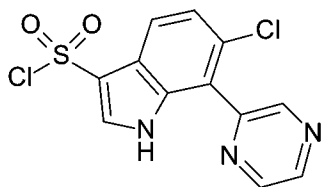
【0134】 將 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (參見中間體 A1，400 mg，1.31 mmol)、碳酸鉀 (1.29 g，3.93 mmol)、XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5、103 mg、131 μmol、0.10 eq) 及 4-溴噁唑 (245 mg，1.57 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 ml) 及水 (1.5 ml) 中的混合物在微波中於 90°C 加熱 30 min。將反應混合物倒入鹽水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 30% 乙酸乙酯) 純化，得到淺黃色固體形式的 4-(6-氯-1H-吡咯-7-基)噁唑 (40 mg，14%)。MS (ESI) m/z: 219.0 [M+H]⁺

【0135】 步驟 2：6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



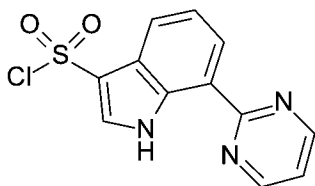
【0136】 將 4-(6-氯-1H-吡啶-7-基)呋唑 (39 mg, 178 μ mol) 在乙腈 (1.5 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。添加氯磺酸 (54 mg, 31 μ L, 464 μ mol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min, 並在室溫下攪拌 3 天。然後添加氧氯化磷 (137 mg, 83 μ L, 892 μ mol)。將反應混合物加熱至 70°C 並攪拌 10 h, 然後將其倒入冰及乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 得到淺棕色固體形式的標題化合物 (55 mg, 97% 產率)。MS (ESI) m/z : 315.0 [M-H]⁻

中間體 A10: 6-氯-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



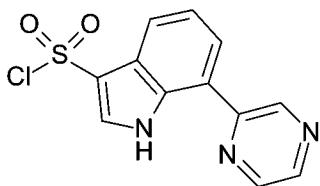
【0137】 類似於中間體 A1, 在步驟 3) 中由 2-溴吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物, 為淺黃色固體。MS (ESI) m/z : 328.0 [M+H]⁺

中間體 A11: 7-嘧啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



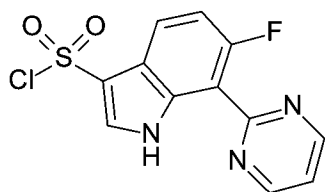
【0138】 類似於中間體 A1, 在步驟 3) 中由 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶製備標題化合物, 為淺黃色固體。MS (ESI) m/z : 294.0 [M+H]⁺

中間體 A12: 7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



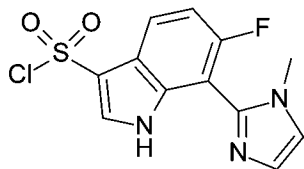
【0139】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴吡啶代替 2-溴嘧啶以及 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯製備標題化合物，為黃色固體。MS (ESI) m/z: 294.1 [M+H]⁺

中間體 A13：6-氟-7-嘧啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



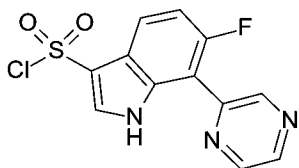
【0140】 類似於中間體 A1，由 6-氟-1H-吡咯代替 6-氯-1H-吡咯製備標題化合物，為淺黃色固體。MS (ESI) m/z: 312.1 [M+H]⁺

中間體 A14：6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



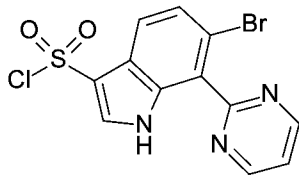
【0141】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-氟-1H-吡咯代替 6-氯-1H-吡咯並在步驟 3) 中由 2-碘-1-甲基-咪唑代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺棕色油狀物，其直接用於下一步。

中間體 A15：6-氟-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



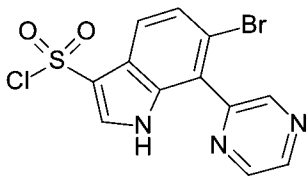
【0142】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-氟-1H-吡啶代替 6-氯-1H-吡啶並在步驟 3) 中由 2-溴吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為黃色固體，MS (ESI) m/z: 312.1 [M+H]⁺

中間體 A16：6-溴-7-嘧啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



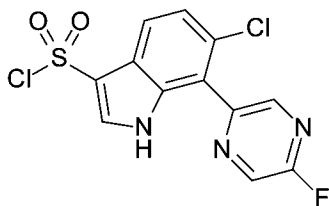
【0143】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-溴-1H-吡啶代替 6-氯-1H-吡啶製備標題化合物，為黃色固體，MS (ESI) m/z: 374.0 [M+H]⁺

中間體 A17：6-溴-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



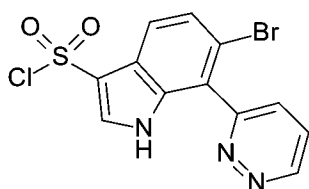
【0144】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-溴-1H-吡啶代替 6-氯-1H-吡啶並在步驟 3) 中由 2-溴吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為橙色固體，MS (ESI) m/z: 374.0 [M+H]⁺

中間體 A18：6-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



【0145】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-5-氟-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺棕色固體，MS (ESI) m/z: 344.0 [M-H]⁻

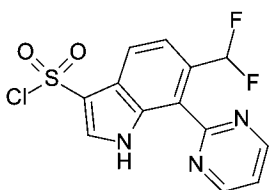
中間體 A19：6-溴-7-噻吡啶-3-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



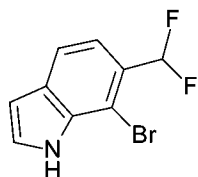
【0146】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-溴-1H-吡咯代替 6-氯-1H-吡咯並在步驟 3) 中由 3-氯嘧啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為棕色膠狀物，

MS (ESI) m/z: 374.0 [M+H]⁺

中間體 A20：6-(二氟甲基)-7-嘧啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰氯

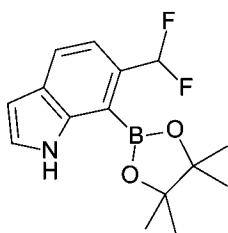


【0147】 步驟 1：7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吡咯



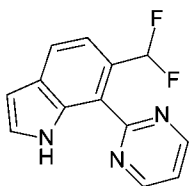
【0148】 在 -40°C，向 2-溴-1-(二氟甲基)-3-硝基-苯 (CAS 1261819-77-5，24.6 g，97.6 mmol) 的乾燥四氫呋喃 (1000 ml) 的攪拌溶液中添加乙基溴化鎂 (1M 的 THF 溶液，488 mL，488 mmol)，並在 -40°C 將混合物再攪拌 30 min。將混合物用氯化銨溶液 (500 ml) 淬滅並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水 (300 ml) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發。將殘餘物藉由層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 30% 乙酸乙酯) 純化，得到淺棕色固體形式的 7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吡咯 (10.2 g，42% 產率)。MS (ESI) m/z: 245.8 [M-H]⁻

【0149】 步驟 2：6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯



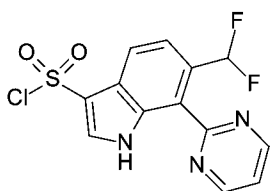
【0150】 將 7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吲哚 (2 g, 8.12 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (3.10 g, 12.2 mmol)、乙酸鉀 (2.39 g, 24.4 mmol) 及 XPhos Pd(巴豆基)Cl (CAS 1798782-02-1, 273 mg, 0.41 mmol, 5 mol%) 在甲醇 (70 ml) 中的混合物攪拌並加熱至 40°C 持續 4 h。冷卻後過濾混合物，用甲醇洗滌固體，並將溶液在真空中濃縮。藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 30% 乙酸乙酯) 純化粗物質，得到深棕色油狀物形式的 6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚 (1.2 g, 50% 產率)。MS (ESI) m/z : 294.2 $[M+H]^+$

【0151】 步驟 3：6-(二氟甲基)-7-嘓啶-2-基-1H-吲哚



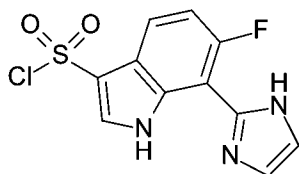
【0152】 將 6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚 (729 mg, 2.49 mmol)、2-溴嘓啶 (475 mg, 2.98 mmol)、四(三苯基磷)鉀(0) (288 mg, 249 μ mol, 0.1 eq) 及碳酸鉀 (1.62 g, 4.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 ml) 及水 (2.5 ml) 中的混合物在微波中於 100°C 加熱 30 min。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急速層析法 (SiliaSep Amine 矽膠，於庚烷中之 0% 至 80% 乙酸乙酯) 純化殘餘物，得到白色半固體形式的 6-(二氟甲基)-7-嘓啶-2-基-1H-吲哚 (193 mg, 32% 產率)。MS (ESI) m/z : 246.1 $[M+H]^+$

【0153】 步驟 4：6-(二氟甲基)-7-嘓啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯氯



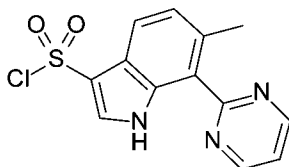
【0154】 在 0°C 向 6-(二氟甲基)-7-(2-嘓啖基)-1H-吲哚 (195 mg, 795 μ mol) 在乙腈 (5 ml) 中的溶液中添加氯磺酸 (139 mg, 80 μ l, 1.19 mmol)。去除冰浴並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。添加氧氯化磷 (488 mg, 297 μ l, 3.18 mmol)，並將反應混合物在 70°C 攪拌過夜。將混合物倒入冰/水中並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用冰及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到棕色固體形式的標題化合物 (207 mg, 76% 產率)。MS (ESI) m/z: 344.1 [M+H]⁺

中間體 A21：6-氟-7-(1H-咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯



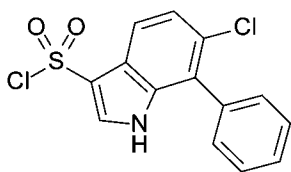
【0155】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-氟-1H-吲哚代替 6-氯-1H-吲哚並在步驟 3) 中由 2-碘咪唑代替 2-溴嘓啖製備標題化合物，為淺棕色固體，其直接用於下一步。

中間體 A22：6-甲基-7-嘓啖-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

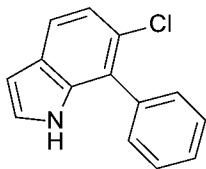


【0156】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-甲基-1H-吲哚代替 6-氯-1H-吲哚製備標題化合物，為淺棕色泡沫。MS (ESI) m/z: 308.1 [M+H]⁺。

中間體 A23：6-氯-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰氯

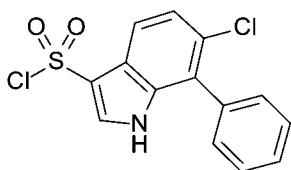


【0157】 步驟 1：6-氯-7-苯基-1H-吲哚



【0158】 將 7-溴-6-氯-1H-吲哚 (CAS 1427439-04-0，220 mg，0.955 mmol)、苯基硼酸 (151 mg，1.24 mmol)、三苯基膦 (50 mg，191 μ mol，0.20 eq) 及乙酸鈣 (II) (21 mg，95 μ mol，0.100 eq) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (6.6 ml) 及 2 M Na_2CO_3 溶液 (1.57 ml，3.15 mmol) 中的混合物在微波中於 90°C 加熱 2 h。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，透過矽藻土過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速管柱層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 35% 乙酸乙酯) 純化，得到黃色油狀物形式的 6-氯-7-苯基-1H-吲哚 (204 mg，89% 產率)，MS (ESI) m/z : 228.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

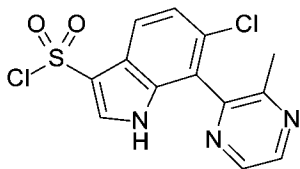
【0159】 步驟 2：6-氯-7-苯基-1H-吲哚-3-磺醯氯



【0160】 將 6-氯-7-苯基-1H-吲哚 (198 mg，826 μ mol) 的攪拌的溶液冷卻至 0°C，然後逐滴添加氯磺酸 (250 mg，143 μ l，2.15 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 1 h。將反應混合物溫熱至室溫並再攪拌 2 h。一份添加磷醯氯 (507 mg，308 μ l，3.3 mmol)。將反應混合物溫熱至 60°C 並攪拌 16 h。將反應混合物倒入冰/乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經

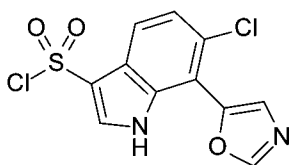
Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到棕色粘稠油狀物形式的 6-氯-7-苯基-1H-吡啶-3-磺酰氯 (282 mg，89% 產率)，MS (ESI) m/z: 324.0 [M+H]⁺。

中間體 A24：6-氯-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯

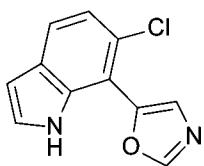


【0161】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-3-甲基-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色泡沫，MS (ESI) m/z: 342.0 [M+H]⁺。

