(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585257 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380055096.9
(22)申请日 2023.07.26
(30)优先权数据
22187363.1 2022.07.28 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/070657 2023.07.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/023128 EN 2024.02.01
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士
(72)发明人 吉多·加利
卢卡·克劳迪奥·戈比
沃尔夫冈·古帕
德米特里·马祖宁
伊曼纽尔·皮纳德
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 柳春琦 李新红
(51)Int.Cl.
*C07D 403/14*(2006.01)
*C07D 413/14*(2006.01)
*A61P 25/00*(2006.01)
*A61K 31/437*(2006.01)

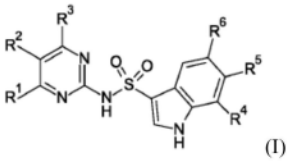
权利要求书13页 说明书82页

(54)发明名称

新颖的7-取代的吲哚磺酰胺衍生物

(57)摘要

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

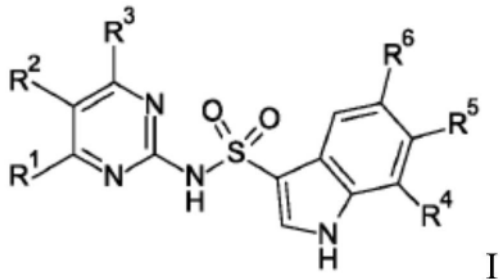


(I)

***

CN 119585257 A

1.式I化合物,



I

其中

$R^1$为烷氧基或卤代烷氧基;

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

$R^3$为H、烷氧基或卤代烷氧基;

$R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

$R^6$为H或卤代;

$R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中所述C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基、卤代和卤代烷基的取代基取代;

及药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中$R^1$为烷氧基。

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

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中$R^2$为烷基、卤代烷基或卤代烷氧基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中$R^3$为H或烷氧基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中$R^5$为烷基、H或卤代。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中$R^5$为H或卤代。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中$R^6$为H。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中$R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中所述C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基和卤代的取代基取代。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中$R^4$选自

v.C-连接的6元芳基;

vi.任选地被烷基或卤代取代的包含1至2个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;

vii.包含1至3个独立地选自N、S和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自烷基和卤代的取代基取代;以及

viii.包含2个N杂原子的C-连接的8元双环杂芳基系统。

11.根据权利要求1所述的化合物,其中

$R^1$为烷氧基;

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

$R^3$为H或烷氧基;

$R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

$R^6$为H或卤代;

$R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中所述C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基和卤代的取代基取代;

及药用盐。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中

$R^1$为烷氧基;

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

$R^3$为H或烷氧基;

$R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

$R^6$为H或卤代;

$R^4$选自

i.C-连接的6元芳基;

ii.任选地被烷基或卤代取代的包含1至2个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;

iii.包含1至3个独立地选自N、S和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自烷基和卤代的取代基取代;以及

iv.包含2个N杂原子的C-连接的8元双环杂芳基系统;

及药用盐。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其选自

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺

酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

其药用盐。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其选自

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-氯-7-(3-氯吡嗪-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-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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

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

1H-吲哚-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-氯-7-(5-氯吡嗪-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-磺酰胺；

6-氯-7-(5-氯吡嗪-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-吲哚-3-磺酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1H-吲哚-3-磺酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

其药用盐。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其选自

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

其药用盐。

16.根据权利要求1至12或权利要求14所述的化合物,其选自:

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

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

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

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

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

1H-吲哚-3-磺酰胺；

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

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

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

6-氯-7-(3-氯吡嗪-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-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

哚-3-磺酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

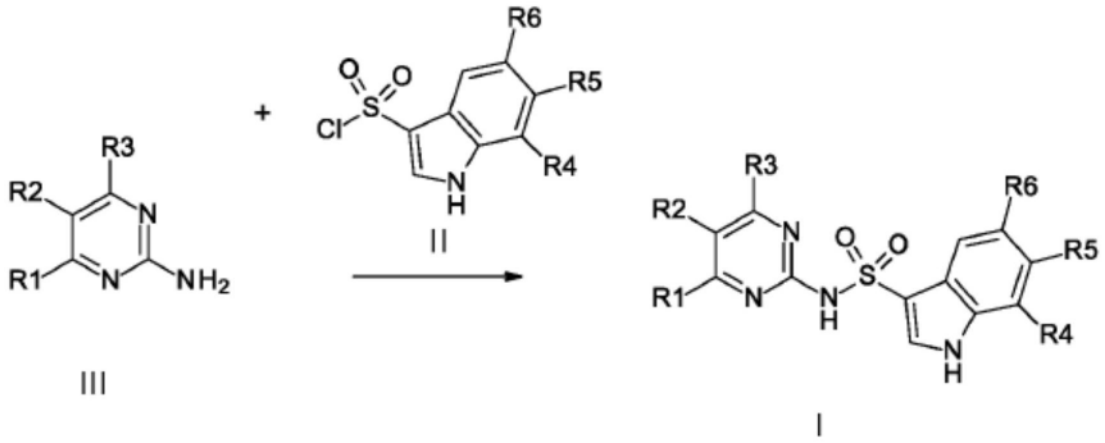
6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

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

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

及其药用盐。

17.一种制备根据权利要求1至16中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括使式III化合物与式II化合物在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱的存在下反应,以提供式I化合物,



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

18.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

19.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其用于治疗由GPR17调节的疾病。

20.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至16中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

21.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于治疗或预防由以下所引起的病症的用途:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

22.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

23.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

24.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

25.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

26.一种用于治疗或预防由以下所引起的病症的方法:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质

营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的化合物。

27.一种用于治疗或预防多发性硬化症的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的化合物。

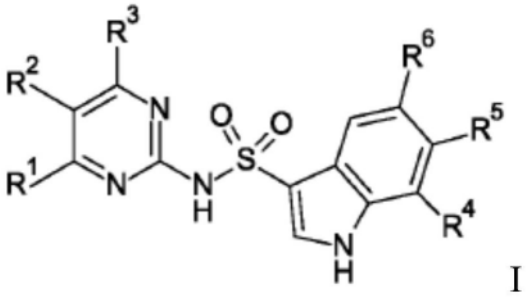
28.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其根据权利要求18所述的方法进行制造。

29.如前所述的本发明。

# 新颖的7-取代的吲哚磺酰胺衍生物

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

[0002] 本发明提供式I的新颖的化合物,

[0003] 

I

[0004] 其中,

[0005] $R^1$为烷氧基或卤代烷氧基;

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

[0007] $R^3$为H、烷氧基或卤代烷氧基;

[0008] $R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0009] $R^6$为H或卤代;

[0010] $R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中该C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地经一个或多个独立地选自烷基、卤代和卤代烷基的取代基取代;

[0011] 及药用盐。

[0012] 此外,本发明包括所有外消旋混合物、它们的全部对应对映异构体和/或光学异构体。

## 背景技术

[0013] 髓鞘形成是在发育期间强烈发生的过程,且尽管在整个成人CNS中存在大量的少突胶质细胞前体细胞(OPC),但在慢性脱髓鞘疾病中,向髓鞘形成少突胶质细胞的转变和在裸露的轴突周围产生恢复性髓鞘的过程受到损害。在发育期间,髓鞘形成以非常有序的方式进行,其中OPC的特征在于标志物诸如神经/胶质抗原2(NG2)和血小板衍生生长因子α(PDGFRα)的表达,分化为失去NG2和PDGFRα表达的少突胶质细胞并获得标志物诸如髓鞘碱性蛋白(MBP)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)的表达。少突胶质细胞产生髓鞘是受到非常严格调控的过程,并且在CNS中,这可以通过与轴突的相互作用来控制,这在外周神经系统中得到了很好的理解,但在中枢神经系统中却没有(Macklin,W.B.(2010).Sci.Signal.3,第32-32页,“The myelin brake:When Enough Is Enough”)。髓鞘形成也可以由少突胶质细胞自身内的内部制动通过转录因子EB(TFEB)-PUMA轴或通过GPR17拮抗作用来控制(Chen,Y.等人.(2009).Nat Neurosci 12,1398-1406,“The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination”)(Sun,L.O.等人.(2018).Cell 175,1811-1826.e21,“Spatiotemporal Control of CNS

Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis")。髓磷脂不仅用于保护轴突和促进神经元传递,而且少突胶质细胞还被证明在轴突的代谢以及维持轴突周围的电解质平衡方面发挥重要作用(Schirmer,L.等人.(2014).Ann Neurol 75,810-828,"Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions")(Simons,M.和Nave,K.-A.(2015).Cold Spring Harb Perspect Biol.22,"Oligodendrocytes:Myelination and Axonal Support")。

[0014] GPR17为A类孤儿G蛋白偶联受体(GPCR)。GPCR为7结构域跨膜蛋白,该结构域跨膜蛋白经由它们与由$G_{\alpha}$、$G_{\beta}$、$G_{\gamma}$亚单位组成的小异源三聚体G蛋白复合物的细胞内关联,将细胞外配体与细胞内信号偶联。正是GPCR与$G_{\alpha}$亚单位的偶联协商产生了下游细胞内信号通路。已知GPR17直接与$G_{\alpha i/o}$偶联,这导致抑制腺苷酸环化酶活性,从而导致环AMP生成(cAMP)减少。GPR17还被证明与靶向磷脂酶C的$G_{q/11}$偶联。磷脂酶C的激活导致磷脂酰肌醇4,5-二磷酸裂解,该磷脂酰肌醇4,5-二磷酸产生三磷酸肌醇($IP_3$)和二酰基甘油(DAG)。$IP_3$随后与内质网上的$IP_3$受体结合并导致细胞内钙水平增加(Hanlon,C.D.和Andrew,D.J.(2015).JCell 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")。

[0015] GPR17在髓鞘形成中的作用首先是在Olig1敲除小鼠的视神经筛选中被识别的,以识别调节髓鞘形成的基因。发现GPR17表达仅在CNS的髓鞘形成细胞中表达,而在施万细胞(外围神经系统的髓鞘形成细胞)中不存在。发现GPR17的表达仅在少突胶质细胞谱系细胞中表达,并在髓鞘形成少突胶质细胞中下调(Chen,Y.等人.(2009))。具体而言,发现GPR17表达在OPC的早期以低水平存在,并且在成熟的髓鞘形成少突胶质细胞中表达下调之前,在髓鞘形成前少突胶质细胞中的表达增加(Boda,E.等人.(2011),Glia 59,1958-1973,"The GPR17 receptor in NG2 expressing cells:Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage")(Dziedzic,A.等人.(2020).Int.J.Mol.Sci.21,1852,"The 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敲除动物在整个CNS中表现出早熟髓鞘形成,相反,转基因小鼠在少突胶质细胞中过表达GPR17与CNP-Cre(2',3'-环状核苷酸3'-磷酸二酯酶)启动子表现出髓鞘生成缺陷,这与髓鞘形成过程中细胞内在制动的预期一致(Chen,Y.等人.(2009))。此外,GPR17的丢失增强了溶血磷脂酰胆碱诱导的脱髓鞘的脱髓鞘作用后的髓鞘再生(Lu,C.,Dong等人.(2018),Sci.Rep.8,4502,"G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination")。因此,促进少突胶质细胞谱系细胞分化为成熟的髓鞘形成少突胶质细胞的GPR17的拮抗作用将导致脱髓鞘后髓鞘形成增加。

[0016] 多发性硬化症(MS)是一种慢性神经退行性疾病,其特征在于中枢神经系统(CNS)中髓鞘(轴突周围的保护性脂肪脂质层)丢失。预防髓鞘损失或裸露轴突的髓鞘再生被认为

可以预防轴突变性,从而预防疾病的进展(Franklin,R.J.(2002),Nat Rev Neurosci 3,705-714,“Why does remyelination fail in multiple sclerosis?”)。由于髓鞘修复对中枢神经系统的恢复作用,此类治疗将有益于所有类型的MS,即复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS。由于保留轴突的神经保护作用,修复丢失的髓鞘将减轻与MS相关联的神经系统症状。

[0017] 由于髓鞘形成在神经系统功能中起着重要作用,促进OPC向少突胶质细胞分化有可能影响多种疾病,其中由于疾病本身或炎症,已观察到由于髓鞘形成少突胶质细胞丢失或OPC向少突胶质细胞分化受阻而导致的白质缺陷/不规则。这是除GPR17表达本身发生改变的疾病之外的疾病。

[0018] 因此,GPR17拮抗作用可用于产生阳性疾病结果的疾病包括但不限于:

[0019] 对髓鞘的直接损伤:

[0020] -导致中枢髓鞘破坏的代谢病症,诸如脑桥中央髓鞘溶解、脑桥外髓鞘溶解,由于例如但不限于酒精中毒、肝病、移植后免疫抑制的情况下低钠血症的过快纠正

[0021] -一氧化碳中毒,据报道大脑深层白质层出现少突胶质细胞功能障

[0022] 碍和再生障碍

[0023] -营养缺乏,导致髓鞘损失或在发育期间无法正确生成髓鞘

[0024] -病毒诱导的脱髓鞘

[0025] 原发性脱髓鞘疾病

[0026] -多发性硬化症(复发缓解型、继发进展型、原发进展型和进展型复发型MS)

[0027] -急性和多相播散性脑脊髓炎

[0028] -视神经脊髓炎谱系疾病,包括视神经炎

[0029] -横贯性脊髓炎

[0030] -脑白质营养不良,诸如肾上腺脑白质营养不良、肾上腺髓鞘神经病和其他导致髓鞘损失的遗传性脑白质营养不良

[0031] 与髓鞘损失相关联的CNS疾病:

[0032] -阿尔茨海默病

[0033] -精神分裂症

[0034] -帕金森病

[0035] -亨廷顿病

[0036] -肌萎缩性侧索硬化症

[0037] -卒中引起的缺血

[0038] 其他疾病:

[0039] -CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎后CNS中的炎症

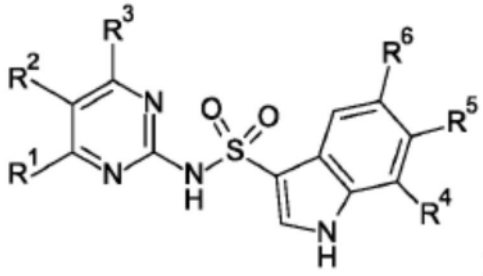
[0040] 式I化合物结合GPR17并调节其活性。

[0041] 因此,式I化合物特别可用于治疗与GPR17拮抗作用相关的疾病。

[0042] 式I化合物特别可用于治疗或预防多发性硬化症(MS)、与以下相关的病症:髓鞘直接损伤(诸如一氧化碳中毒或病毒诱导的脱髓鞘)、原发性脱髓鞘疾病(诸如急性和多相播散性脑脊髓炎)、以及其他与髓鞘损失相关联的CNS疾病(诸如阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病和亨廷顿病)。

## 发明内容

[0043] 本发明提供式I的新颖的化合物，

[0044] 

I

[0045] 其中

[0046] $R^1$为烷氧基或卤代烷氧基；

[0047] $R^2$为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基；

[0048] $R^3$为H、烷氧基或卤代烷氧基；

[0049] $R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基；

[0050] $R^6$为H或卤代；

[0051] $R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基，其中该C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地经一个或多个独立地选自烷基、卤代和卤代烷基的取代基取代；

[0052] 及药用盐。

[0053] 术语“烷基”表示具有1至6个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在一些实施例中，如果没有另行说明，则烷基包含1至6个碳原子($C_{1-6}$-烷基)或1至4个碳原子($C_{1-4}$-烷基)。$C_{1-6}$-烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基。特定的烷基为甲基。当指出具有特定碳数的烷基残基时，可涵盖具有该碳数的所有几何异构体。因此，例如“丁基”可包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基，并且“丙基”可包括正丙基和异丙基。烷基的特定实例为甲基。

[0054] 术语“烷氧基”表示式-O-R’的基团，其中R’为$C_{1-6}$-烷基基团。$C_{1-6}$-烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。特定的实例为甲氧基。

[0055] 术语“芳基”，单独使用或与其他基团组合使用，表示由单环或双环芳族环组成的单价环状芳族烃部分。优选的芳基为苯基。如本文所述，芳基可以为未取代的或经取代的。芳基的特定实例为苯基。

[0056] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤代”在本文中可互换使用并且表示氟、氯、溴或碘。特定的卤素是氟、氯和溴。

[0057] 术语“卤代烷基”表示其中$C_{1-6}$-烷基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的$C_{1-6}$-烷基基团。特定实例为二氟乙基和二氟甲基。

[0058] 术语“卤代烷氧基”表示其中$C_{1-6}$-烷氧基基团的至少一个氢原子已被相同或不同的卤素原子替换的$C_{1-6}$-烷氧基基团。特定实例氟乙氧基、二氟乙氧基和二氟甲氧基。

[0059] 术语“氰基”表示-C≡N基团。

[0060] “氰基烷基”意指式-R’-R”的部分，其中R’为如本文所定义的烷基并且R”为氰基或腈基。氰基烷基的实例为氰基乙基。

[0061] “氰基烷氧基”意指式-R’-R”的部分,其中R’为如本文所定义的烷氧基并且R”为氰基或腈基。氰基烷氧基的实例为氰基甲氧基。

[0062] 术语“杂芳基”表示4至9个环原子的单价芳香族单环或双环系统,其包含选自N和O的1、2、3或4个环杂原子,而其余的环原子为碳。杂原子也可为S。双环意指由具有一个或两个共同的环原子的两个环组成。杂芳基的实例为嘧啶基、噁唑基、哒嗪基、咪唑基、吡嗪基和吡啶基。杂芳基的其他实例是吡唑基、嘧啶基、异唑基、三唑基、噁二唑基、噁唑基、吡咯基咪唑基和噻唑基。

[0063] 术语“C-连接的杂芳基”意指表示最多9个环原子的杂芳基系统,其中该杂芳基系统通过C原子连接至分子的其余部分。

[0064] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸(特别是盐酸)和有机酸诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸形成。另外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于一级胺、二级胺和三级胺的盐、经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多胺树脂)。式I化合物也可以两性离子的形式存在。特别优选的式I化合物的药用盐是与甲酸形成的盐和与盐酸形成的盐,产生盐酸盐、二盐酸盐或三盐酸盐。

[0065] 缩写uM意指微摩尔,并且与符号μM等同。

[0066] 缩写uL意指微升,并且与符号μL等同。

[0067] 缩写ug意指微克,并且与符号μg等同。

[0068] 式I化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(诸如,例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0069] 根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0070] 本发明的另一实施例提供如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐或酯,特别是如本文所述的根据式I的化合物及其药用盐,更特别地是如本文所述的根据式I的化合物。

[0071] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^1$为烷氧基。

[0072] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^2$为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基。

[0073] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^2$为卤代烷基、卤代烷氧基或经氰基取代的环丙基。

[0074] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^2$为烷基、卤代烷氧基或卤代烷基。

[0075] 本发明的实施例了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^2$为卤代烷基或卤代烷氧基。

[0076] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^3$为H或烷氧基。

[0077] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^3$为烷氧基。

[0078] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^5$为H、卤代或卤代烷基。

[0079] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^5$为烷基、H或卤代。

[0080] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^5$为H或卤代。

[0081] 本发明的实施例提供如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^6$为H。

[0082] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中该C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地经一个或多个独立地选自烷基和卤代的取代基取代。

[0083] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中该C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地经烷基、卤代或卤代烷基取代。

[0084] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$选自i.任选地经烷基、卤代或卤代烷基取代的C-连接的6元芳基;

[0085] ii.任选地经烷基、卤代或卤代烷基取代的包含1至3个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;

[0086] iii.任选地经烷基、卤代或卤代烷基取代的包含1至3个独立地选自N、S和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基;以及

[0087] iv.包含2个N杂原子的C-连接的8至9元双环杂芳基系统。

[0088] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$选自i.C-连接的6元芳基;

[0089] ii.任选地经烷基或卤代取代的包含1至2个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;

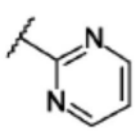
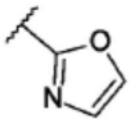
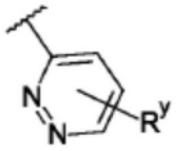
[0090] iii.包含1至3个独立地选自N、S和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基,其任选地经1至2个独立地选自烷基和卤代的取代基取代;以及

[0091] iv.包含2个N杂原子的C-连接的8元双环杂芳基系统。

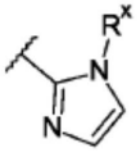
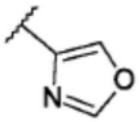
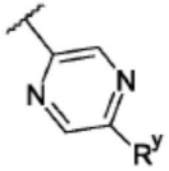
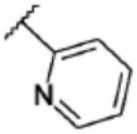
[0092] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$选自i.任选地经烷基或卤代取代的包含1至3个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;以及

