







## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於肌腱及／或韌帶傷害之吡唑化合物

### 【英文發明名稱】

INDAZOLE COMPOUNDS FOR USE IN TENDON AND/OR  
LIGAMENT INJURIES

### 【技術領域】

本發明提供吡唑化合物、其用於治療肌腱及／或韌帶傷害之用途及使用該等化合物治療肌腱及／或韌帶傷害之方法。

### 【先前技術】

肌腱及韌帶藉由分別使肌肉連接至骨骼且骨骼連接至骨骼而構成肌肉骨骼系統之必要部分。肌腱及韌帶兩者皆經由相同的分化過程產生 (Schweitzer, R等人, Development, 2001年10月; 128(19): 3855-66)。儘管已發現許多特異性生長因子及轉錄因子在發育及修復過程期間參與腱生成, 但肌腱病變之詳細理解仍處於其發展初期。

肌腱生物學之綜述(Duprez D.等人, Nature, 2015, 11, 223-233)概述肌腱生物學迄今為止獲得之進展並強調仍保持對於肌腱傷害之有效治療的需要。

迄今為止, 對於肌腱斷裂之標準護理為手術, 而對於肌腱退化正使用物理療法。

細胞療法及富血小板血漿係目前對肌腱傷害進行臨床試驗之方法之一。

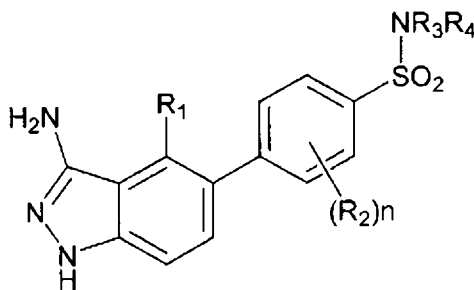
### 【發明內容】

需要研發適用於治療肌腱及韌帶傷害之化合物。此類化合物將發現尤其在對肌腱及韌帶傷害，特定言之對於肌腱及韌帶修復之治療中的應用。

本發明提供化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥組合物及其組合，該等化合物為scleraxis基因表達之誘導劑。本發明進一步提供治療肌腱及/或韌帶傷害之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量的本發明之化合物。

本文中描述本發明之各種實施例。

在某些態樣內，本文中提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物：



(I)。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或如本文中所定義之其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義的化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

在另一實施例中，本發明提供一種組合，詳言之是一種醫藥組合，其包含治療有效量之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或如本文中所定義之其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義的化合物及一或多種治療活性劑。

在又一實施例中，本發明係關於一種治療個體體內之肌腱及/或韌帶

傷害之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或如本文中所定義之其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義的化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義之適用作藥物的化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義之用於治療肌腱傷害的化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義之用於治療韌帶傷害的化合物。

在另一實施例中，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之根據式(I)或其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)定義之化合物在製造供治療肌腱及/或韌帶傷害用之藥物中的用途。

#### 【圖式簡單說明】

圖1A以圖解形式展示在實例93 (D)中描述之活體外肌束檢定中使用實例32之化合物(「測試化合物」)獲得之失效應激資料。

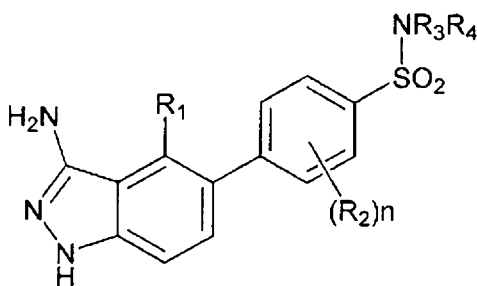
圖1B以圖解形式展示實例93 (D)中描述之活體外肌束檢定中使用實例32之化合物(「測試化合物」)獲得之楊氏模數(Young's Modulus)資料。

圖2A展示實例32之化合物的微粒調配物在PBS緩衝劑pH 7.4，1% (v/v)Tween® 20 (第一部分)中隨時間之累計釋放之表示，編號參考表4中之組合物編號。

圖2B展示實例32之化合物的微粒調配物在PBS緩衝劑pH 7.4，1% (v/v) Tween® 20 (第一部分)中隨時間之累計釋放之表示，編號參考表4中之組合物編號。

### 【實施方式】

因此，本發明提供一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物



(I)

其中，

$R_1$  選自  $C_1$ - $C_3$  烷基、鹵素及  $C_1$ - $C_3$  烷氧基；

$R_2$  獨立地選自  $C_1$ - $C_3$  烷基及鹵素；

$n$  為 1 或 2；

$R_3$  選自 H 及  $C_1$ - $C_3$  烷基，且

$R_4$  選自視情況經  $R_5$  取代一次或超過一次之  $C_4$ - $C_6$  環烷基；包含選自 N、O 或 S 中之至少一個雜原子的視情況經經基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基獨立地取代一次或超過一次之 5 員或 6 員雜環非芳族環；其中  $R_4$  不為 4-羥基環己基或四氫呋喃；

或

$R_3$  及  $R_4$  與其等所連接之 N 原子一起形成視情況包含選自 N、O 或 S 中之一個額外雜原子的 4 員、5 員或 6 員雜環非芳族環，該環經  $R_6$  取代一次或超過一次；

R<sub>5</sub>獨立地選自羥基、鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、苯基、苯甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、氰基；

R<sub>6</sub>獨立地選自鹵素、羥基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、氰基、鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

除非另外規定，否則術語「本發明之化合物(compound(s) of the present invention/ compound(s) of the invention)」指代式(I)化合物，或其子式(I-1)、(II)、(II-1)、(III)、(III-1)化合物及其鹽，以及全部立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、旋轉異構體、互變異構體、異構體內加成產物及經同位素標記之化合物(包括氘取代物)，以及本身形成部分。

如本文中所使用，術語「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」指代僅由碳及氫原子組成、不含有不飽和基團、具有一至三個碳原子，且藉由單鍵連接至分子之其餘部分之直鏈或支鏈基團。將相應地理解術語「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基」。C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)。

如本文中所使用，術語「羥基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」指代式-R<sub>a</sub>-OH之基團，其中R<sub>a</sub>為如上文所定義之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。羥基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基之實例包括(但不限於)羥基-甲基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、3-羥基-丙基。

如本文中所用，術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」指代3至6個碳原子之飽和單環羥基。將相應地理解術語「C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

如本文中所使用，術語「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基」指代式-OR<sub>a</sub>之基團，其中R<sub>a</sub>為如上文一般定義之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。



「鹵素」或「鹵基」指代溴、氯、氟或碘。

如本文中所使用，術語「鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」或「鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」指代經如上文所定義之一或多個鹵基取代的如上文所定義之C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基之實例包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基及1-溴甲基-2-溴乙基。

如本文中所使用，術語「內消旋(meso)」指代包含至少2個立體異構中心之非光活性異構體。

如本文中所使用，術語「包含選自N、O或S中之至少一個雜原子之5員或6員雜環非芳族環」在參考R<sub>4</sub>時指代包含選自N、O或S中之至少一個雜原子之5員飽和或不飽和環，其中該環經由環碳原子連接至分子之其餘部分；或包含選自N、O或S中之至少一個雜原子之6員飽和或不飽和環，其中該環經由環碳原子連接至分子之其餘部分，且包括(但不限於)四氫嘓喃、吡咯啉。

如本文中所使用，術語「視情況包含選自N、O或S中之一個額外雜原子之4員、5員或6員雜環非芳族環」在參考R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>與其等所連接之N原子一起時指代視情況包含選自N、O或S中之一個額外雜原子之4員、5員或6員含N飽和或不飽和環，且包括(但不限於)氮雜環丁烷、吡咯啉、嘓啉、嗎啉。較佳地，其為吡咯啉。

如本文中所使用，術語「視情況經取代一次或超過一次」較佳地意謂一次、兩次或三次。

如本文中所使用，「肌腱」指代使肌肉連接至骨骼且能夠承受拉力之結締組織。較佳地，肌腱指代跟肌腱或指代肩袖肌腱。

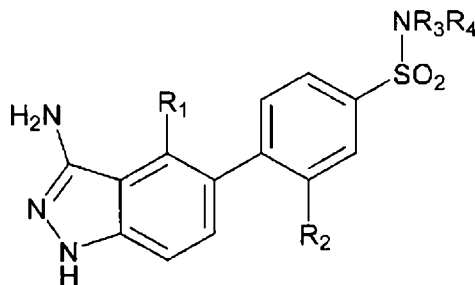
如本文中所使用，「韌帶」指代使骨骼連接至骨骼之結締組織。

如本文中所使用，術語「肌腱傷害(tendon injury/tendon injuries)」包括急性及慢性傷害兩者。急性傷害為導致例如肌腱之部分或全部斷裂之創傷事件的結果。慢性傷害為導致肌腱退化而無肌腱之斷裂的彼等。急性傷害亦可發生在慢性傷害之上，導致已退化肌腱之可能隨後的部分或全部斷裂。

如本文中所使用，術語「韌帶傷害(ligament injury/ligament injuries)」包括急性及慢性傷害兩者。急性傷害為導致例如韌帶之部分或全部斷裂之創傷事件的結果。慢性傷害為導致韌帶退化而無韌帶之斷裂的彼等。急性傷害亦可發生在慢性傷害之上，導致已退化韌帶之可能隨後的部分或全部斷裂。

如本文中所使用，術語「腱生成」指代肌腱或韌帶組織之產生。腱生成可藉由對scleraxis基因表達、腱調蛋白(tenomodulin)基因表達及/或膠原蛋白I型(Coll1a2)之誘導來達成。

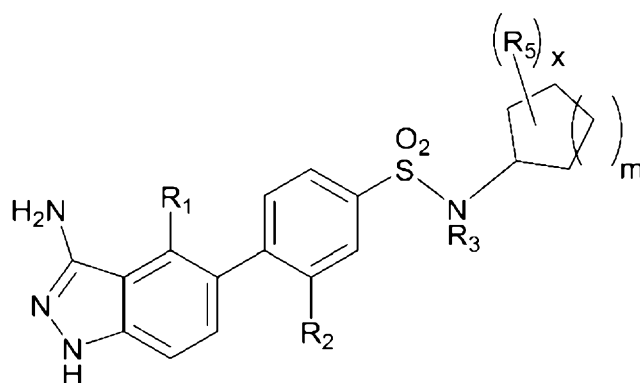
在一實施例中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I-1)化合物



(I-1)

其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如本文中所定義與式(I)化合物有關。

在一實施例中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(II)化合物



(II)

其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 如本文中所定義與式(I)化合物有關，

$m$ 為0、1或2，且

$x$ 為1或2。

在一實施例中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(II)化合物，其中

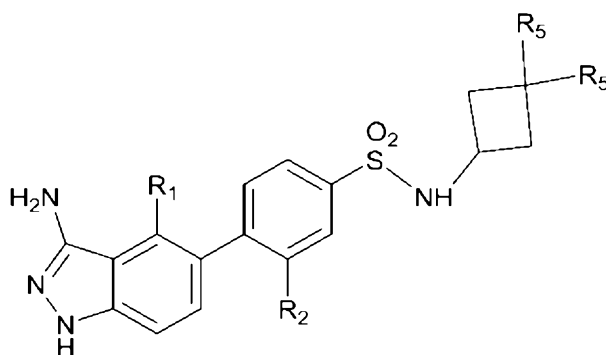
$R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 如本文中所定義與式(I)化合物有關，

$R_5$ 獨立地選自羥基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、鹵素、 $C_1$ - $C_2$ 烷基；

$m$ 為0或1；且

$x$ 為1或2。

在一實施例中，本發明係關於一種式(II-1)化合物

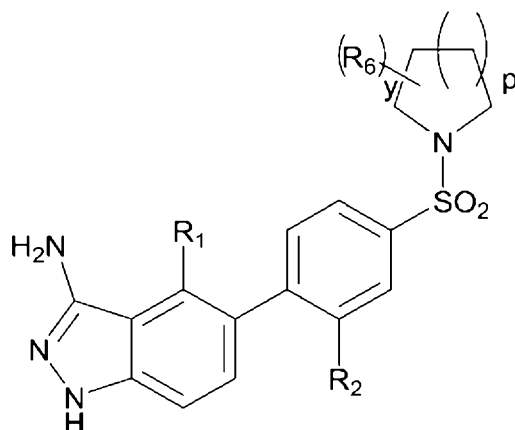


(II-1)

其中 $R_1$ 及 $R_2$ 如本文中所定義與式(I)化合物有關，且

各 $R_5$ 獨立地選自羥基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、鹵素、 $C_1$ - $C_2$ 烷基。

在另一實施例中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(III)化合物



(III)

其中

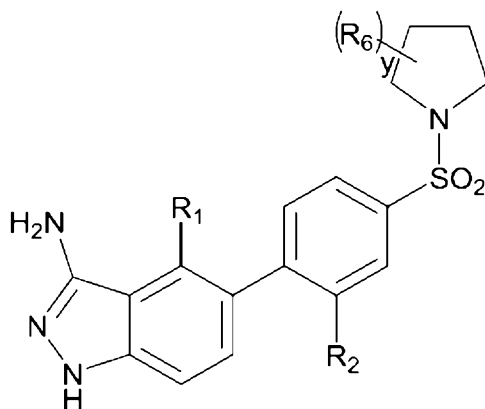
$R_1$ 及 $R_2$ 如本文中所定義與式(I)化合物有關，

$R_6$ 獨立地選自鹵素、羥基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、氰基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

$p$ 為0、1或2，且

$y$ 為1、2或3。

在另一實施例中，本發明係關於呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(III-1)化合物



(III-1)

其中

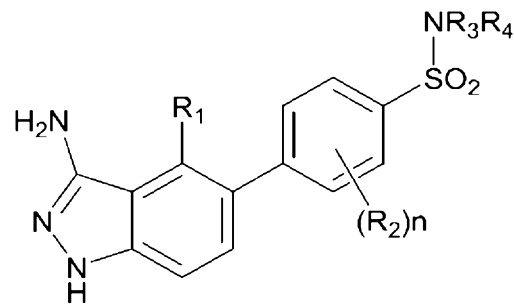
$R_1$ 及 $R_2$ 如本文中所定義與式(I)化合物有關，

$R_6$ 獨立地選自鹵素、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、羥基；且

$y$ 為1、2或3。

本文中描述本發明之各種所列舉的實施例。應認識到，在各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供本發明之其他實施例。

實施例1. 呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物



(I)

其中，

$R_1$ 選自 $C_1$ - $C_3$ 烷基、鹵素及 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基；

$R_2$ 獨立地選自 $C_1$ - $C_3$ 烷基及鹵素；

$n$ 為1或2；

$R_3$ 選自H及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且

$R_4$ 選自視情況經 $R_5$ 取代一次或超過一次之 $C_4$ - $C_6$ 環烷基；包含選自N、O或S中之至少一個雜原子的視情況經羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基獨立地取代一次或超過一次之5員或6員雜環非芳族環；其中 $R_4$ 不為4-羥基環己基或四氫呋喃；

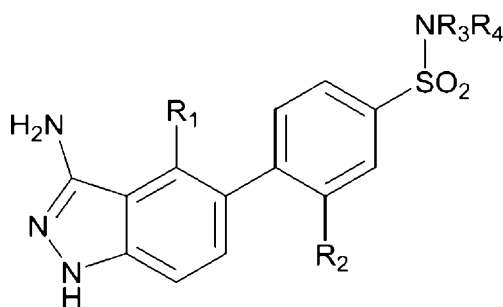
或

$R_3$ 及 $R_4$ 與其等所連接之N原子一起形成視情況包含選自N、O或S中之一個額外雜原子之4員、5員或6員雜環非芳族環，該環經 $R_6$ 取代一次或超過一次；

$R_5$ 獨立地選自羥基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、鹵素、 $C_1$ - $C_2$ 烷基、苯基、苯甲基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、氰基；

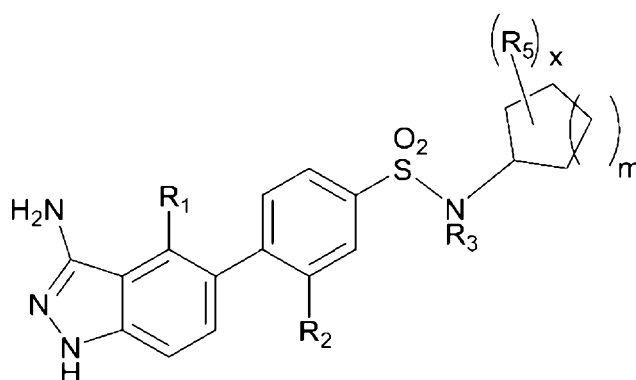
$R_6$ 獨立地選自鹵素、羥基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、氰基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