中間體 A25：6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



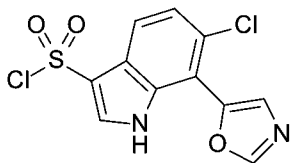
【0162】 步驟 1：5-(6-氯-1H-吡啶-7-基)噁唑



【0163】 在室溫下在氮氣下在手套箱中向 7-溴-6-氯-1H-吡啶 (CAS 1427439-04-0，1.18 g，5.13 mmol) 的四氫呋喃 (20 ml) 溶液中添加 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噁唑 (CAS 942070-84-0，1.0 g，5.13 mmol)、K₃PO₄ (3.26 g，15.38 mmol) 及 cataCXium A Pd G3 (CAS 1651823-59-4，373 mg，0.51 mmol，0.10 eq)，然後將混合物在氮氣下在 60°C 攪拌 12 h。將反應混合物用水 (20 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 ml x 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (10 ml) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，0-17% 乙酸乙酯/石油醚)，然後是製備型 HPLC (管柱：Phenomenex

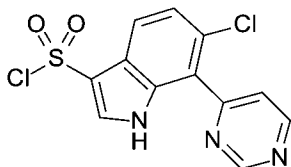
luna C18, 150 * 40 mm * 15 um, 水與甲酸/乙腈) 純化, 得到白色固體形式的 5-(6-氯-1H-吡咯-7-基)噁唑 (806 mg, 68% 產率), MS (ESI) m/z: 218.9 [M+H]⁺。

【0164】 步驟 2：6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



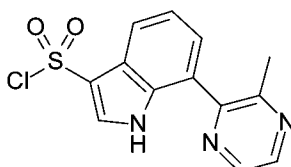
【0165】 將 5-(6-氯-1H-吡咯-7-基)噁唑 (250 mg, 1.07 mmol) 的攪拌溶液冷卻至 0°C 並逐滴添加氯磺酸 (325 mg, 186 ul, 2.79 mmol)。形成白色沉澱。將反應在 0°C 攪拌 30 min。一份添加磷酰氯 (824 mg, 500 ul, 5.37 mmol), 並將反應加熱至 70°C 持續 18 h。將反應混合物倒入冰/乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 得到淺黃色固體形式的 6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吡咯-3-磺酰氯 (301 mg, 88% 產率), MS (ESI) m/z: 316.9 [M+H]⁺。

中間體 A26：6-氯-7-嘧啶-4-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



【0166】 類似於中間體 A2, 在步驟 1) 中由 4-氯嘧啶鹽酸鹽代替 2-溴噁唑製備標題化合物, 為淺黃色固體, MS (ESI) m/z: 328.0 [M+H]⁺。

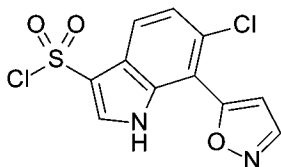
中間體 A27：7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



【0167】 類似於中間體 A1, 在步驟 3) 中由 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡咯 (CAS 642494-37-9) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

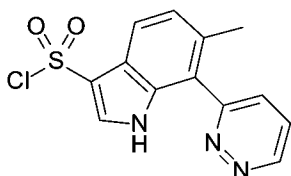
氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶以及 2-溴-3-甲基-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為黃色泡沫狀。MS (ESI) m/z: 306.1 [M-H]⁻。

中間體 A28：6-氯-7-異噁唑-5-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



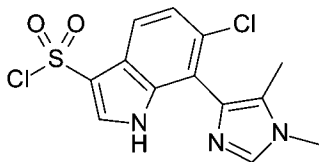
【0168】 類似於中間體 A25，在步驟 1) 中由 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異噁唑 (CAS 928664-98-6) 代替 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)噁唑製備標題化合物，為棕色固體，MS(ESI) m/z: 314.9 [M-H]⁻。

中間體 A29：6-甲基-7-吡啶-3-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



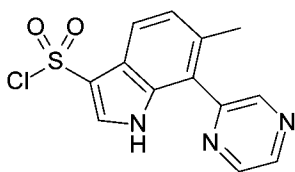
【0169】 類似於中間體 A3，由 2,2-二甲基-1-[6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-1-基]丙烷-1-酮 (CAS 2376879-97-7) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶製備標題化合物，為淺棕色固體。MS (ESI) m/z: 308.1 [M+H]⁺。

中間體 A30：6-氯-7-(1,5-二甲基咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



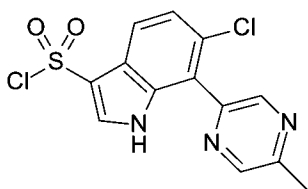
【0170】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 4-溴-1,5-二甲基-咪唑 (CAS 158585-81-0) 代替 2-溴噁唑製備標題化合物，為灰白色泡沫，MS (ESI) m/z: 344.1 [M+H]⁺。

中間體 A31：6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



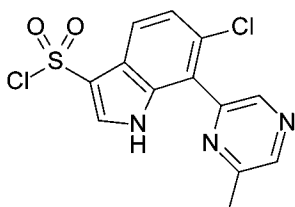
【0171】 類似於中間體 A3，在步驟 1) 中由 2,2-二甲基-1-[6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-1-基]丙烷-1-酮 (CAS 2376879-97-7) 代替 6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶以及 2-溴吡啶代替 3-氯吡啶製備標題化合物，為淺棕色固體。

中間體 A32：6-氯-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



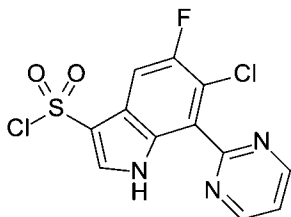
【0172】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-5-甲基-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為黃色泡沫。MS (ESI) m/z: 342.0 [M+H]⁺。

中間體 A33：6-氯-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



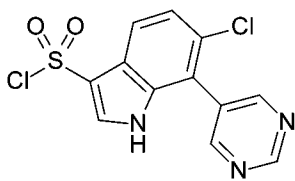
【0173】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-6-甲基-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 342.0 [M+H]⁺。

中間體 A34：6-氯-5-氟-7-嘧啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



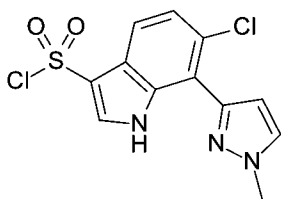
【0174】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-氯-5-氟-1H-吡啶代替 6-氯-1H-吡啶製備標題化合物，為淺黃色固體。MS (ESI) m/z: 346.0 [M+H]⁺。

中間體 A35：6-氯-7-嘧啶-5-基-1H-吡咯-3-磺酰氯



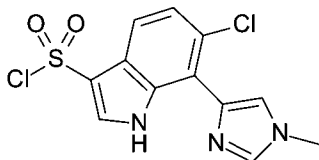
【0175】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 5-溴嘧啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為白色固體。MS (ESI) m/z: 328.0 [M+H]⁺。

中間體 A36：6-氯-7-(1-甲基吡嗪-3-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



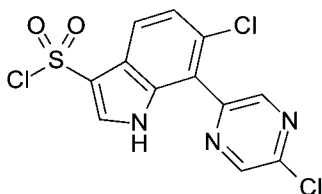
【0176】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 3-碘-1-甲基-吡嗪 (CAS 92525-10-5) 代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 330.1 [M+H]⁺。

中間體 A37：6-氯-7-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



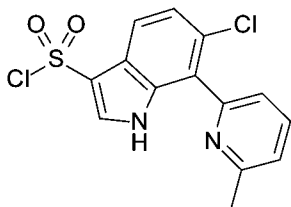
【0177】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 4-碘-1-甲基-咪唑 CAS(71759-87-0) 代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺棕色泡沫。MS (ESI) m/z: 330.1 [M+H]⁺。

中間體 A38：6-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



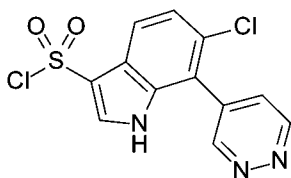
【0178】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 2-溴-5-氯-吡啶代替 2-溴嘔啉
製備標題化合物，為灰白色固體，MS (ESI) m/z: 362.0 [M-H]⁻

中間體 A39：6-氯-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



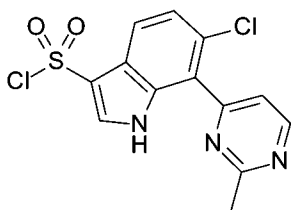
【0179】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-6-甲基-吡啶代替 2-溴嘔啉
製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z: 341.1 [M+H]⁺。

中間體 A40：6-氯-7-嗒吡-4-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



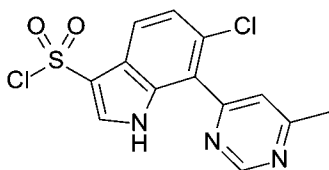
【0180】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 4-溴嗒吡氫溴酸鹽代替 2-溴
嘔啉製備標題化合物，為淺黃色固體。MS (ESI) m/z: 328.0 [M+H]⁺。

中間體 A41：6-氯-7-(2-甲基嘔啉-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



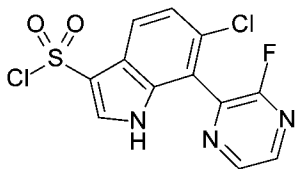
【0181】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 4-氯-2-甲基-嘔啉代替 2-溴嘔啉
製備標題化合物，為淺黃色固體。MS (ESI) m/z: 342.0 [M+H]⁺。

中間體 A42：6-氯-7-(6-甲基嘔啉-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



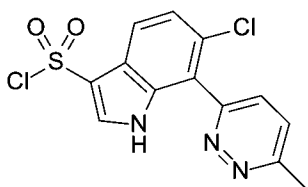
【0182】類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 4-溴-6-甲基-嘧啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺黃色固體。MS (ESI) m/z : 342.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A43：6-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



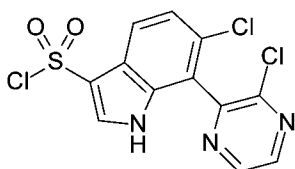
【0183】類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-3-氟-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺棕色固體。MS (ESI) m/z : 346.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A44：6-氯-7-(6-甲基嘧啶-3-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



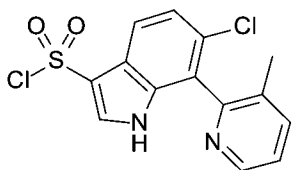
【0184】類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 3-氯-6-甲基-嘧啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體，MS (ESI) m/z : 342.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A45：6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



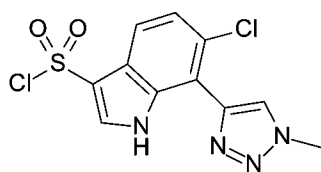
【0185】類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 2,3-二氯吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺棕色固體，MS (ESI) m/z : 362.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A46：6-氯-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



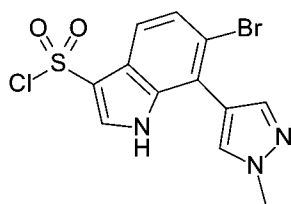
【0186】類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-3-甲基-吡啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體。MS (ESI) m/z : 341.1 $[M+H]^+$ 。

中間體 A47：6-氯-7-(1-甲基三唑-4-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



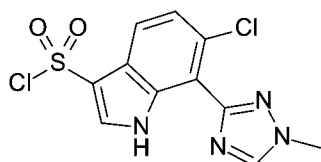
【0187】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 4-溴-1-甲基-三唑代替 2-溴噁唑製備標題化合物，為灰白色固體，MS (ESI) m/z: 331.0 [M+H]⁺。

中間體 A48：6-溴-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



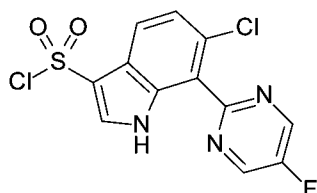
【0188】 類似於中間體 A1，在步驟 1) 中由 6-溴-1H-吡咯代替 6-氯-1H-吡咯並在步驟 3) 中由 4-碘-1-甲基-吡唑代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為灰白色固體，MS (ESI) m/z: 375.9 [M+H]⁺

中間體 A49：6-氯-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



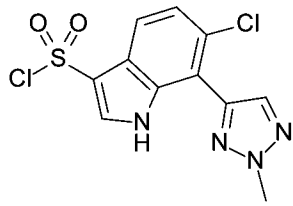
【0189】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 3-溴-1-甲基-1,2,4-三唑代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為白色固體。MS (ESI) m/z: 233.1 [M+H]⁺。

中間體 A50：6-氯-7-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡咯-3-磺酰氯



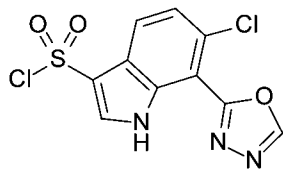
【0190】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 2-溴-5-氟-嘧啶代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺綠色固體。MS (ESI) m/z: 346.0 [M+H]⁺。