[0093] ii.包含1至2个独立地选自N和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基。

[0094] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中$R^4$选自

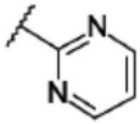
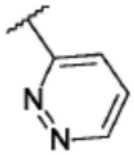




[0095]

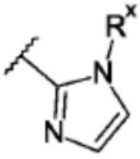
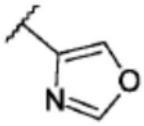
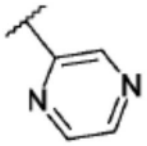
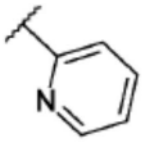





[0096] 其中$R^x$为H或烷基并且$R^y$为H、烷基或卤代。

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

[0098]

[0099] 其中$R^x$为甲基。

[0100] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0101] $R^1$为烷氧基;

[0102] $R^2$为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基;

[0103] $R^3$为H或烷氧基;

[0104] $R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0105] $R^6$为H或卤代;

[0106] $R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中该C-连接的芳基或C-连

[0107] 接的杂芳基任选地经一个或多个独立地选自烷基和卤代的取代基

[0108] 取代;

[0109] 及药用盐。

[0110] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0111] $R^1$为烷氧基;

[0112] $R^2$为卤代、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或经氰基取代的环丙基;

[0113] $R^3$为H或烷氧基;

[0114] $R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0115] $R^6$为H或卤代;

[0116] $R^4$选自

[0117] i.C-连接的6元芳基;

[0118] ii.任选地经烷基或卤代取代的包含1至2个氮杂原子的C-连接的6元杂芳基;

[0119] iii.包含1至3个独立地选自N、S和O的杂原子的C-连接的5元杂芳基,其任选地经1至2个独立地选自烷基和卤代的取代基取代;以及

[0120] iv.包含2个N杂原子的C-连接的8元双环杂芳基系统;

[0121] 及药用盐。

[0122] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0123] $R^1$为烷氧基或卤代烷氧基;

[0124] $R^2$为卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基烷基、氰基烷氧基或任选地经至多两个独立地选自氰基和卤代的取代基取代的环丙基;

[0125] $R^3$为H、烷氧基或卤代烷氧基;

[0126] $R^5$为H、卤代、烷基或卤代烷基;

[0127] $R^6$为H或卤代;

[0128] $R^4$为C-连接的芳基或C-连接的杂芳基,其中该C-连接的芳基或C-连接的杂芳基任选地经烷基、卤代或卤代烷基取代;

[0129] 及药用盐。

[0130] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0131] $R^1$为烷氧基;

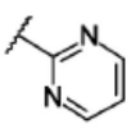
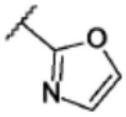
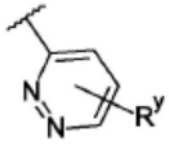
[0132] $R^2$为卤代烷基,卤代烷氧基,或经氰基取代的环丙基;

[0133] $R^3$为烷氧基;

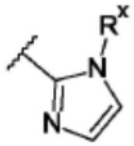
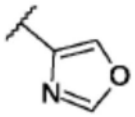
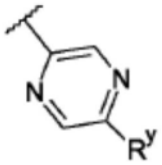
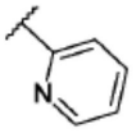
[0134] $R^5$为H、卤代或卤代烷基;

[0135] $R^6$为H;

[0136] $R^4$选自

[0137]

[0138] 其中$R^x$为H或烷基并且$R^y$为H、烷基或卤代；

[0139] 及药用盐。

[0140] 本发明的实施例提供了如本文所述的根据式I的化合物,其中

[0141] $R^1$为烷氧基；

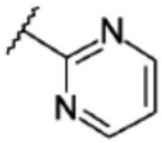
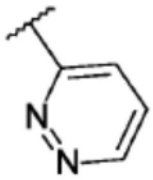
[0142] $R^2$为卤代烷基或卤代烷氧基；

[0143] $R^3$为烷氧基；

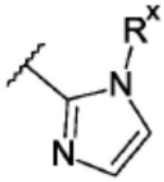
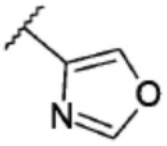
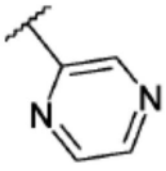
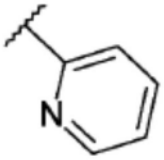
[0144] $R^5$为H或卤代；

[0145] $R^6$为H；

[0146] $R^4$选自

[0147]

[0148] 其中$R^x$为烷基；

[0149] 及药用盐。

[0150] 如本文所述的式I化合物的特别的实例选自

[0151] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0152] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0153] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0154] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0155] 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-磺酰胺;

[0156] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0157] 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-磺酰胺;

[0158] 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-磺酰胺;

[0159] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0160] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0161] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0162] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0163] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0164] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0165] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0166] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0167] 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-磺酰胺;

[0168] 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-磺酰胺;

[0169] 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-磺酰胺;

[0170] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-

磺酰胺；

[0171] 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0172] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0173] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0174] 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0175] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0176] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0177] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0178] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0179] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0180] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0181] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0182] 6-氟-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0183] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0184] N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0185] 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-磺酰胺；

[0186] 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-磺酰胺；

[0187] 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-磺酰胺；

[0188] 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

[0189] 基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0190] 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0191] 6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0192] 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0193] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0194] 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0195] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0196] 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;及

[0197] 其药用盐。

[0198] 如本文所述的式I的化合物或药用盐的另外的特定示例选自

[0199] 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-磺酰胺;

[0200] 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-磺酰胺;

[0201] 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-磺酰胺;

[0202] 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-磺酰胺;

[0203] 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-磺酰胺;

[0204] 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-磺酰胺;

[0205] 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-磺酰胺;

[0206] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0207] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0208] 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-磺酰胺;

[0209] 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-磺酰胺;

[0210] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0211] N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡嗪-2-基-1H-

吲哚-3-磺酰胺；

[0212] N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-甲基-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0213] 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-磺酰胺；

[0214] 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-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0215] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0216] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0217] 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0218] 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0219] 6-氯-7-(3-氯吡嗪-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-磺酰胺；

[0220] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0221] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0222] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0223] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0224] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0225] 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-磺酰胺；

[0226] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0227] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0228] N-(5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0229] 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-磺酰胺；

[0230] 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-磺酰胺；

[0231] 6-氯-N-[5-(氘基甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-

3-磺酰胺；

[0232] 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；

[0233] 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；

[0234] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0235] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0236] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0237] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0238] 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；

[0239] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0240] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0241] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0242] 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-磺酰胺；

[0243] 6-氯-7-(5-氯吡嗪-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-磺酰胺；

[0244] 6-氯-7-(5-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0245] 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-磺酰胺；

[0246] 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-磺酰胺；

[0247] 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-磺酰胺；

[0248] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0249] 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；

[0250] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0251] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡嗪-2-基)-

1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0252] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0253] 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；

[0254] 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；

[0255] 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；

[0256] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0257] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0258] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0259] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0260] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0261] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0262] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0263] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0264] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0265] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0266] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0267] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0268] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0269] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0270] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0271] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-异噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0272] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-异噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0273] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0274] 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-吲哚-3-磺酰胺;及其药用盐。

[0275] 如本文所述的式I化合物的优选的实例选自

[0276] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0277] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0278] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0279] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0280] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0281] 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-磺酰胺;

[0282] 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-磺酰胺;

[0283] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0284] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0285] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0286] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0287] 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-磺酰胺;

[0288] 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-磺酰胺;

[0289] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0290] 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0291] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0292] 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-磺酰胺;

[0293] 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-磺酰胺;

[0294] 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0295] 6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0296] 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺;及

[0297] 其药用盐。

[0298] 如本文所述的式I化合物的另外的优选的实例选自

[0299] 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-磺酰胺;

[0300] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0301] 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-磺酰胺;

[0302] N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0303] 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-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0304] 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-磺酰胺;

[0305] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0306] 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0307] 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0308] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0309] 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-吲哚-3-磺酰胺;

[0310] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺;

[0311] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-

1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0312] 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-磺酰胺；

[0313] 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-磺酰胺；

[0314] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0315] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0316] 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；

[0317] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0318] 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0319] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0320] 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-磺酰胺；

[0321] 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-磺酰胺；

[0322] 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-磺酰胺；

[0323] 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-磺酰胺；

[0324] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0325] 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；

[0326] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0327] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(3-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺；

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

[0329] 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；

[0330] 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；

[0331] 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；

[0332] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0333] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0334] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0335] 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-吲哚-3-磺酰胺；

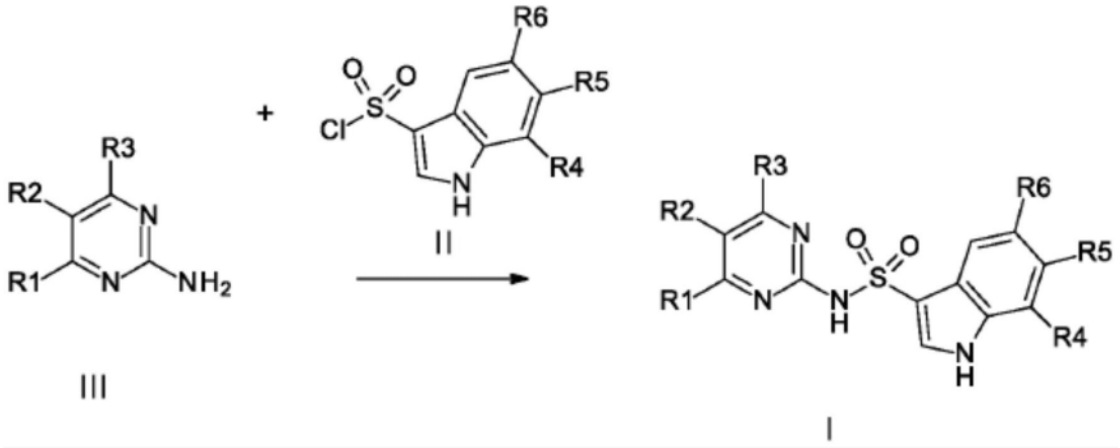
[0336] 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噻唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺；

[0337] 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-吲哚-3-磺酰胺；

[0338] 及其药用盐。

[0339] 制造如本文所述的式I化合物的方法是本发明的目的。

[0340] 本发明的式I化合物及其药用盐可以通过本领域已知的方法制备，例如通过下述方法，该方法包括在选自N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠的碱的存在下，使式III化合物与式II化合物反应，以提供式I化合物，

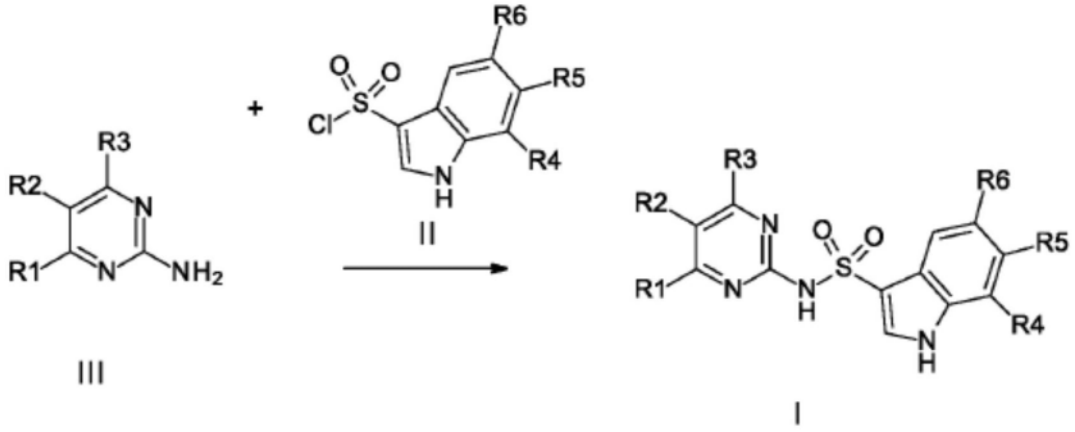
[0341] 


[0342] 其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$如上文所述。

[0343] 一般合成方案

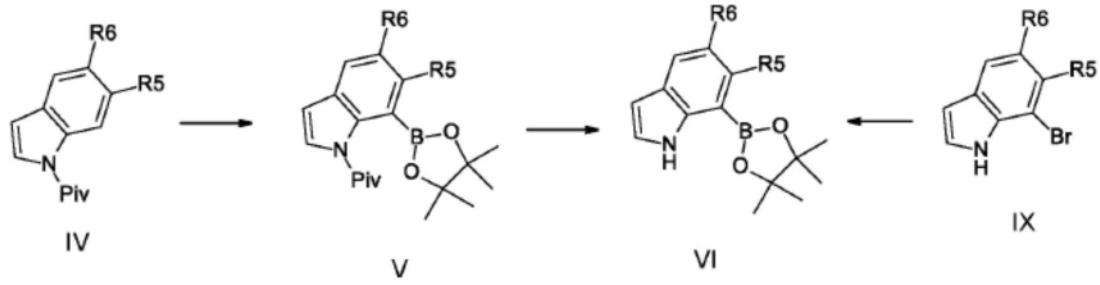
[0344] 式I化合物可根据上述方法变体和以下方案1制备。起始材料是可商业获得的或可以根据已知方法制备。

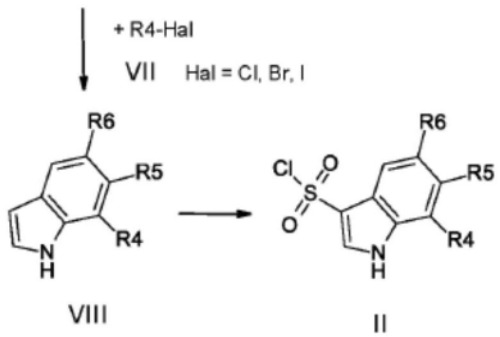
[0345] 方案1

[0346] 


[0347] 通式I化合物可通过使磺酰氯II与胺III在碱(如N-乙基二异丙胺、吡啶、磷酸钾或氢化钠)的存在下反应制备。起始材料是可商购的或可根据下列方案中描述的已知方法或方法制备。

[0348] 方案2

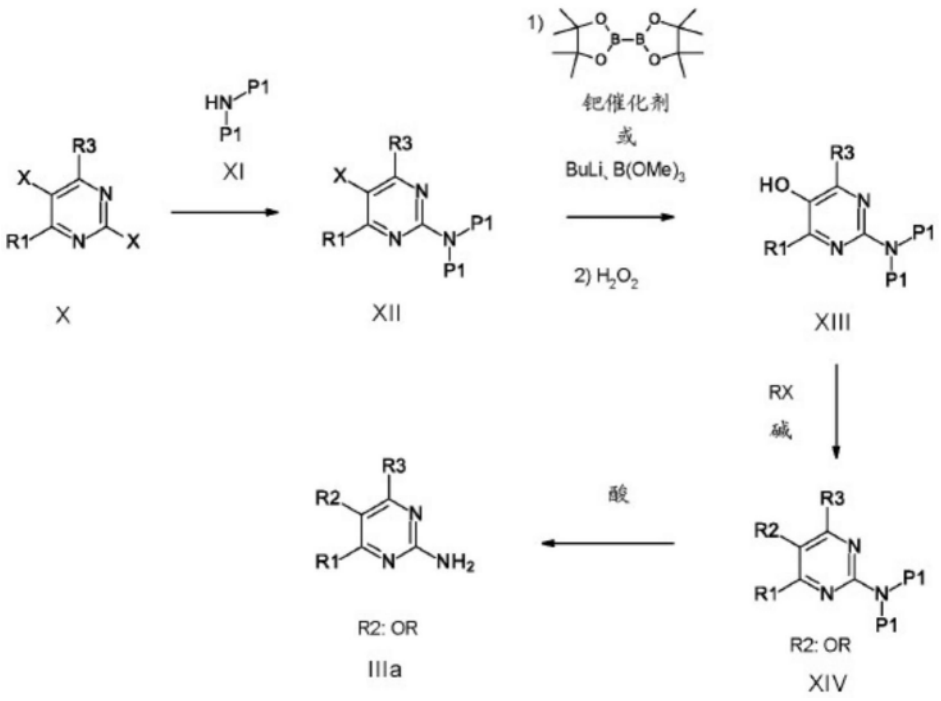



[0349] 


[0350] 式II中间体可以通过方案2中所述的反应顺序来制备。新戊酰基保护的吲哚IV可以与三溴化硼反应,随后用频哪醇处理以形成化合物V,然后通过用碱如三甲胺处理来脱保护以形成中间体VI。替代性地,该中间体可以通过使用钯催化使溴吲哚衍生物IX与双(频哪醇)二硼反应来获得。然后可以使用合适的钯催化剂和碱使中间体VI与杂环化合物VII反应以获得化合物VIII。所得化合物VIII与a)氯磺酰化剂如氯磺酸,或b)磺酰化剂如硫酸或三氧化硫N,N-二甲基甲酰胺络合物反应,然后用氯化剂如亚硫酰氯来氯化中间体磺酸,得到化合物II。

[0351] 方案3

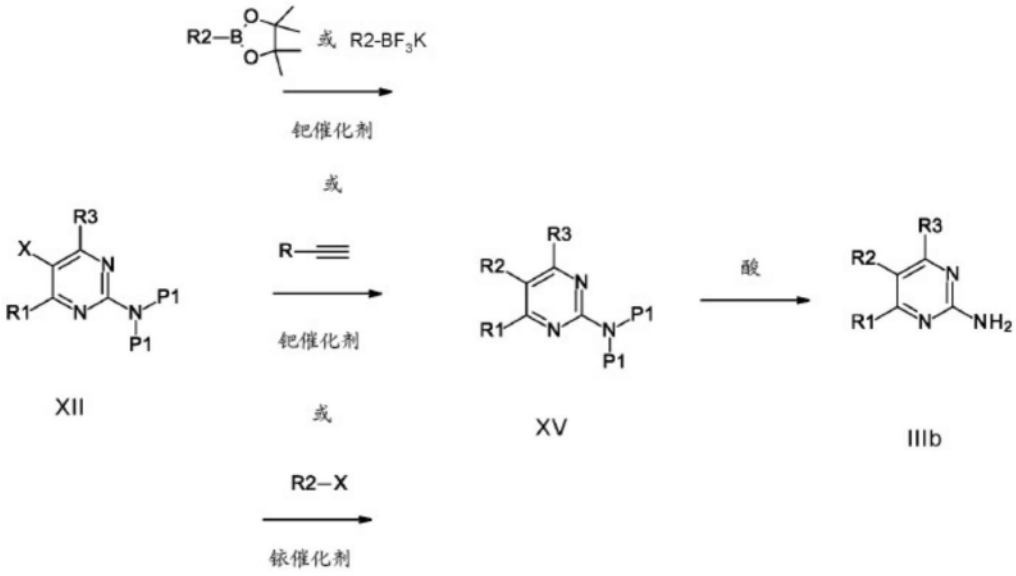
[0352]




[0353] 式IIIa的2-氨基-嘧啶(其中$R^2$是烷氧基基团)可以通过在酸(如三氟乙酸)的存在下对中间体XIV进行脱保护来制备,其中P1为保护基团(如对甲氧基-苄基、3-4-二甲氧基苄基或Boc基团)。XIV可以通过在碱(如碳酸铯或碳酸钾或氢氧化钠或氢氧化钾)和烷基化剂RX的存在下醇XIII的烷基化获得。醇XIII可以由二卤化起始材料X通过使XI与受保护的胺XI反应以提供中间体XII,该中间体首先转化为硼酸酯,然后在氧化剂(如过氧化氢)的存在下氧化来制备。