實施例2.根據實施例1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I-1)化合物



(I-1)。

實施例3.根據實施例1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(II)化合物



(II)

其中 $m$ 為0、1或2且 $x$ 為1或2。

實施例4.根據實施例1至3中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_5$ 獨立地選自羥基、鹵基 $C_1$ - $C_3$ 烷基、鹵素、 $C_1$ - $C_2$ 烷基。

實施例5.根據實施例3或4中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接

受之鹽形式之化合物，其中 $m$ 為0或1。

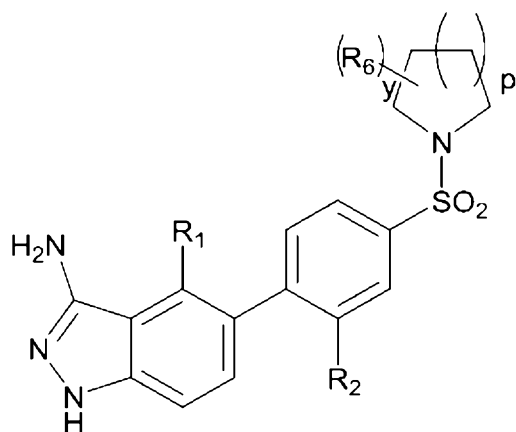
實施例6.根據實施例3至5中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $x$ 為1。

實施例7.根據實施例3至5中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $x$ 為2。

實施例8.根據實施例1至7中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_3$ 為H。

實施例9.根據實施例1至7中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_3$ 為甲基。

實施例10.根據實施例1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(III)化合物，



(III)

其中 $p$ 為0、1或2且 $y$ 為1、2或3。

實施例11. 根據實施例10之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $p$ 為0。

實施例12. 根據實施例10之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $p$ 為1。

實施例13. 根據實施例10之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形

式之化合物，其中 $p$ 為2。

實施例14. 根據實施例10至13中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $y$ 為1。

實施例15. 根據實施例10至13中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $y$ 為2。

實施例16. 根據實施例10至13中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $y$ 為3。

實施例17. 根據實施例1、2及10至16中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_6$ 獨立地選自鹵素、羥基 $C_1-C_3$ 烷基、羥基、 $C_1-C_3$ 烷基。

實施例18. 根據前述實施例中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_1$ 為甲基。

實施例19. 根據實施例1至17中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_1$ 為氨基。

實施例20. 根據實施例1至17中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_1$ 為甲氧基。

實施例21. 根據實施例1至17中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_1$ 為氟基。

實施例22. 根據實施例1至21中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_2$ 為甲基。

實施例23. 根據實施例1至21中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_2$ 為氨基。

實施例24. 根據實施例1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形



式之化合物，該化合物選自

5-(2-氯-4-((3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啉-4-甲腈；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-乙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-苯甲基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-苯基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯

啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡

咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁

基)苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡

咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡

咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基

苯磺醯胺；

1-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-

2-基)乙-1-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯

啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-(三氟甲

基)吡咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-N,3-二甲基苯

磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環

丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

5-(4-((3,3-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

5-(4-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

5-(4-((3,3-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-

胺；

5-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-

胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲醯胺；

內消旋-5-(4-((3,4-二氟吡咯啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啶-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇；及

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇。

實施例25. 根據實施例之1呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，該化合物選自

(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-3-甲基



苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基

苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯

啉-2-基)甲醇；

(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯

啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,3R)-3-氰基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-

2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯

磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯

磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環

丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-

二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,3S)-3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-哌喃-

3-基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙-1-醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺；

內消旋-5-(4-(((3R,4S)-3,4-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-

甲基-1H-吡啶-3-胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

((2S,4R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；及

((2S,4S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇。

實施例26. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之根據前述實施例中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物以及一或多

種醫藥學上可接受之載劑。

實施例27. 一種組合，其包含治療有效量之根據實施例1至25中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物以及一或多種治療活性劑。

實施例28. 根據實施例1至25中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其用作為藥物。

實施例29. 根據實施例1至25中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的化合物，其用於治療肌腱傷害。

實施例30. 根據實施例29使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該肌腱傷害為肌腱部分斷裂。

實施例31. 根據實施例29使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該肌腱傷害為肌腱全部斷裂。

實施例32. 根據實施例29使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該肌腱傷害為肌腱退化。

實施例33. 根據實施例29至32中任一者使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該肌腱為跟肌腱。

實施例34. 根據實施例29至32中任一者使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該肌腱為肩袖肌腱。

實施例35. 根據實施例1至25中任一者之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的化合物，其用於治療韌帶傷害。

實施例36. 根據實施例35使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該韌帶傷害為韌帶部分斷裂。

實施例37. 根據實施例35使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽

形式之化合物，其中該韌帶傷害為韌帶全部斷裂。

實施例38. 根據實施例35使用之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中該韌帶傷害為韌帶退化。

實施例39. 根據實施例28至38中任一者使用之化合物，其中該化合物為呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

實施例40. 根據實施例28至38中任一者使用之化合物，其中該化合物為呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

實施例41. 根據實施例28至38中任一者使用之化合物，其中該化合物為呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

取決於起始物質及工序之選擇，該化合物可以純光學異構體之形式存在，或作為諸如外消旋體及非對映異構體混合物(取決於不對稱碳原子之數目)之異構體混合物。本發明意欲包括所有此類可能之異構體，包括外消旋混合物、非對映異構混合物及光學純形式。光學活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備，或使用習知技術解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

如本文中所使用，術語「鹽(salt/salts)」係指本發明之化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明之化合物的生物學效用及特性且通常在生

物學上或其他方面所需要的鹽。在許多情況下，本發明之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團之存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成。可衍生鹽之無機酸包括例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。可衍生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及類似者。

醫藥學上可接受之鹼加成鹽可使用無機鹼及有機鹼形成。

可衍生鹽之無機鹼包括例如銨鹽及週期表之第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；特別適合之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可衍生鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺及三級胺；包括天然產生之經取代之胺的經取代之胺；環胺；鹼離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽茶鹼、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及緩血酸胺。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式(I)、式(II)或式(III)之化合物：醋酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/氫氯酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸、氫碘化物/碘、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、



硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/二氫磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或羥萘甲酸鹽。

在另一態樣中，本發明提供呈以下形式之式(I)、式(II)或式(III)之化合物：鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅、異丙胺、苯乍生(benzathine)、膽茶鹼、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪或緩血酸胺鹽。

本文中所給定之任何式亦意欲表示化合物之未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中所給定之式所描繪之結構，不同之處在於一或多個原子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 。本發明包括如本文中所定義之各種經同位素標記之化合物，例如其中存在放射性同位素(諸如 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ )之彼等化合物，或其中存在非放射性同位素(諸如 $^2\text{H}$ 及 $^{13}\text{C}$ )之彼等化合物。此類經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用 $^{14}\text{C}$ )；反應動力學研究(使用例如 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ )；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子放射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或底物組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。特定言之， $^{18}\text{F}$ 化合物可能尤其合乎PET或SPECT研究之需要。經同位素標記之式(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例中所描述之方法類似之方法，使用適當經同位素標記之試劑代替先前採用之未經標記之試劑來製備。

此外，藉由較重同位素，尤其氘(亦即<sup>2</sup>H或D)取代可得到某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少或治療指數改良。應理解，在此情形下，氘被視為式(I)化合物之取代基。此類較重同位素(尤其氘)之濃度可藉由同位素增濃因素來定義。如本文中所使用之術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明之化合物中的取代基標示為氘，則該化合物所具有的各指定氘原子之同位素增濃因素分別為至少3500 (在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)。

根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代之彼等溶劑合物，例如D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO。

本發明之化合物，亦即含有能夠充當氫鍵供體及/或受體之基團的式(I)化合物可能夠用適合之共晶形成劑形成共晶。此等共晶可藉由已知共晶形成製程由式(I)化合物製備。此等製程包括研磨、加熱、共昇華、共熔融或在溶液中在結晶條件下使式(I)化合物與共結晶形成劑接觸，且分離由此形成之共結晶。適合之共晶形成劑包括描述於WO 2004/078163中之彼等共晶形成劑。因此本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶。舉例而言，本發明提供一種包含式(I)之化合物及諸如(例如)檸檬酸的有機酸之共晶。

如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括如熟習此項技術者將已知的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化

劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、色素及其類似者及其組合(參見例如, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Pharmaceutical Press, 2013, 第1049-1070頁)。除非任何習知載劑與活性成分不相容, 否則涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

術語「治療有效量」的本發明之化合物指代將誘發個體之生物或醫療響應(例如改善症狀、減輕病症)之一定量的本發明之化合物。

如本文中所使用, 術語「個體」指代人類。

如本文中所使用, 術語「抑制(inhibit/inhibition/inhibiting)」指代減少或遏止既定病狀、症狀、或病症或疾病, 或顯著減少生物活動或過程之基線活性。

如本文中所使用, 術語「治療(treat/treating/treatment)」任何疾病或病症在一個實施例中係指改善疾病或病症(亦即, 減緩或停滯或減少疾病或其臨床症狀中之至少一者的發展)。在另一個實施例中, 「治療(treat/treating/treatment)」指代緩解或改善至少一個生理參數, 包括患者可能無法辯別之生理參數。在又一實施例中, 「治療(treat/treating/treatment)」指代在身體上(例如, 可辯別症狀之穩定化)、生理上(例如身體參數之穩定化)或在兩方面調節疾病或病症。

如本文中所使用, 若個體將在生物學、醫學或生活品質上受益於治療, 則該個體「需要」該治療。

如本文中所使用, 除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾, 否則本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用的術語「一

(a/an)」、「該(the)」及類似術語應解釋為涵蓋單數及複數兩者。

除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本文中描述之所有方法可以任何適合順序進行。使用本文中所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅意欲更好地闡明本發明，且並不對另外所主張的本發明之範疇造成限制。

本發明之化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似者)可以外消旋或對映異構性增濃之形式存在，例如(R)組態、(S)組態或(R,S)組態。在某些實施例中，各不對稱原子在(R)組態或(S)組態中具有至少50%對映異構體過量、至少60%對映異構體過量、至少70%對映異構體過量、至少80對映異構體過量、至少90%對映異構體過量、至少95%對映異構體過量或至少99%對映異構體過量。在具有不飽和雙鍵之原子處的取代基若可能則以順式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

因此，如本文所使用，一種本發明之化合物可以旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物之形式，例如作為實質上純幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物。

任何所得異構體之混合物可基於組分之物理化學差異而分離成純的或實質上純的幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體，例如藉由層析及/或分步結晶。

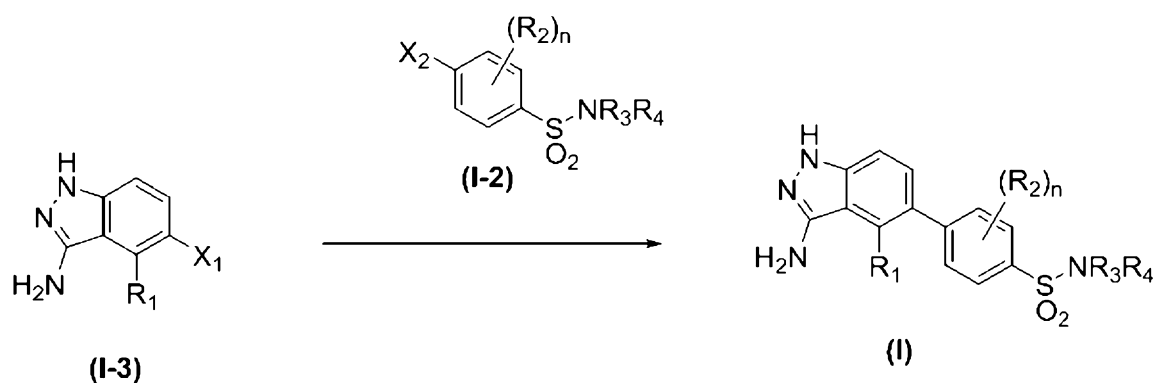
任何所得終產物或中間產物之外消旋體可藉由已知方法而解析為光學對映體，例如藉由分離其非對映異構體鹽(該鹽用光學活性酸或鹼獲得)及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。具體而言，鹼性部分可因此用於將本發明之化合物解析成其光學對映體，例如藉由分步結晶用光學活性酸形成

之鹽，該光學活性酸例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸。外消旋產物亦可藉由對掌性層析解析，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物之形式獲得，或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明之化合物可固有地或經設計以與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑化及非溶劑化形式兩者。術語「溶劑合物」指代本發明之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多種溶劑分子的分子複合物。此類溶劑分子為通常用於醫藥技術之已知對接受者無害的彼等溶劑分子，例如水、乙醇及其類似物。術語「水合物」指代其中溶劑分子為水之複合物。

式(I)化合物可根據下文所提供之方案來製備。

#### 方案1



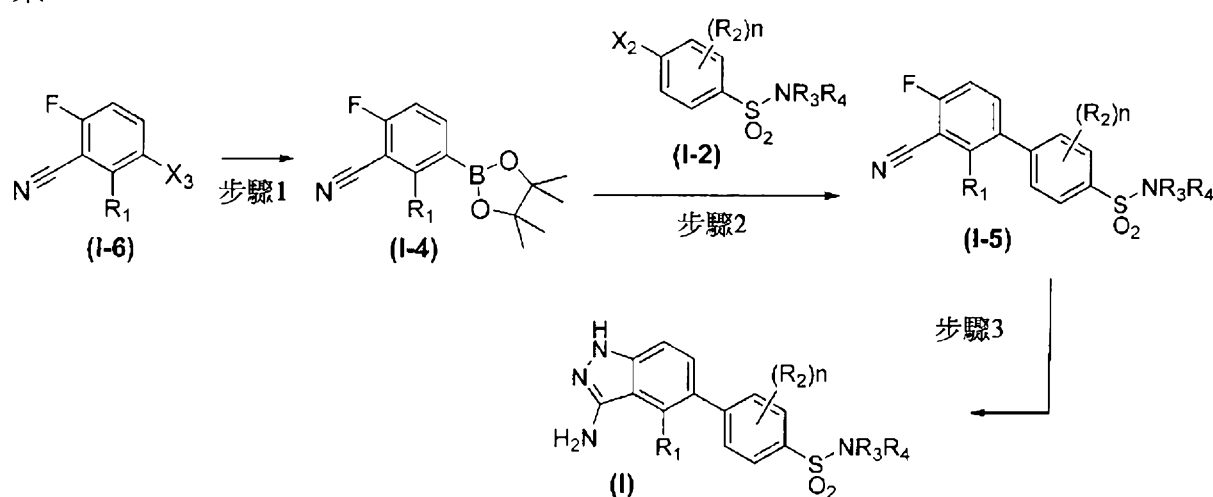
式(I)化合物(其中n、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如本文中所定義)可根據方案1藉由使式(I-3)化合物(其中R<sub>1</sub>如本文中所定義且X<sub>1</sub>為鹵素(例如氯))或硼酸衍生物與式(I-2)化合物(其中n、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>如本文中所定義且X<sub>2</sub>為鹵素)或硼酸衍生物在適合之溶劑及適合之催化劑或適合之催化劑/配位體系統的存在下偶合來製備，該適合之溶劑諸如二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或乙

睛，該適合之催化劑較佳地為鈀基催化劑，諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(PdCl<sub>2</sub> dppf)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或四(三苯基膦)鈀(0)(Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)，該適合之催化劑/配位體系統諸如含有三環己基膦(PCy<sub>3</sub>)之參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)。當X<sub>2</sub>為諸如硼酸頻那醇酯之硼酸衍生物且X<sub>1</sub>為鹵素時，該偶合可在諸如碳酸鈉、碳酸鉀或磷酸鉀的鹼的存在下進行。當X<sub>2</sub>為諸如溴之鹵素且X<sub>1</sub>為鹵素時，該偶合可在諸如六甲基二錫之錫烷的存在下進行。

當X<sub>1</sub>為諸如硼酸頻哪醇酯之硼酸衍生物且X<sub>2</sub>為例如溴之鹵素時，該偶合可在適合之鹼及適合之催化劑或適合之催化劑/配位體系統之存在下進行，該適合之鹼諸如碳酸鈉、碳酸鉀或磷酸鉀，該適合之催化劑較佳地為鈀基催化劑，諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(PdCl<sub>2</sub> dppf)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或四(三苯基膦)鈀(0)(Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)，該適合之催化劑/配位體系統諸如含有三環己基膦(PCy<sub>3</sub>)之參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)。