中間體 A51：6-氯-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯

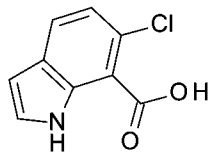


【0191】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 4-溴-2-甲基-三唑代替 2-溴噁唑製備標題化合物，為粉色固體，MS (ESI) m/z : 331.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A52：6-氯-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯

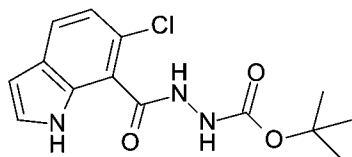


【0192】 步驟 1：6-氯-1H-吡啶-7-甲酸



【0193】 向 6-氯-1H-吡啶-7-甲腈 (CAS 1427391-07-8，1.5g，8.49 mmol) 在乙醇 (15 ml) 中的混合物中添加氫氧化鉀 (2.38 g，42.5 mmol) 在水 (2.5 ml) 中的溶液。將混合物在 80°C 攪拌 48 h。用 1N 鹽酸水溶液將混合物調節至 pH 4，然後用乙酸乙酯 (20 ml×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 1:1) 純化，得到棕色固體形式的 6-氯-1H-吡啶-7-甲酸 (1.3 g，78% 產率)，MS (ESI) m/z : 194.1 $[M-H]^-$ 。

【0194】 步驟 2：N-[(6-氯-1H-吡啶-7-羰基)胺基]胺甲酸三級丁酯



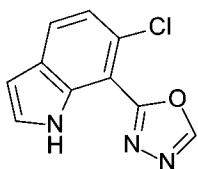
【0195】 向 6-氯-1H-吡啶-7-甲酸 (1.30g, 6.65 mmol) 及肼基甲酸三級丁酯 (1.32 g, 9.97 mmol) 在二甲基甲醯胺 (20 ml) 中的溶液中添加 N-乙基二異丙胺 (2.31 ml, 13.3 mmol) 及 HATU (1.88 g, 7.98 mmol), 並將混合物在 20°C 攪拌 16 h。將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 ml×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 5:1) 純化, 得到白色固體形式的 N-[(6-氯-1H-吡啶-7-羰基)胺基]胺甲酸三級丁酯 (900 mg, 44% 產率), MS (ESI) m/z: 308.2 [M-H]⁻。

【0196】 步驟 3: 6-氯-1H-吡啶-7-碳醯肼



【0197】 在 20°C 將 N-[(6-氯-1H-吡啶-7-羰基)胺基]胺甲酸三級丁酯 (900 mg, 2.91 mmol) 及 HCl 在二噁烷 (4M, 18.0 ml, 72.0 mmol) 中的混合物攪拌 1 h。然後用飽和 NaHCO₃ 溶液將混合物的 pH 調節至 7, 並將混合物用乙酸乙酯 (20 ml×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮, 得到黃色固體形式的 6-氯-1H-吡啶-7-碳醯肼 (600 mg, 98% 產率), MS(ESI)m/z: 208.1 [M-H]⁻。

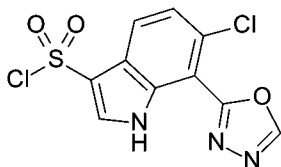
【0198】 步驟 4: 2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑



【0199】 在 145°C 將 6-氯-1H-吡啶-7-碳醯肼 (600 mg, 2.86 mmol) 及氯化鉍 (152 mg, 2.86 mmol) 在原甲酸三乙酯 (15 ml, 98.28 mmol) 中的溶液攪拌 1 h。將混合物在減壓下濃縮, 並將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠, 石油醚/乙酸乙

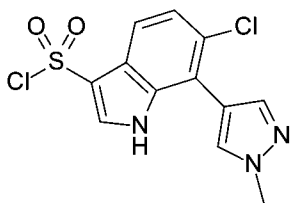
酯=1:0 至 5:1) 純化，得到白色固體形式的 2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑 (425 mg, 62% 產率)。MS (ESI) m/z : 220.2 $[M+H]^+$ 。

【0200】 步驟 5：6-氯-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



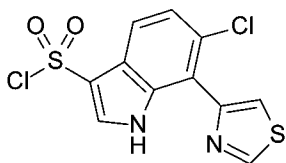
【0201】 將 2-(6-氯-1H-吡啶-7-基)-1,3,4-噁二唑 (100 mg, 0.414 mmol) 在乙腈 (5 ml) 中的攪拌的懸浮液冷卻至 0°C 並逐滴添加氯磺酸 (125 mg, 72 μ l, 1.08 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min。一份添加磷酰氯 (318 mg, 193 μ l, 2.07 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 持續 22 h。將反應混合物倒入冰/乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到粉色固體形式的標題化合物 (81 mg, 54% 產率)。MS (ESI) m/z : 318.0 $[M+H]^+$ 。

中間體 A53：6-氯-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰氯



【0202】 類似於中間體 A1，在步驟 3) 中由 4-碘-1-甲基-吡唑代替 2-溴嘧啶製備標題化合物，為淺黃色固體，MS (ESI) m/z : 330.1 $[M+H]^+$ 。

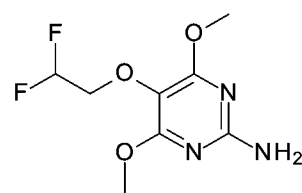
中間體 A54：6-氯-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-3-磺酰氯



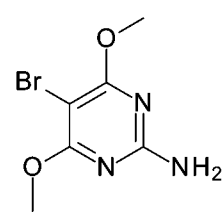
【0203】 類似於中間體 A2，在步驟 1) 中由 4-溴噻唑代替 2-溴噁二唑製備標題化合物，為白色固體，MS (ESI) m/z : 332.8 $[M+H]^+$ 。

中間體 B

中間體 B1：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

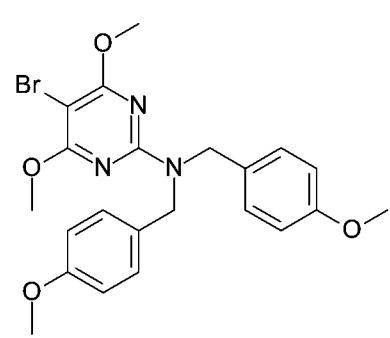


【0204】 步驟 1：5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



【0205】 在室溫下向 (4,6-二甲氧基嘧啶-2-基) 胺 (7 g, 44.22 mmol, CAS: 36315-01-2) 在乙腈 (100 mL) 中的攪拌溶液中滴加 N-溴琥珀醯亞胺 (10.33 g, 57.48 mmol) 在乙腈 (100 mL) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將所得白色懸浮液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，用庚烷稀釋並於真空中濃縮。將沉澱物濾出並用庚烷洗滌，得到白色固體形式的標題化合物 (9.26 g, 87% 產率)。MS (ESI) m/z= 234.1 [M+H]⁺

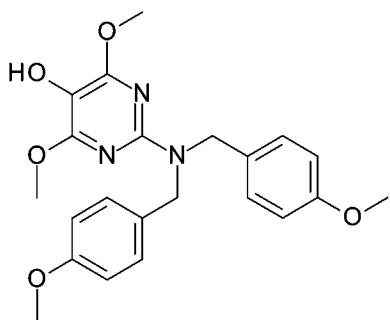
【0206】 步驟 2：5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



【0207】 將 5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (517 mg, 2.21 mmol) 在 N,N-二甲基乙醯胺 (9 mL) 中的溶液冷卻至 0°C。分批 (3 x 88 mg) 添加氫化鈉 (265.05 mg, 6.63 mmol)。在 0°C 下繼續攪拌 30 分鐘。滴加 4-甲氧基苄基氯 (706. mg,

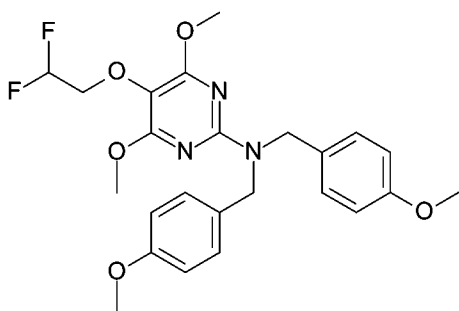
608.62 uL, 4.42 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌 1 小時，小心地用飽和氯化銨溶液淬滅，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-20% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (1.11 g, 100% 產率)。MS (ESI) $m/z = 476.2 [M+H]^+$

【0208】 步驟 3：2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-醇



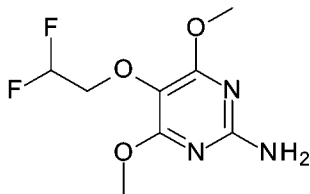
【0209】 在 -78°C 下向 5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘓啶-2-胺 (500 mg, 1 mmol) 在四氫呋喃 (3.5 mL) 中的無色溶液中滴加 1.6 M 正丁基鋰在己烷中的溶液 (699.71 mg, 813.61 uL, 1.3 mmol)。將所得黃色溶液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。滴加硼酸三甲酯 (156.08 mg, 167.47 uL, 1.5 mmol)，並且在 -78°C 下繼續攪拌 1.5 小時。使反應混合物升溫至 0°C 並滴加乙酸 (120.27 mg, 114.62 uL, 2 mmol)，然後添加過氧化氫 35% (145.98 mg, 131.51 uL, 1.5 mmol)。在 0°C 下繼續攪拌 1.5 小時。將所得粉色懸浮液倒入 0.1 N 硫基硫酸鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色黏性油狀物形式的標題化合物 (194 mg, 47% 產率)。MS (ESI) $m/z = 412.3 [M+H]^+$

【0210】 步驟 4：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘓啶-2-胺



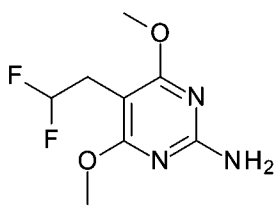
【0211】 向 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-醇 (100 mg, 0.214 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.75 mL) 中的溶液中添加碳酸鉀 (88.68 g, 0.642 mmol) 及 1,1-二氟-2-碘乙烷 (123.16 mg, 56.5 μ L, 0.642 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 1.5 小時，冷卻至室溫，倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-20% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (92 mg, 85% 產率)。MS (ESI) m/z = 476.2 $[M+H]^+$

【0212】 步驟 5：5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘓啶-2-胺

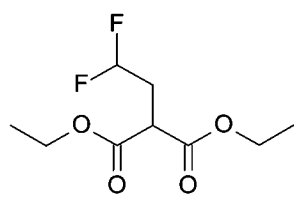


【0213】 在 0°C 下向 5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘓啶-2-胺 (92 mg, 0.193 mmol) 在二氯甲烷 (0.340 mL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (1.34 g, 897.97 μ L, 11.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時並在 50°C 下攪拌 4 小時。將所得紅色溶液在真空中濃縮，倒入飽和 NaHCO₃ 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到淺黃色固體形式的標題化合物 (41 mg, 87 % 產率)。MS (ESI) m/z = 236.2 $[M+H]^+$

中間體 B2：5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘓啶-2-胺

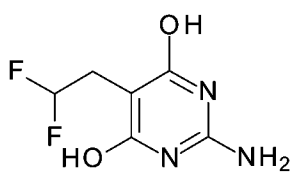


【0214】 步驟 1：2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯



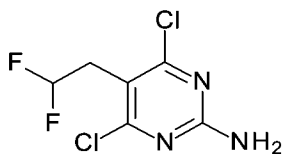
【0215】 將丙二酸二乙酯 (75.8 ml，500 mmol) 與四氫呋喃 (450 ml) 合併。在室溫下添加乙醇鈉 (由乙醇 (150 mL) 及鈉 (11.48 g, 500 mmol) 製備)，並且將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。緩慢添加三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (76 ml，500 mmol) 在四氫呋喃 (10 ml) 中的溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至 0°C，用飽和氯化銨溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到標題化合物 (100.5 g，90% 產率)。MS (ESI) m/z = 225.0 $[M+H]^+$

【0216】 步驟 2：2-胺基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇



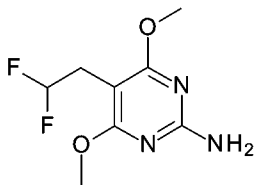
【0217】 向 2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯 (46.8 g，209 mmol) 在乙醇 (5 mL) 中的攪拌溶液中添加鹽酸胍 (19.9 g，208 mmol)，然後添加乙醇鈉 (由乙醇及鈉 (14.38 g，625 mmol) 製備)。將所得橙色懸浮液加熱至 80°C 並攪拌 4 小時。將反應混合物濃縮一半，添加 50 ml 水，然後添加乙酸 (42.57 g，709 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 10 分鐘，然後冷卻至室溫。濾出固體產物，依次用水、乙醇及甲基三級丁基醚洗滌，得到標題化合物 (22.3 g，50% 產率)。MS (ESI) m/z = 192.0 $[M+H]^+$