[0354] 方案4

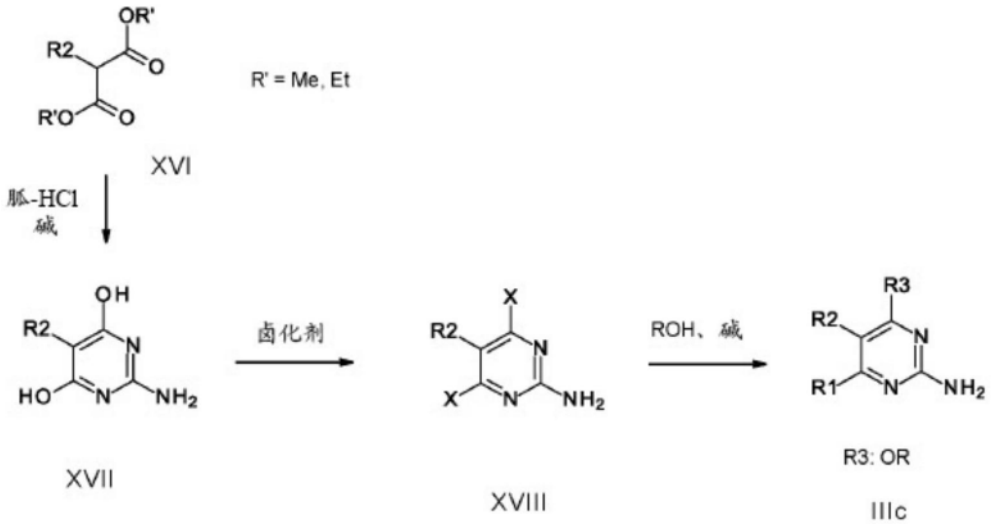
[0355]




[0356] 式IIIb的2-氨基-嘧啶(其中$R^2$是烷基、烯基烷基、炔基、氰基烷基、环烷基、杂环烷基)可以在酸(如三氟乙酸)的存在下对中间体XV进行脱保护来制备,其中P1为保护基团(如对甲氧基-苄基或Boc基团)。化合物XV可以在众所周知的金属催化交叉偶联反应条件下由中间体XII获得。

[0357] 方案5

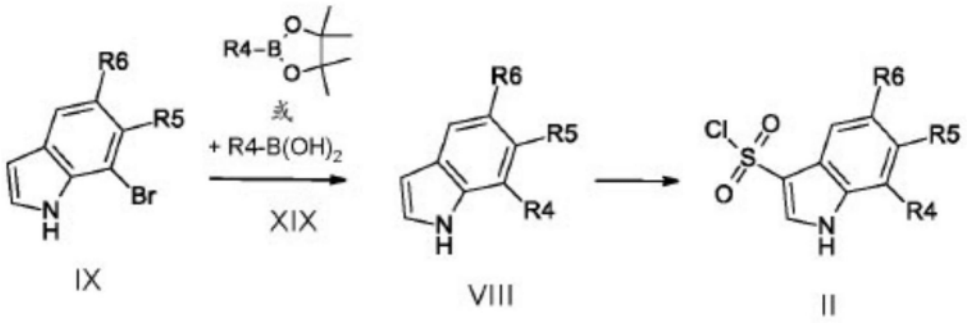
[0358]




[0359] 式IIIc的2-氨基-嘧啶(其中R1和R3为烷氧基基团)可以通过卤化起始材料XVIII在醇和碱(如氢化钠)的存在下的反应来制备。化合物XVII可由丙二酯XVI通过其在碱(如甲醇钠)的存在下与胍-盐酸盐反应以提供中间体XVII,然后将该中间体与卤化剂(如三氯氧化磷)反应来制备,以得到卤化起始材料XVIII。

[0360] 方案6

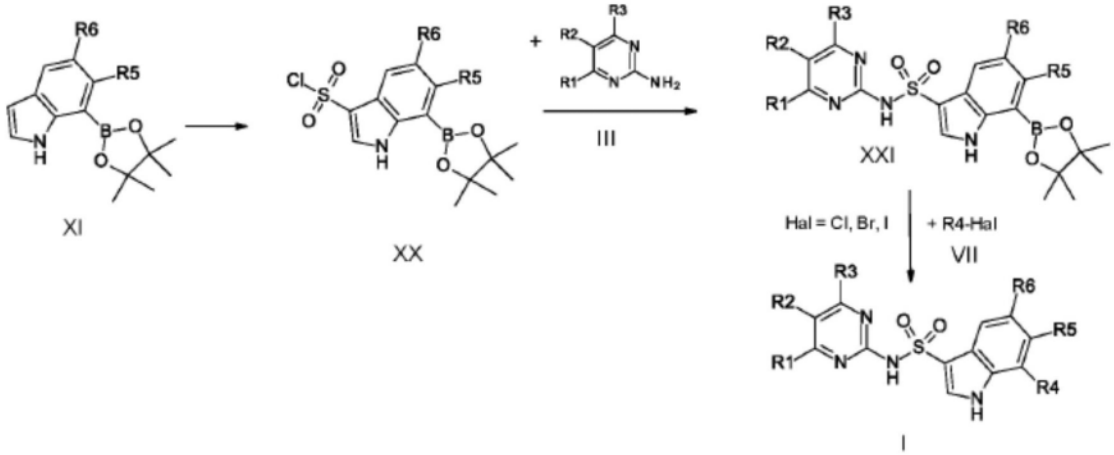
[0361]




[0362] 此外,式II中间体可以通过方案6中所述的反应顺序来制备。使用合适的钯催化剂和碱,可以使溴吲哚IX与有机硼酸衍生物XIX反应以获得化合物VIII。所得化合物VIII与a)氯磺酰化剂如氯磺酸,或b)磺酰化剂如硫酸或三氧化硫N,N-二甲基甲酰胺络合物反应,然后用氯化剂如亚硫酰氯来氯化中间体磺酸,得到化合物II。

[0363] 方案7

[0364]




[0365] 此外,式I化合物可以通过方案7中所示的反应顺序来制备。中间体XI可以首先与

氯磺酰化剂(如氯磺酸)反应以提供化合物XX,然后将其与胺III在合适的碱存在下偶联以得到化合物XXI。使用钯催化剂和碱使该中间体与杂芳基卤化物VII反应,得到式I化合物。

[0366] 本发明的另一实施例提供一种含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物来制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式I化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。配制物的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式I化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施例中,式I化合物为无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0367] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0368] 本发明的化合物可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0369] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0370] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋形剂为本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0371] 式I化合物及其药用盐可与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬明胶胶囊、注射液或局部制剂。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0372] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0373] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0374] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0375] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0376] 用于局部眼用制剂的合适的助剂为例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0377] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味

剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0378] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,在口服施用的情况下,每kg体重约0.1mg至20mg、优选地每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)的日剂量应当是合适的,其优选地分为1至3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。在局部施用的情况下,配制物可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可以为0.1mg至25mg,每天或每周单次施用、或每天多次施用(2至4次),或每周多次施用。但是,显而易见的是,当显示为适用时,可超过本文中给出的上限或下限。

[0379] 本发明还特别涉及:

[0380] 一种用作治疗活性物质的式I化合物;

[0381] 用于治疗由GPR17调节的疾病的式I化合物;

[0382] 同样,本发明的一个目的为一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的根据式I的化合物以及治疗惰性载体。

[0383] 式I化合物用于治疗或预防由以下所引起地病症的用途:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0384] 本发明的实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的用途。

[0385] 本发明的特定实施例是式I化合物用于治疗或预防多发性硬化症的用途。

[0386] 式I化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0387] 本发明的实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的药物的用途。

[0388] 本发明的特定实施例是式I化合物用于制备用于治疗或预防多发性硬化症的药物的用途。

[0389] 根据式I的化合物,其用于治疗或预防由以下所引起的病症:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症。

[0390] 本发明的实施例是式I化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、

帕金森病或亨廷顿病。

[0391] 本发明的特定实施例是根据式I的化合物,其用于治疗或预防多发性硬化症。

[0392] 一种用于治疗或预防由以下所引起的病症的方法:髓鞘直接损伤(包括但不限于脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解、一氧化碳中毒、营养缺乏和病毒诱导的脱髓鞘)、脱髓鞘疾病(包括但不限于多发性硬化症、急性和多相播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎谱系疾病和脑白质营养不良)、与髓鞘损失相关联的CNS疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和卒中引起的缺血)以及CNS中的炎症例如脑炎、原发性血管炎、脑膜炎和肥胖症后CNS中的炎症,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0393] 本发明的实施例是用于治疗或预防多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0394] 本发明的特定实施例是用于治疗或预防多发性硬化症的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0395] 当根据所述方法中的任一者制造时,本发明的一个实施例还提供如本文所述的式I化合物。

[0396] 测定程序

[0397] GPR17 cAMP测定方案:

[0398] 在补充有10%胎牛血清和400μg/ml遗传霉素的DMEM(达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基):F-12(1:1)中在37℃/5% CO2下培养稳定表达含有未标记的人GPR17缩写(Roche)的CHO-K1细胞。

[0399] 使用Nano-TRF检测分析试剂盒(Roche Diagnostics,Cat.No.05214386001)对细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平的变化进行定量。该测定允许在均质溶液中直接对cAMP进行定量。基于时间分辨荧光能量转移(TR-FRET)和钌化cAMP和内源性cAMP与用AlexaFluor-700标记的抗cAMP单克隆抗体的竞争性结合来检测cAMP。钌络合物充当FRET供体并将能量转移到AlexaFluor-700。FRET信号与cAMP浓度成反比。

[0400] 用Accutase分离CHO-GPR17S细胞并重悬于由Hank平衡盐溶液(HBSS)、10mM HEPES(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸溶液)和0.1%牛血清白蛋白(pH 7.4)组成的测定缓冲液中。然后将这些细胞以每孔10'000个细胞/20μl测定缓冲液的密度接种在黑色384孔板(Corning)中,直到添加化合物。

[0401] 测试拮抗剂化合物在二甲基亚砜(DMSO)中连续稀释并点样在384孔板中。然后将化合物稀释在补充有EC80浓度的MDL29,951(3-(2-羧基-4,6-二氯吲哚-3-基)丙酸)(GPR17激动剂)和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)的HBSS缓冲液中(0.5mM最终浓度)并在室温下添加到细胞中。在测试化合物添加5分钟后加入毛喉素(15μM最终浓度),并将细胞在室温下孵育30分钟。通过在室温下添加cAMP检测混合物(含有用于细胞裂解的去污剂)90分钟来停止测定。

[0402] 使用Paradigm读数器(Molecular Devices)测量细胞cAMP。根据cAMP试剂盒的说明,使用原始数据计算基于测定的P因子的FRET信号。将数据归一化为参考拮抗剂的最大活性,并使用S形剂量反应模型(Genedata Screener)将剂量反应曲线拟合为测试化合物的活性百分比。

[0403] 表1中提供了式I化合物的hGPR17 cAMP测定结果

[0404] 表1：

[0405]

| 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] | 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] |
|---|---|---|---|
| 1 | 0.048 | 22 | 0.080 |
| 2 | 0.098 | 23 | 0.050 |
| 3 | 0.046 | 24 | 0.061 |
| 4 | 0.044 | 25 | 0.056 |
| 5 | 0.026 | 26 | 0.218 |
| 6 | 0.042 | 27 | 0.120 |
| 7 | 0.034 | 28 | 0.307 |
| 8 | 0.039 | 29 | 0.604 |
| 9 | 0.069 | 30 | 0.130 |
| 10 | 0.030 | 31 | 0.084 |
| 11 | 0.050 | 32 | 0.129 |
| 12 | 0.085 | 33 | 0.132 |
| 13 | 0.057 | 34 | 0.407 |
| 14 | 0.032 | 35 | 0.034 |
| 15 | 0.027 | 36 | 0.042 |
| 16 | 0.025 | 37 | 0.067 |
| 17 | 0.806 | 38 | 0.054 |
| 18 | 0.019 | 39 | 0.017 |
| 19 | 0.018 | 40 | 0.009 |
| 20 | 0.032 | 41 | 0.015 |
| 21 | 0.040 | 42 | 0.038 |

[0406]

| 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] |
|---|---|
| 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 |
| 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 |

| 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] |
|---|---|
| 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 |
| 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 |

[0407]

| 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] |
|---|---|
| 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 |

| 实例编号 | hGPR17 cAMP IC50 [μM] |
|---|---|
| 112 | 0.052 |
| 113 | 0.082 |
| 114 | 0.055 |
| 115 | 0.040 |
| 116 | 0.059 |
| 117 | 0.106 |
| 118 | 0.063 |
| 119 | 0.129 |
| 120 | 0.149 |
| 121 | 0.046 |

[0408] 现在将通过以下实例说明本发明,所述实例不具有限制性。

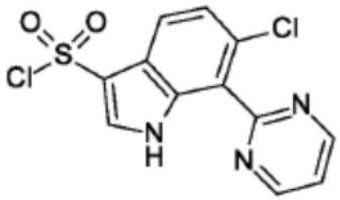
[0409] 如果制备例以对映异构体的混合物的形式获得,则纯对映异构体可通过本文所述的方法或本领域的技术人员所知的方法诸如例如手性色谱或结晶来获得。

[0410] 实例

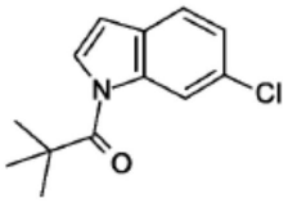
[0411] 如果没有另行说明,则所有实例和中间体在氮气气氛下制备。

[0412] 中间体A

[0413] 中间体A1:6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

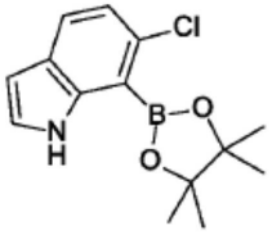
[0414] 

[0415] 步骤1:1-(6-氯吲哚-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮

[0416] 

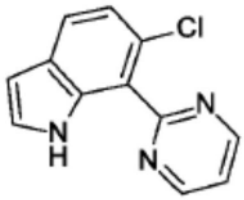
[0417] 将6-氯-1H-吲哚(3.0g,19.8mmol)、三乙胺(3.0g,4.15ml,30)和4-二甲基氨基吡啶(242mg,1.98mmol)溶解在二氯甲烷(60ml)中。在氩气下,在0℃下在7min内添加新戊酰氯(2.86g,2.9ml,23.8mmol)。将溶液搅拌约10min,并且然后温热至室温。2.5h后,将悬浮液倒入水中并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的5%乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的1-(6-氯吲哚-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮(4.26g,91%产率)。MS(ESI)m/z:236.2$[M+H]^+$

[0418] 步骤2:6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚

[0419] 

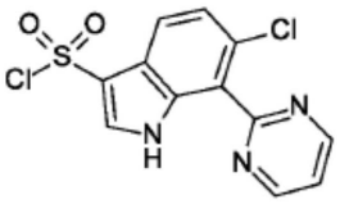
[0420] 在氩气下,在室温下在20min内向1-(6-氯吲哚-1-基)-2,2-二甲基-丙烷-1-酮(5.0g,20.2mmol)在二氯甲烷(55ml)中的溶液中逐滴添加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M,58.7g,22.2ml,22.2mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌1h。冷却至0℃后,在15min内添加频哪醇(4.76g,40.3mmol)和吡啶(16g,16.3ml,202mmol)在二氯甲烷(25ml)中的溶液。将黄色溶液温热至室温,然后加热至40℃持续2h并在室温下再次搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,然后添加甲醇(70ml)和三乙胺(10.2g,14ml,100.8mmol)。将橙色溶液在60℃搅拌7h以去除特戊酰基基团。将混合物在真空中浓缩,添加四氢呋喃(70ml)、频哪醇(2.38g,20.15mmol)和硫酸镁(3刮勺),并将悬浮液在室温下搅拌过夜。然后将混合物分配在水与乙酸乙酯之间。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的5%乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(1.42g,25%产率)。MS(ESI)m/z:278.2$[M+H]^+$

[0421] 步骤3:6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚

[0422] 

[0423] 将6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(500mg,1.64mmol)、碳酸铯(1.08g,3.28mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(189mg,164umol)和2-溴嘧啶(313mg,1.97mmol)在1,4-二噁烷(10ml)和水(2ml)中的混合物在微波中加热至100℃持续30min。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至60%乙酸乙酯)纯化,以提供为浅黄色固体的6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚(375mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:230.1$[M+H]^+$

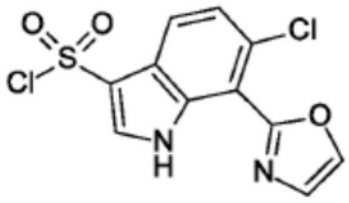
[0424] 步骤4:6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0425] 

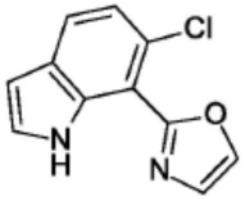
[0426] 将6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚(374mg,1.63mmol)在乙腈(10ml)中的溶液冷却至0℃。添加氯磺酸(493mg,284ul,4.23mmol),并将反应混合物在0℃搅拌30min。然后添加三氯氧化磷(1.25g,759ul,8.14mmol)并将反应混合物在70℃下搅拌16h。将混合物倒入冰/乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物与乙酸乙酯一起研磨,通过烧结玻璃过滤并且在真空中干燥,以提供

为白色固体的标题化合物(321mg,60%产率)。MS(ESI)m/z:328.0[M+H]$^+$

[0427] 中间体A2:6-氯-7-噁唑-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

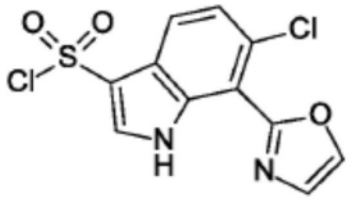
[0428] 

[0429] 步骤1:2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑

[0430] 

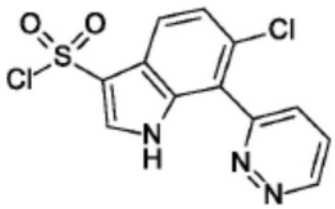
[0431] 将6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(参见中间体A1,100mg,353umol)、碳酸钾(99mg,706umol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(27mg,35umol,0.100eq)和2-溴噁唑(82.5mg,530umol)在1,4-二噁烷(1.6ml)和水(0.4ml)中的混合物在微波中在110℃下加热30min。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶(0%至10%乙酸乙酯)纯化,以提供白色固体的2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(47mg,61%产率)。MS(ESI)m/z:219.1[M+H]$^+$

[0432] 步骤2:6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

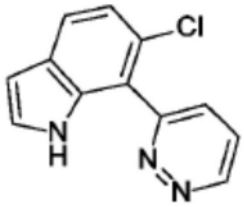
[0433] 

[0434] 将2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(52mg,209umol)在乙腈(1.5ml)中的溶液冷却至0℃。在室温下添加氯磺酸(63mg,36ul,544umol),并将反应混合物在0℃下搅拌1h。然后添加三氯氧磷(160mg,98ul,1.05mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物倒入冰和乙酸乙酯中,并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为灰白色固体的标题化合物(61mg,92%产率)。MS(ESI)m/z:316.9[M+H]$^+$

[0435] 中间体A3:6-氯-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

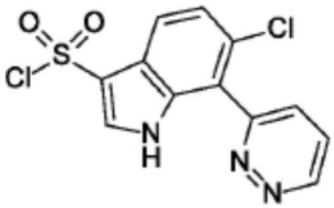
[0436] 

[0437] 步骤1:6-氯-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚

[0438] 

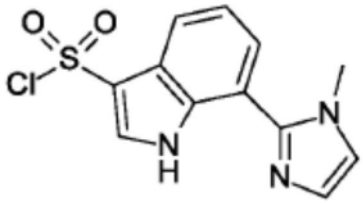
[0439] 将6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(参见中间体A1,110mg,388umol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(32mg,39umol,0.1eq)、碳酸钾(217mg,1.55mmol)和3-氯哒嗪(56mg,466umol)在1,4-二噁烷(2.2ml)和水(1.1ml)中的混合物在微波中在90℃下加热30min。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至60%乙酸乙酯)纯化,以提供为浅黄色固体的6-氯-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚(69mg,73%产率)。MS(ESI)m/z:230.0[M+H]$^+$

[0440] 步骤2:6-氯-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0441] 

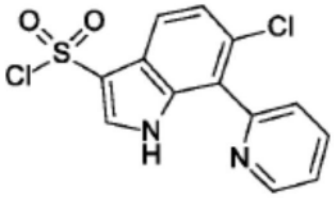
[0442] 将6-氯-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚(68mg,278umol)在乙腈(2ml)中的悬浮液冷却至0℃。添加氯磺酸(84mg,48ul,723umol)并将反应混合物在0℃下搅拌1h。然后添加三氯氧化磷(213mg,130ul,1.39mmol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌17h。将混合物倒入冰和乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅棕色固体的标题化合物(90mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:327.9[M+H]$^+$

[0443] 中间体A4:7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0444] 

[0445] 类似于中间体A1,在步骤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-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为橙色半固体。MS(ESI)m/z:296.0[M+H]$^+$