式(I-3)及式(I-2)化合物可如以下另外的方案及實例中所描述來獲得。

## 方案2



式(I)化合物(其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義)亦可根據方案2來製備。

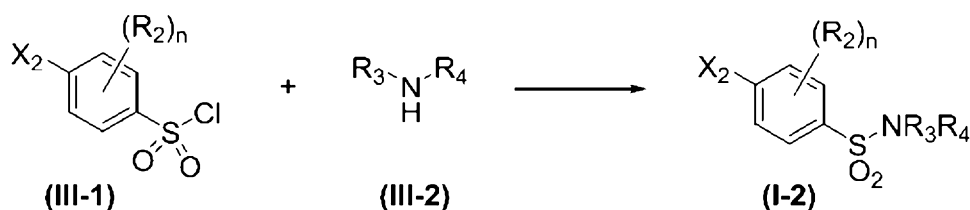
步驟1：式(I-4)化合物(其中 $R_1$ 如本文中所述定義)可藉由使用諸如雙(頻哪醇根基)二硼之硼化劑、在諸如二噁烷之適合的溶劑中、在例如乙酸鉀之適合的鹼的存在下來處理式(I-6)化合物(其中 $R_1$ 如本文中所述定義，且 $X_3$ 為例如溴之鹵素)而獲得。

步驟2：式(I-5)之化合物(其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義)可藉由使式(I-2)化合物(其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義，且其中 $X_2$ 為例如溴之鹵素)與式(I-4)化合物(其中 $R_1$ 如本文中所述定義)在例如二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷之適合之溶劑、例如碳酸鉀或碳酸鈉之適合的鹼及例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦(II)( $PdCl_2(dppf)$ )之適合之催化劑的存在下偶合來獲得。

步驟3：式(I)化合物(其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義)可藉由使用含有溶液之肼在適合之溶劑(例如乙醇)中來處理式(I-5)化合物(其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義)來獲得。

式(I-6)化合物(其中 $R_1$ 如本文中所述定義，且其中 $X_3$ 為例如溴之鹵素)可藉由熟習此項技術者已知之工序來獲得。

### 方案3



式(I-2)化合物(其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所述定義且其中 $X_2$ 為諸如溴之鹵素)可藉由使式(III-1)化合物(其中 $n$ 及 $R_2$ 如本文中所述定義，且其中

$X_2$ 為諸如溴之鹵素)與式(III-2)化合物(其中 $R_3$ 及 $R_4$ 如本文中所定義)在諸如二異丙基乙胺或吡啶之適合的鹼的存在下、在諸如二氯甲烷或吡啶之適合之溶劑中偶合來獲得。

在某些狀況下，對 $R_3$ 及 $R_4$ 基團之額外修改可遵循使式(III-1)化合物與式(III-2)化合物之偶合來執行。此等反應可包括乙醇氧化、羰基還原及有機金屬反應，諸如格林納(Grignard)加成為羰基。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於製備呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的製程，該製程包含以下步驟：

a)使如本文中所定義之式(I-3)化合物與如本文中所定義之式(I-2)化合物偶合；以及

c)回收如此可獲得之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於製備呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的製程，該製程包含以下步驟：

a)使用胍來處理如本文中所定義之式(I-5)化合物；

d)回收如此可獲得之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物。

如本文中所定義之式(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)之化合物適用於製備本發明之化合物，例如式(I)化合物。因此，在一態樣中，本發明係關於一種式(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)之化合物或其鹽。在另一態樣中，本發明係關於式(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)化合物或其鹽在製造式(I)化合物中的用途。

本發明進一步包括本發明製程的任何變形，其中可在其任何階段獲



得之中間產物用作起始物質且進行其餘步驟，或其中在反應條件下原位形成起始物質，或其中反應組分以其鹽或光學純材料之形式使用。

本發明之化合物及中間產物亦可根據熟習此項技術者一般已知之方法而轉化為彼此。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，組合物包含至少兩種醫藥學上可接受之載劑，諸如本文中所描述之彼等載劑。出於本發明之目的，除非另外指定，否則溶劑合物及水合物一般視為組合物。較佳地，醫藥學上可接受之載劑為無菌的。醫藥組合物可經調配以用於投與之特殊途徑，諸如腱內、韌帶內、腱周或韌帶周投與。另外，本發明之醫藥組合物可以液態形式(包括但不限於溶液、懸浮液或乳液)製造。可對醫藥組合物進行習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或該等醫藥組合物可含有習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等)。

某些可注射組合物為水性等滲溶液或懸浮液。該等組合物可經滅菌，及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調控滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其他治療學上有價值之物質。該等組合物根據習知混合、粒化或塗覆方法分別製備，且含有約0.1%至75%之活性成份，或含有約1-50%之活性成份。乙酸異丁酸蔗糖酯(SAIB)及乙醇可用於包含本發明之化合物的可注射調配物中。

在另一特定實施例中，本發明亦係關於包含作為活性成份(原料藥)之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種聚乳酸-共-乙交酯聚合物(PLGA)的呈微粒調配物形式(尤其用於注射)之持續釋放調配物。

原料藥在此處併入至由2種或更多種不同聚乳酸交酯-共-乙交酯聚合物(PLGA)組成之可生物降解聚合物基質中。PLGA具有100:0至0:100，較佳地至75:20至20:75，更較佳地50:50的丙交酯:乙交酯之單體比率。

較佳地，一或多種PLGA具有介於約10至70 kDa之範圍內之分子量。

較佳地，微粒調配物含有以50:50莫耳比直至75:25莫耳比、具有0.15至0.60 dL/g之固有黏度範圍之DL-丙交酯與乙交酯、具有酯或酸端基之共聚物，支鏈或直鏈或共聚物加原料藥兩者之組合。併入至微粒中之原料藥較佳地介於10%至42%(w/w)之範圍內。該等微粒經調配以介於較佳地自5至100微米大小之平均質量範圍。微粒群經調配以遞送通過22量規或更大針狀物。

額外賦形劑可添加至諸如但不限於羧基甲基纖維素鈉、甘露醇或泊洛沙姆(ploxamer)或其兩者或全部之組合的微粒調配物中以達成等滲性且促成可注射性。

該微粒調配物可根據以下方法步驟(a)至(e)來製造：

(a) 使原料藥溶解於包含有機溶劑或溶劑混合物之聚(乳酸-共-乙醇酸)酸共聚物有機溶液中以產生藥物溶液；

(b) 例如使用加熱室處理原料藥-PLGA溶液以去除溶劑從而使得其剩餘10,000 ppm之量或更少(例如100至5000 ppm)；且藉由將所得溶液添加至含有諸如聚乙烯醇之適當乳化劑之水相中而使其乳化為微液滴，該微液滴例如呈0.5至2重量%(諸如1重量%)之量；

(c) 使用真空過濾或較佳地離心來較佳地收集受控或持續釋放微粒；

(d) 較佳地使用二次乾燥步驟以去除剩餘溶劑，尤其冷凍乾燥；以及

(e) 使用篩(例如150微米篩)來較佳地篩分所收集之受控或持續釋放微粒。

用於製備步驟(a)中微粒的特定有機溶劑為例如單獨或以組合形式之二氯甲烷(DCM)及乙酸乙酯(EA)，例如DCM/EA混合物中之DCM的體積份額可介於5%至50%之範圍內。

呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物呈現寶貴藥理學特性，例如誘導諸如scleraxis、腱調蛋白及/或下游胞外基質(ECM)基因(諸如膠原蛋白1a2型，例如如實例中所提供之試管內及活體外測試中所指示)之肌腱標記物，且因而指示用於療法或用於作為研究的化學藥品，例如作為工具化合物。

本發明之尤其關注的化合物在本文中所描述之生物學分析中具有良好效能。在另一態樣中，其應具有有利之安全概況。在另一態樣中，其應具有有利之藥物動力學特性。此外，理想藥物候選物將呈穩定、非吸濕且易於調配的形式。

已發現，本發明之化合物具有scleraxis誘導特性。Scleraxis為肌腱細胞特異性轉錄因子。基於文獻，scleraxis表現為較早作用於肌腱細胞分化路徑中，其為肌腱細胞先驅細胞(肌腱幹細胞)及活體內之成熟化肌腱細胞兩者之標記物。因此，在不希望受理論束縛之情況下，認為此等特性表明本發明之化合物可適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。

scleraxis之誘導可藉由描述於實例中之試管內及活體外檢定來量測。

本發明之較佳化合物亦具有腱調蛋白及/或膠原蛋白I型(Coll1a2)誘導特性。腱調蛋白(Tnmd)基因已經展示為富含於肌腱細胞中且與腱生成相關，而肌腱膠原蛋白I型(Coll1a2)之增加繼發於肌腱形成分化(tenogenic differentiation)且認為對於適當癒合係有必要的。因此，在不希望受理論束縛之情況下，認為此等特性表明本發明之化合物可適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。

腱調蛋白及膠原蛋白I型(Coll1a2)之誘導可藉由描述於實例中之活體外檢定來量測。

關於其等作為scleraxis誘導劑之活性，呈游離或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物適用於治療藉由scleraxis蛋白質之活性介導的病症(諸如肌腱及/或韌帶傷害)及/或回應(尤其意謂以治療有效方式)於誘導scleraxis的病症。

因此，本發明之化合物可適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。其等可適用於治療可導致肌腱退化之慢性肌腱傷害。其等亦可適用於治療肌腱退化。其等可適用於治療急性肌腱傷害，諸如肌腱部分或全部撕裂。其等可適用於治療可導致韌帶退化之慢性韌帶傷害。其等亦可適用於治療韌帶退化。其等可適用於治療急性韌帶傷害，諸如韌帶部分或全部撕裂。肌腱及韌帶之部分或全部撕裂可藉由技術人員已知的技術(諸如MRI (磁共振成像)或超音波)來判定。

因此，作為另一實施例，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在療法中之用途。在另一實施例中，該療法係用於可藉由scleraxis之誘導來治療之疾病。在另一實施例中，該疾病選自前文所提及清單，適當地肌腱及/或韌帶傷害，更適當地肌腱及/或韌帶部分斷裂，肌腱及/或韌

帶全部斷裂，肌腱及/或韌帶退化。

肌腱及韌帶傷害可由熟練的醫師使用諸如MRI(磁共振成像)及超音波之技術來鑑別。

因此，作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之用於療法之式(I)化合物。在另一實施例中，該療法係用於可藉由scleraxis之誘導來治療之疾病。在另一實施例中，該疾病選自前文所提及清單，適當地肌腱及/或韌帶傷害，更適當地肌腱及/或韌帶部分斷裂，肌腱及/或韌帶全部斷裂或肌腱及/或韌帶退化。

在另一實施例中，本發明提供一種對藉由scleraxis之誘導來治療之疾病的治療之方法，該方法包含投與治療可接受量之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物。在另一實施例中，該疾病選自前文所提及清單，適當地肌腱及/或韌帶傷害，更適當地肌腱及/或韌帶部分斷裂，肌腱及/或韌帶全部斷裂或肌腱及/或韌帶退化。

因此，作為另一實施例，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物用於製造藥物的用途。在另一實施例中，該藥物用於治療可藉由scleraxis之誘導來治療之疾病。在另一實施例中，該疾病選自前文所提及清單，適當地肌腱及/或韌帶傷害，更適當地肌腱及/或韌帶部分斷裂，肌腱及/或韌帶全部斷裂或肌腱及/或韌帶退化。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱傷害之1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶傷害之1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱部分斷裂、肌腱全部

斷裂或肌腱退化之1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶部分斷裂、韌帶全部斷裂或韌帶退化之1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱傷害之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶傷害之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱部分斷裂、肌腱全部斷裂或肌腱退化之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶部分斷裂、韌帶全部斷裂或韌帶退化之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱傷害之(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶傷害之(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

在本發明之一個實施例中，提供用於治療肌腱部分斷裂、肌腱全部斷裂或肌腱退化之(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

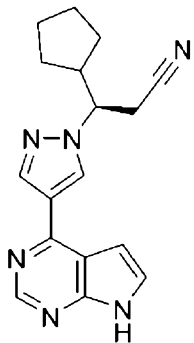
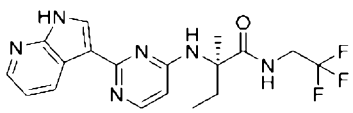
在本發明之一個實施例中，提供用於治療韌帶部分斷裂、韌帶全部斷裂或韌帶退化之(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

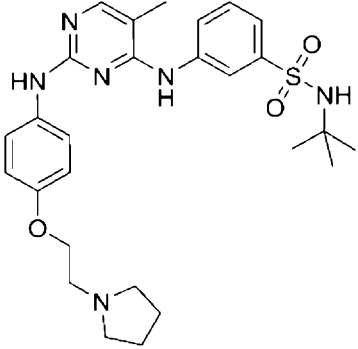
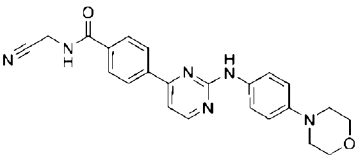
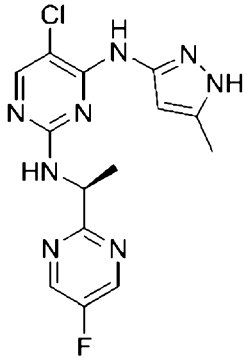
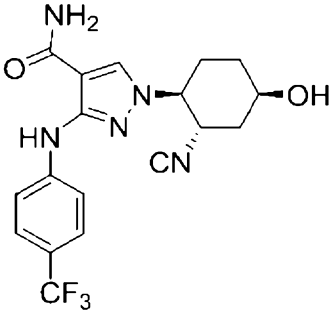
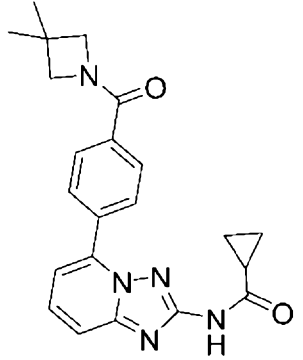
在本發明之一個實施例中，肌腱為跟肌腱。在另一實施例中，肌腱為肩袖肌腱。

另外，展示於表1中之化合物作為scleraxis及其他肌腱相關基因(腱調蛋白及膠原蛋白)之誘導劑亦可適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。

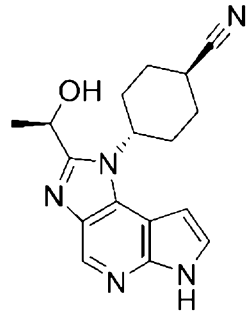
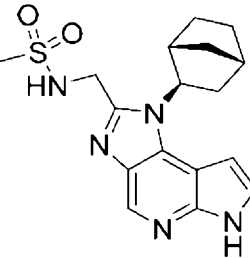
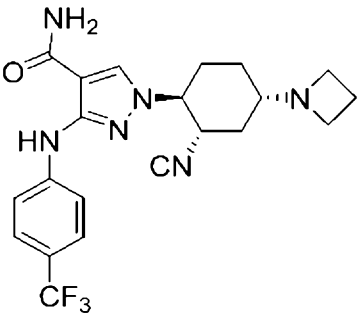
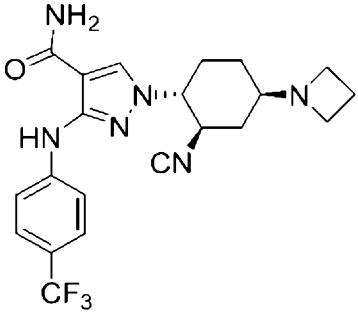
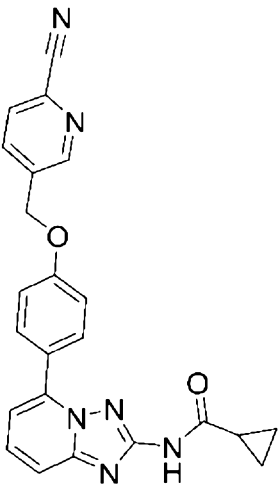
因此，在一實施例中，本發明係關於一種表1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之用於治療肌腱及/或韌帶傷害的化合物。

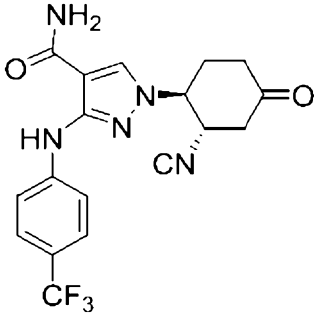
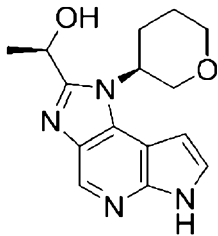
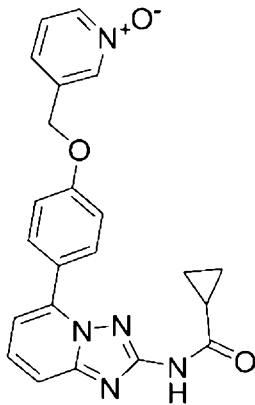
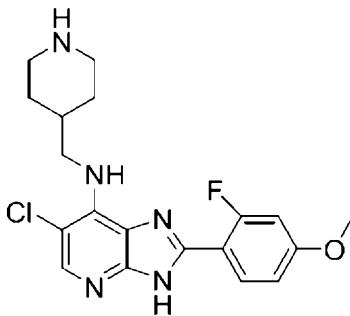
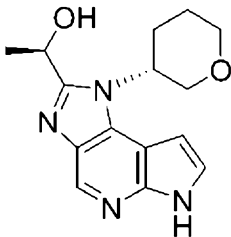
表1

	Scx-Luc (EC <sub>50</sub> uM)	活體外 SCX (EC <sub>50</sub> μM)	活體外 Tnmd (EC <sub>50</sub> μM)	活體外 Colla2 (EC <sub>50</sub> μM)	JAK1 (IC <sub>50</sub> uM)	JAK2 (IC <sub>50</sub> uM)	JAK3 (IC <sub>50</sub> uM)	TYK2 (IC <sub>50</sub> uM)
	0.12	3.13	0.74	2.64	1E-3	2E-3	0.2	6E-3
	0.03	1.65	1.77	0.88	0.02	0.13	0.01	1.5

	0.62	n.d.	n.d.	n.d.	0.02	8E-3	1.5	0.31
	0.12	3.92	3.27	4.67	0.02	0.02	0.21	0.03
	8E-3	3.37	3.30	2.61	2E-4	7E-4	0.06	2E-3
	2.06	5.65	3.82	3.97	4E-3	0.15	10	0.11
	1.42	3.56	3.69	3.62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.