【0218】 步驟 3：4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺



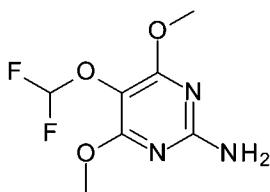
【0219】 將 2-胺基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇 (13.2 g, 69.1 mmol) 懸浮在氧氯化磷 (80.5 ml, 863 mmol) 中。將反應混合物加熱至 100°C，並攪拌 18 小時並在真空中濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋並小心倒入冰/飽和碳酸氫鈉溶液中。將所得雙相混合物在室溫下攪拌 5 分鐘並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，得到標題化合物 (7.35 g, 47% 產率)。MS (ESI) $m/z = 227.8 [M+H]^+$

【0220】 步驟 4：5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

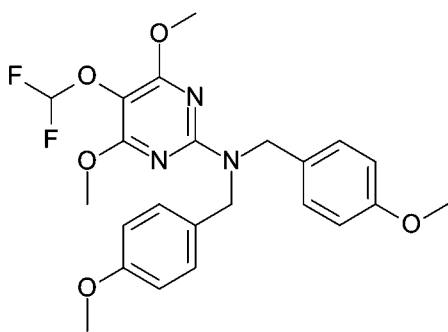


【0221】 在密封管中，將 4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺 (7.6 g, 33.33 mmol) 及甲醇鈉 (由在甲醇 (50 ml) 中的鈉 (7.66 g, 333.29 mmol) 製備) 的混合物加熱至 75°C 並攪拌 18 小時。將反應混合物用水淬滅，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺黃色固體形式的標題化合物 (6.6 g, 86% 產率)。MS (ESI) $m/z = 220.0 [M+H]^+$

中間體 B3：5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

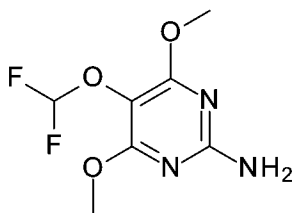


【0222】 步驟 1：5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



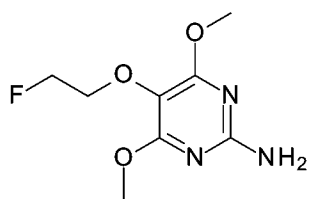
【0223】 在 0°C 下向 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (130 mg, 0.316 mmol, 中間體 B1, 步驟 3) 在乙腈 (5 mL) 中的溶液滴加 5 M 氫氧化鉀溶液 (1.26 mL, 6.32 mmol), 然後在 0°C 下滴加溴二氟甲基二乙基膦酸酯 (168.72 mg, 112.26 uL, 0.632 mmol) 在乙腈 (1 mL) 中的溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘。將所得淺黃色雙相混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法, 使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物, 得到白色固體形式的標題化合物 (57 mg, 39% 產率)。MS (ESI) $m/z = 462.3$ $[M+H]^+$

【0224】 步驟 2: 5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

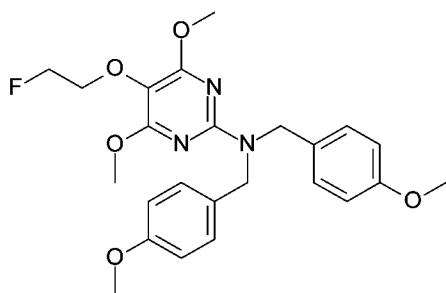


【0225】 向 5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (56 mg, 0.121 mmol) 在二氯甲烷 (100 uL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (838.62 mg, 563.21 uL, 7.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 40 小時, 在 50°C 下攪拌 6 小時, 並在真空中濃縮。將殘餘物倒入飽和 NaHCO_3 中, 並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法, 使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-100% 純化殘餘物, 得到白色固體形式的標題化合物 (24 mg, 89% 產率)。MS (ESI) $m/z = 222.1$ $[M+H]^+$

中間體 B4：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

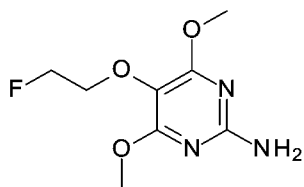


【0226】 步驟 1：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺



【0227】 將 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (2 g, 4.52 mmol, 中間體 B1, 步驟 3)、碳酸鉀 (1.89 g, 13.56 mmol) 及 1-溴-2-氟乙烷 (1.76 g, 1.03 mL, 13.56 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (45 mL) 中的懸浮液加熱至 80°C 並攪拌 2.5 小時。將反應混合物倒入鹽水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到白色固體形式的標題化合物 (1.79 g, 85% 產率)。MS (ESI) $m/z = 458.3$ $[M+H]^+$

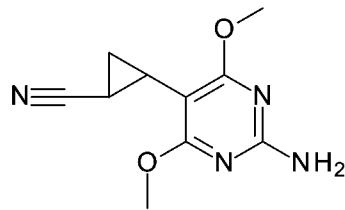
【0228】 步驟 2：5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺



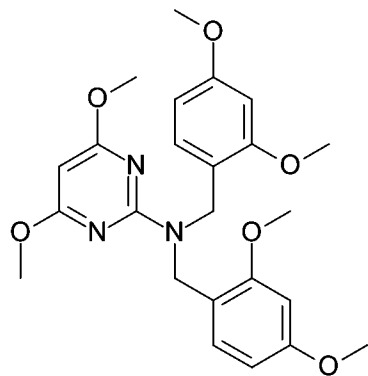
【0229】 向 5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺 (1.79 g, 3.83 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的攪拌溶液中添加三氟乙酸 (26.23 g, 17.62 mL, 230.06 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 3 小時，在室溫

下攪拌 15 小時，並在真空中濃縮。將殘餘物倒入飽和 NaHCO_3 中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠急流層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-60% 純化殘餘物，得到灰白色固體形式的標題化合物 (885 mg，100% 產率)。MS (ESI) $m/z = 218.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間體 B5：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-基)環丙烷甲腈

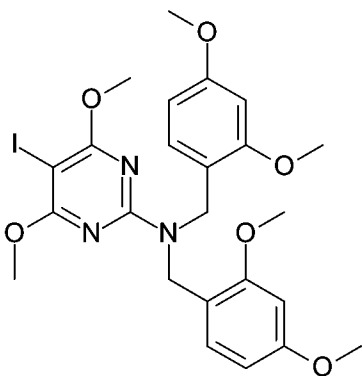


【0230】 步驟 1：N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-2-胺



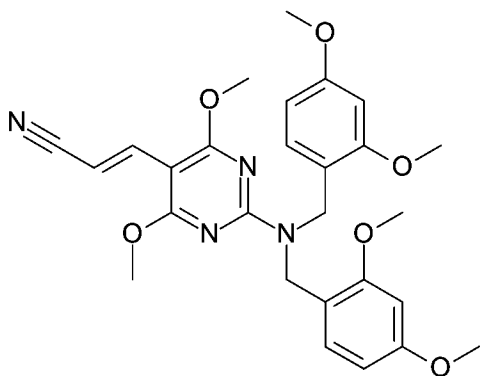
【0231】 向 2-氯-4,6-二甲氧基嘓啶 (5.0 g，28.6 mmol) 及 1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺 (10.9 g，34.37 mmol) 在 N-甲基吡咯烷酮 (100 ml) 中的溶液中添加碳酸鉀 (18.7 g，57.3 mmol) 並將反應混合物在 120°C 攪拌 16 h。將混合物用水 (500 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 ml $\times$ 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml $\times$ 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 5:1) 純化，得到白色固體形式的 N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-2-胺 (12.0 g，89% 產率)。MS (ESI) $m/z = 456.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

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



【0233】 在 20°C 向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (12.0 g, 26.3 mmol) 在乙腈 (150 ml) 中的溶液中分批添加 N-碘琥珀醯亞胺 (7.11 g, 31.6 mmol) 並將混合物在 20°C 攪拌 2 h。將反應混合物藉由倒入飽和碳酸氫鈉溶液 (300 ml) 中來淬滅，並用乙酸乙酯 (100 ml×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml×2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1:0 至 3:1) 純化，得到黃色固體形式的 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (12.0 g, 78% 產率)。MS (ESI) $m/z = 582.2 [M+H]^+$

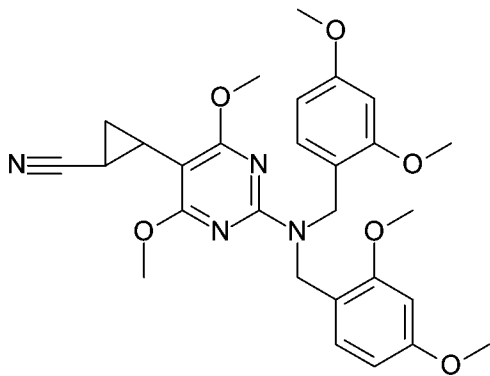
【0234】 步驟 3：(E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈



【0235】 在氮氣氣氛下，向 N,N-雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺 (9.0 g , 15.5 mmol) 及丙烯腈 (6.0 ml , 90.5 mmol) 在 1,4-二噁烷 (90ml) 中的混合物中添加碳酸鉀 (10.8 g , 33.1 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈾 (681 mg , 1.55 mmol) 並將反應混合物在密封管中於 100°C 攪拌 16 h。將混合物在減壓下濃縮。

【0236】 將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:0 至 5:1) 純化，得到棕色固體形式的 (E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈 (7.5 g , 96% 產率)。MS (ESI) m/z= 507.3 [M+H]⁺

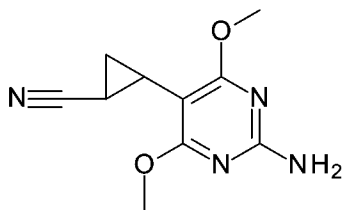
【0237】 步驟 4：2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙烷甲腈



【0238】 在 30°C 向三甲基碘化亞砷 (6.52 g , 29.6 mmol) 在二甲基亞砷 (50 ml) 中的混合物中分批添加氫化鈉 (60% 在礦物油中，1.18 g , 29.6 mmol)，並將混合物在 30°C 攪拌 0.5 h。在 30°C 將上述混合物添加至 (E)-3-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈 (5.0 g , 9.87 mmol) 於二甲基亞砷 (50 ml) 中的混合物中，並將混合物於 30°C 攪拌 16 h。將反應混合物用水 (300 ml) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 ml × 2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (100 ml×2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1:0 至 3:1) 純化，得到黃色油狀物形式的 2-[2-

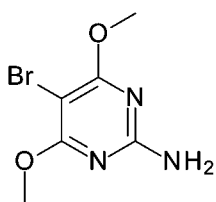
[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙烷甲腈 (3.0 g , 54% 產率)。MS (ESI) $m/z = 521.3 [M+H]^+$

【0239】 步驟 5：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)環丙烷甲腈



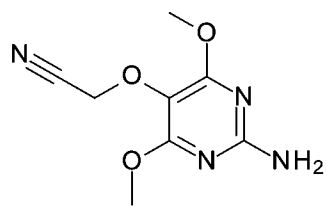
【0240】 在 10°C 向 2-[2-[雙[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]環丙烷甲腈 (3.0 g , 5.76 mmol) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液中逐滴添加三氟乙酸 (15 ml , 197 mmol) 並將混合物在 10°C 攪拌 4 h。在 0-10°C 將反應混合物用水 (100 ml) 稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至 7。將混合物用乙酸乙酯 (50 ml×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水 (50 ml×2) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (4 ml) 研製並過濾。將濾餅在減壓下乾燥，得到白色固體形式的標題化合物 (907 mg , 70% 產率)。MS (ESI) $m/z = 221.1 [M+H]^+$

中間體 B6：5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

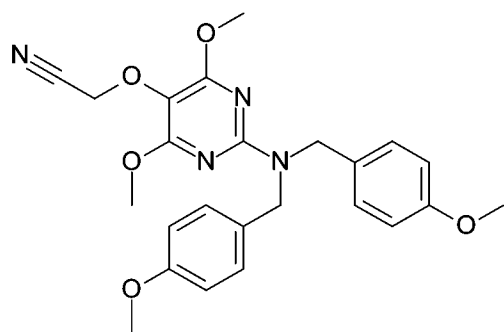


【0241】 在室溫下向 (4,6-二甲氧基嘧啶-2-基) 胺 (7 g , 44.2 mmol , CAS: 36315-01-2) 在乙腈 (100 ml) 中的攪拌溶液中逐滴添加 N-溴琥珀醯亞胺 (10.3 g , 57.5 mmol) 在乙腈 (100 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將所得白色懸浮液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，用庚烷稀釋並於真空中濃縮。將沉澱物濾出並用庚烷洗滌，得到白色固體形式的標題化合物 (9.26 g , 87% 產率)。MS (ESI) $m/z = 234.1 [M+H]^+$ 。

中間體 B7：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈

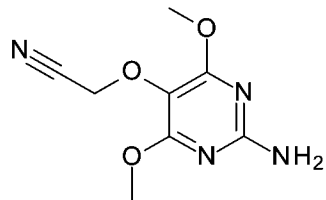


【0242】 步驟 1：2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈



【0243】 將 2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇 (1 g, 2.43 mmol, 參見中間體 B1, 步驟 3)、碘乙腈 (1.22 g, 529 μ l, 7.29 mmol) 及碳酸鉀 (1.01 g, 7.29 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (16 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-20%) 純化，得到白色固體形式的標題化合物 (855 mg, 77% 產率)。MS (ESI) m/z = 451.3 $[M+H]^+$ 。