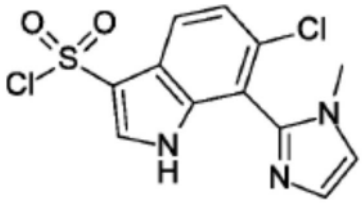
[0446] 中间体A5:6-氯-7-(2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0447] 

[0448] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴吡啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为

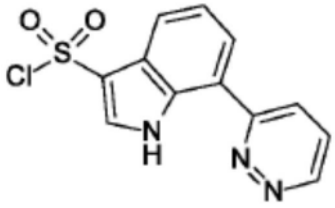
灰白色固体。MS(ESI)m/z:325.0[M-H]$^-$

[0449] 中间体A6:6-氯-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0450] 

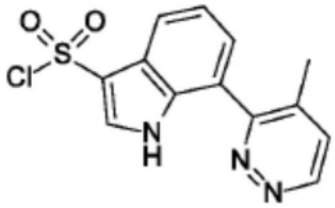
[0451] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-碘-1-甲基-咪唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:330.0[M+H]$^+$

[0452] 中间体A7:7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0453] 

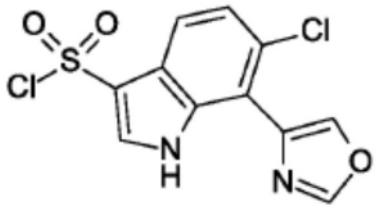
[0454] 类似于中间体A3,由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:294.1[M+H]$^+$

[0455] 中间体A8:7-(4-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

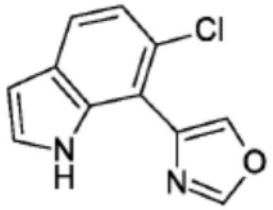
[0456] 

[0457] 类似于中间体A3,由3-氯-4-甲基-哒嗪代替3-氯-哒嗪以及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅棕色固体。MS(ESI)m/z:308.1[M+H]$^+$

[0458] 中间体A9:6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

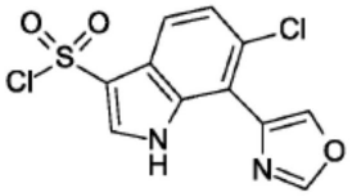
[0459] 

[0460] 步骤1:4-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑

[0461] 

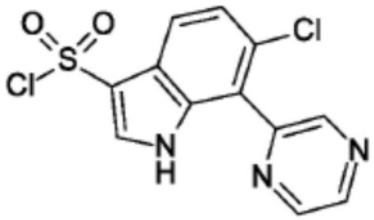
[0462] 将6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(参见中间体A1,400mg,1.31mmol)、碳酸铯(1.29g,3.93mmol)、XPhos Pd G2(CAS1310584-14-5、103mg、131umol、0.10eq)和4-溴噁唑(245mg,1.57mmol)在1,4-二噁烷(3ml)和水(1.5ml)中的混合物在微波中在90℃下加热30min。将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至30%乙酸乙酯)纯化,以提供浅黄色固体的4-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(40mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:219.0[M+H]$^+$

[0463] 步骤2:6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0464] 

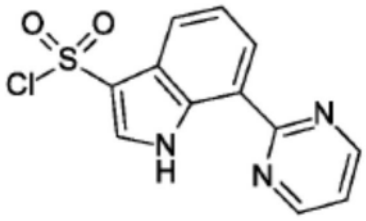
[0465] 将4-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(39mg,178mmol)在乙腈(1.5ml)中的溶液冷却至0℃。添加氯磺酸(54mg,31uL,464umol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,并在室温下搅拌3天。添加三氯氧化磷(137mg,83ul,892umol)。将反应混合物加热至70℃并搅拌10h,然后将其倒入冰和乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅棕色固体的标题化合物(55mg,97%产率)。MS(ESI)m/z:315.0[M-H]$^-$

[0466] 中间体A10:6-氯-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0467] 

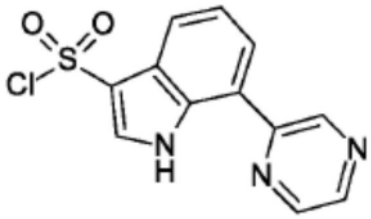
[0468] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:328.0[M+H]$^+$

[0469] 中间体A11:7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0470] 

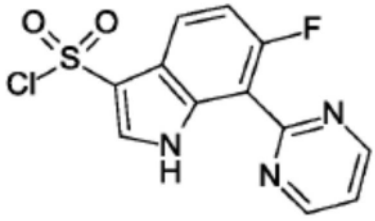
[0471] 类似于中间体A1,在步骤3)中由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:294.0[M+H]$^+$

[0472] 中间体A12:7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0473] 

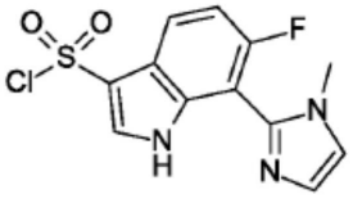
[0474] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴吡嗪代替2-溴嘧啶以及7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为黄色固体。MS(ESI)m/z:294.1[M+H]$^+$

[0475] 中间体A13:6-氟-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0476] 

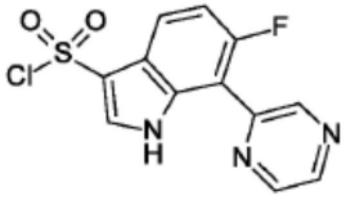
[0477] 类似于中间体A1,由6-氟-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:312.1[M+H]$^+$

[0478] 中间体A14:6-氟-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0479] 

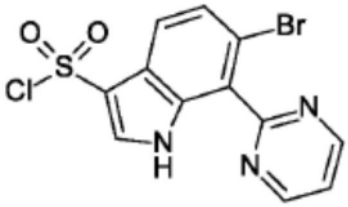
[0480] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-氟-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由2-碘-1-甲基-咪唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅棕色油状物,其直接用于下一步骤。

[0481] 中间体A15:6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0482] 

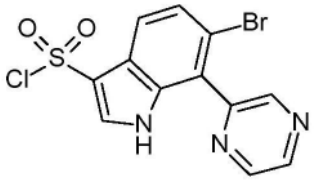
[0483] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-氟-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由2-溴吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为黄色固体,MS(ESI)m/z:312.1[M+H]$^+$

[0484] 中间体A16:6-溴-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0485] 

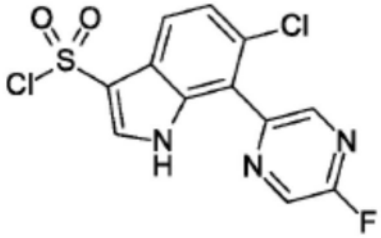
[0486] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-溴-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚来制备标题化合物,其为黄色固体,MS(ESI)m/z:374.0[M+H]$^+$

[0487] 中间体A17:6-溴-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0488] 

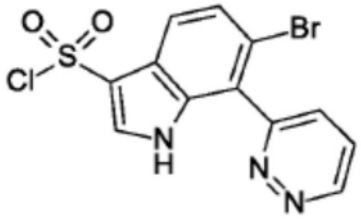
[0489] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-溴-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由2-溴吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为橙色固体,MS(ESI)m/z:374.0[M+H]$^+$

[0490] 中间体A18:6-氯-7-(5-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0491] 

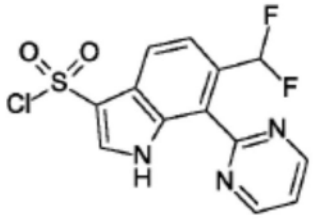
[0492] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-5-氟-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅棕色固体,MS(ESI)m/z:344.0[M-H]$^-$

[0493] 中间体A19:6-溴-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

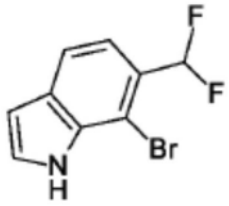
[0494] 

[0495] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-溴-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由3-氯哒嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为棕色胶状物,MS(ESI)m/z:374.0[M+H]$^+$

[0496] 中间体A20:6-(二氟甲基)-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0497] 

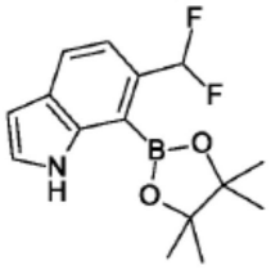
[0498] 步骤1:7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吲哚

[0499] 

[0500] 在-40℃下,向2-溴-1-(二氟甲基)-3-硝基-苯(CAS1261819-77-5,24.6g,97.6mmol)的干燥四氢呋喃(1000ml)的经搅拌的溶液中添加乙烯基溴化镁(1M的THF溶液,

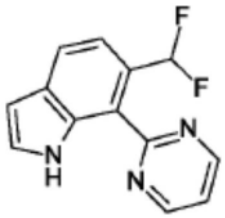
488mL,488mmol),并在-40℃将混合物再搅拌30min。将混合物用氯化铵溶液(500ml)淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水(300ml)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至30%乙酸乙酯)纯化,以得到为浅棕色固体的7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吲哚(10.2g,42%产率)。MS(ESI)m/z:245.8[M-H]$^-$

[0501] 步骤2:6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚

[0502] 

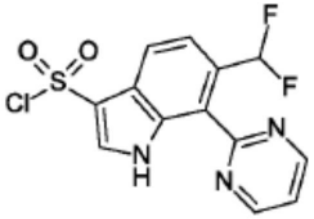
[0503] 将7-溴-6-(二氟甲基)-1H-吲哚(2g,8.12mmol)、双(频哪醇)二硼(3.10g,12.2mmol)、乙酸钾(2.39g,24.4mmol)和XPhos Pd(巴豆基)Cl(CAS1798782-02-1,273mg,0.41mmol,5mol%)在甲醇(70ml)中的混合物搅拌并加热至40℃持续4h。冷却后过滤混合物,用甲醇洗涤固体,并将溶液在真空中浓缩。将粗材料通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至30%乙酸乙酯)纯化,以得到为深棕色油状物的6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(1.2g,50%产率)。MS(ESI)m/z:294.2[M+H]$^+$

[0504] 步骤3:6-(二氟甲基)-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚

[0505] 

[0506] 将6-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(729mg,2.49mmol)、2-溴嘧啶(475mg,2.98mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(288mg,249umol,0.1eq)和碳酸铯(1.62g,4.97mmol)在1,4-二噁烷(10ml)和水(2.5ml)中的混合物在微波中在100℃下加热30min。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiliaSep Amine硅胶,庚烷中的0%至80%乙酸乙酯)纯化,以提供白色半固体的6-(二氟甲基)-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚(193mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:246.1[M+H]$^+$

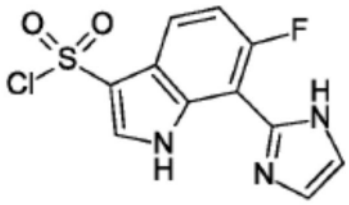
[0507] 步骤4:6-(二氟甲基)-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0508] 

[0509] 在0℃下,向6-(二氟甲基)-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚(195mg,795umol)在乙腈(5ml)中的溶液中添加氯磺酸(139mg,80ul,1.19mmol)。去除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌

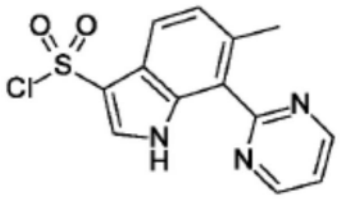
2h。添加三氯氧磷(488mg,297ul,3.18mmol)并将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰/水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到为棕色固体的标题化合物(207mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:344.1 $[M+H]^+$

[0510] 中间体A21:6-氟-7-(1H-咪唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0511] 

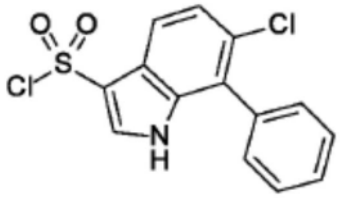
[0512] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-氟-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由2-碘咪唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅棕色固体,其直接用于下一步骤。

[0513] 中间体A22:6-甲基-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

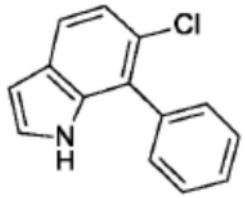
[0514] 

[0515] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-甲基-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅棕色泡沫。MS(ESI)m/z:308.1$[M+H]^+$。

[0516] 中间体A23:6-氯-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰氯

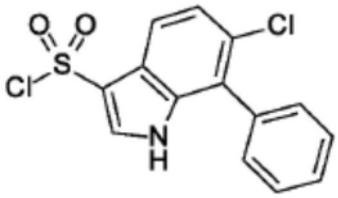
[0517] 

[0518] 步骤1:6-氯-7-苯基-1H-吲哚

[0519] 

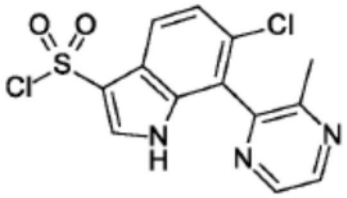
[0520] 将7-溴-6-氯-1H-吲哚(CAS1427439-04-0,220mg,0.955mmol)、苯基硼酸(151mg,1.24mmol)、三苯基膦(50mg,191umol,0.20eq)和乙酸钯(II)(21mg,95umol,0.100eq)在1,2-二甲氧基乙烷(6.6ml)和2M $Na_2CO_3$溶液(1.57ml,3.15mmol)中的混合物在微波中在90℃下加热2h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,通过硅藻土过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,庚烷中的0%至35%乙酸乙酯)纯化,以提供为黄色油状物的6-氯-7-苯基-1H-吲哚(204mg,89%产率),MS(ESI)m/z:228.0$[M+H]^+$。

[0521] 步骤2:6-氯-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0522] 

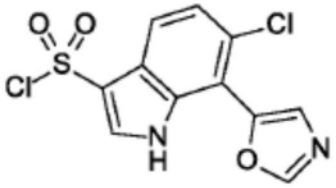
[0523] 将6-氯-7-苯基-1H-吲哚(198mg,826umol)的经搅拌的溶液冷却至0℃,然后逐滴添加氯磺酸(250mg,143ul,2.15mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物温热至室温并再搅拌2h。一份添加三氯氧磷(507mg,308ul,3.3mmol)。将反应混合物温热至60℃并搅拌16h。将反应混合物倒入冰/乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为棕色粘性油状物的6-氯-7-苯基-1H-吲哚-3-磺酰氯(282mg,89%产率),MS(ESI)m/z:324.0[M+H]$^+$。

[0524] 中间体A24:6-氯-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

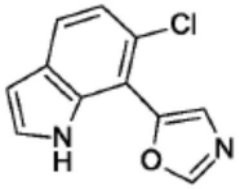
[0525] 

[0526] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-3-甲基-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色泡沫,MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0527] 中间体A25:6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

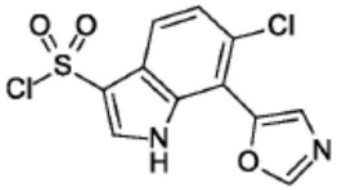
[0528] 

[0529] 步骤1:5-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑

[0530] 

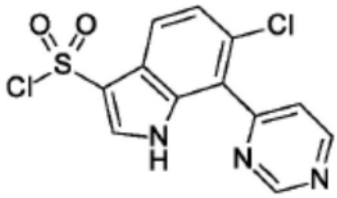
[0531] 在室温下,在氮气下,在手套箱中向7-溴-6-氯-1H-吲哚(CAS 1427439-04-0,1.18g,5.13mmol)在四氢呋喃(20ml)中的溶液中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑(CAS 942070-84-0,1.0g,5.13mmol)、K3PO4(3.26g,15.38mmol)和cataCXium A Pd G3(CAS1651823-59-4,373mg,0.51mmol,0.10eq),然后将混合物在氮气下在60℃下搅拌12h。将反应混合物用水(20ml)稀释并且用乙酸乙酯(30ml x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10ml)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,0-17%乙酸乙酯/石油醚),随后通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18,150*40mm*15um,水与甲酸/乙腈)纯化,以得到为白色固体的5-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(806mg,68%产率),MS(ESI)m/z:218.9[M+H]$^+$。

[0532] 步骤2:6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0533] 

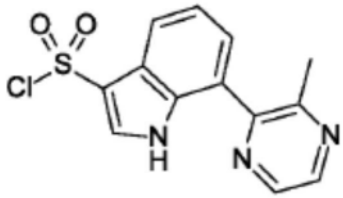
[0534] 将5-(6-氯-1H-吲哚-7-基)噁唑(250mg,1.07mmol)的搅拌的溶液冷却至0℃。并且逐滴添加氯磺酸(325mg,186ul,2.79mmol)。形成白色沉淀。将反应物在0℃下搅拌30min。一份添加三氯氧磷(824mg,500ul,5.37mmol),并将反应物加热至70℃持续18h。将反应混合物倒入冰/乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到为浅黄色固体的6-氯-7-噁唑-5-基-1H-吲哚-3-磺酰氯(301mg,88%产率),MS(ESI)m/z:316.9[M+H]+。

[0535] 中间体A26:6-氯-7-嘧啶-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0536] 

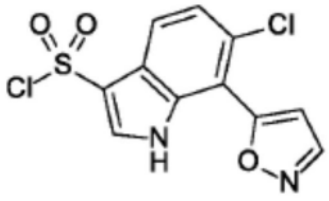
[0537] 类似于中间体A2,在步骤1)中由4-氯嘧啶盐酸盐代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为浅黄色固体,MS(ESI)m/z:328.0[M+H]+。

[0538] 中间体A27:7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0539] 

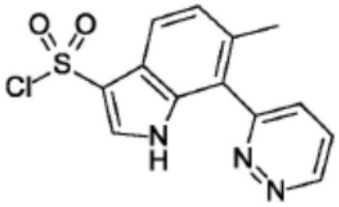
[0540] 类似于中间体A1,在步骤3)中由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚以及2-溴-3-甲基-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为黄色泡沫。MS(ESI)m/z:306.1[M-H]-。

[0541] 中间体A28:6-氯-7-异噁唑-5-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0542] 

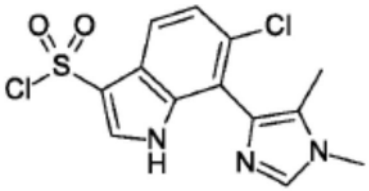
[0543] 类似于中间体A25,在步骤1)中由5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(CAS 928664-98-6)代替5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噁唑来制备标题化合物,其为棕色固体,MS(ESI)m/z:314.9[M-H]-。

[0544] 中间体A29:6-甲基-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0545] 

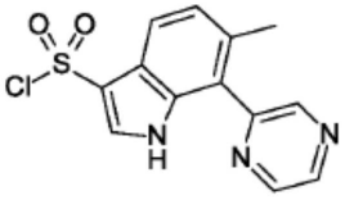
[0546] 类似于中间体A3,由2,2-二甲基-1-[6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚-1-基]丙烷-1-酮(CAS2376879-97-7)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅棕色固体。MS(ESI)m/z:308.1[M+H]$^+$。

[0547] 中间体A30:6-氯-7-(1,5-二甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0548] 

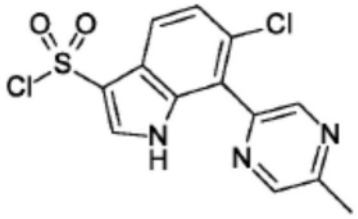
[0549] 类似于中间体A2,在步骤1)中由4-溴-1,5-二甲基-咪唑(CAS158585-81-0)代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为灰白色泡沫,MS(ESI)m/z:344.1[M+H]$^+$。

[0550] 中间体A31:6-甲基-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0551] 

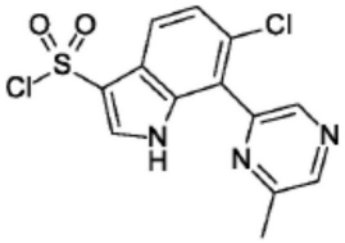
[0552] 类似于中间体A3,在步骤1)中由2,2-二甲基-1-[6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吲哚-1-基]丙烷-1-酮(CAS2376879-97-7)代替6-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚以及2-溴吡嗪代替3-氯哒嗪来制备标题化合物,其为浅棕色固体。

[0553] 中间体A32:6-氯-7-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0554] 

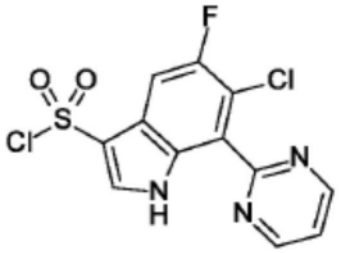
[0555] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-5-甲基-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为黄色泡沫。MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0556] 中间体A33:6-氯-7-(6-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