	2.69	4.27	6.38	6.62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.18	3.22	4.57	3.76	1E-3	0.19	0.95	0.14
	2.05	1.16	0.08	0.42	0.04	2.7	10	1.8
	0.40	5.63	5.76	3.65	2E-3	0.24	10	0.12
	0.22	5.77	1.31	0.90	1E-3	0.03	0.38	0.11

	1.24	0.85	4.83	0.94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.82	3.31	4.19	4.32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.02	0.36	5.99	0.40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.51	0.47	0.08	1.15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	1.34	0.08	6.11	4.66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

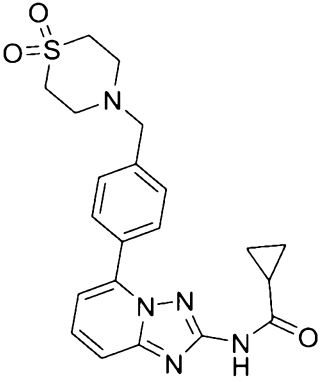
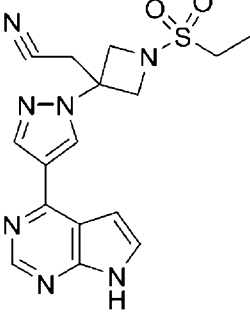
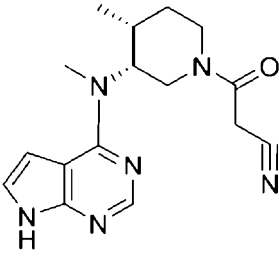
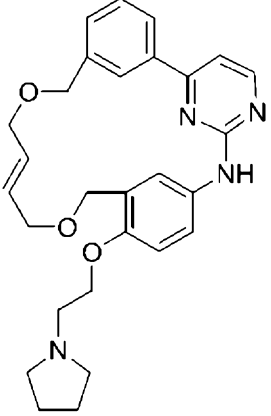
	4.32	5.34	6.93	5.01	0.05	0.46	9.4	0.78
	0.30	2.49	2.52	1.78	7E-4	0.004	0.25	0.03
	0.37	1.46	1.26	2.75	4E-3	0.03	0.02	0.23
	1.06	3.32	6.71	3.11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

表1

n.d. : 未判定

展示於表1中之化合物亦呈現為JAK1、JAK2、JAK3及/或TYK2抑制劑之生物化學活性。

下文描述用於量測JAK1、JAK2、JAK3及/或TYK2活性之檢定：

一種量測底物肽磷酸化之激酶選擇性培養板經建立以用於重組人類 Jak1 (aa 866-1154)、Jak2 (aa808-1132)、Jak3 (aa811-1124) 及 Tyk2 (aa888-1187)。用於所描述檢定之技術係基於底物及產品在電場中之分離及定量。在激酶反應過程中，肽底物藉由激酶磷酸化。磷酸酯殘留物之轉移亦導致兩個額外負電荷之引入且從而導致與未磷酸化肽相比，磷酸化肽之淨電荷的變化。由於電荷之此差異，磷酸化肽及未磷酸化肽以不同速度在電場中遷移。

在所應用之方法中，此分離在含有複雜毛細管系統之晶片內進行以用於同時分析12個樣本(「12-吸管晶片」，Caliper Technologies Corp.，Mountain View，USA)。為了允許對毛細管系統中之肽進行檢測及定量，該等肽攜帶螢光標記(螢光素)。在此標記下，該等肽可藉由螢光強度經由儀器雷射及偵測系統(LC3000，Caliper Life Sciences)來量化。

該檢定以9  $\mu$ l之最終反應體積在384孔、低體積微量滴定檢定板中進行。藉由在30°C下，在存在或不存在稀釋於DMSO中之化合物之情況下，將3nM之各激酶與2 $\mu$ M之對各酶具有特異性之經螢光標記之底物肽(Jak1與Jak3底物FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH<sub>2</sub>，Jak2與Tyk2底物5(6)-羧基螢光素-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK)一起培育在50mM HEPES pH 7.5、0.02% Tween 20、0.02% BSA、1mM DTT、10 $\mu$ M Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、10mM  $\beta$ -甘油磷酸鹽、特定濃度之MgCl<sub>2</sub> (Jak1 12 mM、Jak2及Tyk2 9mM、Jak3 1.5mM)及45 $\mu$ M ATP中60min來生成劑量反應曲線。激酶反應藉由添加15  $\mu$ l STOP緩衝劑(100 mM HEPES pH 7.5、5% DMSO、0.1% Caliper塗覆試劑、10 mM EDTA及0.015% Brij35來終止。

將具有終止激酶反應之培養板轉移至Caliper LC3000工作站(Caliper Technologies Corp. , Mountain View , USA)以用於讀取。相對量之磷酸化肽 $r$ 使用底物峰值 $s$ 及產物峰值 $p$ 之高度來計算： $r=p/(p+s)$ 。

關於展示於表1中之其等生物化學活性且在不希望受理論束縛之情況下，假設JAK1及/或JAK2及/或JAK3及/或TYK2之抑制可對肌腱及/或韌帶傷害具有正作用。

因此，在一實施例中，本發明係關於JAK1抑制劑化合物用於治療肌腱傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK1抑制劑化合物用於治療韌帶傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK2抑制劑化合物用於治療肌腱傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK2抑制劑化合物用於治療韌帶傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK3抑制劑化合物用於治療對肌腱傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK3抑制劑化合物用於治療韌帶傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於TYK2抑制劑化合物用於治療肌腱傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於TYK2抑制劑化合物用於治療韌帶傷害之用途。

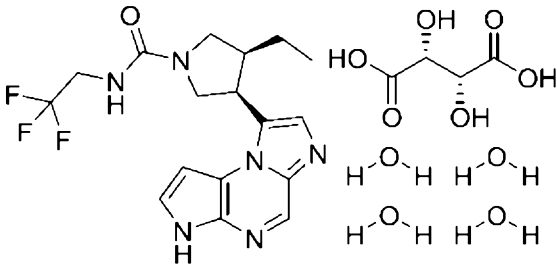
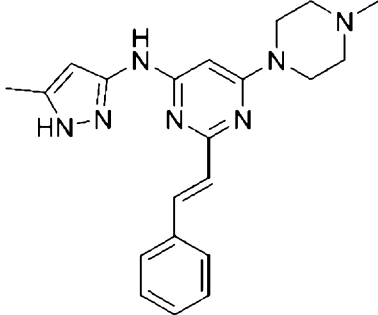
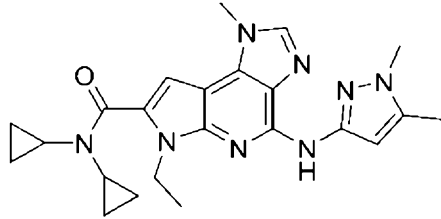
在另一實施例中，本發明係關於JAK1/TYK2抑制劑化合物用於治療

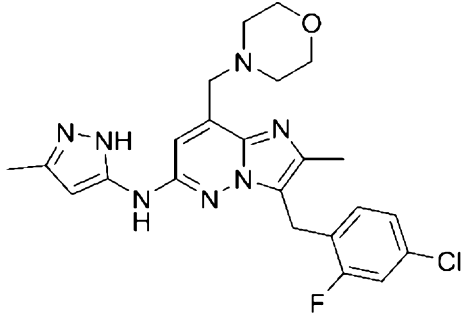
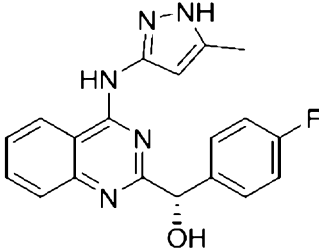
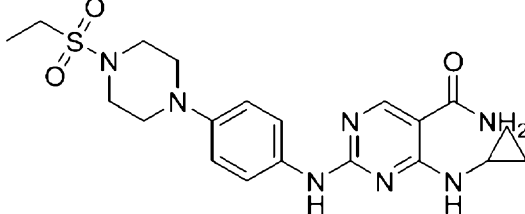
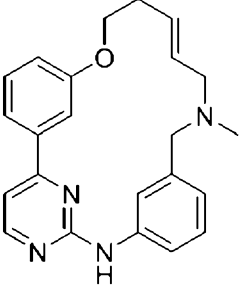
肌腱傷害之用途。

在另一實施例中，本發明係關於JAK1/TYK2抑制劑化合物用於治療韌帶傷害之用途。

關於其等作為JAK抑制劑之已知活性，展示於表2中之以下化合物亦可適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。因此，在一實施例中，本發明係關於一種表2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之用於治療肌腱及/或韌帶傷害的化合物。

表2

化合物	結構
阿帕德替尼(Upadacitinib)	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯乙炔基嘧啶-4-胺)	
JTE-052 (來自公司 Japanese Tobacco International, LEO Pharma)	結構未知
R-333 (來自Rigel)	結構未知
BMS-911543 (N,N-二環丙基-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-乙基-1-甲基-1,6-二氫咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺)	

甘地替尼(gandotinib)	
PF-06263276 (來自Pfizer)	結構未知
INCB-52793 (來自Incyte)	結構未知
AC-410 ([[(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉啉-2-基)甲醇])	
塞地拉替尼(cerdulatinib)	
TG-02，亦稱為SB-1317，來自Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (來自Aegera Therapeutics)	結構未知
皮非斯替尼(peficitinib)	結構未知
伊達斯替尼(itacitinib)	結構未知
R-348 (來自Rigel)	結構未知
甘地絲皮(ganetespiib)	結構未知

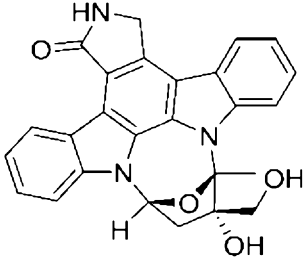
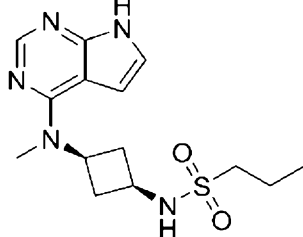
勒它瑞替尼(lestaurtinib)	
PF-04965842 (來自Pfizer)	
ASN-002 (來自Asana Biosciences)	結構未知
NS-018 (來自Nippon Shinyaku)	結構未知
TD-1473 (來自Theravance Biopharma)	結構未知
R-548 (來自Aclaris)	結構未知
CT-1578 (來自Cell Therapeutics)	結構未知

表2

本發明之化合物可與一或多種其他治療劑同時、或在其之前、或在其之後投與。本發明之化合物可藉由相同或不同投與途徑單獨投與，或與其他試劑在同一醫藥組合物中一起投與。治療劑為例如化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸，其為治療活性的或在與本發明之化合物組合投與患者時增強治療活性。

在一個實施例中，本發明提供一種包含呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物及作為供同時、獨立或依序用於療法中之組合製劑的至少一種其他治療劑之產品。在一個實施例中，該療法為對肌腱及/或韌帶傷害之治療。提供為組合製劑之產品包括包含以下各者之組合物：呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物及一起在相



同醫藥組合物中之其他治療劑，或呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物及呈單獨形式(例如呈套組之形式)之其他治療劑。

在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物及另一治療劑。如上文所描述，醫藥組合物視情況可包含醫藥學上可接受之載劑。

在一個實施例中，本發明提供一種包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，該等單獨醫藥組合物中之至少一者含有呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物。在一個實施例中，該套組包含用於分別保留該等組合物之構件，諸如容器、分隔瓶或分隔箔片封包。

在本發明之組合療法中，本發明之化合物及其他治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明之化合物及其他治療劑可在以下情況中引入至組合療法中：(i)在將組合產品交給醫師之前(例如在套組包含本發明之化合物及其他治療劑的情況下)；(ii)在投藥前即刻由醫師本人(或在醫師指導下)；(iii)例如在依序投與本發明之化合物及其他治療劑期間，由患者本人。

因此，本發明提供呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物用於治療肌腱及/或韌帶傷害之用途，其中藥物經製備以用於與其他治療劑一起投與。本發明亦提供其他治療劑用於肌腱及/或韌帶傷害之用途，其中藥物與呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供用於治療肌腱及/或韌帶傷害之方法中的呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中該式(I)化合物經製備以用於與其他治療劑一起投與。本發明亦提供用於治療肌腱及/或韌帶傷害

之方法中的其他治療劑，其中該其他治療劑經製備以用於與呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物一起投與。本發明亦提供用於治療肌腱及/或韌帶傷害之方法中的式(I)化合物，其中該式(I)化合物與其他治療劑一起投與。本發明亦提供用於治療肌腱及/或韌帶傷害之方法中的其他治療劑，其中該其他治療劑與呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物一起投與。

對於約50 kg至70 kg之個體，本發明之醫藥組合物或組合可呈約1 mg至1000 mg單位劑量之活性成分，或約1 mg至500 mg，或約1 mg至250 mg，或約1 mg至150 mg，或約0.5 mg至100 mg，或約1 mg至50 mg單位劑量之活性成份。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量取決於個體、體重、年齡及待治療之個別病狀、病症或疾病或其嚴重度。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病之進展所需要的活性成分中之每一者的有效量。

上文所引用之劑量特性可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、犬、猴或其經分離之器官、組織及製備物)來活體外及活體內測試來論證。本發明之化合物可以溶液(例如水溶液)形式試管內應用，以及腱周地或腱內地活體內應用，例如作為懸浮液或水溶液。試管內劑量可在約 $10^{-3}$ 莫耳與 $10^{-9}$ 莫耳濃度之間變化。活體內之治療有效量可視投藥途徑而變化，在約0.1 mg/kg至500 mg/kg之間或在1 mg/kg至100 mg/kg之間。

以下實例意欲說明本發明，且不應解釋為對其進行限制。溫度以攝氏度形式給出。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下，通常在約15 mm Hg及100 mm Hg之間(= 20-133毫巴)進行。最終產物、中間產物及起始物質之結構藉由標準分析方法(例如微量分析)及光譜特徵(例如MS、IR、

NMR)來確定。所使用之縮寫為此項技術中習知之彼等者。

用於合成本發明之化合物的所有起始材料、建構組元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售可得的或可藉由一般熟習此項技術者已知之有機合成方法來產生。此外，本發明之化合物可藉由如以下實例中所示的一般熟習此項技術者已知之有機合成方法來產生。

## 實例

### 縮寫

$\delta$	化學位移
ACN	乙腈
aq.	水溶液
API-MS	常壓電離質譜
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMSO- $d_6$	二甲基亞砜- $d_6$
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
ESI-MS	電子噴霧電離質譜
FIA-MS	流動注射分析質譜
h	小時
HPLC	高效液相層析
$K_2CO_3$	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
L	公升