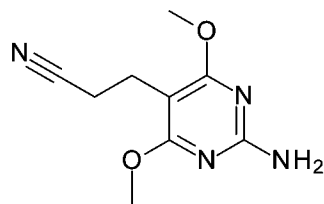
【0244】 步驟 2：2-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈



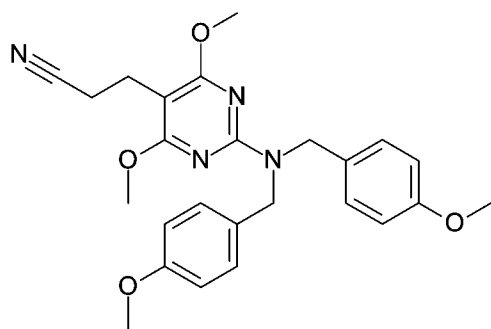
【0245】 將 2-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈 (855 mg, 1.9 mmol) 及三氟乙酸 (6.49 g, 4.39 ml, 56.94 mmol) 在二氯

甲烷 (6 ml) 中的混合物在 50°C 攪拌過夜。將反應混合物在真空中濃縮，倒入飽和 NaHCO₃ 溶液中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-39%) 純化，得到灰白色固體形式的標題化合物 (406 mg，92% 產率)。MS (ESI) m/z = 211.1 [M+H]⁺。

中間體 B8：3-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-基)丙腈



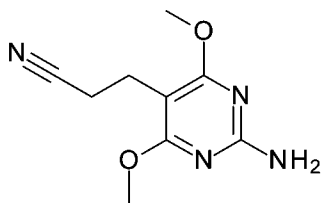
【0246】 步驟 1：3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-基]丙腈



【0247】 在氮氣下，向 5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]嘓啶-2-胺 (5.0 g，10.54 mmol，中間體 B1，步驟 2) 在甲氧基環戊烷 (75.0 ml) 中的溶液中添加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)丙腈 (2.29 g，12.6 mmol)、碳酸銨 (10.3 g，31.62 mmol) 及 cataCXium® A Pd G3 (768 mg，1.05 mmol，CAS: 1651823-59-4)。將混合物用氮氣吹掃三次，在氮氣下於 90°C 攪拌 12 h，倒入 NaHCO₃ 溶液中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸

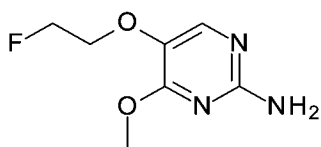
乙酯/石油醚 0%-30%) 純化，得到黃色固體形式的標題化合物 (2.9 g，61% 產率)。MS (ESI) $m/z = 449.0$ $[M+H]^+$ 。

【0248】 步驟 2：3-(2-胺基-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-基)丙腈

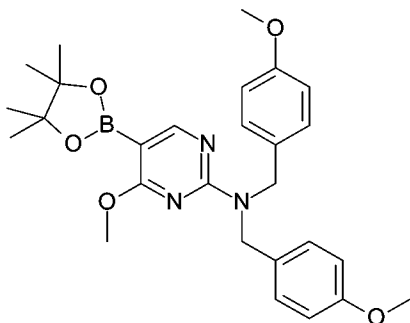


【0249】 將 3-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4,6-二甲氧基-嘓啶-5-基]丙腈 (2300 mg，5.13 mmol) 在三氟乙酸 (23 ml) 中的混合物在 25°C 攪拌 48 h，用冰/飽和 NaHCO_3 溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/石油醚 0%-100%) 純化，得到黃色固體形式的標題化合物 (1000 mg，89% 產率)。MS (ESI) $m/z = 209.0$ $[M+H]^+$ 。

中間體 B9：5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘓啶-2-胺



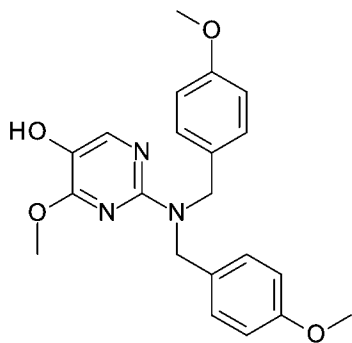
【0250】 步驟 1：[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘓啶-2-基]-雙(對茴香基)胺



【0251】 將 (5-溴-4-甲氧基-嘓啶-2-基)-雙(對茴香基)胺 (500 mg，1.13 mmol，參見中間體 B3 步驟 1)、雙(頻哪醇)二硼 (354 mg，1.35 mmol) 及乙酸鉀

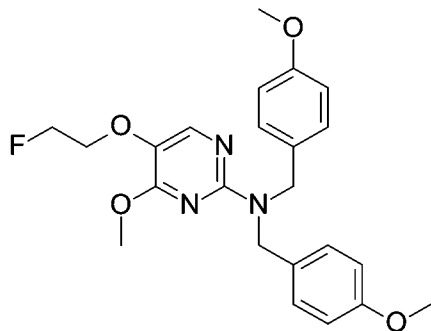
(335 mg, 3.38 mmol) 在 1,4-二噁烷 (10 ml) 中的懸浮液用氬氣吹掃 5 min。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物 (92 mg, 0.113 mmol)。將反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 16 h。將所得深色懸浮液倒入乙酸乙酯中並用鹽水洗滌一次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並於真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析法，使用梯度乙酸乙酯/庚烷 0%-30% 純化殘餘物，得到無色黏性油狀物形式的標題化合物 (157 mg, 29% 產率)。MS (ESI): $m/z = 492.4 [M+H]^+$

【0252】 步驟 2：2-[雙(對茴香基)胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇



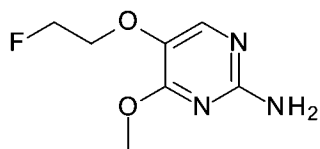
【0253】 將 [4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺 (130 mg, 0.265 mmol) 在四氫呋喃 (2.5 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。添加過氧化氫 35% (500 μ l, 5.71 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 15 min，溫熱至室溫並攪拌 3 h。將反應混合物倒入冷的 0.1 N 亞硫酸鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到淺黃色黏性油狀物形式的標題化合物 (103 mg, 100% 產率)。MS (ESI): $m/z = 382.3 [M+H]^+$

【0254】 步驟 3：[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺



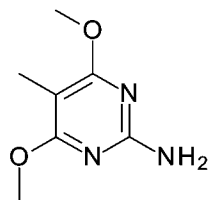
【0255】 將 2-[雙(對茴香基)胺基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇 (100 mg, 0.236 mmol)、碳酸鉀 (98.8 mg, 0.708 mmol) 及 1-溴-2-氟乙烷 (61 mg, 36 μ l, 0.472 mmol) 在乙腈 (2.5 ml) 中的懸浮液在室溫攪拌 15 min 並在 80°C 攪拌 6 h。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-30%) 純化，得到無色黏性油狀物形式的標題化合物 (22 mg, 22% 產率)。MS (ESI): m/z = 428.3 $[M+H]^+$

【0256】 步驟 4：[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]胺



【0257】 將 [5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-雙(對茴香基)胺 (87 mg, 0.204 mmol) 在二氯甲烷 (500 μ l) 中的溶液冷卻至 0°C。添加三氟乙酸 (1.41 g, 945 μ l, 12.2 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌 16 h 並在 55°C 再攪拌兩小時。將所得紫色溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，乙酸乙酯/庚烷 0%-100%) 純化，得到灰白色固體形式的標題化合物 (27 mg, 71% 產率)。MS (ESI): m/z = 188.1 $[M+H]^+$

中間體 B10：4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-胺

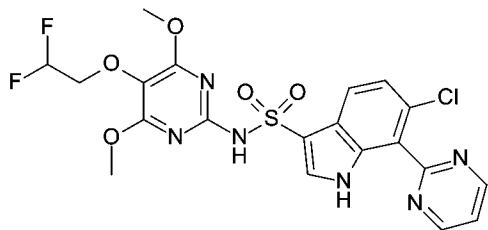


【0258】 已知中間體 B10 (CAS 341009-90-3)。

實例

【0259】 實例 1：6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-

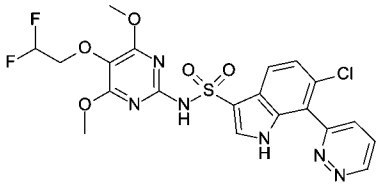
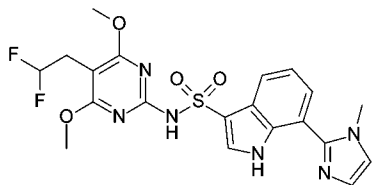
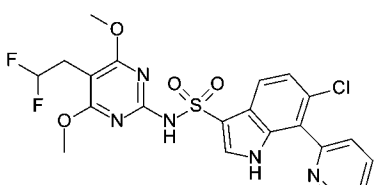
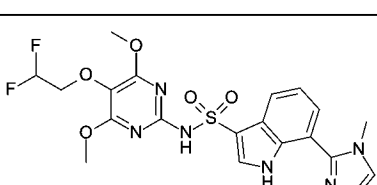
(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺醯胺



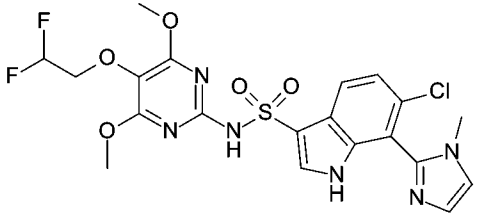
【0260】 將 6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺醯氯 (中間體 A1，50 mg，117 μmol)、[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B1，25 mg，106 μmol) 及磷酸三鉀 (33 mg，148 μmol) 在乙腈 (1.5 ml) 中的懸浮液在室溫下攪拌 30 min。添加正乙基二異丙胺 (21 mg，28 μl ，159 μmol)，並在室溫下繼續攪拌 10 min。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 70% 乙酸乙酯) 純化，得到灰白色固體形式的標題化合物 (14 mg，25% 產率)。MS (ESI) m/z : 527.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0261】 類似於實例 1，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 2-7。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
2		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-嘔唑-2-基-1H-吡咯-3-磺醯胺	A2	B1	516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
3		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺醯胺	A1	B2	511.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

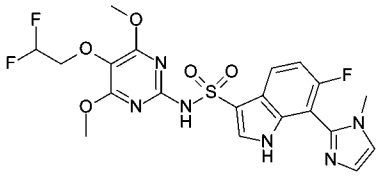
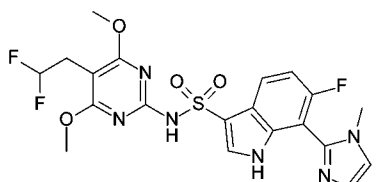
4		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-3-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A3	B1	527.1 [M+H] ⁺
5		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A4	B2	478.1 [M+H] ⁺
6		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-3-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A3	B2	511.1 [M+H] ⁺
7		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A4	B1	495.2 [M+H] ⁺

【0262】 實例 8：6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺

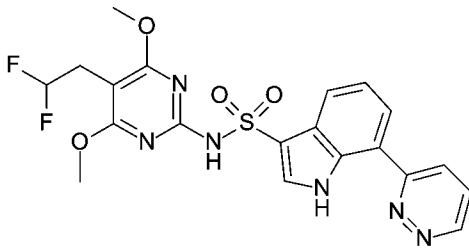


【0263】 將 [5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B1，30 mg，128 umol) 在吡啶 (1.2 ml) 中的溶液加熱至 80°C。在 15 min 內分 5 份添加 6-氯-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯氯 (中間體 A6，43 mg，128 umol)。將反應混合物在 80°C 攪拌 5 min。將反應混合物在真空中濃縮，並將殘餘物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的標題化合物 (17 mg，25%)。MS (ESI) m/z: 529.2 [M+H]⁺

【0264】 類似於實例 8，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 9-10。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
9		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A14	B1	511.4 [M-H] ⁻
10		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A14	B2	497.3 [M+H] ⁺

【0265】 實例 11：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-1H-吡啶-3-磺醯胺

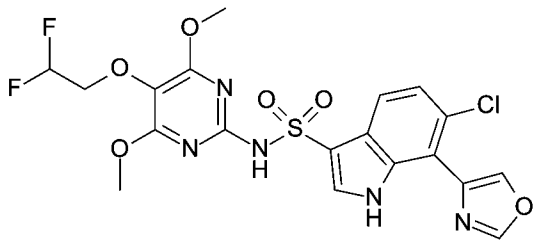


【0266】 在室溫下向 [5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B2，40 mg，182 umol) 及 N-乙基二異丙胺 (48 mg，64 ul，365 umol) 在二氯甲烷 (1.2 ml) 中的攪拌溶液中分批添加 7-噻吩-3-基-1H-吡啶-3-磺醯氯 (中間體 A7，62 mg，201 umol)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 天。將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的標題化合物 (11 mg，13% 產率)。MS (ESI) m/z: 477.2 [M+H]⁺