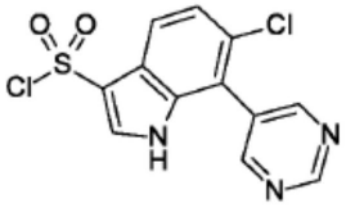
[0557] 

[0558] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-6-甲基-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0559] 中间体A34:6-氯-5-氟-7-嘧啶-2-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

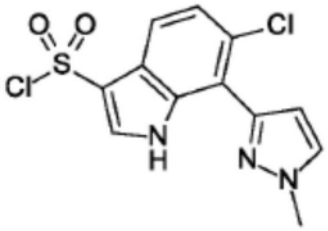
[0560] 

[0561] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-氯-5-氟-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:346.0[M+H]$^+$。中间体A35:6-氯-7-嘧啶-5-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0562] 

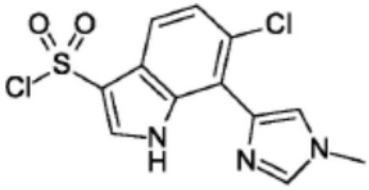
[0563] 类似于中间体A1,在步骤3)中由5-溴嘧啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为白色固体。MS(ESI)m/z:328.0[M+H]$^+$。

[0564] 中间体A36:6-氯-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0565] 

[0566] 类似于中间体A1,在步骤3)中由3-碘-1-甲基-吡唑(CAS 92525-10-5)代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:330.1[M+H]$^+$。

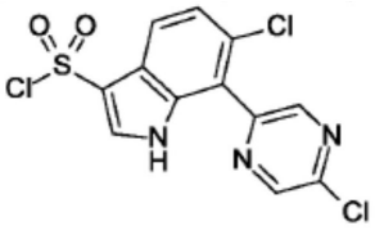
[0567] 中间体A37:6-氯-7-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0568] 

[0569] 类似于中间体A1,在步骤3)中由4-碘-1-甲基-咪唑CAS(71759-87-0)代替2-溴嘧

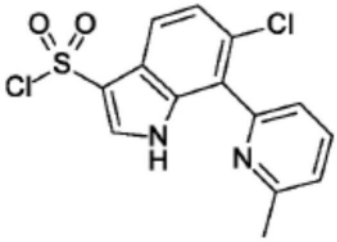
啶来制备标题化合物,其为浅棕色泡沫。MS(ESI)m/z:330.1[M+H]$^+$。

[0570] 中间体A38:6-氯-7-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0571] 

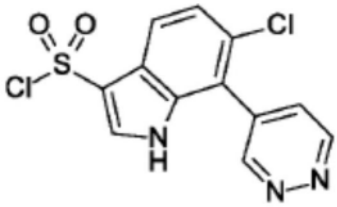
[0572] 类似于中间体A2,在步骤1)中由2-溴-5-氯-吡嗪代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为灰白色固体,MS(ESI)m/z:362.0[M-H]$^-$

[0573] 中间体A39:6-氯-7-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0574] 

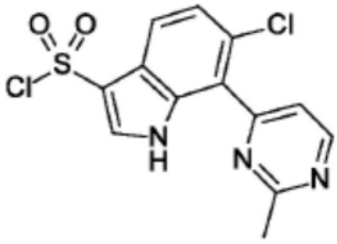
[0575] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-6-甲基-吡啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:341.1[M+H]$^+$。

[0576] 中间体A40:6-氯-7-哒嗪-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0577] 

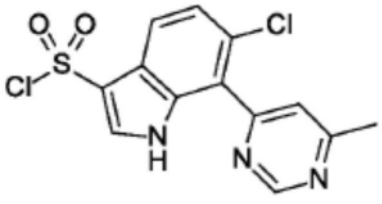
[0578] 类似于中间体A1,在步骤3)中由4-溴哒嗪氢溴酸盐代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:328.0[M+H]$^+$。

[0579] 中间体A41:6-氯-7-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0580] 

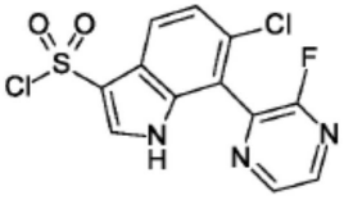
[0581] 类似于中间体A1,在步骤3)中由4-氯-2-甲基-嘧啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0582] 中间体A42:6-氯-7-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0583] 

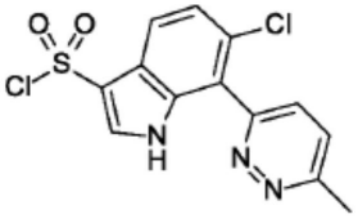
[0584] 类似于中间体A1,在步骤3)中由4-溴-6-甲基-嘧啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅黄色固体。MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0585] 中间体A43:6-氯-7-(3-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0586] 

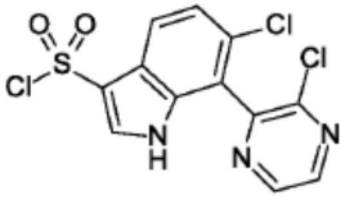
[0587] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-3-氟-吡嗪代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅棕色固体。MS(ESI)m/z:346.0[M+H]$^+$。

[0588] 中间体A44:6-氯-7-(6-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0589] 

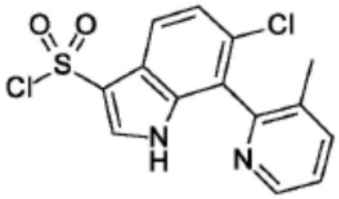
[0590] 类似于中间体A2,在步骤1)中由3-氯-6-甲基-哒嗪代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为灰白色固体,MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0591] 中间体A45:6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0592] 

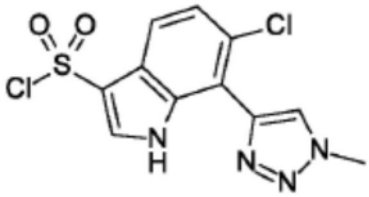
[0593] 类似于中间体A2,在步骤1)中由2,3-二氯吡嗪代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为浅棕色固体,MS(ESI)m/z:362.0[M+H]$^+$。

[0594] 中间体A46:6-氯-7-(3-甲基-2-吡啶基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0595] 

[0596] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-3-甲基-吡啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体。MS(ESI)m/z:341.1[M+H]$^+$。

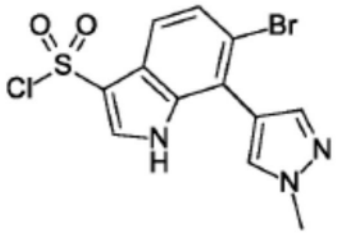
[0597] 中间体A47:6-氯-7-(1-甲基三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0598] 

[0599] 类似于中间体A2,在步骤1)中由4-溴-1-甲基-三唑代替2-溴噁唑来制备标题化合

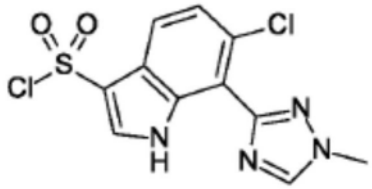
物,其为灰白色固体,MS(ESI)m/z:331.0[M+H]$^+$。

[0600] 中间体A48:6-溴-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0601] 

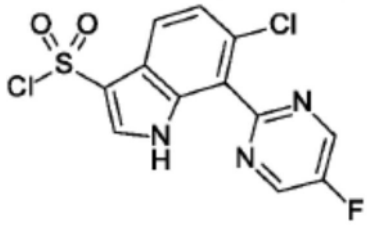
[0602] 类似于中间体A1,在步骤1)中由6-溴-1H-吲哚代替6-氯-1H-吲哚并在步骤3)中由4-碘-1-甲基-吡唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为灰白色固体,MS(ESI)m/z:375.9[M+H]$^+$

[0603] 中间体A49:6-氯-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0604] 

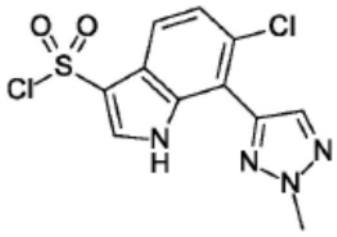
[0605] 类似于中间体A1,在步骤3)中由3-溴-1-甲基-1,2,4-三唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为白色固体。MS(ESI)m/z:233.1[M+H]$^+$。

[0606] 中间体A50:6-氯-7-(5-氟嘧啶-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0607] 

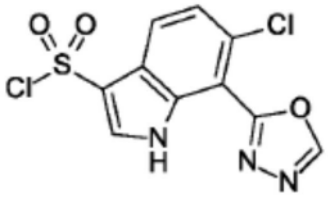
[0608] 类似于中间体A1,在步骤3)中由2-溴-5-氟-嘧啶代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅绿色固体。MS(ESI)m/z:346.0[M+H]$^+$。

[0609] 中间体A51:6-氯-7-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

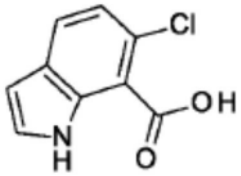
[0610] 

[0611] 类似于中间体A2,在步骤1)中由4-溴-2-甲基-三唑代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为粉色固体,MS(ESI)m/z:331.0[M+H]$^+$。

[0612] 中间体A52:6-氯-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

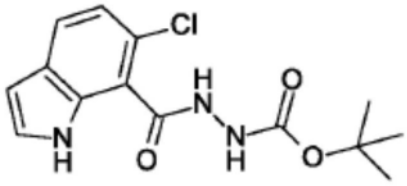
[0613] 

[0614] 步骤1:6-氯-1H-吲哚-7-甲酸

[0615] 

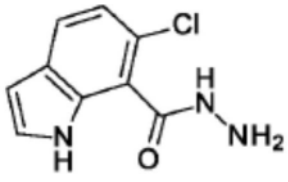
[0616] 向6-氯-1H-吲哚-7-甲腈(CAS1427391-07-8,1.5g,8.49mmol)在乙醇(15ml)中的混合物中添加氢氧化钾(2.38g,42.5mmol)在水(2.5ml)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌48h。用1N盐酸水溶液将混合物调节至pH 4,然后用乙酸乙酯(20ml×2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,以得到为棕色固体的6-氯-1H-吲哚-7-甲酸(1.3g,78%产率),MS(ESI)m/z:194.1[M-H]⁻。

[0617] 步骤2:N-[(6-氯-1H-吲哚-7-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0618] 

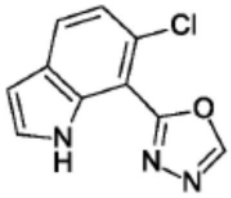
[0619] 向6-氯-1H-吲哚-7-甲酸(1.30g,6.65mmol)和肼基甲酸叔丁酯(1.32g,9.97mmol)在二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液中添加N-乙基二异丙胺(2.31ml,13.3mmol)和HATU(1.88g,7.98mmol),并将混合物在20℃搅拌16h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到为白色固体的N-[(6-氯-1H-吲哚-7-羰基)氨基]氨基甲酸丁叔酯(900mg,44%产率),MS(ESI)m/z:308.2[M-H]⁻。

[0620] 步骤3:6-氯-1H-吲哚-7-碳酰肼

[0621] 

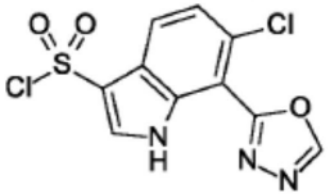
[0622] 在20℃下将N-[(6-氯-1H-吲哚-7-羰基)氨基]氨基甲酸丁叔酯(900mg,2.91mmol)和HCl在二噁烷(4M,18.0ml,72.0mmol)中的混合物搅拌1h。然后用饱和NaHCO3溶液将混合物的pH调节至7,并将混合物用乙酸乙酯(20ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥并且在减压下浓缩,以得到为黄色固体的6-氯-1H-吲哚-7-碳酰肼(600mg,98%产率),MS(ESI)m/z:208.1[M-H]⁻。

[0623] 步骤4:2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)-1,3,4-噁二唑

[0624] 

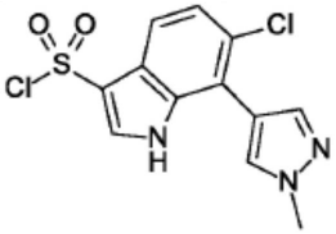
[0625] 在145℃下将6-氯-1H-吲哚-7-碳酰肼(600mg,2.86mmol)和氯化铵(152mg,2.86mmol)在原甲酸三乙酯(15ml,98.28mmol)中的溶液搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到为白色固体的2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)-1,3,4-噁二唑(425mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:220.2[M+H]$^+$。

[0626] 步骤5:6-氯-7-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0627] 

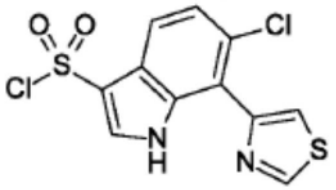
[0628] 将2-(6-氯-1H-吲哚-7-基)-1,3,4-噁二唑(100mg,0.414mmol)在乙腈(5ml)中的经搅拌的悬浮液冷却至0℃并逐滴添加氯磺酸(125mg,72ul,1.08mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。一份添加三氯氧磷(318mg,193ul,2.07mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌22h。将反应混合物倒入冰/乙酸乙酯中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且浓缩,以得到为粉红色固体的标题化合物(81mg,54%产率)。MS(ESI)m/z:318.0[M+H]$^+$。

[0629] 中间体A53:6-氯-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0630] 

[0631] 类似于中间体A1,在步骤3)中由4-碘-1-甲基-吡唑代替2-溴嘧啶来制备标题化合物,其为浅黄色固体,MS(ESI)m/z:330.1[M+H]$^+$。

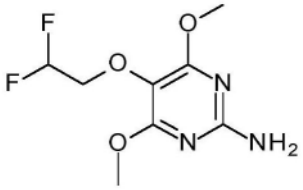
[0632] 中间体A54:6-氯-7-噻唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0633] 

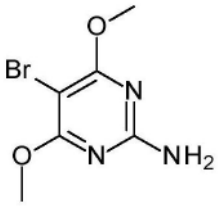
[0634] 类似于中间体A2,在步骤1)中由4-溴噻唑代替2-溴噁唑来制备标题化合物,其为白色固体,MS(ESI)m/z:332.8[M+H]$^+$。

[0635] 中间体B

[0636] 中间体B1:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

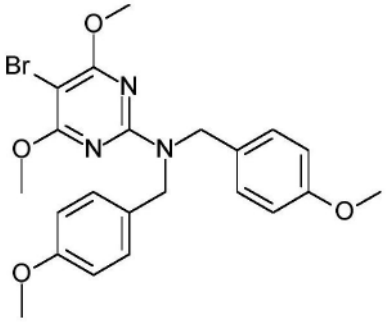
[0637] 

[0638] 步骤1:5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0639] 

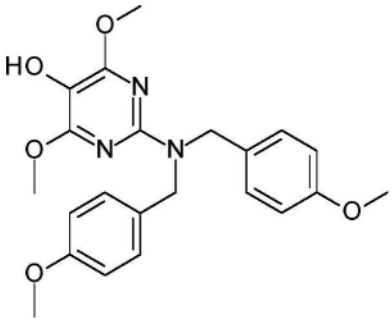
[0640] 在室温下向(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺(7g,44.22mmol,CAS:36315-01-2)在乙腈(100mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺(10.33g,57.48mmol)在乙腈(100mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,用庚烷稀释并且在真空中浓缩。滤出沉淀物并用庚烷洗涤,以提供为白色固体的标题化合物(9.26g,87%产率)。MS(ESI)m/z=234.1[M+H]$^+$

[0641] 步骤2:5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0642] 

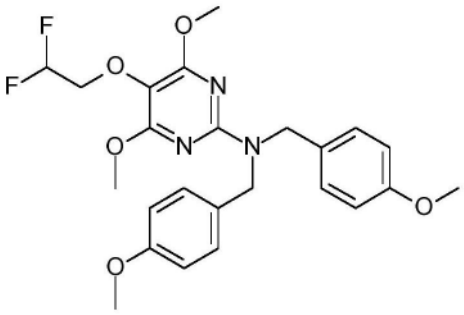
[0643] 将5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(517mg,2.21mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(9mL)中的溶液冷却至0℃。分批添加氢化钠(265.05mg,6.63mmol)(3x 88mg)。在0℃下继续搅拌30min。逐滴添加4-甲氧基苄基氯(706.mg,608.62uL,4.42mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌1小时,小心地用饱和氯化铵溶液淬灭,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20%纯化,以提供为白色固体的标题化合物(1.11g,100%产率)。MS(ESI)m/z=476.2[M+H]$^+$

[0644] 步骤3:2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇

[0645] 

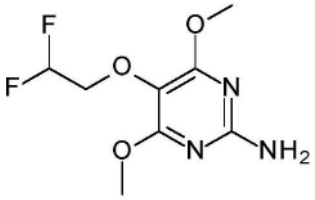
[0646] 在-78℃下向5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(500mg,1mmol)在四氢呋喃(3.5mL)中的无色溶液中逐滴添加1.6M正丁基锂的己烷溶液(699.71mg,813.61uL,1.3mmol)。将所得黄色溶液在-78℃下搅拌30min。逐滴添加硼酸三甲酯(156.08mg,167.47uL,1.5mmol)并在-78℃下继续搅拌1.5小时。将反应混合物温热至0℃并且逐滴添加乙酸(120.27mg,114.62uL,2mmol),随后逐滴添加过氧化氢35%(145.98mg,131.51uL,1.5mmol)。在0℃下继续搅拌1.5小时。将所得粉色悬浮液倒入0.1N硫代硫酸钠溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%纯化,以提供为浅黄色粘性油状物的标题化合物(194mg,47%产率)。MS(ESI)m/z=412.3$[M+H]^+$

[0647] 步骤4:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0648] 

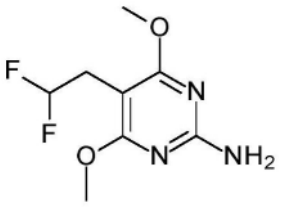
[0649] 向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(100mg,0.214mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.75mL)中的溶液中添加碳酸钾(88.68g,0.642mmol)和1,1-二氟-2-碘乙烷(123.16mg,56.5uL,0.642mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1.5小时,冷却至室温,倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-20%纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(92mg,85%产率)。MS(ESI)m/z=476.2$[M+H]^+$

[0650] 步骤5:5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

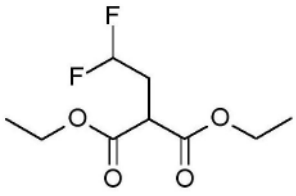
[0651] 

[0652] 在0℃下向5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(92mg,0.193mmol)在二氯甲烷(0.340mL)中的经搅拌的溶液添加三氟乙酸(1.34g,897.97uL,11.61mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时并在50℃下搅拌4小时。将所得红色溶液在真空中浓缩,倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%纯化,以提供为浅黄色固体的标题化合物(41mg,87%产率)。MS(ESI)m/z=236.2$[M+H]^+$

[0653] 中间体B2:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

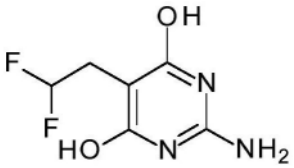
[0654] 

[0655] 步骤1:2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯

[0656] 

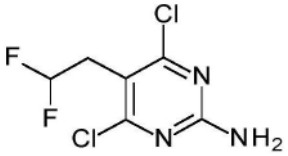
[0657] 将丙二酸二乙酯(75.8ml,500mmol)与四氢呋喃(450ml)合并。在室温下添加乙醇钠(由乙醇(150mL)和钠(11.48g,500mmol)制备)并将反应混合物在室温下搅拌15min。缓慢添加2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(76ml,500mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌18小时,然后冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供标题化合物(100.5g,90%产率)。MS(ESI)m/z=225.0$[M+H]^+$

[0658] 步骤2:2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇

[0659] 

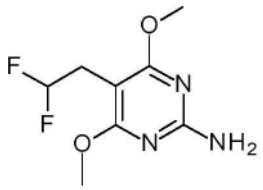
[0660] 向2-(2,2-二氟乙基)丙二酸二乙酯(46.8g,209mmol)在乙醇(5mL)中的经搅拌的溶液中添加盐酸胍(19.9g,208mmol),随后添加乙醇钠(由乙醇和钠(14.38g,625mmol)制备)。将所得橙色悬浮液加热至80℃并搅拌4小时。将反应混合物浓缩一半,添加50ml水,随后添加乙酸(42.57g,709mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌10min,然后冷却至室温。滤出固体产物,依次用水、乙醇和甲基叔丁基醚洗涤,以提供标题化合物(22.3g,50%产率)。MS(ESI)m/z=192.0[M+H]+