LiAlH <sub>4</sub>	氫化鋁鋰
M	莫耳
mg	毫克
mM	毫莫耳
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
MgSO <sub>4</sub>	硫酸鎂
MHz	兆赫茲
MW	微波
N	正常
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
NH <sub>4</sub> Cl	氯化銨
NH <sub>4</sub> OH	氫氧化銨
NMR	核磁共振
PCy <sub>3</sub>	三環己基膦
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)
ppm	百萬分率
RT	室溫
sat. aq.	飽和水溶液
SFC	超臨界流體層析

THF	四氫呋喃
$t_R$	滯留時間
UPLC-MS	超高效液相層析質譜

## 分析型UPLC-MS方法

### 方法A

管柱：Waters Acquity HSS T3，1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm，烘箱處於60 $^{\circ}\text{C}$ 下。流量：0.9 mL/min。梯度：1.35分鐘內10%至90% B，隨後100% B維持0.30分鐘，隨後10% B維持0.35分鐘；A=水+0.05% TFA (v/v)，B=乙腈+0.035% TFA (v/v)。偵測UV/VIS (DAD)、ESI (+/-)。質譜儀範圍：100至1000 Da。

### 方法B

管柱：Waters Acquity HSS T3，1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm，烘箱處於60 $^{\circ}\text{C}$ 下。流量：0.9 mL/min。梯度：1.35分鐘內10%至100% B，隨後100% B維持0.60分鐘，隨後10% B維持0.05分鐘；A=水+0.05% TFA (v/v)，B=乙腈+0.035% TFA (v/v)。偵測UV/VIS (DAD)、ESI (+/-)。質譜儀範圍：100至1000 Da。

### 方法C

管柱：Waters Acquity HSS T3，1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm，烘箱處於60 $^{\circ}\text{C}$ 下。流量：1.0 mL/min。梯度：1.40分鐘內5%至98% B，隨後98% B持續0.40分鐘，0.10分鐘內98%至5% B，5% B持續0.10分鐘；A=水+0.05% 甲酸+3.75 mM 乙酸銨，B=乙腈+0.04% 甲酸。偵測UV/VIS (DAD)、ESI (+/-)。質譜儀範圍：100至1200 Da。

## 製備型層析方法

## 方法1:製備型逆相HPLC

Waters 2525或2545二元泵

Waters 2488 UV偵測器

Waters QDA、ZQ或3100質譜儀

Waters 2767自動取樣器/餽份收集器

Waters 515補給流量泵

管柱：10  $\mu\text{m}$  19 x 50 mm Waters Atlantis T3 5u C18

流動速率：100 mL/min

運行時間：4.25分鐘

溶劑A：H<sub>2</sub>O+0.05% TFA

溶劑B：ACN+0.035% TFA

## 方法2：製備型逆相管柱層析(RPCC)

Teledyne ISCO閃式層析系統

管柱：Redisep Rf Gold C18高效，15 g或50 g預裝填管柱，20至40  $\mu\text{m}$ 粒度，10 nm平均孔徑

移動相：水及乙腈

## 方法3：矽膠急驟管柱層析(FCC)

Teledyne ISCO閃式層析系統

管柱：Redisep Rf Gold正相矽膠，12 g、24 g、40 g或80 g預裝填管柱，20至40  $\mu\text{m}$ 粒度，6 nm平均孔徑

移動相：含0至20%甲醇之二氯甲烷；含0至100%乙酸乙酯之己烷或庚烷；含0至100%(3:1乙酸乙酯/乙醇)之己烷或庚烷

## 中間產物

**中間產物1**：2-氯-6-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈

使用氬對3-溴-2-氯-6-氟苯甲腈(500 mg, 2.133 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉)(812 mg, 3.20 mmol)、KOAc(523 mg, 5.33 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(78 mg, 0.107 mmol)及二噁烷(15 mL)之混合物充氣，且在110°C下在微波輻照下，在封閉的瓶中加熱2小時並伴以攪拌。將兩種複製反應混合物組合，過濾並濃縮，並將所得殘餘物不經進一步純化或分析即使用。中間產物1之標識藉由轉化成中間產物5來建立。

**中間產物2**：6-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈

向3-溴-6-氟-2-甲基苯甲腈(CAS第1255207-46-6號)(1000 mg, 4.67 mmol)於二噁烷中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啉)(Sigma-Aldrich)(1780 mg, 7.01 mmol)、KOAc(1146 mg, 11.68 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf)(171mg, 0.234 mmol)。該混合物藉由兩個簡單的真空/回充循環用氬氣脫氣，且隨後在110°C下在微波輻照下，在封閉的瓶中加熱2小時並伴以攪拌。使冷卻之混合物經由矽藻土過濾並且濃縮濾液。使殘留物溶解於乙酸乙酯中，且用水及鹽水洗滌溶液。用己烷稀釋有機層，且隨後經由矽膠過濾以得到經濃縮之黃色濾液。殘留物不經進一步純化或分析即使用。中間產物2之標識藉由轉化成中間產物6來建立。

**中間產物3**：2,6-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈

標題化合物使用3-溴-2,6-二氟苯甲腈代替3-溴-2-氯-6-氟苯甲腈、以與2-氯-6-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物1)類似之方式來製備。粗製殘留物不經進一步純化或分析即使用。中間產物3之標識藉由轉化成中間產物7來建立。

**中間產物5**：4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺

使粗製的2-氯-6-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物1) (1.2 g, 4.26 mmol)及水合肼(1.07 g, 21.3 mmol)於乙醇(43 mL)中之溶液經在80°C下升溫1 h。使經冷卻之反應混合物濃縮且藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.54 min; API-MS 294.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物6**：4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺

向6-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物2) (1.0 g, 3.83 mmol)於乙醇中之溶液中添加肼(0.601 mL, 19.15 mmol)。使混合物在90°C下加熱6小時，隨後使經冷卻之反應混合物濃縮，且使用乙酸乙酯及水稀釋殘留物。收集有機層且用水及鹽水洗滌，隨後經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.42 min; API-MS 274.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物7**：4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺

標題化合物使用2,6-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物3)代替2-氯-6-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物1)、以與4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)類似之方式來製備。

組合兩個獨立的反應過程以用於藉由FCC來純化，從而得到標題化合物4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺，及分離的副產物4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺。標題化合物：(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.43 min; API-MS 278.1 [M+H]<sup>+</sup>。



**中間產物8**：4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺

**步驟1**：在0°C下，使2-氟-6-甲氧基苯甲腈(10 g，66.2 mmol)於三氟甲磺酸(100 mL)中之溶液經N-溴代丁二醯亞胺(12.4 g，69.5 mmol)處理且使該混合物升溫至RT且攪拌3天。使反應混合物冷卻至0°C，用冰淬滅，且用6 M KOH使其呈鹼性，且藉由過濾來收集所得固體。使濾餅溶解於乙酸乙酯中且經硫酸鈉乾燥，並過濾混合物。濃縮濾過物以得到3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲腈與3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲腈之近似1:1混合物，該混合物不經純化或分析即用於下一步驟中。

**步驟2**：使3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲腈與3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲腈(6.7 g，29.1 mmol組合)之以上粗製混合物、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼啶基)(8.14 g，32.0 mmol)、乙酸鉀(6.29 g，64.1 mmol)及Siliacat DPP-Pd (2.5 g，29.1 mmol)於2-丙醇(291 ml)中之溶液經氫氣脫氣且在95°C升溫24小時。過濾經冷卻之反應混合物，隨後添加水合肼(7.08 ml，146 mmol)且使反應混合物在95°C下升溫5 h。將矽藻土添加至經冷卻之反應混合物中，且濃縮混合物，且藉由FCC純化殘留物以得到該標題化合物4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺及分離的副產物4-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺。標題化合物：(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.36 min；API-MS 290.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物9**：4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

使(1s,3s)-3-胺基-1-(三氟甲基)環丁醇(249 mg，1.30 mmol)於吡啶

(6.5 ml)中之溶液經4-溴-3-甲基苯-1-磺醯基氯化物(350 mg, 1.30 mmol)處理，且在50°C下攪拌3 h。在減壓下濃縮反應混合物且藉由FCC純化所得產物以得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.67 min; API-MS 388.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物10**：((2S,4S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用((2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.46 min; API-MS 352.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物11**：內消旋-(3R,4S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,4-二氟吡咯啉

標題化合物使用內消旋-(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啉、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.91 min; API-MS 340.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物12**：(R)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用(R)-吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.65 min; API-MS 334.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物13**：(R)-1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

標題化合物使用4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物及(R)-吡咯啉-3-醇、以

與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備。在0°C下攪拌反應混合物60 min。獲得呈黃色固體狀之標題化合物。(UPLC-MS, 方法C)  $t_R$  0.91 min; ESI-MS 340.0/342.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物14**：(R)-1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

標題化合物使用4-溴-3-氟苯-1-磺醯基氯化物及(R)-吡咯啉-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.46 min; API-MS 324.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物15**：(R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

標題化合物使用(R)-吡咯啉-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.42 min; API-MS 320.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物16**：1-((S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙-1-醇  
(非對映異構體混合物)

**步驟1**：(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-甲醛

使(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22, 下文 $vide$ ) (150 mg, 0.47 mmol)於DCM (4.7 mL)中之溶液在RT下經Dess-Martin高碘烷(298 mg, 0.70 mmol)處理且在RT下攪拌所得混合物16 h。添加矽藻土並濃縮該混合物。藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.66 min; API-MS 332.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟2**：1-((S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙醇

使(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(150 mg, 0.452

mmol)於THF (體積：4.5ml)中之溶液在0°C下經甲基溴化鎂溶液(3.0 M，181  $\mu$ l，0.542 mmol)處理且在RT下攪拌3 h。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物，用DCM稀釋且穿過相分離器。濃縮DCM層且藉由FCC純化以得到呈非對映異構體之混合物形式之標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.68 min；API-MS 348.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物17：**(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇  
含使(S)-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(120 mg，0.69 mmol)於吡啶(3.5 ml)中之溶液經4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物(200 mg，0.69 mmol)處理且在RT下攪拌20 h。使反應混合物濃縮且藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.66 min；API-MS 390.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物18：**(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇  
標題化合物使用4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物及(S)-(吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.02 min；ESI-MS 356.0[M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物19：**(S)-(1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇  
標題化合物使用4-溴-3-氟苯-1-磺醯基氯化物及(S)-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.85 min；API-MS 374.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物20：**(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

使(S)-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(CAS第771473-90-6號) (258 mg，

1.48 mmol)於吡啶(7.4 ml)中之溶液經4-溴-3-甲基苯-1-磺醯基氯化物(CAS第77256-93-0號) (400 mg, 1.48 mmol)處理且在RT下攪拌16 h。使反應混合物濃縮且藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.67 min; API-MS 370.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物21**：(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-2-基)甲醇

標題化合物使用(S)-氮雜環丁烷-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.61 min; API-MS 320.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物22**：(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用(S)-(吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.66 min; API-MS 334.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物23**：(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺

標題化合物使用(S)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.78 min; API-MS 383.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物24**：(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

標題化合物使用(S)-吡咯啉-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.41 min; API-MS 320.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物25**：1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷

在0°C下，向4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物(200 mg, 0.69 mmol)於吡啶(4 mL)中之經攪拌溶液中添加3,3-二甲基氮雜環丁烷(59 mg, 0.69 mmol)。使反應混合物升溫至rt且額外攪拌1 h。反應物用1N HCl淬滅且用乙酸乙酯萃取。用1N HCl及鹽水依次洗滌有機層且隨後經無水硫酸鈉乾燥。在真空下濃縮經過濾之有機層以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.69 min; API-MS 337.9 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物26**：1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

標題化合物以與(R)-1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物14)類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.46 min; API-MS 324.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物27**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇

標題化合物使用3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.59 min; API-MS 388.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物28**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷

標題化合物使用3,3-二氟氮雜環丁烷、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.98 min; API-MS 326.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物29**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,3-二氟哌啶

標題化合物使用3,3-二氟哌啶、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟

甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.99 min；API-MS 354.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物30**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,3-二氟吡咯啉

標題化合物使用3,3-二氟吡咯啉、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.96 min；API-MS 340.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物31**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇

標題化合物使用3-甲基氮雜環丁-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.57 min；API-MS 320.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物32**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡咯啉-3-醇

**步驟1**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-酮

標題化合物使用吡咯啉-3-酮、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.65 min；API-MS 318.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟2**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡咯啉-3-醇

使1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-酮(70 mg，0.22 mmol)於THF (2.2mL)中之溶液在0°C下經甲基溴化鎂溶液(3.0 M，88  $\mu$ l，0.264 mmol)處理且升溫至RT並攪拌3 h。添加額外的甲基溴化鎂溶液(3.0 M，

88  $\mu$ l, 0.264 mmol)並攪拌反應混合物18 h。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物，用DCM稀釋且穿過相分離器。濃縮DCM層且藉由FCC純化以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.59 min; API-MS 334.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物33**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟哌啶

標題化合物使用4,4-二氟哌啶、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  2.03 min; API-MS 354.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物34**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氰基哌啶

標題化合物使用4-氰基哌啶、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.76 min; API-MS 343.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物35**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-氮雜環丁-3-醇

標題化合物使用氮雜環丁-3-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.51 min; API-MS 306.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物36**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈

標題化合物使用氮雜環丁烷-3-甲腈、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.65 min; API-MS 315.0 [M+H]<sup>+</sup>。



**中間產物37**：1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-醇

標題化合物使用哌啶-4-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.62 min；API-MS 334.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物38**：4-溴-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,2S)-2-羥基環戊基胺、以與(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇(中間產物17)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.68 min；API-MS 354.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物39**：4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺

標題化合物使用(1s,3s)-3-胺基-1-(三氟甲基)環丁醇、以與(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇(中間產物17)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.68 min；API-MS 408.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物41**：4-溴-3-甲基-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,2S)-2-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.67 min；API-MS 334.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物43**：4-溴-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺

標題化合物使用1-胺基四氫-2H-哌喃、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.62 min；API-MS 334.1

[M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物44**：4-溴-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用-(1R,2R)-2-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到標題化合物(UPLC-MS，方法B) t<sub>R</sub> 1.66 min；API-MS 348.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物45**：4-溴-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,2R)-2-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B) t<sub>R</sub> 1.56 min；API-MS 334.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物46**：4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,2S)-2-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到標題化合物(UPLC-MS，方法B) t<sub>R</sub> 1.68 min；API-MS 348.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物47**：4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺

**步驟1**：(1S,2R)-2-(甲胺基)環戊醇

使(1S,2R)-2-胺基環戊醇(200 mg，1.45 mmol)及DIPEA (0.76 mL，4.4 mmol)於THF(14.5 mL)中之溶液經氯甲酸甲酯(225 μl，2.91 mmol)處理且在60°C下攪拌該溶液16 h。使反應混合物冷卻至RT且用LiAlH<sub>4</sub>溶液(1.0 M，7.3 ml，7.3 mmol)處理並在60°C下加熱4 h。用水、1 N NaOH及水處理經冷卻之反應混合物，並過濾該混合物。濃縮所得溶液，且殘留

物不經進一步純化即使用。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  0.39 min; API-MS 116.2  $[M+H]^+$ 。

**步驟2**：4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺

使粗製(1S,2R)-2-(甲胺基)環戊醇(167 mg, 1.45 mmol)於吡啶(7.3 mL)中之溶液經4-溴-3-甲基苯-1-磺醯基氯化物(390 mg, 1.45 mmol)處理,且在60°C下攪拌該混合物18 h。使經冷卻之反應混合物濃縮且藉由FCC純化殘留物以提供該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.95 min; API-MS 348.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物48**：4-溴-N-((1R,3R)-3-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-甲基苯-1-磺醯基氯化物及(1R,3R)-3-胺基環己烷-1-甲腈、以與4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備,從而得到標題化合物(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.64 min; API-MS 357.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物49**：4-溴-N-((1R,3R)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,3R)-3-胺基環丁-1-醇、以與4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備,從而得到標題化合物(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.47 min; API-MS 320.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物50**：4-溴-N-((1R,3S)-3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1R,3S)-3-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備,從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.55 min; API-MS 334.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物51**：4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1S,2R)-2-羥基環戊基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.68 min；API-MS 334.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物52**：4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.49 min；API-MS 334.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物53**：4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.49 min；API-MS 356.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