【0267】 類似於實例 11，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 12-13。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
12		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-喹啉-3-基-1H-吡咯-3-磺醯胺	A7	B1	493.2 [M+H] ⁺
13		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基喹啉-3-基)-1H-吡咯-3-磺醯胺	A8	B1	507.2 [M+H] ⁺

【0268】 實例 14：6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-4-基-1H-吡咯-3-磺醯胺

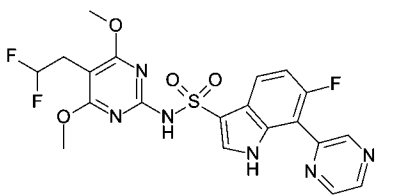
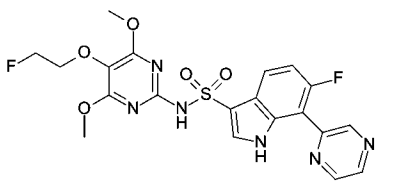
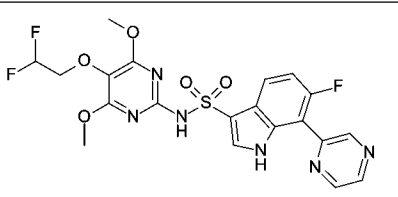
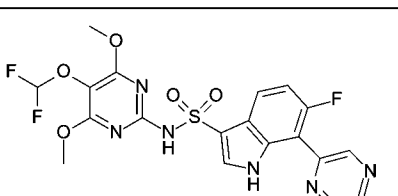
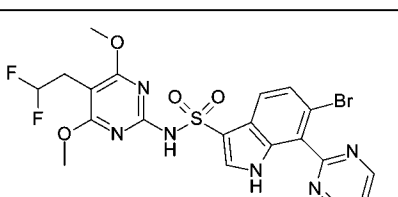
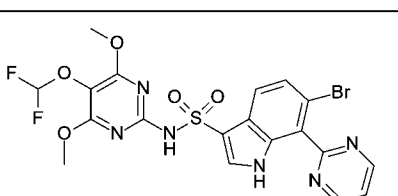
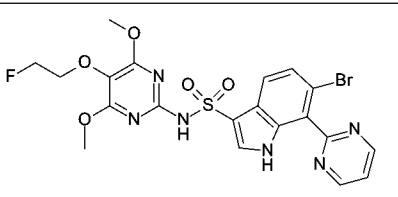
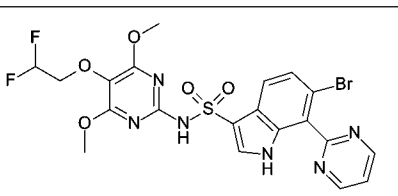


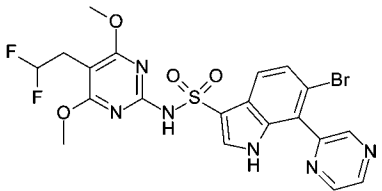
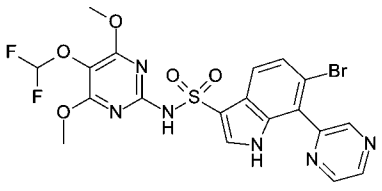
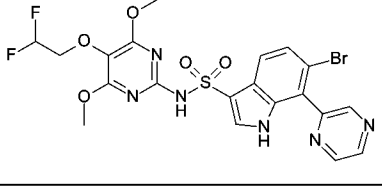
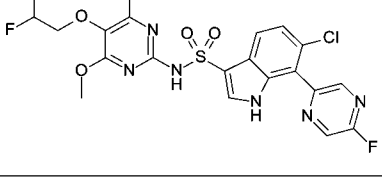
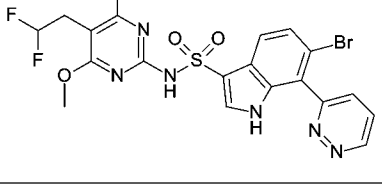
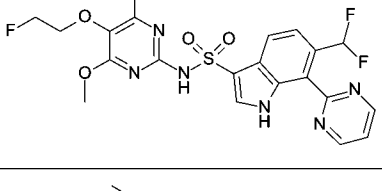
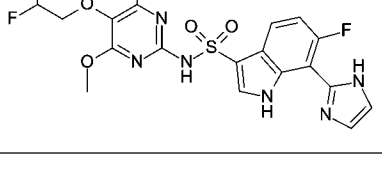
【0269】 在室溫下向 [5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B1，36 mg，153 μ mol) 及 N-乙基二異丙胺 (40 mg，53 μ l，306 μ mol) 在二氯甲烷 (1 ml) 中的攪拌溶液中逐滴添加 6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吡咯-3-磺醯氯 (中間體 A9，56 mg，168 μ mol) 在乙酸乙酯 (1 ml) 中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠(12 g，於庚烷中之 0% 至 60% 乙酸乙酯) 純化，得到灰白色固體形式的標題化合物 (38 mg，49% 產率)。MS (ESI) m/z: 516.2 [M+H]⁺

【0270】 類似於實例 14，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 15-33。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
15		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A10	B2	493.2 [M+H] ⁺
16		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A10	B1	527.1 [M+H] ⁺
17		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A11	B2	477.2 [M+H] ⁺
18		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B2	510.2 [M+H] ⁺
19		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A5	B1	526.2 [M+H] ⁺
20		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A10	B3	513.2 [M+H] ⁺
21		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A10	B4	509.2 [M+H] ⁺

22		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A1	B4	509.2 [M+H] ⁺
23		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A1	B3	513.2 [M+H] ⁺
24		6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A1	B5	512.3 [M+H] ⁺
25		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺	A12	B2	477.2 [M+H] ⁺
26		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A13	B1	511.3 [M+H] ⁺
27		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A13	B2	495.3 [M+H] ⁺
28		6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A13	B4	493.3 [M+H] ⁺
29		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡咯-3-磺酰胺	A13	B3	497.5 [M+H] ⁺
30		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡咯-3-磺酰胺	A12	B1	493.3 [M+H] ⁺

31		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡唑-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B2	495.3 [M+H] ⁺
32		6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡唑-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B4	493.3 [M+H] ⁺
33		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡唑-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B1	511.3 [M+H] ⁺
34		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡唑-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A15	B3	497.3 [M+H] ⁺
35		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A16	B2	557.1 [M+H] ⁺
36		6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A16	B3	559.0 [M+H] ⁺
37		6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A16	B4	555.1 [M+H] ⁺
38		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A16	B1	573.0 [M+H] ⁺

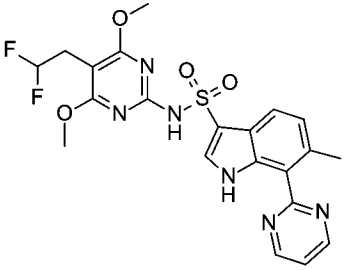
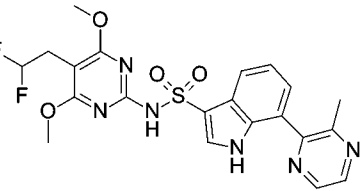
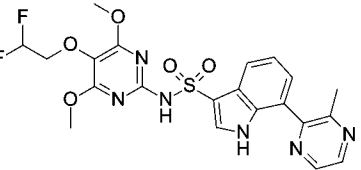
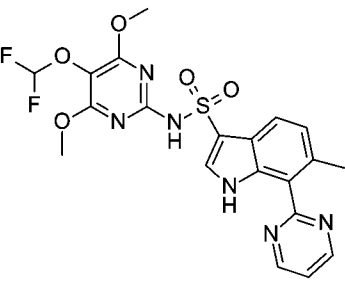
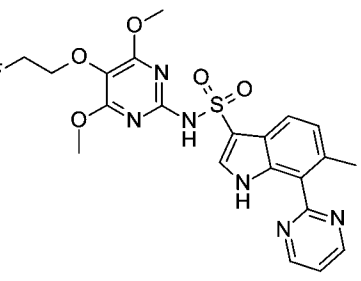
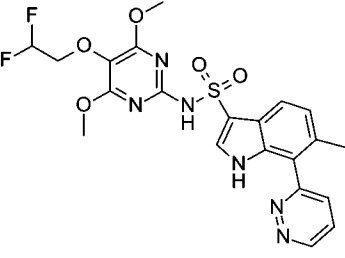
39		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A17	B2	557.1 [M+H] ⁺
40		6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A17	B3	559.1 [M+H] ⁺
41		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A17	B1	573.1 [M+H] ⁺
42		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A18	B1	545.1 [M+H] ⁺
43		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A19	B2	557.1 [M+H] ⁺
44		6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A20	B4	525.1 [M+H] ⁺
45		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1H-咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A21	B1	499.3 [M+H] ⁺

【0271】 類似於實例 8，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 46-47。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
46		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,5-二甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A30	B1	543.2 [M+H] ⁺
47		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A37	B1	529.2 [M+H] ⁺

【0272】 類似於實例 14，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 48-71。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
48		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B1	507.3 [M+H] ⁺
49		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A20	B1	543.2 [M+H] ⁺
50		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A20	B3	529.1 [M+H] ⁺
51		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A20	B2	527.1 [M+H] ⁺

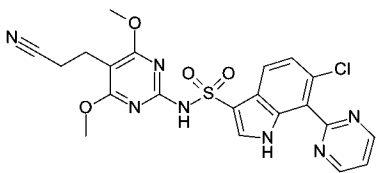
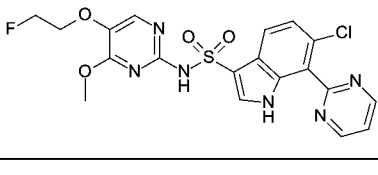
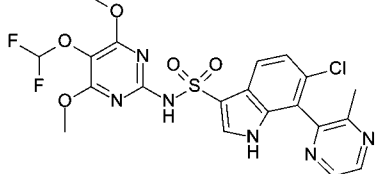
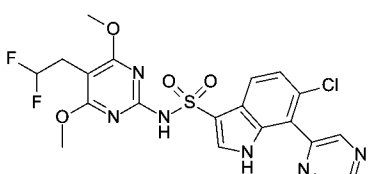
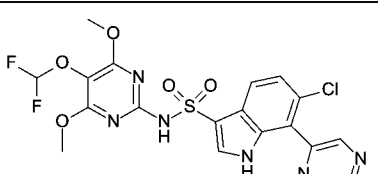
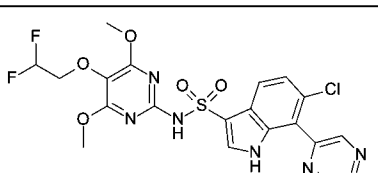
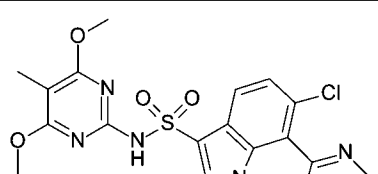
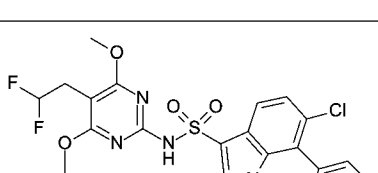
52		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B2	491.3 [M+H] ⁺
53		N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A27	B2	491.3 [M+H] ⁺
54		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A27	B1	507.3 [M+H] ⁺
55		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B3	493.3 [M+H] ⁺
56		N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A22	B4	489.3 [M+H] ⁺
57		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-3-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A29	B1	507.3 [M+H] ⁺