[0661] 步骤 3:4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺

[0662] 

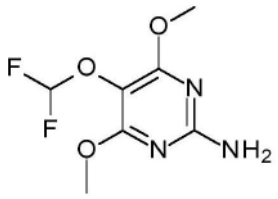
[0663] 将2-氨基-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-4,6-二醇(13.2g,69.1mmol)悬浮在三氯氧化磷(80.5ml,863mmol)中。将反应混合物加热至100℃且搅拌18小时并且在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并小心倒入冰/饱和碳酸氢钠溶液中。将所得双相混合物在室温下搅拌5min并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶纯化,以提供标题化合物(7.35g,47%产率)。MS(ESI)m/z=227.8$[M+H]^+$

[0664] 步骤4:5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

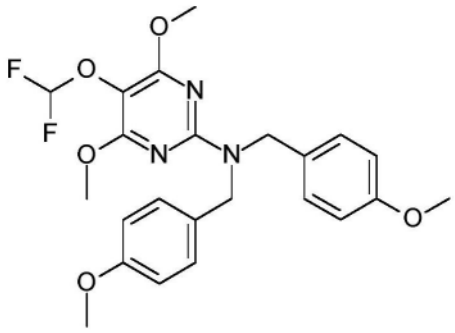
[0665] 

[0666] 在密封管中,将4,6-二氯-5-(2,2-二氟乙基)嘧啶-2-胺(7.6g,33.33mmol)和甲醇钠(由钠(7.66g,333.29mmol)在甲醇(50ml)中制备)的混合物加热至75℃并搅拌18小时。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅黄色固体的标题化合物(6.6g,86%产率)。MS(ESI)m/z=220.0[M+H]$^+$

[0667] 中间体B3:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

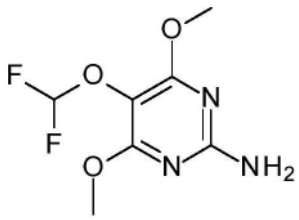
[0668] 

[0669] 步骤1:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0670] 

[0671] 在0℃下向2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(130mg,0.316mmol,中间体B1,步骤3)在乙腈(5mL)中的溶液中添加5M氢氧化钾溶液(1.26mL,6.32mmol),随后在0℃下逐滴添加在乙腈(1mL)中的溴二氟甲基二乙基膦酸酯(168.72mg,112.26uL,0.632mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min。将所得浅黄色双相混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%纯化,以提供为白色固体的标题化合物(57mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=462.3[M+H]+

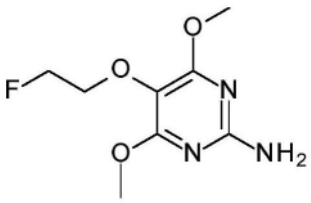
[0672] 步骤2:5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

[0673] 

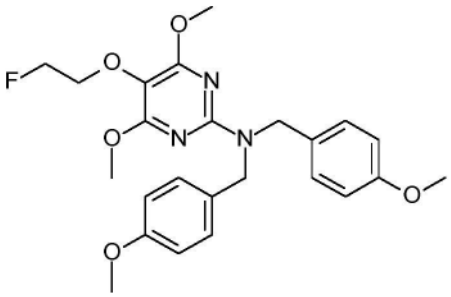
[0674] 向5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(56mg,0.121mmol)在二氯甲烷(100uL)中的经搅拌的溶液中添加三氟乙酸(838.62mg,563.21uL,7.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌40小时,在50℃下搅拌6小时并且在真空中浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤

并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-100%纯化,以提供为白色固体的标题化合物(24mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=222.1[M+H]$^+$

[0675] 中间体B4:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

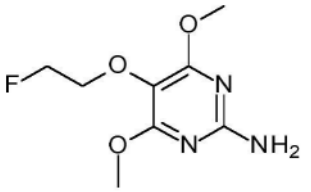
[0676] 

[0677] 步骤1:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺

[0678] 

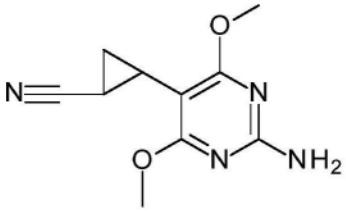
[0679] 将2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(2g,4.52mmol,中间体B1,步骤3)、碳酸钾(1.89g,13.56mmol)和1-溴-2-氟乙烷(1.76g,1.03mL,13.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(45mL)中的悬浮液加热至80℃并搅拌2.5小时。将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%纯化,以提供为白色固体的标题化合物(1.79g,85%产率)。MS(ESI)m/z=458.3[M+H]$^+$

[0680] 步骤2:5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

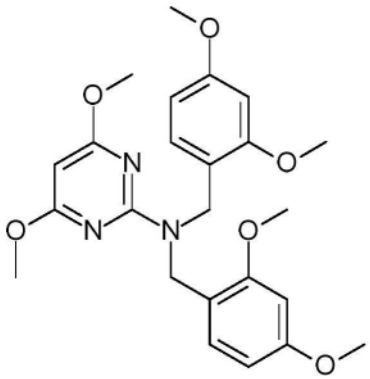
[0681] 

[0682] 向5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(1.79g,3.83mmol)在二氯甲烷(4mL)中的经搅拌的溶液中添加三氟乙酸(26.23g,17.62mL,230.06mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3小时,在室温下搅拌15小时并且在真空中浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO3中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法,经硅胶,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-60%纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(885mg,100%产率)。MS(ESI)m/z=218.1[M+H]$^+$

[0683] 中间体B5:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)环丙烷甲腈

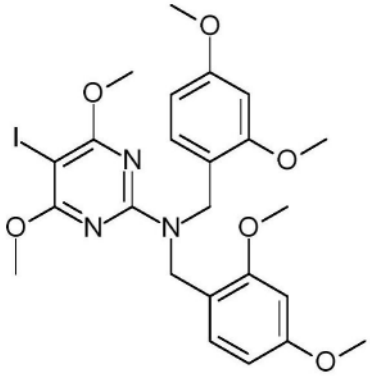
[0684] 

[0685] 步骤1:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-甲氧基-嘧啶-2-胺

[0686] 

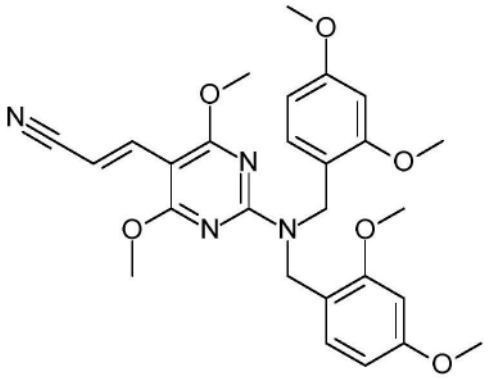
[0687] 向2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶(5.0g,28.6mmol)和1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]甲胺(10.9g,34.37mmol)在N-甲基吡咯烷酮(100ml)中的溶液中添加碳酸铯(18.7g,57.3mmol)并将反应混合物在120℃搅拌16h。将混合物用水(500ml)稀释并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到为白色固体的N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,89%产率)。MS(ESI)m/z=456.3[M+H]$^+$

[0688] 步骤2:N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-甲氧基-嘧啶-2-胺

[0689] 

[0690] 在20℃下向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,26.3mmol)在乙腈(150ml)中的溶液中分批添加N-碘代琥珀酰亚胺(7.11g,31.6mmol)并将混合物在20℃搅拌2h。将反应混合物通过倒入饱和碳酸氢钠溶液(300ml)中来淬灭,并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过管柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化,以得到为黄色固体的N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(12.0g,78%产率)。MS(ESI)m/z=582.2[M+H]$^+$

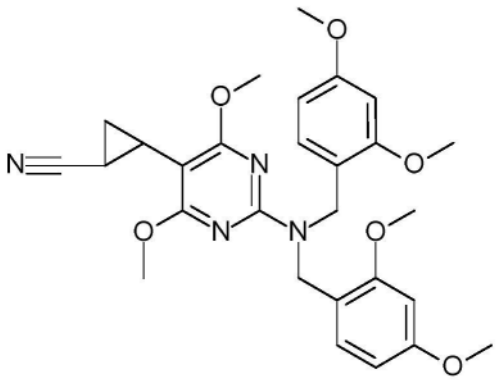
[0691] 步骤3:(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈

[0692] 

[0693] 在氮气气氛下,向N,N-双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-碘-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺(9.0g,15.5mmol)和丙烯腈(6.0ml,90.5mmol)在1,4-二噁烷(90ml)中的混合物中添加碳酸铯(10.8g,33.1mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(681mg,1.55mmol)并将反应混合物在密封管中在100℃下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩。

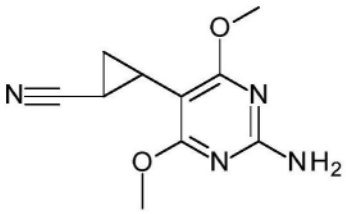
[0694] 将残余物通过管柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化,以得到为棕色固体的(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈(7.5g,96%产率)。MS(ESI)m/z=507.3[M+H]$^+$

[0695] 步骤4:2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈

[0696] 

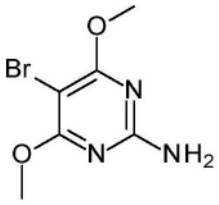
[0697] 在30℃下向三甲基碘化亚砜(6.52g,29.6mmol)在二甲基亚砜(50ml)中的混合物中分批添加氢化钠(60%在矿物油中,1.18g,29.6mmol),并将混合物在30℃搅拌0.5h。在30℃将上述混合物添加至(E)-3-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙-2-烯腈(5.0g,9.87mmol)在二甲基亚砜(50ml)中的混合物中,并将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物用水(300ml)稀释,并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过管柱色谱法(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化,以得到为黄色油状物的2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈(3.0g,54%产率)。MS(ESI)m/z=521.3[M+H]$^+$

[0698] 步骤5:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)环丙烷甲腈

[0699] 

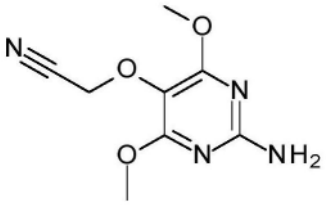
[0700] 在10℃下向2-[2-[双[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]环丙烷甲腈(3.0g,5.76mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸(15ml,197mmol)并将混合物在10℃下搅拌4h。在0-10℃将反应混合物用水(100ml)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7。将混合物用乙酸乙酯(50ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯(4ml)中研磨并且过滤。将滤饼在减压下干燥,以得到为白色固体的标题化合物(907mg,70%)。MS(ESI)m/z=221.1[M+H]$^+$

[0701] 中间体B6:5-溴-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-胺

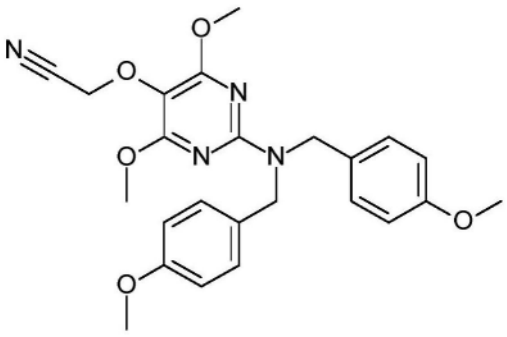
[0702] 

[0703] 在室温下向(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)胺(7g,44.2mmol,CAS:36315-01-2)在乙腈(100ml)中的经搅拌的溶液中逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺(10.3g,57.5mmol)在乙腈(100ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,用庚烷稀释并且在真空中浓缩。滤出沉淀物并用庚烷洗涤,以提供为白色固体的标题化合物(9.26g,87%产率)。MS(ESI)m/z=234.1[M+H]$^+$.

[0704] 中间体B7:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈

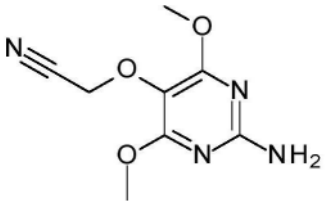
[0705] 

[0706] 步骤1:2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈

[0707] 

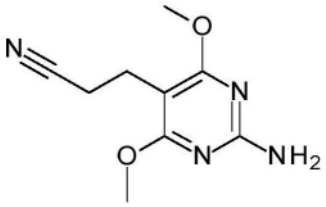
[0708] 将2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-醇(1g,2.43mmol,参见中间体B1,步骤3)、碘乙腈(1.22g,529ul,7.29mmol)和碳酸钾(1.01g,7.29mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(16ml)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-20%)纯化,以提供为白色固体的标题化合物(855mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=451.3[M+H]$^+$.

[0709] 步骤2:2-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)氧基乙腈

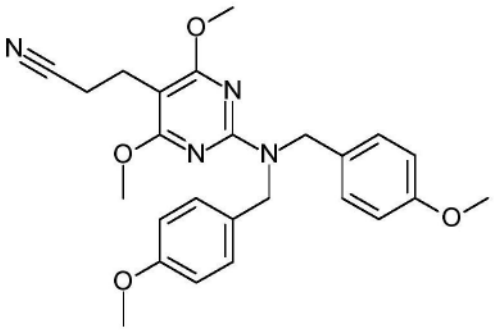
[0710] 

[0711] 将2-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]氧基乙腈(855mg,1.9mmol)和三氟乙酸(6.49g,4.39ml,56.94mmol)在二氯甲烷(6ml)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,倒入饱和NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-39%)纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(406mg,92%产率)。MS(ESI)m/z=211.1[M+H]$^+$.

[0712] 中间体B8:3-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

[0713] 

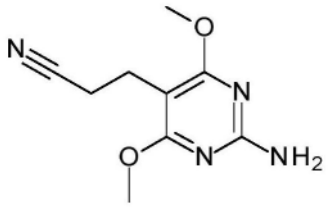
[0714] 步骤1:3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈

[0715] 

[0716] 在氮气下向5-溴-4,6-二甲氧基-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2-胺(5.0g,10.54mmol,中间体B1,步骤2)在甲氧基环戊烷(75.0ml)中的溶液中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丙腈(2.29g,12.6mmol)、碳酸铯(10.3g,31.62mmol)和cataCXium®A Pd G3(768mg,1.05mmol,CAS:1651823-59-4)。将混合物用氮气吹扫三次,在氮气下在90℃下搅拌12h,倒入NaHCO3溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/石油醚0-30%)纯化,以提供为黄色固体的标题化合物(2.9g,61%产率)。MS(ESI)m/z=

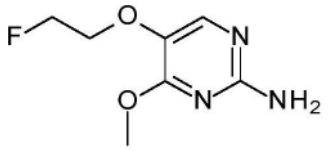
449.0[M+H]$^+$.

[0717] 步骤2:3-(2-氨基-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)丙腈

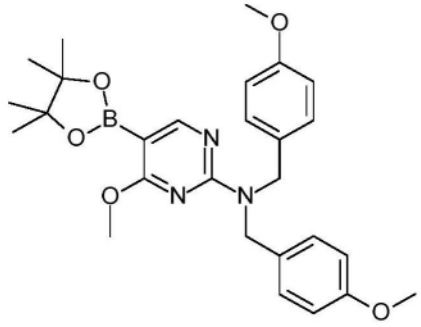
[0718] 

[0719] 将3-[2-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基]丙腈(2300mg,5.13mmol)在三氟乙酸(23ml)中的混合物在25℃下搅拌48小时,用冰/饱和NaHCO3溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/石油醚0-100%)纯化,以提供为黄色固体的标题化合物(1000mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=209.0[M+H]$^+$.

[0720] 中间体B9:5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-胺

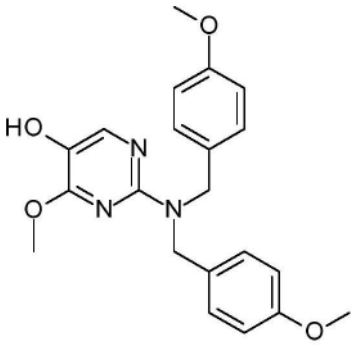
[0721] 

[0722] 步骤1:[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0723] 

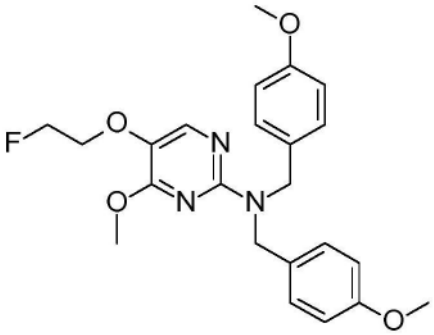
[0724] 将(5-溴-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-双(对茴香基)胺(500mg,1.13mmol,参见中间体B3,步骤1)、双(频哪醇)二硼(354mg,1.35mmol)和乙酸钾(335mg,3.38mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中的悬浮液用氩气吹扫5min。添加二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(92mg,0.113mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌16h。将所得的深色悬浮液倒入乙酸乙酯中并用盐水洗涤一次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法,在硅胶上,使用梯度乙酸乙酯/庚烷0-30%纯化,以提供为无色粘性油状物的标题化合物(157mg,29%产率)。MS(ESI):m/z=492.4[M+H]$^+$

[0725] 步骤2:2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇

[0726] 

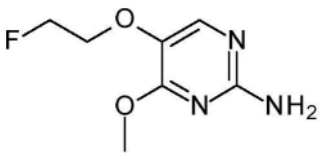
[0727] 将[4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(130mg,0.265mmol)在四氢呋喃(2.5ml)中的溶液冷却至0℃。添加过氧化氢35%(500ul,5.71mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min,温热至室温并且进一步搅拌3h。将反应混合物倒入冷的0.1N亚硫酸钠溶液中并且用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅黄色粘性油状物的标题化合物(103mg,100%产率)。MS(ESI):m/z=382.3[M+H]$^+$

[0728] 步骤3:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺

[0729] 

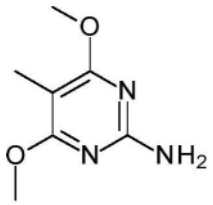
[0730] 将2-[双(对茴香基)氨基]-4-甲氧基-嘧啶-5-醇(100mg,0.236mmol)、碳酸钾(98.8mg,0.708mmol)和1-溴-2-氟乙烷(61mg,36ul,0.472mmol)在乙腈(2.5ml)中的悬浮液在室温下搅拌15min并且在80℃下搅拌6h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-30%)纯化,以提供为无色粘性油状物的标题化合物(22mg,22%产率)。MS(ESI):m/z=428.3[M+H]$^+$

[0731] 步骤4:[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]胺

[0732] 

[0733] 将[5-(2-氟乙氧基)-4-甲氧基-嘧啶-2-基]-双(对茴香基)胺(87mg,0.204mmol)在二氯甲烷(500ul)中的溶液冷却至0℃。添加三氟乙酸(1.41g,945ul,12.2mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16h并且在55℃下再搅拌两小时。将所得紫色溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/庚烷0-100%)纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(27mg,71%产率)。MS(ESI):m/z=188.1[M+H]$^+$

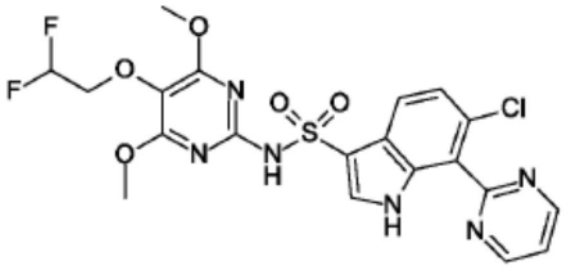
[0734] 中间体B10:4,6-二甲氧基-5-甲基-嘧啶-2-胺

[0735] 

[0736] 中间体B10是已知的(CAS 341009-90-3)。

[0737] 实例

[0738] 实例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-吲哚-3-磺酰胺

[0739] 