**中間產物54**：4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物及(1s,3s)-3-胺基環丁醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.45 min；API-MS 340.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物55**：4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物及(1s,3s)-3-胺基環丁醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.46 min；API-MS 320.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物56**：4-溴-N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-甲苯-1-磺醯基氯化物及(1s,4s)-4-胺基環己烷-1-甲腈、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.58 min；API-MS 357.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物57**：4-溴-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用(3R,4R)-3-胺基四氫-2H-哌喃-4-醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.44 min；API-MS 350.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物58**：4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-氯苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-氯苯-1-磺醯基氯化物及1-胺基-3,3-二氟環丁烷、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.72 min；API-MS 360.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物59**：4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺甲基苯磺醯胺

標題化合物使用1-胺基-3,3-二氟環丁烷、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.60 min；API-MS 340.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物60**：4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺

使4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物80) (100mg, 0.29mmol)、碳酸鉀(81 mg, 0.59 mmol)及DMF (4 mL)之混合物經碘代甲烷(0.037 mL, 0.588 mmol)處理，且在RT下攪拌4 h。使反應混合物在氮氣流下濃縮隔夜。使所得殘留物溶解於DCM中且過濾並藉由FCC直接純化，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.71 min; API-MS 354.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物61**：4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺**步驟1**：4-溴-3-甲基-N-(3-側氧基環丁基)苯磺醯胺

標題化合物使用3-胺基環丁酮、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.59 min; API-MS 318.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟2**：4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

在0°C下，使4-溴-3-甲基-N-(3-側氧基環丁基)苯磺醯胺(25 mg, 0.079 mmol)於2-Me-THF(1.6 mL)中之溶液經環丙基溴化鎂溶液(0.5 M, 0.31 mL, 0.157 mmol)處理，且攪拌並歷經16 h使其緩慢升溫至RT。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅反應混合物驟，用DCM稀釋並穿過相分離器。濃縮DCM層且藉由FCC純化以得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.61 min; API-MS 382.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

**中間產物62**：4-溴-N-(3-乙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用步驟2中之乙基溴化鎂代替環丙基溴化鎂、以與4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物82)類似之方式來

製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.60 min；API-MS 370.0  $[M+Na]^+$ 。

**中間產物63**：4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺

標題化合物在步驟1中使用(1s,3s)-3-胺基-1-(三氟甲基)環丁醇代替(1S,2R)-2-胺基環丁烷、以與4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺(中間產物47)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.90 min；API-MS 402.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物64**：4-溴-N-(3-羥基-3-苯基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用步驟2中之乙基溴化鎂代替環丙基溴化鎂、以與4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物61)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.73 min；API-MS 418.1  $[M+Na]^+$ 。

**中間產物65**：4-溴-N-(3-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用4-溴-3-甲苯-1-磺醯基氯化物及(1R,3R)-3-胺基環己烷-1-甲腈、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.46 min；API-MS 348.1  $[M+H]^+$ 。

**中間產物66**：4-溴-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用4,4-二氟環己胺、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.58 min；API-MS 368.0  $[M+H]^+$ 。

**中間產物67**：(S)-(1-((4-溴-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用4-溴-2-甲苄-1-磺醯基氯化物及(S)-4,4-(二氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.55 min；API-MS 370.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物68**：(S)-(1-((4-溴-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

在0°C下，將4-溴-2-氟苄-1-磺醯基氯化物(95 mg，0.35 mmol)添加至(S)-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇氫氯化物(60 mg，0.35 mmol)及DIEA(0.15 mL，0.86 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。將該混合物在0°C下攪拌1小時，隨後濃縮。藉由FCC純化殘留物以得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.50 min；API-MS 374.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物69**：(S)-(1-((4-溴-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用4-溴-3,5-二氟苄-1-磺醯基氯化物及(S)-4,4-(二氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與(S)-(1-((4-溴-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物68)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.58 min；API-MS 392.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物70**：N-(3-苄甲基-3-羥基環丁基)-4-溴-3-甲基苯磺醯胺

標題化合物使用步驟2中之苄甲基氯化鎂代替環丙基溴化鎂、以與4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物61)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.74 min；API-MS 432.1 [M+Na]<sup>+</sup>。



**中間產物71**：((2S,4R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇

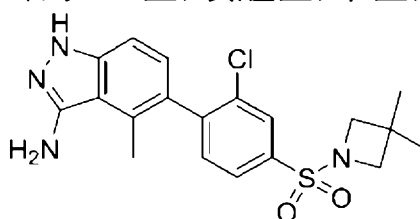
標題化合物使用((2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.47 min；API-MS 352.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**中間產物72**：(R)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

標題化合物使用(R)-4,4-(二氟吡咯啉-2-基)甲醇、以與4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)類似之方式來製備，從而得到該標題化合物。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.56 min；API-MS 370.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例1**：

**5-(2-氯-4-((3,3-二甲基氮雜環丁-1-基)磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺**

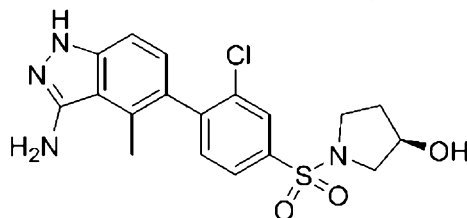


藉由高真空將4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6) (20 mg，0.073 mmol)、1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25) (25 mg，0.073 mmol)、碳酸銨(72 mg，0.220 mmol)及PdCl<sub>2</sub> (dppf) (5.4 mg，7.3 μmol)之溶液抽空，且隨後用氮氣吹掃。將已脫氣DME/水(4:1，2 ml)添加至燒瓶，且在微波輻照下，將該混合物在150°C下加熱30分鐘。經冷卻之反應混合物經由矽藻土

過濾，且隨後藉由RPCC (方法2)純化反應混合物。(UPLC-MS，方法A)  
 $t_R$  1.52 min；API-MS 405.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例2：

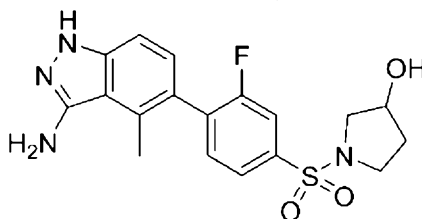
#### (R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇



標題化合物使用(R)-1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物13)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS，方法A)  $t_R$  1.24 min；API-MS 407.05 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例3：

#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇



**步驟1：**2',4-二氟-4'-((3-羥基吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-甲腈

標題化合物使用1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物26)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)且使用6-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(中間產物2)代替4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)、以與實例1類似之方式來製備。使用乙酸乙酯及水稀釋粗製反應混合物且隨後用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮濾

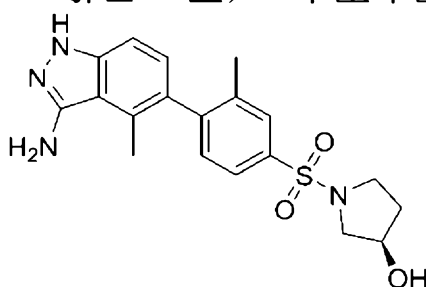
液以得到標題化合物，該標題化合物不經進一步純化或分析即使用。反應產物之標識藉由其在步驟2中轉化成1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇來建立。

**步驟2：** 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

向2',4-二氟-4'-((3-羥基吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基-[1,1'-聯苯基]-3-甲腈(製備於步驟1中) (30 mg, 0.079 mmol)於乙醇中之溶液中添加胼(0.025 mL, 0.793 mmol)，且使所得反應混合物回流持續2 h。經冷卻之反應混合物直接藉由RPCC純化(方法2)。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.20 min; API-MS 391.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例4：**

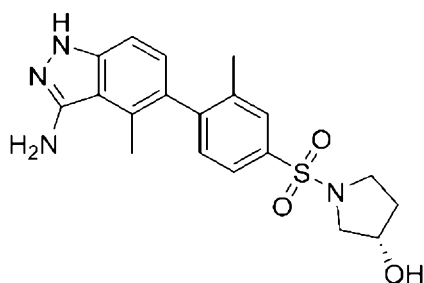
**(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇**



標題化合物使用(R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物15)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。經過濾之反應混合物直接藉由逆相HPLC (方法1)純化。使初始產物溶解於甲醇中且穿過Varian Inc.平流層SPE PL-HCO<sub>3</sub> MP樹脂。在真空下濃縮溶離劑以得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.25 min; API-MS 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例5：**

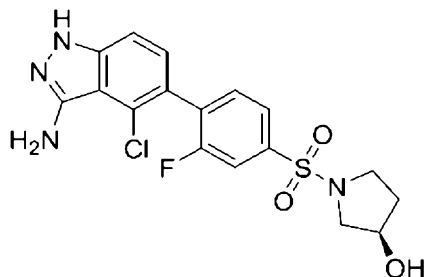
**(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇**



標題化合物使用(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物24)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。經過濾之反應混合物直接藉由逆相HPLC (方法1)純化。使初始產物溶解於甲醇中且穿過Varian Inc.平流層SPE PL-HCO<sub>3</sub> MP樹脂。在真空下濃縮溶離劑以得到該標題化合物。(UPLC-MS, 方法A)  $t_R$  1.25 min; API-MS 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例6：

#### (R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

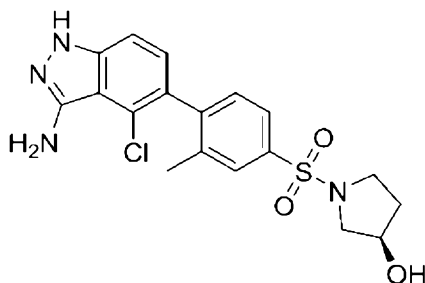


使4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5) (20 mg, 0.068 mmol)、(R)-1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物14) (24 mg, 0.075 mmol)、三環己基膦(4.6 mg, 0.016 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.2 mg, 6.8 μmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (43 mg, 0.20 mmol)及二噁烷/水(6:1, 3.4 ml)之混合物經氮充氣，且在150°C下加熱1 h。使經冷卻之反應混合物濃縮且直接藉由FCC純化殘留物以得到該標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

5.32 (s, 2H), 4.98 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 3H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 1.87 - 1.60 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.34 min; API-MS 411.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例7：

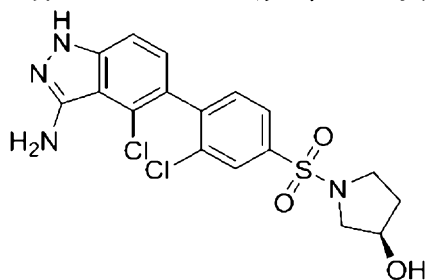
#### (R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇



標題化合物使用(R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物15)代替(R)-1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物14)、以與實例6類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.32 min; API-MS 407.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例8：

#### (R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇

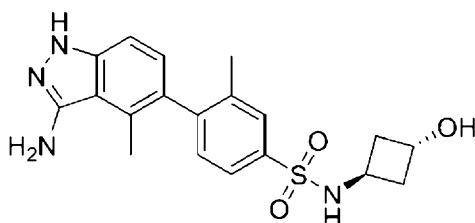


標題化合物使用(R)-1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物13)代替(R)-1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇(中間產物14)、以與實例6類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.01 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.99 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.22 (s,

1H), 3.36 (dd,  $J = 3.1, 1.1$  Hz, 3H), 3.14 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.88 - 1.58 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.40 min; API-MS 427.1  $[M+H]^+$ 。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.32 min; API-MS 407.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例9：

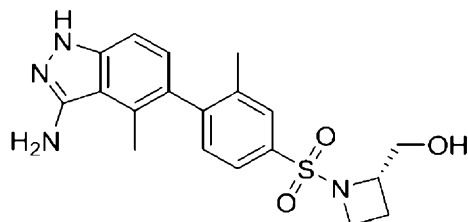
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺



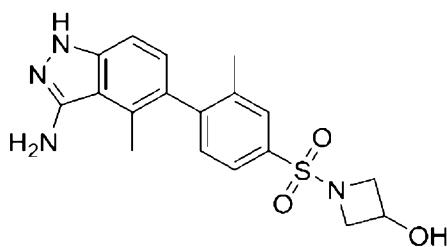
使4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)、4-溴-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49) (10 mg, 0.037 mmol)、(-, 0.040 mmol)、三環己基膦(6.3  $\mu$ l, 8.8  $\mu$ mol)、 $Pd_2(dba)_3$  (3.3 mg, 3.66  $\mu$ mol)、 $K_3PO_4$  (23 mg, 0.110 mmol)及二噁烷(6:1, 5.5 ml)經氮脫氣，且在微波輻照下，在150°C下加熱30分鐘。使經冷卻之反應混合物濃縮且藉由FCC純化殘留物以得到該標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 3H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (ddd,  $J = 9.8, 7.9, 3.9$  Hz, 2H), 1.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.02 min; API-MS 387.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例10：

#### (S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷

**-2-基)甲醇**

標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)氮雜環丁烷-2-基)甲醇(中間產物21)代替4-溴-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺酰胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H).(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.29 min; API-MS 387.2 [M+H]<sup>+</sup>。

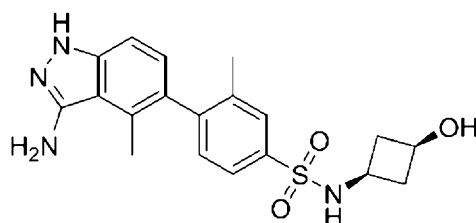
**實例11：****1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺酰基)氮雜環丁烷-3-醇**

標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)-氮雜環丁烷-3-醇(中間產物35)代替4-溴-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺酰胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz,

1H), 5.79 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.12 min; API-MS 373.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例12：

#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

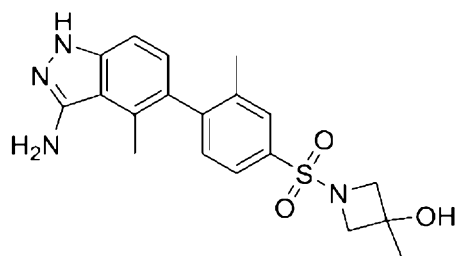


標題化合物使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物55)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 3H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (ddd, J = 9.8, 7.9, 3.9 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.11 min; API-MS 387.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例13：

#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇

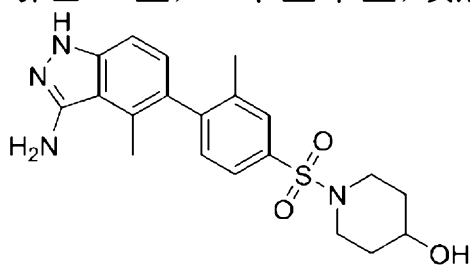




標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇(中間產物31)代替4-溴-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) *t*<sub>R</sub> 1.25 min; API-MS 387.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例14：

#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-醇

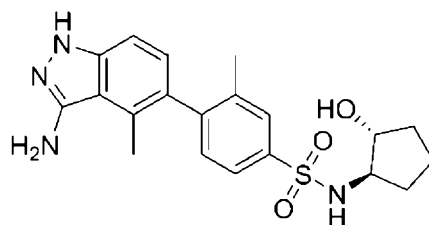


標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-醇(中間產物37)代替4-溴-N-((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 3.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67

(m, 2H), 1.47 (dtd,  $J = 11.8, 8.0, 3.6$  Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.26 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例15

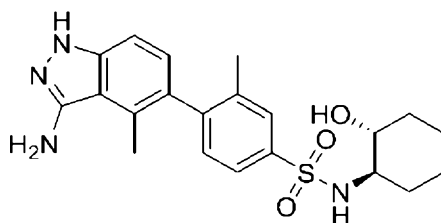
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物45)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.71 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.24 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.37 (dtd,  $J = 11.0, 7.3, 6.8, 4.4$  Hz, 1H), 1.28 (td,  $J = 12.8, 7.5$  Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.26 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例16：

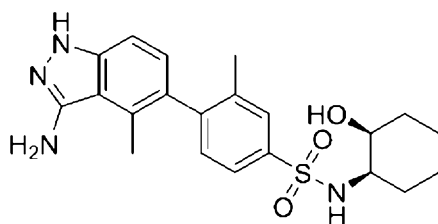
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物44)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.55 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 3.24 (dq, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.13 (dq, J = 19.4, 11.4, 10.5 Hz, 4H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.35 min; API-MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例17：

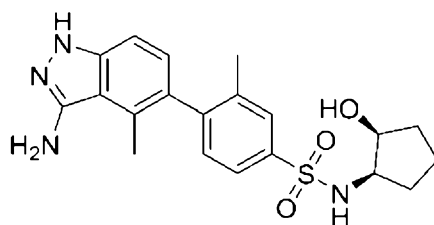
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物46)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.36 min; API-MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例18：