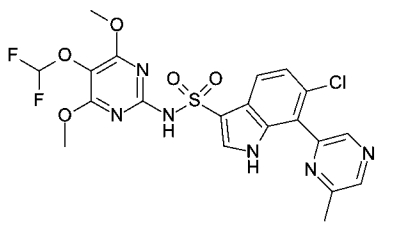
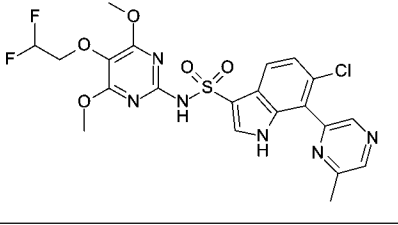
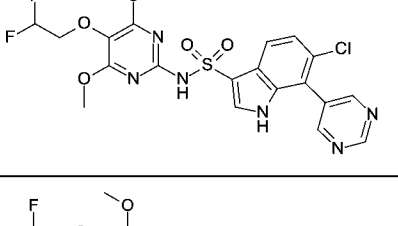
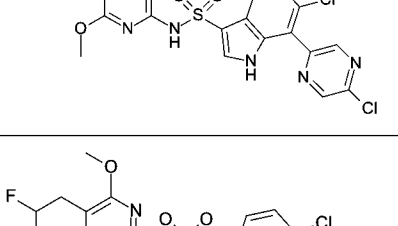
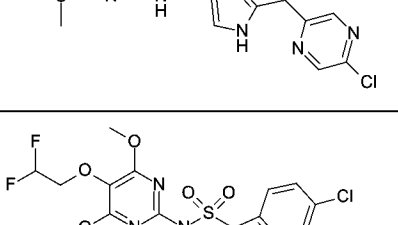
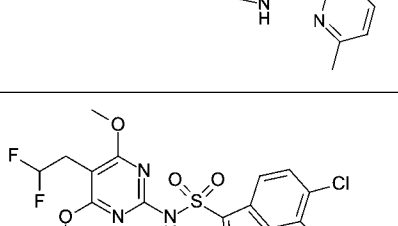
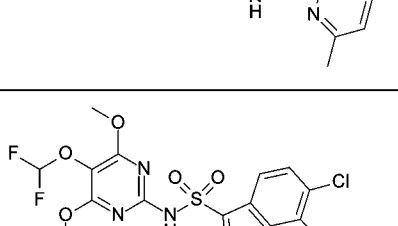
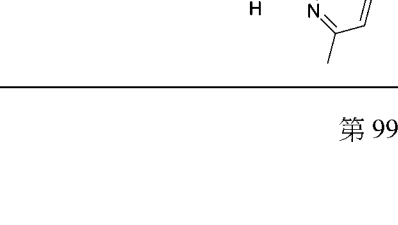
58		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A31	B1	507.3 [M+H] ⁺
59		N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吲哚-3-磺醯胺	A31	B3	493.3 [M+H] ⁺
60		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-5-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A34	B1	545.2 [M+H] ⁺
61		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A36	B1	529.3 [M+H] ⁺
62		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A41	B1	541.1 [M+H] ⁺
63		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嘧啶-3-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A44	B1	539.2 [M-H] ⁻
64		6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺	A45	B3	547.2 [M+H] ⁺

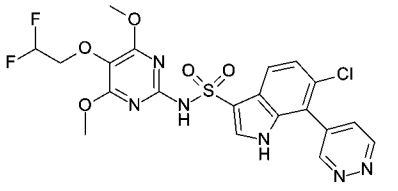
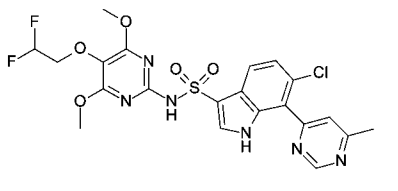
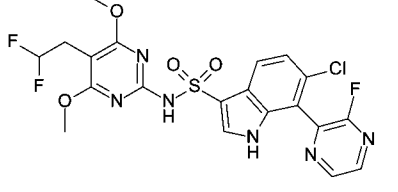
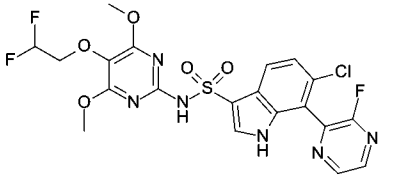
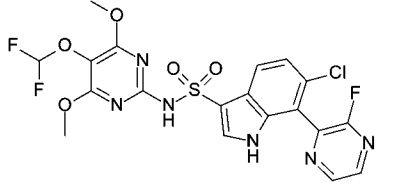
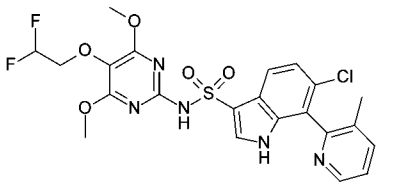
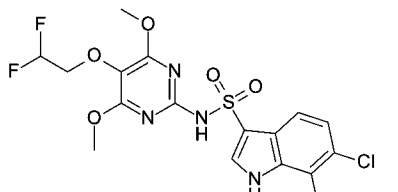
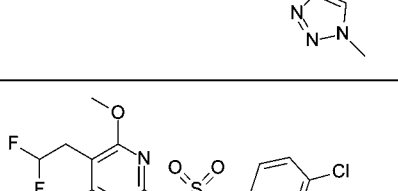
65		6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺醯胺	A45	B2	545.2 [M+H] ⁺
66		6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺醯胺	A45	B1	561.2 [M+H] ⁺
67		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A36	B3	515.1 [M+H] ⁺
68		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A36	B4	511.2 [M+H] ⁺
69		6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A48	B1	575.1 [M+H] ⁺
70		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-苯基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A23	B1	525.1 [M+H] ⁺
71		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-苯基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A23	B2	509.1 [M+H] ⁺

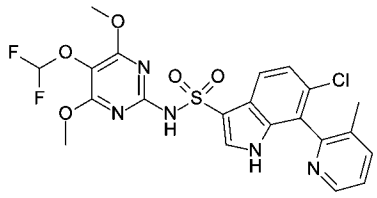
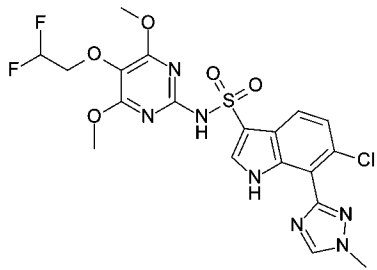
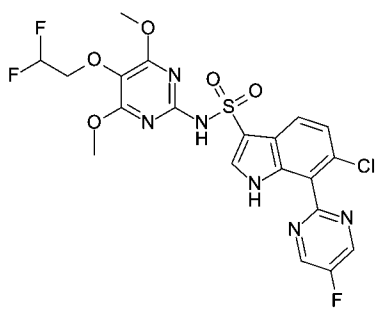
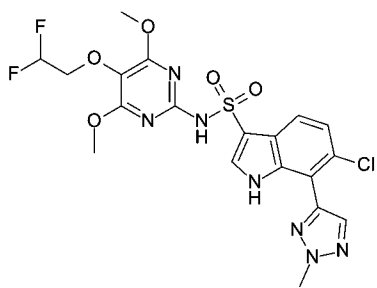
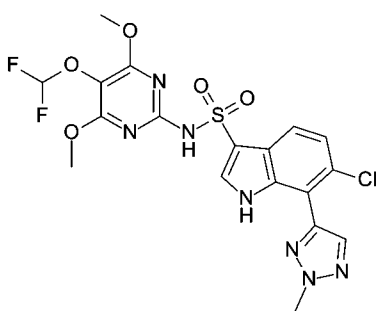
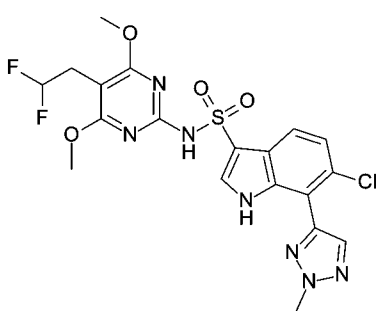
【0273】 類似於實例 11，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 72-117。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
72		N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A11	B1	493.2 [M+H] ⁺
73		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A24	B1	541.2 [M+H] ⁺
74		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A24	B2	525.2 [M+H] ⁺
75		N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A1	B6	527.0 [M+H] ⁺
76		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A26	B2	511.1 [M+H] ⁺
77		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A26	B1	527.1 [M+H] ⁺
78		6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A1	B7	502.2 [M+H] ⁺

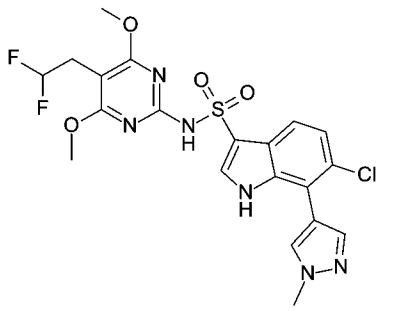
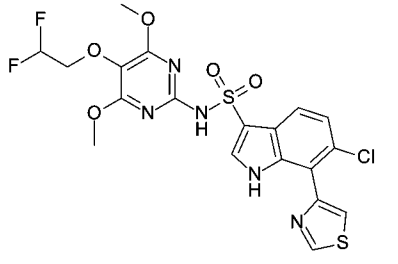
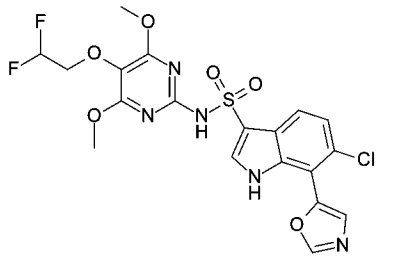
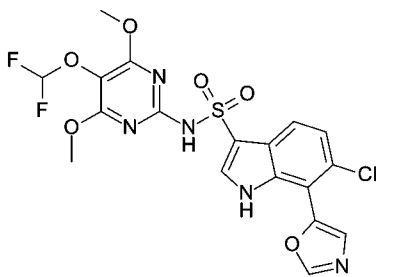
79		6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B8	500.3 [M+H] ⁺
80		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B9	479.2 [M+H] ⁺
81		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A24	B3	527.2 [M+H] ⁺
82		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A32	B2	525.2 [M+H] ⁺
83		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A32	B3	527.2 [M+H] ⁺
84		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A32	B1	541.2 [M+H] ⁺
85		6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A1	B10	461.2 [M+H] ⁺
86		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A33	B2	525.2 [M+H] ⁺

87		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A33	B3	527.1 [M+H] ⁺
88		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A33	B1	541.1 [M+H] ⁺
89		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A35	B1	527.2 [M+H] ⁺
90		6-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺	A38	B1	561.2 [M+H] ⁺
91		6-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺醯胺	A38	B2	545.2 [M+H] ⁺
92		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A39	B1	538.2 [M-H] ⁻
93		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A39	B2	524.2 [M+H] ⁺
94		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺醯胺	A39	B3	524.1 [M-H] ⁻

95		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺	A40	B1	527.2 [M+H] ⁺
96		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A42	B1	541.1 [M+H] ⁺
97		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A43	B2	529.2 [M+H] ⁺
98		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A43	B1	545.2 [M+H] ⁺
99		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A43	B3	529.2 [M-H] ⁻
100		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A46	B1	540.2 [M+H] ⁺
101		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A47	B1	530.2 [M+H] ⁺
102		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺	A46	B2	524.2 [M+H] ⁺

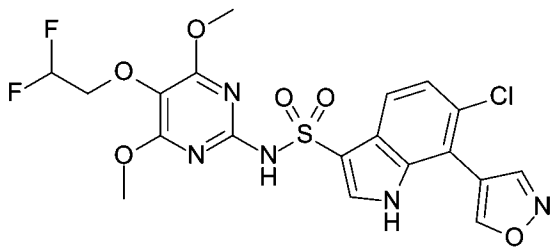
103		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A46	B3	526.3 [M+H] ⁺
104		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A49	B1	530.2 [M+H] ⁺
105		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A50	B1	545.1 [M+H] ⁺
106		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A51	B1	530.2 [M+H] ⁺
107		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A51	B3	516.2 [M+H] ⁺
108		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A51	B2	514.2 [M+H] ⁺

109		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A51	B4	512.2 [M+H] ⁺
110		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A52	B1	517.1 [M+H] ⁺
111		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A53	B1	529.2 [M+H] ⁺
112		6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A53	B4	511.1 [M+H] ⁺
113		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A53	B3	515.1 [M+H] ⁺

114		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺	A53	B2	513.2 [M+H] ⁺
115		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A54	B1	532.1 [M+H] ⁺
116		6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-5-基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A25	B1	516.0 [M+H] ⁺
117		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-5-基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A25	B3	502.1 [M+H] ⁺

【0274】 實例 118：6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-

7-異噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯胺

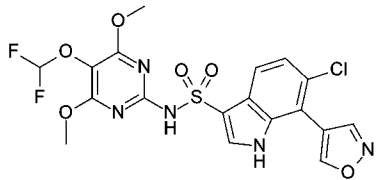
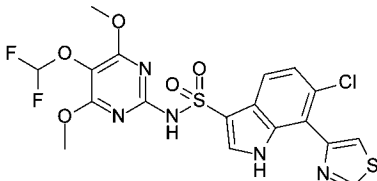


【0275】 向 [5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B1，5

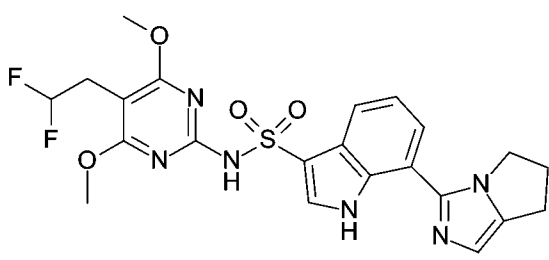
mg，21 umol) 在乙腈 (100 ul) 中的溶液中添加吡啶 (100 ul) 及 6-氯-7-異噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯氯 (中間體 A28，10 mg，25.5 umol)，並將所得混合物在室

溫下攪拌 7 h。添加水，並將混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物藉由層析法 (矽膠，於二氯甲烷中之甲醇，0% 至 15%) 純化，得到白色固體形式的標題化合物 (49 mg，55% 產率)，MS (ESI) m/z: 516.0 [M+H]⁺。