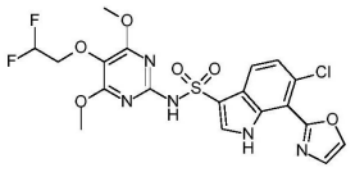
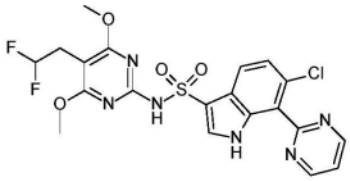
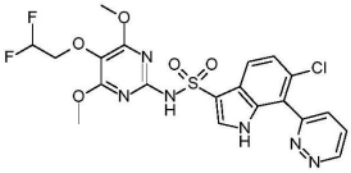
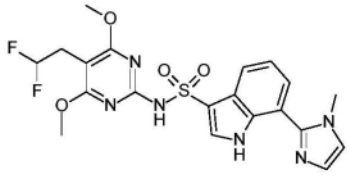
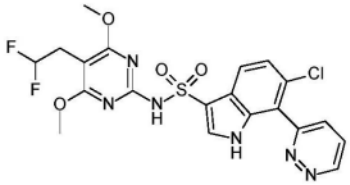
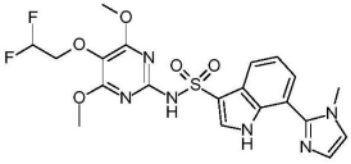
[0740] 将6-氯-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A1,50mg,117umol)、[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B1,25mg,106umol)和磷酸钾(33mg,148umol)在乙腈(1.5ml)中的悬浮液在室温下搅拌30min。添加正乙基二异丙胺(21mg,28ul,159umol),并在室温下继续搅拌10min。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至70%乙酸乙酯)纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(14mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:527.0$[M+H]^+$

[0741] 类似于实例1,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例2-7。

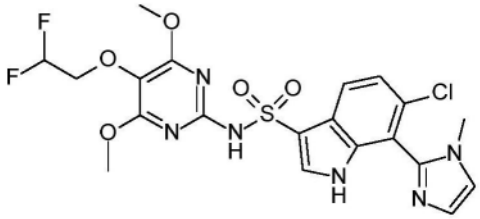
[0742]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体B | MS (ESI): m/z |
|---|---|---|---|---|---|

[0743]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 |  | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A2 | B1 | 516.1 $[M+H]^+$ |
| 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-吲哚-3-磺酰胺 | A1 | B2 | 511.0 $[M+H]^+$ |
| 4 |  | 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | A4 | B1 | 495.2 $[M+H]^+$ |

[0744] 实例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-磺酰胺

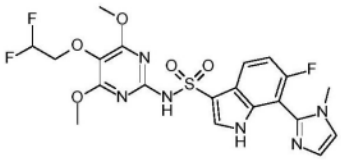
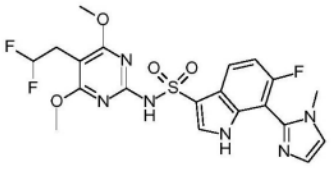
[0745] 

[0746] 将[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B1,30mg,128umol)在吡啶(1.2ml)中的溶液加热至80℃。在15min内分5份添加6-氯-7-(1-甲基咪唑-

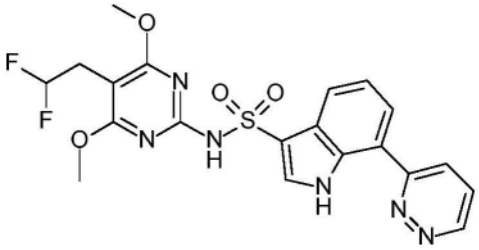
2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A6,43mg,128umol)。将反应混合物在80℃搅拌5min。将反应混合物在真空中浓缩,并将残余物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至100%乙酸乙酯)纯化,以提供为白色固体的标题化合物(17mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:529.2[M+H]$^+$

[0747] 类似于实例8,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例9-10。

[0748]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A14 | B2 | 497.3 [M+H]$^+$ |

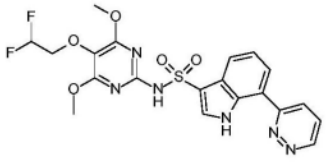
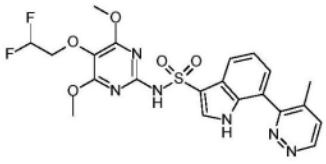
[0749] 实例11:N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0750] 

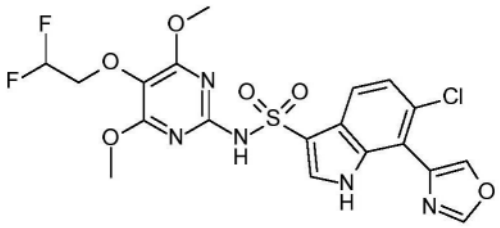
[0751] 在室温下向[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B2,40mg,182umol)和N-乙基二异丙胺(48mg,64ul,365umol)在二氯甲烷(1.2ml)中的经搅拌的溶液中分批添加7-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A7,62mg,201umol)。将反应混合物在室温搅拌3天。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至100%乙酸乙酯)纯化,以提供为白色固体的标题化合物(11mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:477.2[M+H]$^+$

[0752] 类似于实例11,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例12-13。

[0753]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体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-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A8 | B1 | 507.2 $[M+H]^+$ |

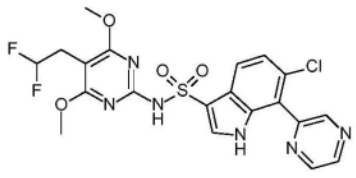
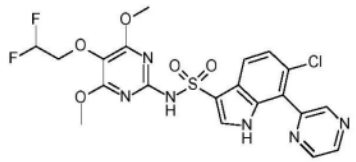
[0754] 实例14:6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0755] 

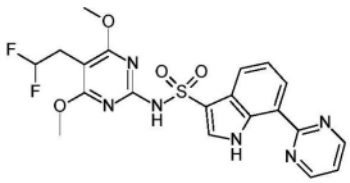
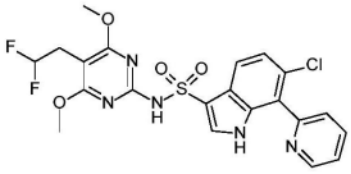
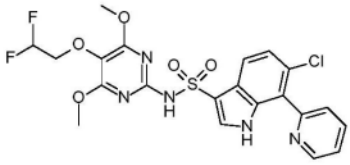
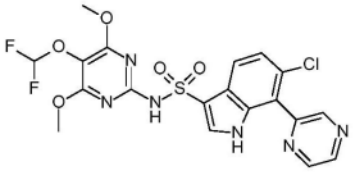
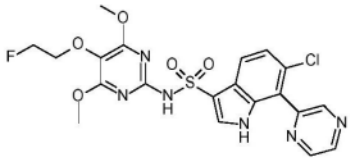
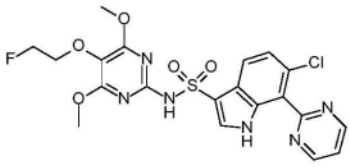
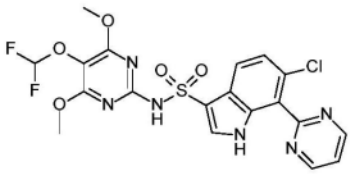
[0756] 在室温下向[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B1,36mg,153umol)和N-乙基二异丙胺(40mg,53ul,306umol)在二氯甲烷(1ml)中的经搅拌的溶液中逐滴添加6-氯-7-噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A9,56mg,168umol)在乙酸乙酯(1ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌15min。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶(12g,庚烷中0%至60%乙酸乙酯)纯化,以提供为灰白色固体的标题化合物(38mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:516.2$[M+H]^+$

[0757] 类似于实例14,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例15-33。

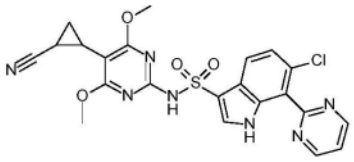
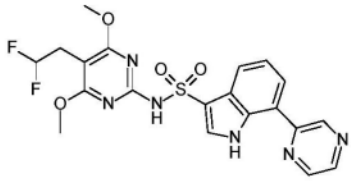
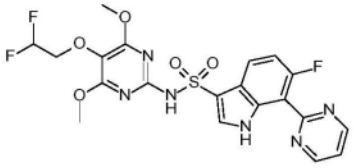
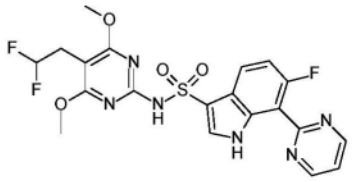
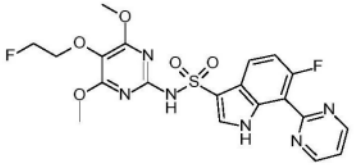
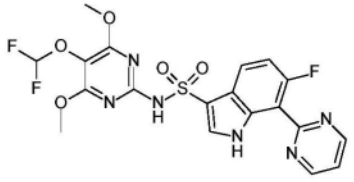
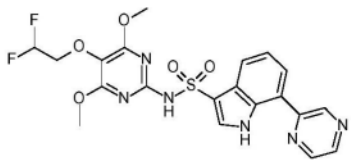
[0758]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体 A | 中间体 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A10 | B1 | 527.1 $[M+H]^+$ |

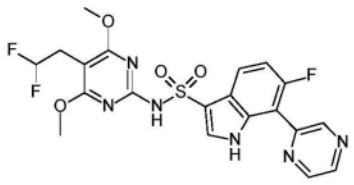
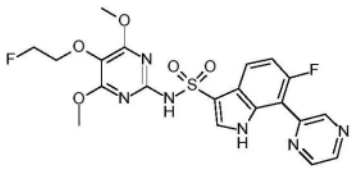
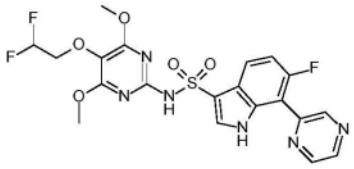
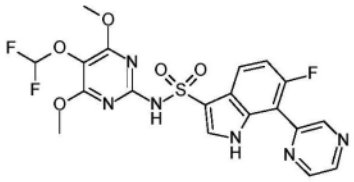
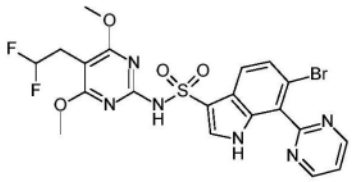
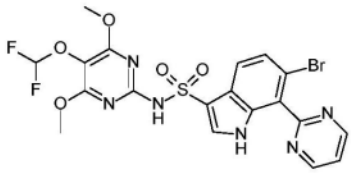
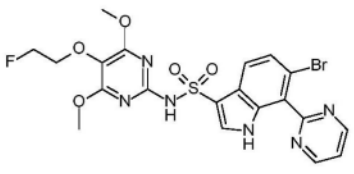
[0759]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-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-吲哚-3-磺酰胺 | A1 | B3 | 513.2 $[M+H]^+$ |

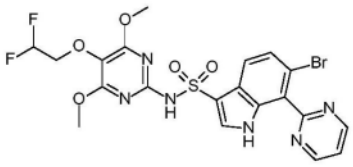
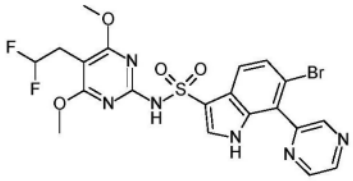
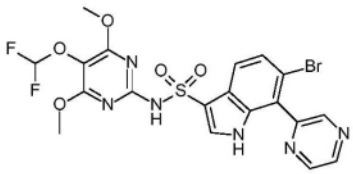
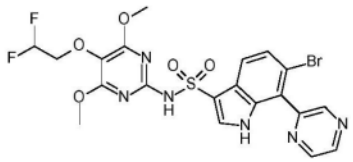
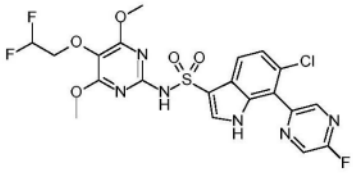
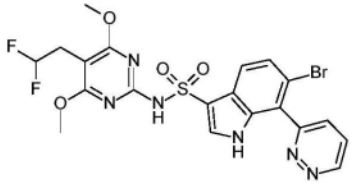
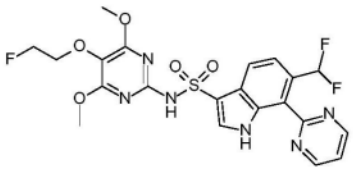
[0760]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 24 |  | 6-氯-N-[5-(2-氰基环丙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-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-吲哚-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-吲哚-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-吲哚-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-吲哚-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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A12 | B1 | 493.3 $[M+H]^+$ |

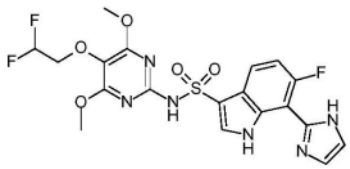
[0761]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 31 |  | N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-6-氟-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | A16 | B4 | 555.1 $[M+H]^+$ |

[0762]

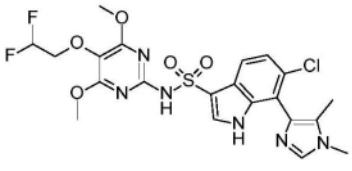
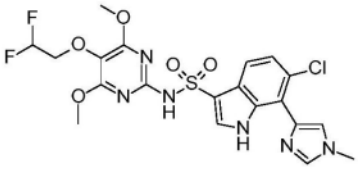
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 38 |  | 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(2-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A16 | B1 | 573.0 $[M+H]^+$ |
| 39 |  | 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A17 | B2 | 557.1 $[M+H]^+$ |
| 40 |  | 6-溴-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-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-吡嗪-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-氟吡嗪-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-哒嗪-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-嘧啶基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A20 | B4 | 525.1 $[M+H]^+$ |

[0763]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 $[M+H]^+$ |

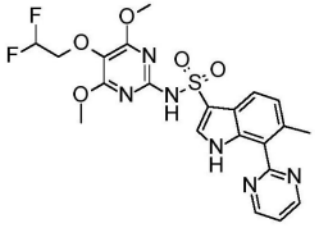
[0764] 类似于实例8,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例46-47。

[0765]

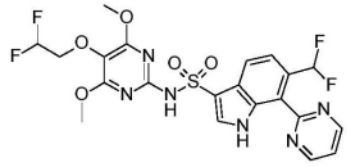
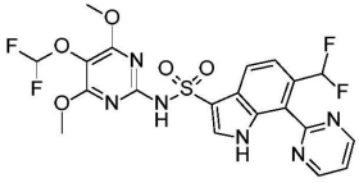
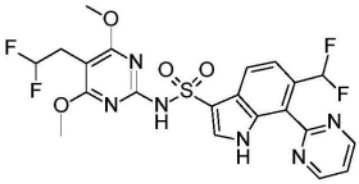
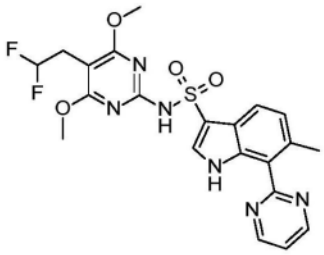
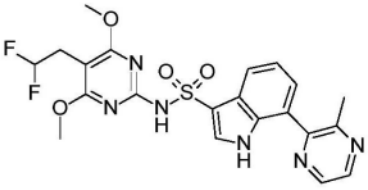
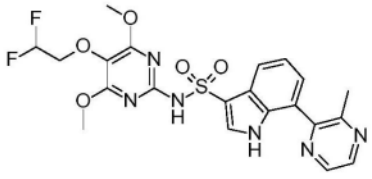
| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体B | MS (ESI): m/z |
|---|---|---|---|---|---|
| 46 |  | 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1,5-二甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A30 | B1 | 543.2 $[M+H]^+$ |
| 47 |  | 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A37 | B1 | 529.2 $[M+H]^+$ |

[0766] 类似于实例14,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例48-71。

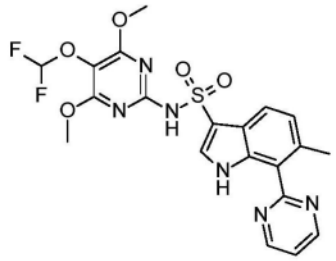
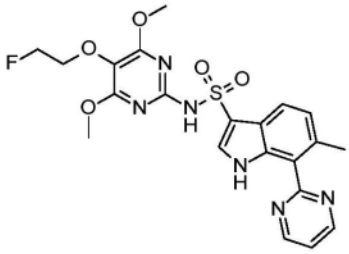
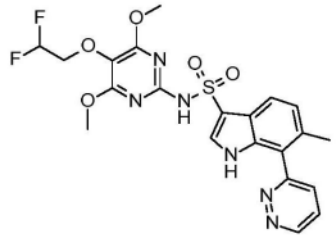
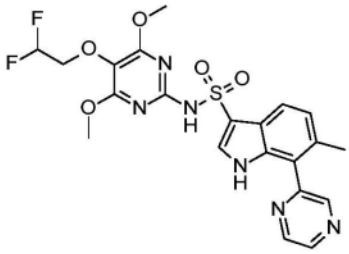
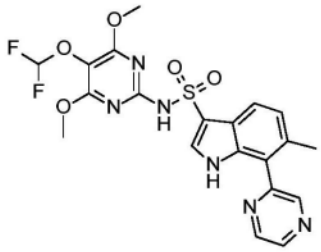
[0767]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体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-磺酰胺 | A22 | B1 | 507.3 $[M+H]^+$ |

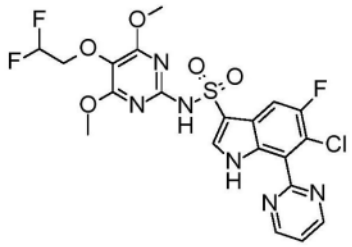
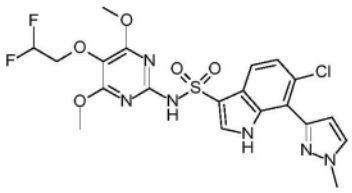
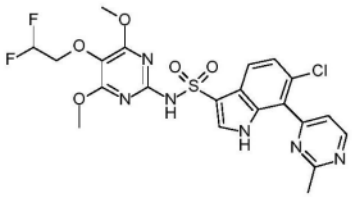
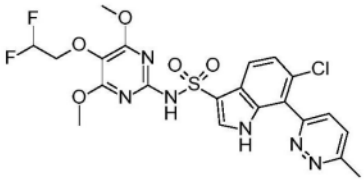
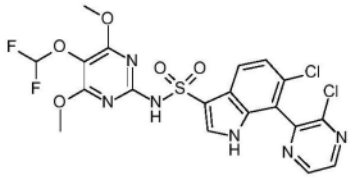
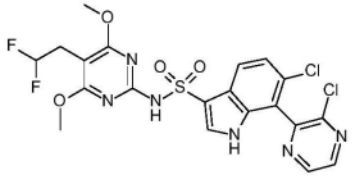
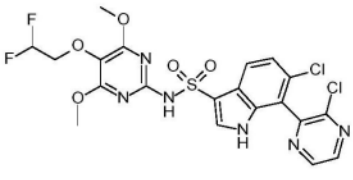
[0768]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A27 | B1 | 507.3 [M+H]$^+$ |

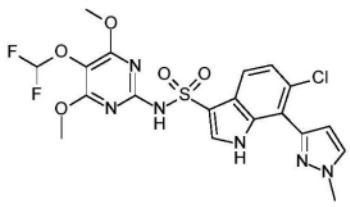
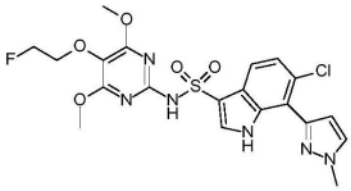
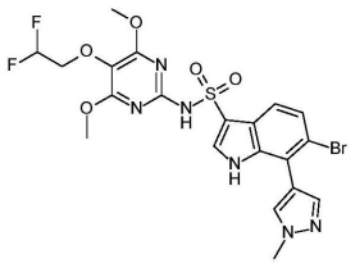
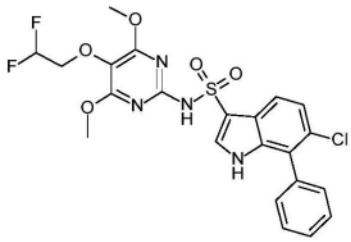
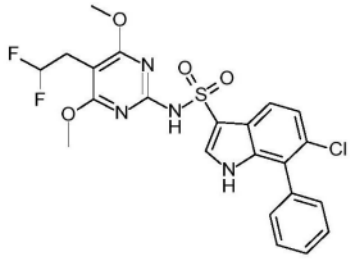
[0769]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-哒嗪-3-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吡嗪-2-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A31 | B3 | 493.3 $[M+H]^+$ |

[0770]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-甲基吡唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-甲基哒嗪-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A44 | B1 | 539.2 $[M-H]^-$ |
| 64 |  | 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A45 | B3 | 547.2 $[M+H]^+$ |
| 65 |  | 6-氯-7-(3-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A45 | B2 | 545.2 $[M+H]^+$ |
| 66 |  | 6-氯-7-(3-氯吡嗪-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-磺酰胺 | A45 | B1 | 561.2 $[M+H]^+$ |

[0771]