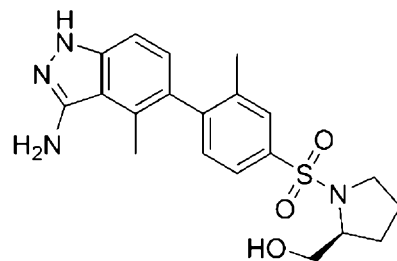
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-3-甲基-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物41)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.28 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例19：

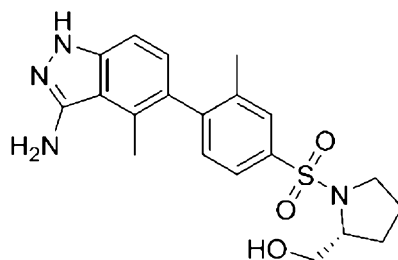
**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.15 (qd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (dq,  $J = 11.7, 7.1, 5.3$  Hz, 2H), 1.47 (dt,  $J = 16.7, 6.9$  Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.33 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例20：

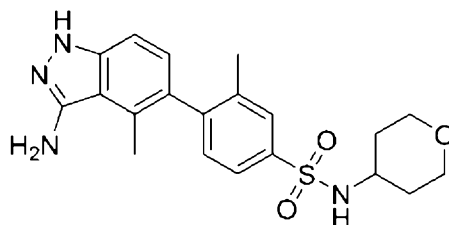
**(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用(R)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物12)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.28 min; API-MS 401.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例21：**

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺**

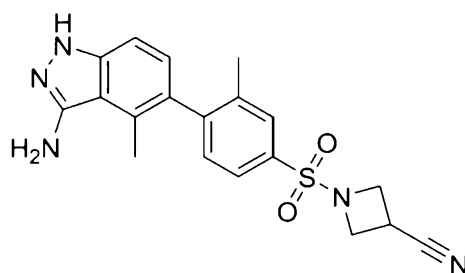


標題化合物使用4-溴-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺(中間產物43)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.68

(dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.74 (dd,  $J = 8.2, 3.3$  Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.31 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例22：

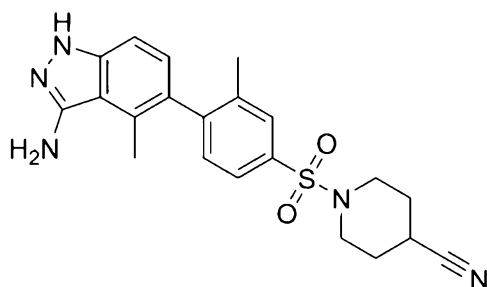
#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈



標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(中間產物36)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.59 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.89 (ddd,  $J = 8.4, 6.1, 2.0$  Hz, 2H), 3.68 (ddd,  $J = 8.9, 6.1, 2.8$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.37 min; API-MS 382.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例23：

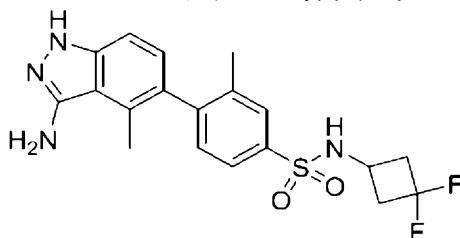
#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-甲腈



標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氰基哌啶(中間產物34)代替4-溴-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物49)、以與實例9類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.98 (tt, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (dq, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 1.79 (dtd, J = 12.6, 8.9, 3.5 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.42 min; API-MS 410.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例24：

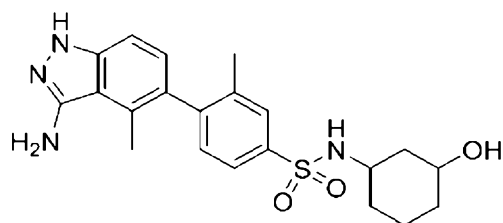
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物59)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.33 min; API-MS 407.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例25：

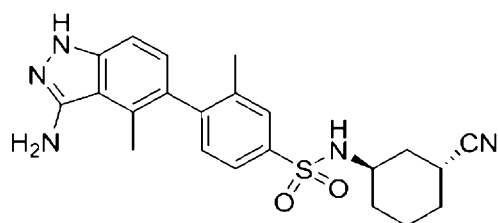
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-(3-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物65)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.17 min; API-MS 415.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例26：

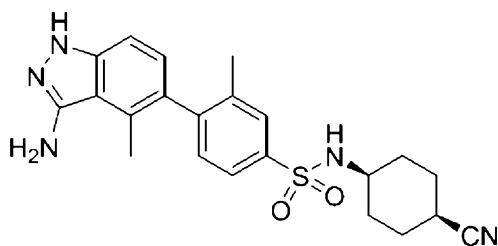
**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,3R)-3-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺**



標題化合物使用4-溴-N-((1R,3R)-3-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物48)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.31 min; API-MS 424.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例27：

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1S,4S)-4-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺**



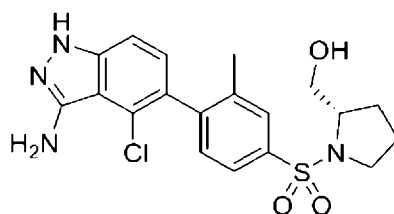
標題化合物使用4-溴-N-((1S,4S)-4-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中



間產物56)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.31 min; API-MS 424.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例28:

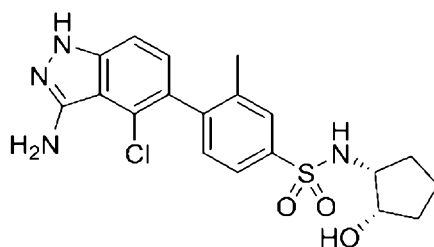
**(S)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基) 甲醇**



使4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5) (25 mg, 0.085 mmol)、(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基) 甲醇(中間產物22) (31 mg, 0.094 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (3.1 mg, 4.3 μmol)、碳酸鉀(24 mg, 0.17 mmol)及4:1二噁烷/水(5 ml)之混合物經氮充氣,且在微波輻照下,在150°C下加熱1 h。將經冷卻之反應混合物添加至矽藻土,濃縮,且藉由FCC純化以得到該標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.47 (dq, J = 17.5, 7.0, 5.7 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.37 min; API-MS 421.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例29:

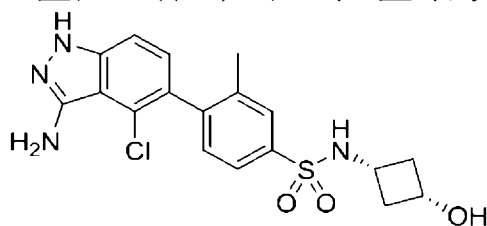
**4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺**



標題化合物使用4-溴-3-甲基-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物41)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)、以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J = 2.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 3H), 1.36 (td, J = 12.5, 12.0, 7.5 Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.37 min; API-MS 421.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例30：

#### 4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

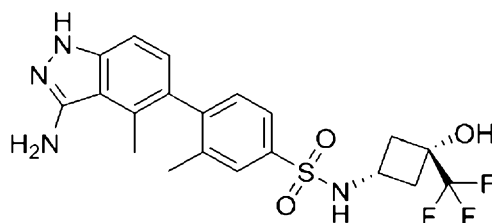


標題化合物使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物55)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)、以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.64

(m, 1H), 3.14 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.27 (dp,  $J = 9.4, 3.6$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (qd,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.22 min; API-MS 407.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例31：

#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

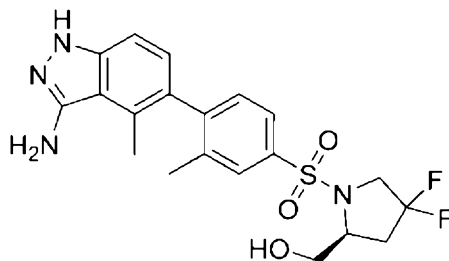


使4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6) (10 mg, 0.037 mmol)、4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9) (14 mg, 0.037 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (1.339 mg, 1.831  $\mu$ mol)、碳酸鉀(10 mg, 0.073 mmol)及二噁烷/水(4:1, 0.7 ml)之混合物經氫充氣，且隨後在 $150^\circ C$ 下加熱1 h。添加矽藻土且濃縮混合物，隨後藉由FCC純化殘留物以得到標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.53 (dd,  $J = 6.8, 2.9$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.41 min; API-MS 455.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例32：

#### (S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟

## 吡咯啉-2-基)甲醇



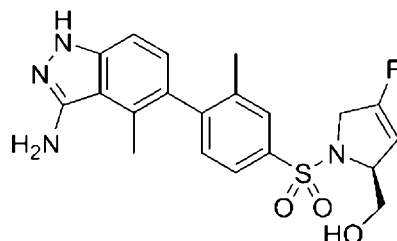
使4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6) (200 mg, 0.732 mmol)、(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20) (298 mg, 0.805 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (27 mg, 0.037 mmol)、碳酸鉀(304 mg, 2.20 mmol)及二噁烷/水(4:1, 15 ml)之混合物經氮充氣，且隨後在微波輻照下，在150°C下加熱1 h。

將反應混合物添加至矽藻土，隨後濃縮。藉由FCC使經矽藻土吸附之殘留物純化以得到標題化合物。

將900 mg之經層析產物及45 ml之異丙醇的混合物加熱至回流。向所得溶液添加180 ml水且形成白色沈澱。將混合物加熱至90°C且溶液變澄清。使該混合物冷卻至RT，且隨後放置在-20°C冷凍器中4 h。隨後使混合物在RT下靜置20 h，在此時間之期間形成沈澱。收集該沈澱以得到呈灰白色結晶固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.72 (dt, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (td, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 8.6, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.61 (dp, J = 11.0, 5.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.27 min; API-MS 437.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例33：

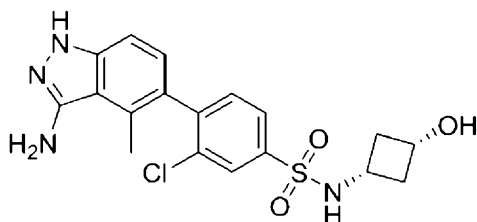
(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇



使4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6) (10.02 g, 36.7 mmol)、(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20) (14.94 g, 40.4 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.34 g, 1.83 mmol)、碳酸鉀(15.2 g, 110 mmol)及二噁烷/水(4:1, 366 ml)之混合物經氬充氣，且隨後回流4 h。將矽藻土添加至經冷卻之反應混合物並濃縮該混合物。藉由急驟管柱層析(220 g管柱，0至100% [乙酸乙酯：乙醇3:1]/DCM梯度)純化殘留物。隨後對部分純化產物混合物進行RPCC (方法2)以得到呈白色非晶形固體之主要產物(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇及作為次要產物之(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.18 (brs, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.29 min; API-MS 417.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例34：

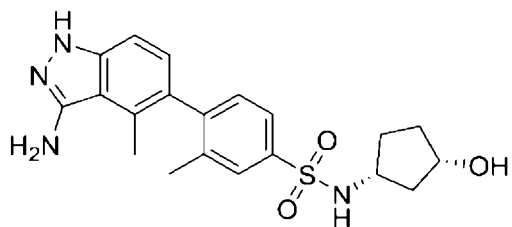
## 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-氯苯磺醯胺(中間產物54)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (dt, J = 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 9.2 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.11 min; API-MS 407.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例35：

## 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,3S)-3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺

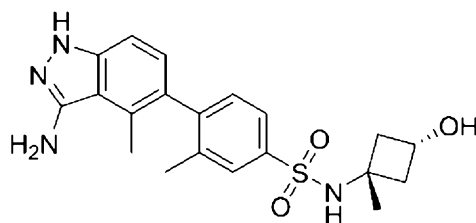


標題化合物使用4-溴-N-((1R,3S)-3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物50)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)

$t_R$  1.12 min ; API-MS 401.2  $[M+H]^+$  。

**實例36：**

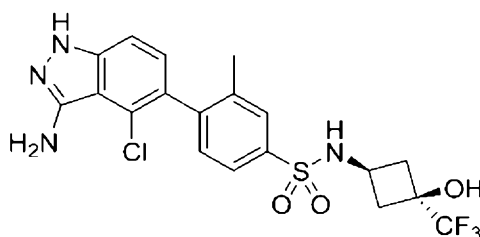
**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺**



標題化合物使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物52)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.87 (h,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2H), 1.97 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 1.21 (s, 3H) 。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.11 min ; API-MS 401.2  $[M+H]^+$  。

**實例37：**

**4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺**

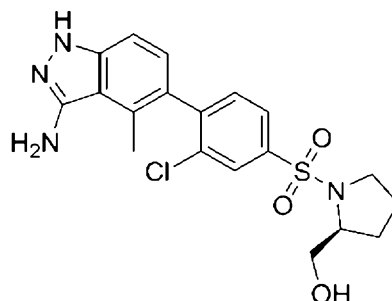


標題化合物使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基

苯磺醯胺(中間產物9)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.96 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 6.9, 2.9Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.39 min; API-MS 475.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例38：

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇



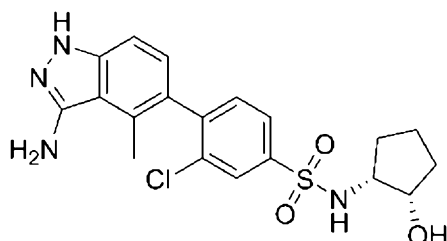
標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物18)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.64 (s, 1H), 7.94 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.34



min ; API-MS 421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例39：**

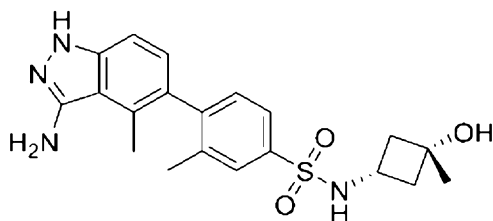
**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺**



標題化合物使用4-溴-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物38)代替4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 3H), 1.37 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.33 min ; API-MS 421.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例40：**

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1S,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺**

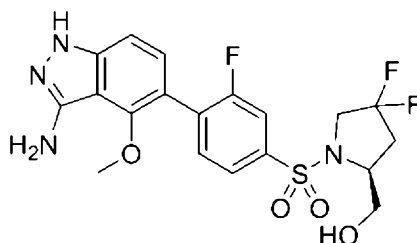


標題化合物使用4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

醯胺(中間產物53)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.56 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.82 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.12 min; API-MS 401.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例41：

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

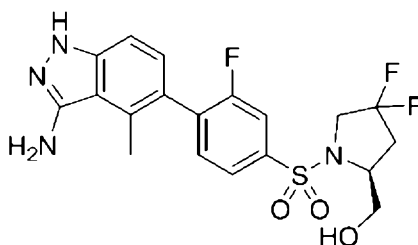


標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物19)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22), 在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘, 以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.71 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.74 (ddd, J = 23.6,

13.0, 6.9Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 28.4, 15.9, 6.2Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.26 min; API-MS 457.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例42：

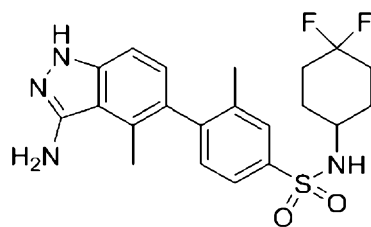
**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物19)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.2, 1.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.7Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (q, J = 11.5, 8.0Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 23.4, 13.0, 7.0Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.26 min; API-MS 441.2 [M+H]<sup>+</sup>。

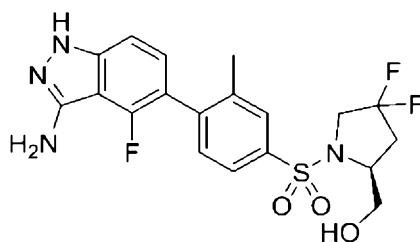
#### 實例43：

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺**



標題化合物使用4-溴-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物66)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.50 min; API-MS 435.2 [M+H]<sup>+</sup>。

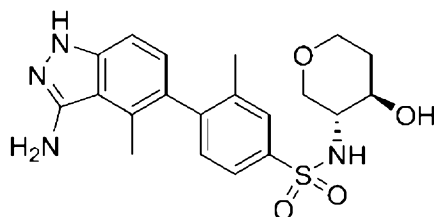
**實例44：**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5), 在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘, 以與實例28類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.30 min; API-MS 441.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例45：**