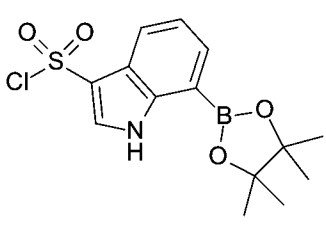
【0276】類似於實例 118，藉由將指定的磺醯氯中間體 A 與胺中間體 B 偶聯來製備以下實例 119-120。

實例	結構	名稱	中間體 A	中間體 B	MS (ESI): m/z
119		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-異噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A28	B3	502.0 [M+H] ⁺
120		6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯胺	A54	B3	518.0 [M+H] ⁺

【0277】實例 121：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺

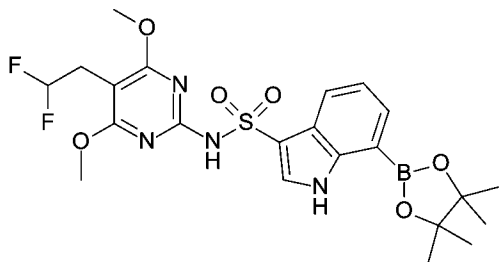


【0278】步驟 1：7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯氯



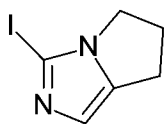
【0279】 將 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (CAS 642494-37-9, 200 mg, 0.80 mmol) 在乙腈 (3 ml) 中的溶液冷卻至 0°C。逐滴添加氯磺酸 (242 mg, 140 μ l, 2.07 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 h, 然後倒入冰/乙酸乙酯中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 得到淺紅色膠狀物形式的 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯氯 (204 mg, 56% 產率)。MS (ESI) m/z: 340.2 [M-H]⁻。

【0280】 步驟 2: N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺



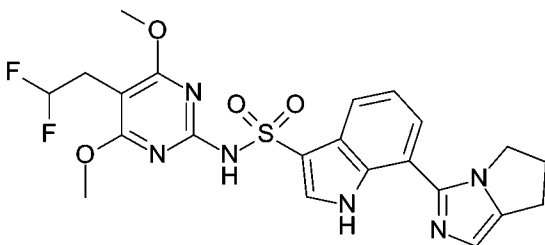
【0281】 在室溫下向 [5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺 (中間體 B2, 88 mg, 0.40 mmol) 及 N-乙基二異丙胺 (159 mg, 210 μ l, 1.2 mmol) 在二氯甲烷 (3 ml) 中的攪拌溶液中逐滴添加 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯氯 (201 mg, 0.44 mmol) 的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 15 h。將反應混合物倒入鹽水中並用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠, 於庚烷中之 0% 至 45% 乙酸乙酯) 純化, 得到白色固體形式的 N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺 (53 mg, 25% 產率)。MS (ESI) m/z: 525.3 [M+H]⁺。

【0282】 步驟 3: 3-碘-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑



【0283】 在 -78°C 向 6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑 (CAS 52237-16-8 , 500 mg , 4.62 mmol) 在乾燥四氫呋喃 (8 ml) 中的攪拌溶液中添加正丁基鋰溶液 (2.5 M 在己烷中 , 2.2 ml , 5.55 mmol) 並將混合物在此溫度下攪拌 40 min 。然後緩慢添加分子碘 (1.52 g , 6.01 mmol) 在乾燥四氫呋喃 (4 ml) 中的溶液並將混合物在 -78°C 攪拌 40 min 。將混合物用氯化銨溶液 (15 ml) 淬滅並用乙酸乙酯 (25 ml) 萃取。將有機層用硫代硫酸鈉水溶液 (15 ml) 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 30% 乙酸乙酯) 純化，得到白色固體形式的 3-碘-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑 (600 mg , 55% 產率) , MS (ESI) m/z : 235.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0284】 步驟 4：N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺



【0285】 將 N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-的混合物2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺 (51 mg , 97 μmol)、3-碘-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑 (25 mg , 107 μmol)、碳酸銨 (64 mg , 194 μmol) 及四(三苯基磷)鈾(0) (11 mg , 10 μmol , 0.10 eq) 在 1,4-二噁烷 (500 μl) 及水 (250 μl) 中的混合物加熱至 110°C 並攪拌 15 h 。將反應混合物倒入鹽水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由急速層析法 (矽膠，於庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯)，隨後進行另

一次急速層析法 (管柱 C18 RediSep Rf Gold，10% 至 60% 乙腈的水溶液) 純化，得到白色固體形式的標題化合物 (4.5 mg，9% 產率)，MS (ESI) m/z: 503.2 [M-H]⁻。

實例 A

【0286】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的錠劑之活性成分：

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

實例 B

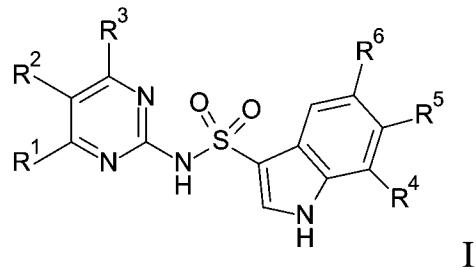
【0287】 式 I 化合物本身可用已知方式作為製造下列組成物的膠囊之活性成分：

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式 I 化合物，



其中

R¹ 為烷氧基或鹵烷氧基；

R² 為鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或視情況經至多兩個獨立地選自氰基及鹵基的取代基取代之環丙基；

R³ 為 H、烷氧基或鹵烷氧基；

R⁵ 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R⁶ 為 H 或鹵基；

R⁴ 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基、鹵基及鹵烷基的取代基取代；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 為烷氧基。

【請求項3】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物，其中 R² 為鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或經氰基取代之環丙基。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^2 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R^3 為 H 或烷氧基。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^5 為烷基、H 或鹵基。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中 R^5 為 H 或鹵基。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^6 為 H。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之化合物，其中 R^4 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自

- i. C-連接之 6 員芳基；
- ii. 視情況經烷基或鹵基取代之包含 1 至 2 個氮雜原子的 C-連接之 6 員雜芳基；
- iii. 視情況經 1 至 2 個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代之包含 1 至 3 個獨立地選自 N、S 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基；以及
- iv. 包含 2 個 N 雜原子的 C-連接之 8 員雙環雜芳基系統。

【請求項11】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

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

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 為 C-連接之芳基或 C-連接之雜芳基，其中該 C-連接之芳基或
 C-連接之雜芳基係視情況經一個或多個獨立地選自烷基及鹵基的取
 代基取代；

及醫藥上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項 1 之化合物，其中

R^1 為烷氧基；

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

R^3 為 H 或烷氧基；

R^5 為 H、鹵基、烷基或鹵烷基；

R^6 為 H 或鹵基；

R^4 係選自

i. C-連接之 6 員芳基；

ii. 視情況經烷基或鹵基取代之包含 1 至 2 個氮雜原子的 C-連
 接之 6 員雜芳基；

iii. 視情況經 1 至 2 個獨立地選自烷基及鹵基的取代基取代之包含 1 至 3 個獨立地選自 N、S 及 O 的雜原子的 C-連接之 5 員雜芳基；以及

iv. 包含 2 個 N 雜原子的 C-連接之 8 員雙環雜芳基系統；
及醫藥上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物，其係選自

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基

咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2-氰基環丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
- N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡啶-2-

基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-(二氟甲基)-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1H-咪唑

-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；及
其醫藥上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項 1 至 12 中任一項之化合物，其係選自

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,5-二
甲基咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧
啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-
(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-
嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-(二氟甲基)-7-(2-
嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-
2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2- 氟乙氧基)-4,6- 二甲氧基-嘧啶-2- 基]-6- 甲基-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-噻吩-3-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-苯基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(氰基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氰基乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡
啉-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡
啉-2-基)-1H-吡啉-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基
吡啉-2-基)-1H-吡啉-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基
吡啉-2-基)-1H-吡啉-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吡
啉-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲
基吡啉-2-基)-1H-吡啉-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲
基吡啉-2-基)-1H-吡啉-3-磺酰胺；

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

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

6-氯-7-(5-氯吡啉-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧
啶-2-基]-1H-吡啉-3-磺酰胺；

6-氯-7-(5-氯吡啉-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧
啶-2-基]-1H-吡啉-3-磺酰胺；

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-4-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-5-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-異噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；及

其醫藥上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，其選自

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-3-基-

- 1H-吡啶-3-磺酰胺；
N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-4-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-

1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-
1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-
1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-基-
1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡啶-2-
基-1H-吡啶-3-磺酰胺；及
其醫藥上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項 1 至 12 或請求項 14 之化合物，其係選自
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,5-二
甲基咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基
咪唑-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-(2-嘧啶
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基
吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基
嘧啶-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-(4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡
啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡啶-
2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基
吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-嘧啶
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-
2-吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-
吡啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基-2-吡
啶基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻吩-4-
基-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基
嘧啶-4-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-
2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡
啶-2-基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；
- 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡啶-2-
基)-1H-吡啶-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺；

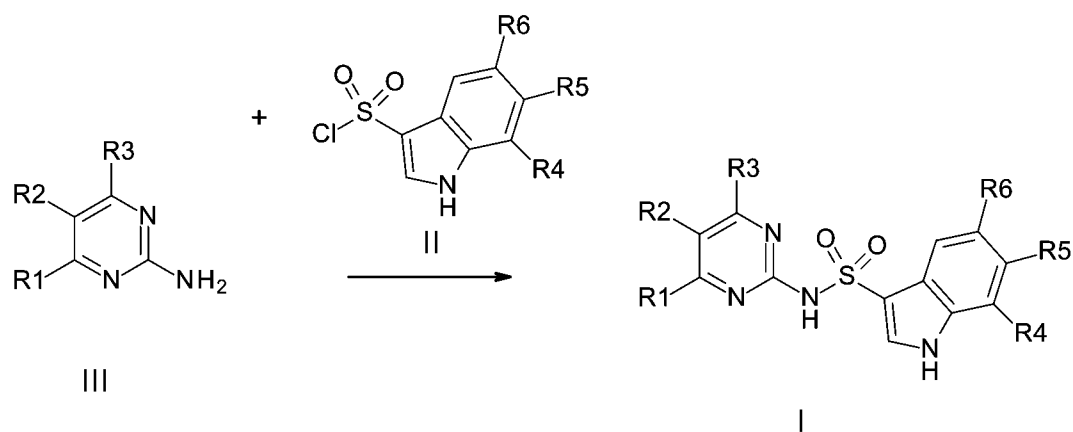
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吡啶-3-磺醯胺；

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-基)-1H-吡啶-3-磺醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項17】

一種製備如請求項 1 至 16 中任一項之化合物之方法，其包含使式 III 化合物與式 II 化合物在選自 N-乙基二異丙胺、吡啶、磷酸鉀或氫化鈉之鹼的存在下反應，以提供式 I 化合物，



其中 R¹、R²、R³、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係如上所述。

【請求項18】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其用為治療活性物質。

【請求項19】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其用於治療由 GPR17 調節的疾病。

【請求項20】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 16 中任一項之化合物以及治療惰性載劑。

【請求項21】

一種如請求項 1 至 16 中任一項之化合物用於治療或預防由以下引起之病況之用途：髓鞘直接損傷（包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘）、髓鞘脫失病症（包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統 (CNS) 病症（包括但不限於阿滋海默症 (Alzheimer's disease)、思覺失調症、帕金森病 (Parkinson's disease)、亨汀頓舞蹈症 (Huntington's disease)、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血）及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和

肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項22】

一種如請求項 1 至 16 中任一項之化合物用於治療或預防多發性硬化症之用途。

【請求項23】

一種如請求項 1 至 16 中任一項之化合物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防由以下引起之病況：髓鞘直接損傷（包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘）、髓鞘脫失病症（包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症（包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血）及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項24】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其用於治療或預防由以下引起之病況：髓鞘直接損傷（包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘）、髓鞘脫失病症（包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症（包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血）及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症。

【請求項25】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其用於治療或預防多發性硬化

症。

【請求項26】

一種治療或預防由以下引起之病況之方法：髓鞘直接損傷（包括但不限於腦橋中央和腦橋外髓鞘溶解症、一氧化碳中毒、營養缺乏和病毒誘發的脫髓鞘）、髓鞘脫失病症（包括但不限於多發性硬化症、急性和多相性播散性腦脊髓炎、泛視神經脊髓炎病症和腦白質失養症）、與髓鞘喪失相關的中樞神經系統病症（包括但不限於阿滋海默症、思覺失調症、帕金森病、亨汀頓舞蹈症、肌肉萎縮性側索硬化症和中風引起的缺血）及例如腦炎、原發性血管炎、腦膜炎和肥胖症後的中樞神經系統炎症，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 16 中任一項之化合物。

【請求項27】

一種治療或預防多發性硬化症之方法，該方法包含向有需要之患者投予有效量之如請求項 1 至 16 中任一項之化合物。

【請求項28】

如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其根據如請求項 18 之方法製造。

【請求項29】

如前文所述之本發明。