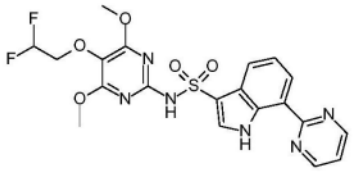
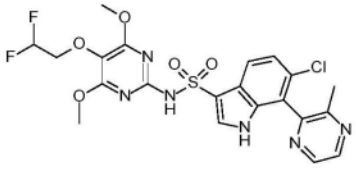
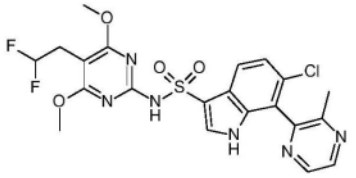
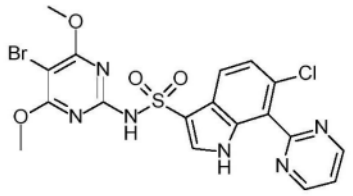
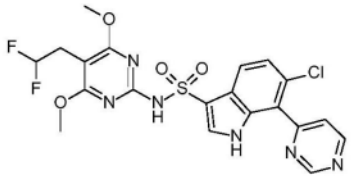
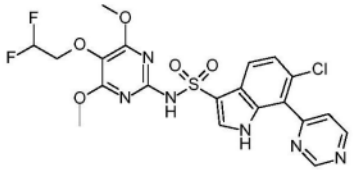
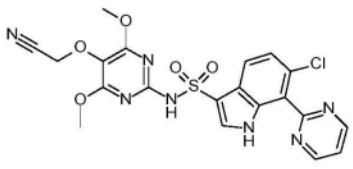
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 67 |  | 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A36 | B3 | 515.1 [M+H]$^+$ |
| 68 |  | 6-氯-N-[5-(2-氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A36 | B4 | 511.2 [M+H]$^+$ |
| 69 |  | 6-溴-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A23 | B2 | 509.1 [M+H]$^+$ |

[0772] 类似于实例11,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例72-117。

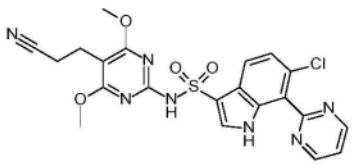
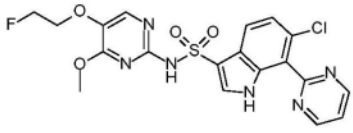
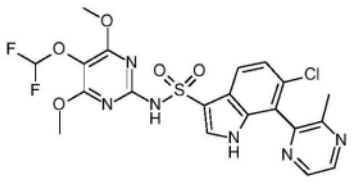
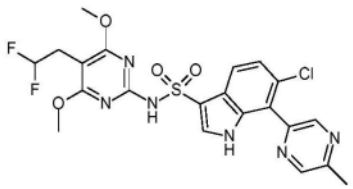
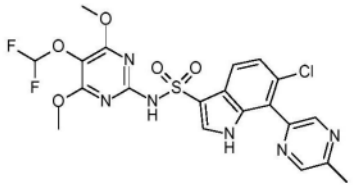
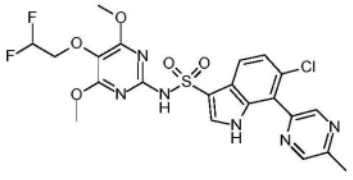
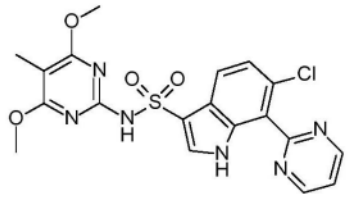
[0773]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体B | MS (ESI): m/z |
|---|---|---|---|---|---|

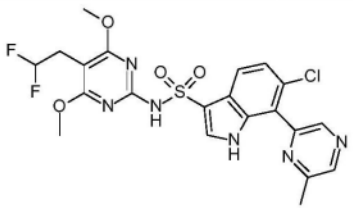
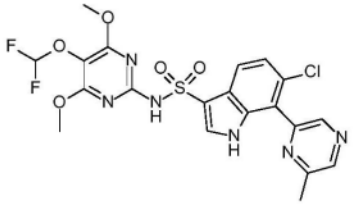
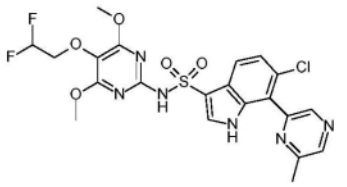
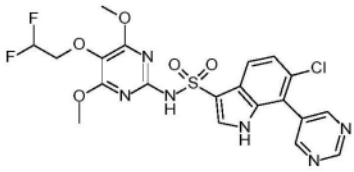
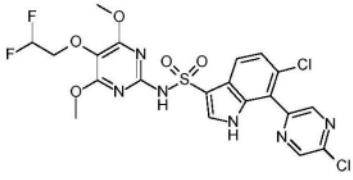
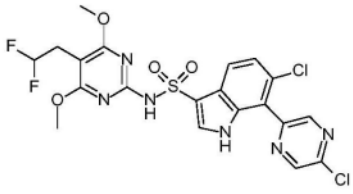
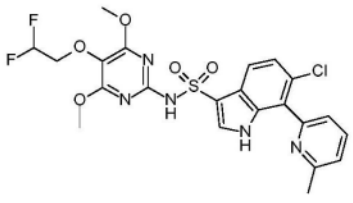
[0774]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | A1 | B7 | 502.2 [M+H]$^+$ |

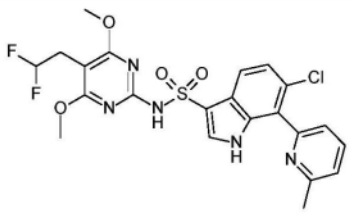
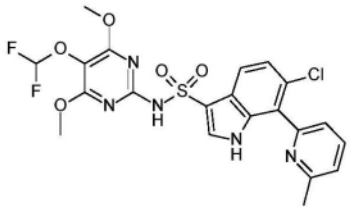
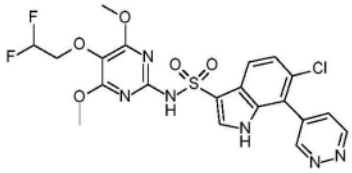
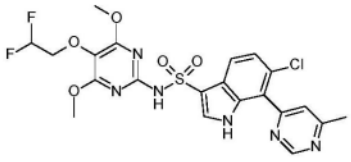
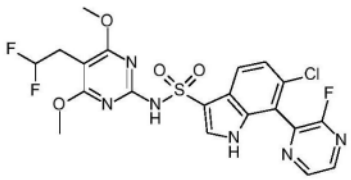
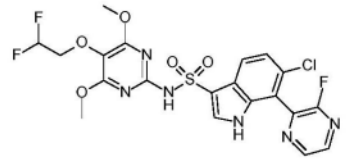
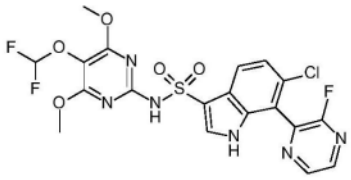
[0775]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-甲基吡嗪-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-甲基吡嗪-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-甲基吡嗪-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-甲基吡嗪-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]$^+$ |

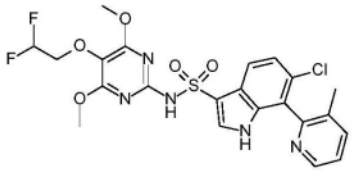
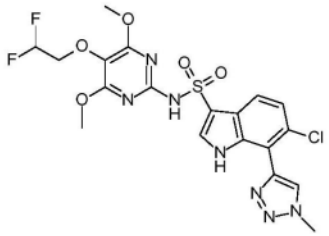
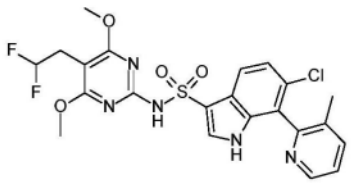
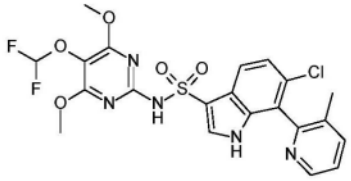
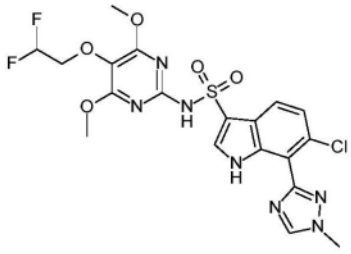
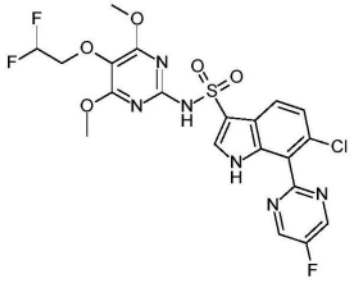
[0776]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 86 |  | 6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(6-甲基吡嗪-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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-甲基吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | A35 | B1 | 527.2 [M+H]$^+$ |
| 90 |  | 6-氯-7-(5-氯吡嗪-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-磺酰胺 | A38 | B1 | 561.2 [M+H]$^+$ |
| 91 |  | 6-氯-7-(5-氯吡嗪-2-基)-N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | A39 | B1 | 538.2 [M-H]$^-$ |

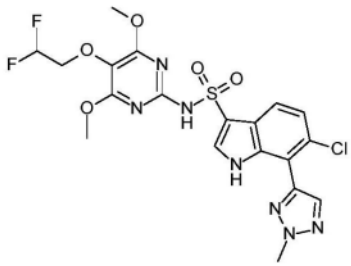
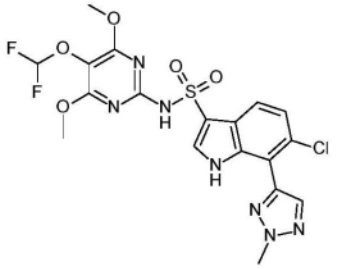
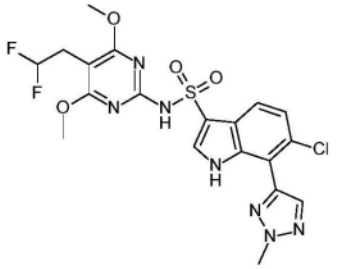
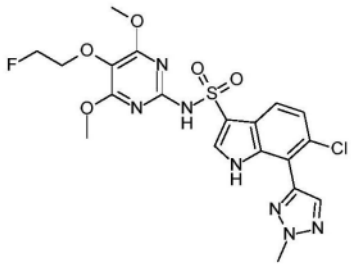
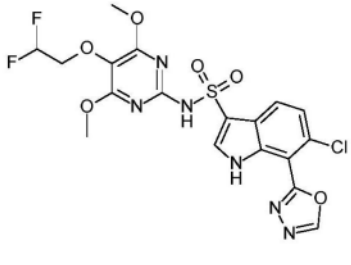
[0777]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-磺酰胺 | 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-磺酰胺 | 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-哒嗪-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-氟吡嗪-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-氟吡嗪-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-氟吡嗪-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A43 | B3 | 529.2 [M-H]$^-$ |

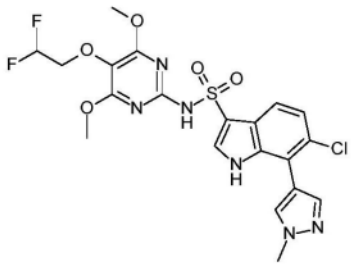
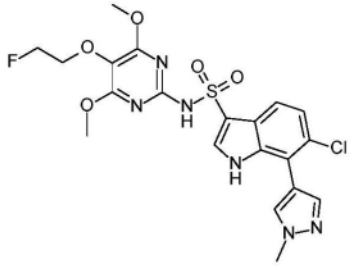
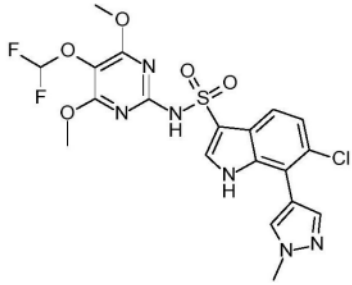
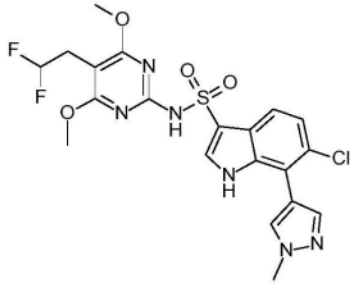
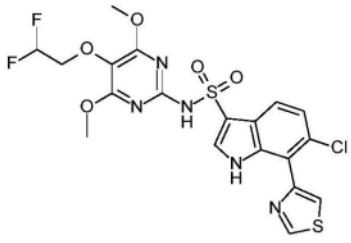
[0778]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A50 | B1 | 545.1 [M+H]$^+$ |

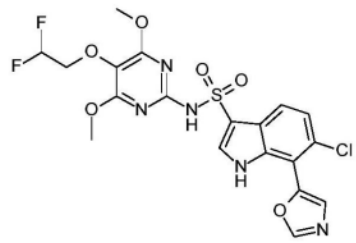
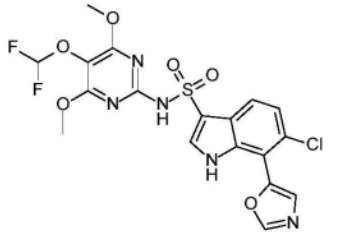
[0779]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A52 | B1 | 517.1 [M+H]$^+$ |

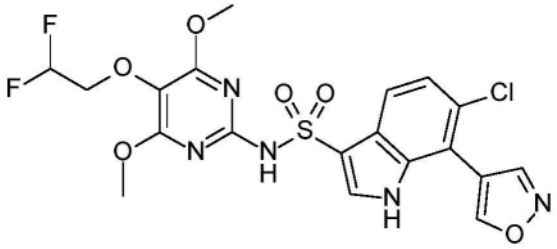
[0780]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-噻唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | A54 | B1 | 532.1 [M+H]$^+$ |

[0781]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A25 | B3 | 502.1 [M+H]$^+$ |

[0782] 实例118:6-氯-N-[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-异噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0783] 

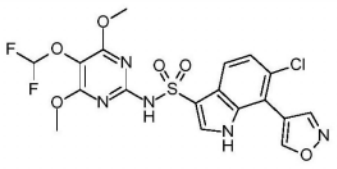
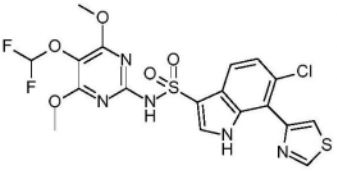
[0784] 向[5-(2,2-二氟乙氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B1,5mg,21umol)在乙腈(100ul)中的溶液中添加吡啶(100ul)和6-氯-7-异噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰氯(中间体A28,10mg,25.5umol),并将所得混合物在室温下搅拌7h。添加水并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且然后浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,甲醇在二氯甲烷中0%至15%)纯化,以得到为灰白色固体的标题化合物(49mg,55%产率),MS(ESI)m/z:516.0[M+H]$^+$。

[0785] 类似于实例118,通过偶联指定的磺酰氯中间体A和胺中间体B制备以下实例119-120。

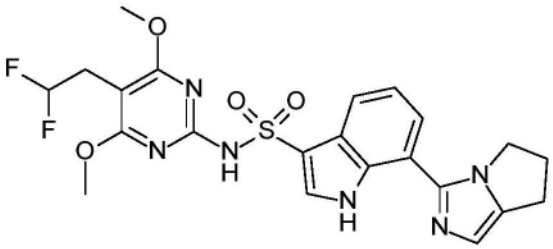
[0786]

| 实例 | 结构 | 名称 | 中间体A | 中间体B | MS (ESI): m/z |
|---|---|---|---|---|---|

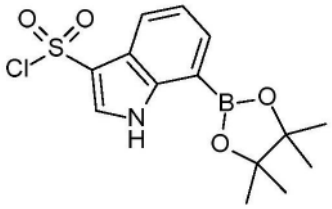
[0787]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 119 |  | 6-氯-N-[5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-异噁唑-4-基-1H-吲哚-3-磺酰胺 | 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-吲哚-3-磺酰胺 | A54 | B3 | 518.0 [M+H]$^+$ |

[0788] 实例121: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-吲哚-3-磺酰胺

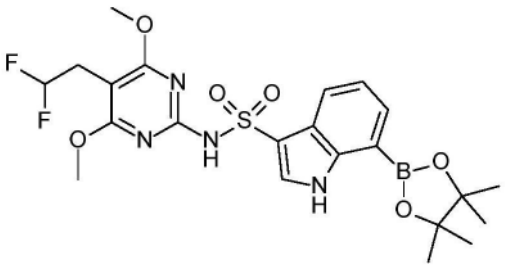
[0789] 

[0790] 步骤1:7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

[0791] 

[0792] 将7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(CAS 642494-37-9,200mg,0.80mmol)在乙腈(3ml)中的溶液冷却至0℃。逐滴添加氯磺酸(242mg,140ul,2.07mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h,然后倒入冰/乙酸乙酯中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅红色胶状物的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯(204mg,56%产率)。MS(ESI)m/z:340.2[M-H]$^-$。

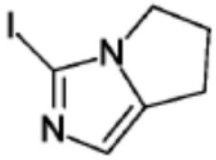
[0793] 步骤2:N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺

[0794] 

[0795] 在室温下向[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]胺(中间体B2,88mg,0.40mmol)和N-乙基二异丙胺(159mg,210ul,1.2mmol)在二氯甲烷(3ml)中的经搅拌的溶液中逐滴添加7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰氯

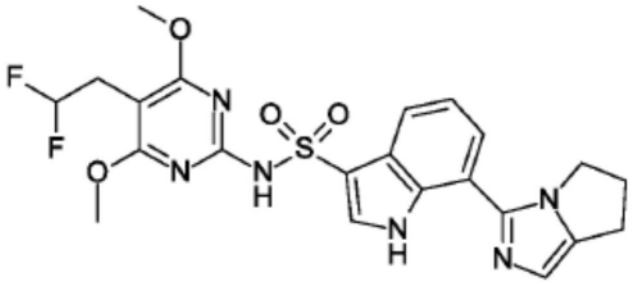
(201mg,0.44mmol)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经Na2SO4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至45%乙酸乙酯)纯化,以提供为白色固体的N-[5-(2,2-二氟乙基)-4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基]-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺(53mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:525.3[M+H]$^+$。

[0796] 步骤3:3-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑

[0797] 

[0798] 在-78℃下向6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑(CAS 52237-16-8,500mg,4.62mmol)在干燥的四氢呋喃(8ml)中的经搅拌的溶液中添加正丁基锂溶液(2.5M在己烷中,2.2ml,5.55mmol)并将混合物在此温度下搅拌40min。然后缓慢添加分子碘(1.52g,6.01mmol)在干燥的四氢呋喃(4ml)中的溶液并将混合物在-78℃下搅拌40min。将混合物用氯化铵溶液(15ml)淬灭并用乙酸乙酯(25ml)萃取。将有机层用硫代硫酸钠水溶液(15ml)和盐水洗涤,经Na2SO4干燥并蒸发。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至30%乙酸乙酯)纯化,以得到为白色固体的3-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑(600mg,55%产率),MS(ESI)m/z:235.0[M+H]$^+$。

[0799] 步骤4: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-吲哚-3-磺酰胺

[0800] 

[0801] 将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-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-磺酰胺(51mg,97umol)、3-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑(25mg,107umol)、碳酸铯(64mg,194umol)和四(三苯基膦)钯(0)(11mg,10umol,0.10eq)在1,4-二噁烷(500ul)和水(250ul)中的混合物加热至110℃并搅拌15h。将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的0%至100%乙酸乙酯),随后进行另一次快速色谱法(柱C18 RediSep Rf Gold,10%至60%乙腈的水溶液)纯化,以提供为白色固体的标题化合物(4.5mg,9%产率),MS(ESI)m/z:503.2[M-H]$^-$。

[0802] 实例A

[0803] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的片剂的活性成分:

| | | 每个片剂 |
|---|---|---|
| | 活性成分 | 200 mg |
| | 微晶纤维素 | 155 mg |
| [0804] | 玉米淀粉 | 25 mg |
| | 滑石 | 25 mg |
| | 羟丙基甲基纤维素 | 20 mg |
| | | 425 mg |

[0805] 实例B

[0806] 式I化合物可以以本身已知的方式用作生产以下组成的胶囊的活性成分：

[0807]

| | 每个胶囊 |
|---|---|
| 活性成分 | 100.0 mg |
| 玉米淀粉 | 20.0 mg |
| 乳糖 | 95.0 mg |
| [0808] 滑石 | 4.5 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.5 mg |
| | 220.0 mg |