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-嘓喃-3-基)-3-甲基苯磺醯胺**

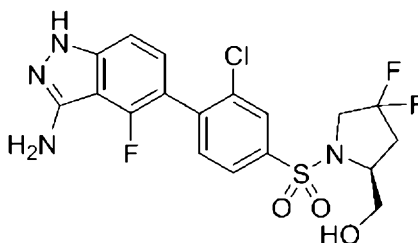


標題化合物使用4-溴-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-嘓喃-3-基)-3-甲基

苯磺醯胺(中間產物57)代替1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-3,3-二甲基氮雜環丁烷(中間產物25)、以與實例1類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.22 min; API-MS 417.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實例46:

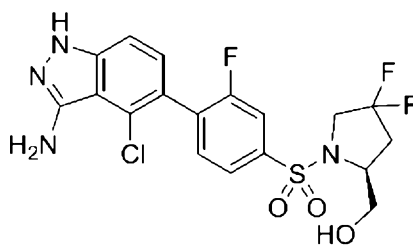
(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物17)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22), 在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘, 以與實例28類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.13 (t,  $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.75 (ddd,  $J = 23.3, 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (t,  $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.40 (ddt,  $J = 18.9, 14.5, 7.3$ Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.32 min; API-MS 461.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實例47:

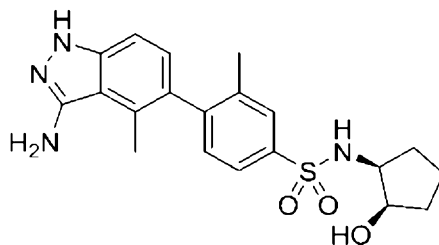
(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物19)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.75 (ddd, J = 23.0, 13.0, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.31 min; API-MS 461.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例48：

#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺

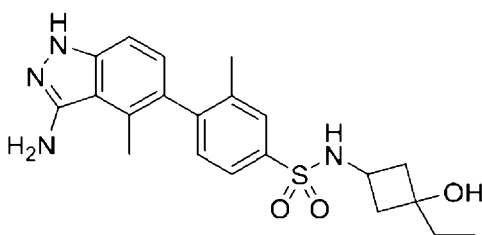


標題化合物使用4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物51)代替4-溴-N-((1S,3S)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。加熱係在微波輻照下進行的。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (dt, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J =

8.5 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.67 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 5.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 3H), 1.36 (td,  $J = 12.1, 11.5, 7.1$  Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.28 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實例49：

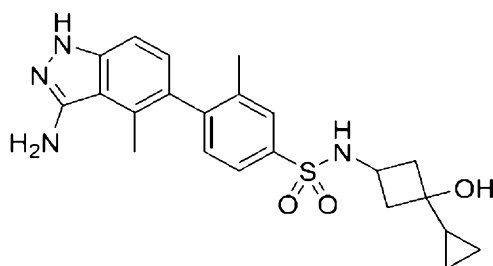
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-乙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-(3-乙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物62)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.32 min; API-MS 415.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實例50：

#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

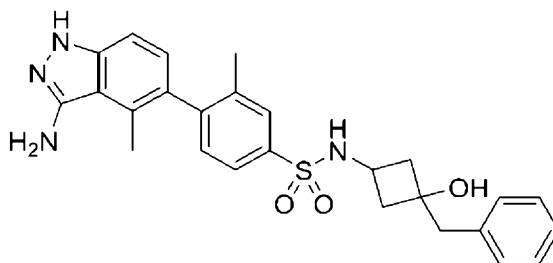


標題化合物使用4-溴-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物61)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯

磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.33 min; API-MS 427.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例51:

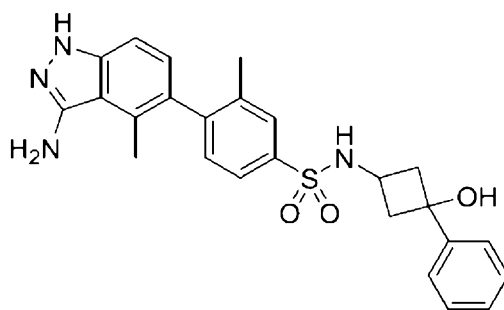
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-苯甲基-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用N-(3-苯甲基-3-羥基環丁基)-4-溴-3-甲基苯磺醯胺(中間產物70)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.50 min; API-MS 477.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例52:

#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-羥基-3-苯基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

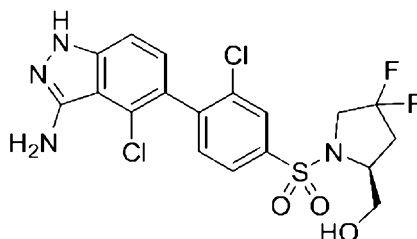


標題化合物使用4-溴-N-(3-羥基-3-苯基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物64)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)、以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.46 min; API-MS 463.2  $[M+H]^+$ 。



## 實例53：

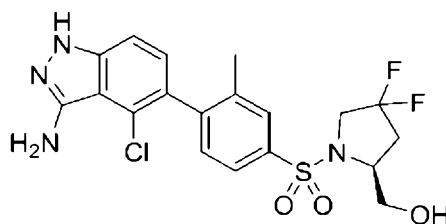
(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物17)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 0.8Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.75 (ddd, J = 23.5, 13.0, 6.9Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.35 min; API-MS 477.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例54：

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

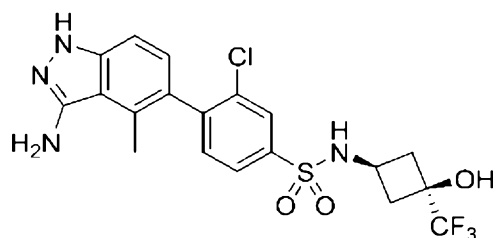


標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20)。

基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.42 min；API-MS 457.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例55：

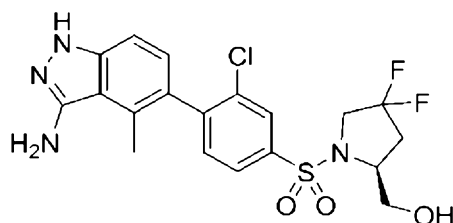
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺(中間產物39)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H)。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.28 min；API-MS 475.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例56：

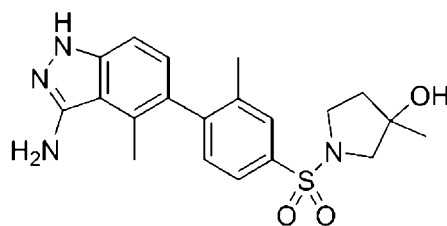
#### (S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物17)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.63 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.0, 3.6, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.74 (ddd, J = 24.0, 13.1, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.32 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.40 min; API-MS 457.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例57：

#### 1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡咯啉-3-醇



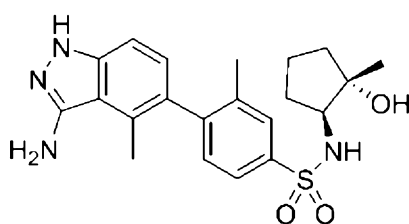
標題化合物使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡咯啉-3-醇(中間產物32)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.68 (dt, J =

11.0, 5.2 Hz, 1H), 1.57 (dt,  $J = 12.5, 8.6$  Hz, 1H), 1.06 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.32 min; API-MS 401.2  $[M+H]^+$ 。

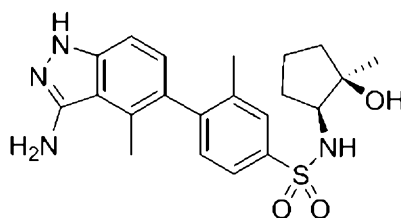
**實例58：**

**4-(3-氨基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺及實例59：**

**4-(3-氨基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺**



**實例58**



**實例59**

**步驟1：**4-溴-3-甲基-N-(2-側氧基環戊基)苯磺醯胺

在RT下，使4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物51) (104 mg, 0.311 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液經Dess-Martin高碘烷(198 mg, 0.467 mmol)處理，且在RT下攪拌16 h。使經冷卻之反應混合物在矽藻土上濃縮且藉由FCC純化以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.63 min; API-MS 332.0  $[M+H]^+$ 。

**步驟2：**4-溴-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺及4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(非對映異構體混合物)

在0°C下，使4-溴-3-甲基-N-(2-側氧基環戊基)苯磺醯胺(81 mg，0.24 mmol)於THF (24 mL)中之溶液經甲基溴化鎂溶液(3.0 M，98  $\mu$ l，0.29 mmol)處理，且在RT下攪拌3 h。LCMS分析展示產物形成(呈M-18及M+23之塊狀物)。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物，用DCM稀釋且穿過相分離器。濃縮DCM層且藉由FCC純化，以得到呈近似2:1之比率的作為不可分離混合物之4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(主要)及4-溴-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(次要)。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.59 min(主要)及1.69 min(次要)；API-MS 371.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

**步驟3：4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺及4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺**

標題化合物使用來自步驟2的4-溴-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(主要)與4-溴-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(次要)之混合物代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。

**實例58：**

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(次要產物)**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.09 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 1H),

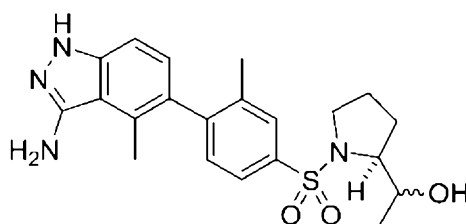
2.07 (s, 3H), 1.58 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.04 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.38 min; API-MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例59：

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺(主要產物)**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.25 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.73 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.11 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.29 min; API-MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例60：

**1-((S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙-1-醇**

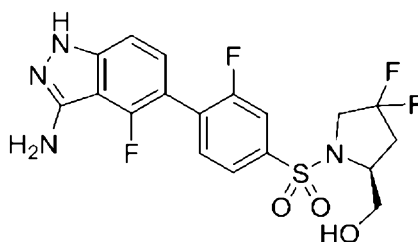


標題化合物使用1-((S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙-1-醇(中間產物16)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H),

7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.73 (dd,  $J = 6.9, 4.9$  Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.51 (dt,  $J = 8.1, 3.9$  Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 3H)。 $(\text{UPLC-MS, 方法B}) t_R$  1.29 min ; API-MS 415.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 實例61：

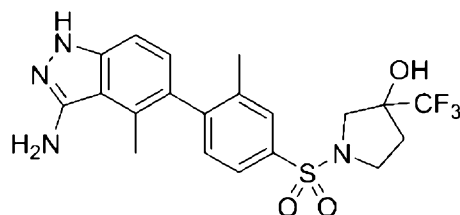
**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物19)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在 $150^\circ\text{C}$ 下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 9.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.13 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.75 (ddd,  $J = 20.3, 12.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.62 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H)。 $(\text{UPLC-MS, 方法B}) t_R$  1.29 min ; API-MS 445.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 實例62：

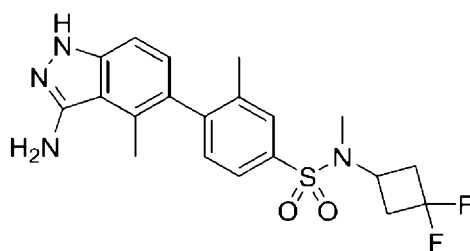
**1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇**



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇(中間產物27)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H)。 (UPLC-MS, 方法 B) t<sub>R</sub> 1.35 min; API-MS 455.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例63：**

**4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺**



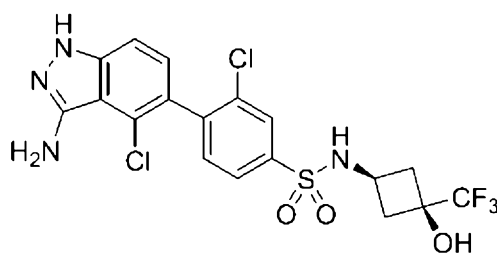
標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-



吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺(中間產物60)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱1 h，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (tdd, J = 8.0, 4.7, 1.4Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.44 min; API-MS 421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例64：

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺

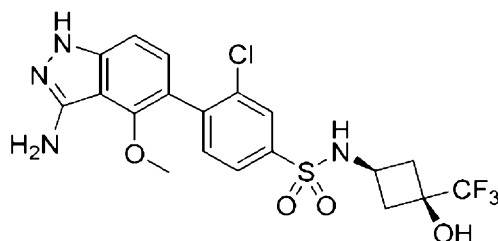


標題化合物使用4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺(中間產物39)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.44 (dt, J = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H)。(UPLC-MS,

方法B)  $t_R$  1.52 min ; API-MS 495.0  $[M+H]^+$ 。

### 實例65：

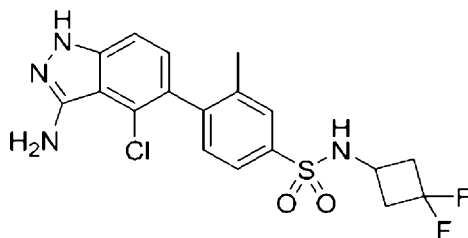
#### 4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺(中間產物39)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.45 min ; API-MS 491.1  $[M+H]^+$ 。

### 實例66：

#### 4-(3-胺基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

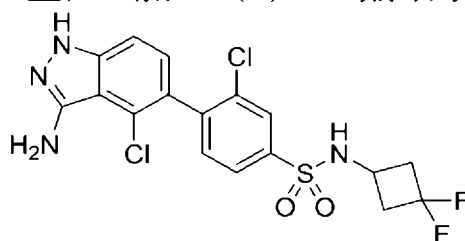


標題化合物使用4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物59)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.75 (tdd, J = 14.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.53 min; API-MS 427.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例67：

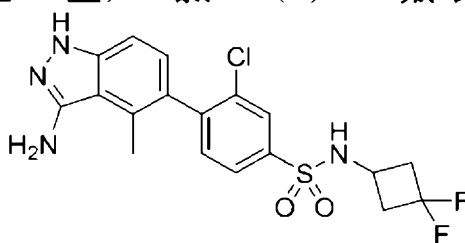
#### 4-(3-氨基-4-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-氯苯磺醯胺(中間產物 58)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物 22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 2.80 (tdd, J = 13.3, 8.1, 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.55 min; API-MS 447.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例68：

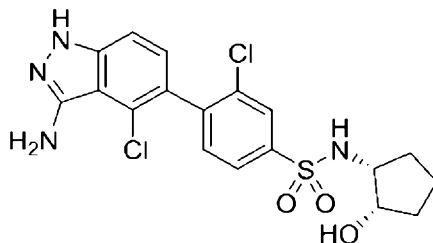
#### 4-(3-氨基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-N-(3,3-二氟環丁基)-3-氯苯磺醯胺(中間產物58)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.75 (tdd, J = 14.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.49 min; API-MS 427.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例69：

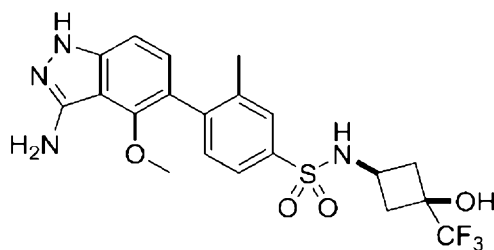
#### 4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-溴-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物38)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，且在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。在FCC之後，藉由逆相HPLC (方法1)額外純化產物，隨後所得產物穿過Varian Inc.平流層SPE PL-HCO<sub>3</sub> MP樹脂以得到標題化合物。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.39 min; API-MS 441.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例70：

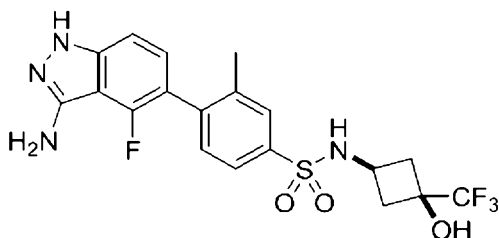
#### 4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.28 min; API-MS 471.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例71：

#### 4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺

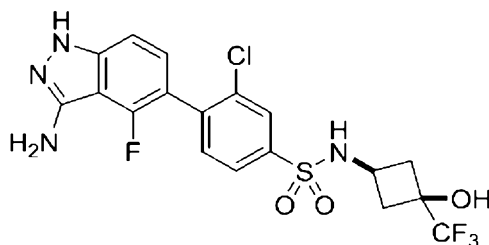


標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環

丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ 10.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (dddd, J = 12.7, 6.5, 2.7, 1.3 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.37 min; API-MS 459.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例72：

4-(3-氨基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺

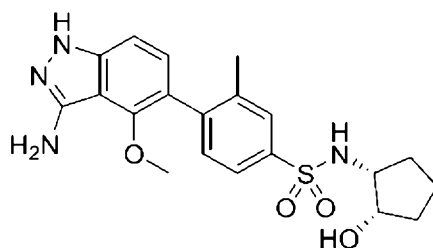


標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺(中間產物39))代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.93 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.58 (ddd, J = 11.1, 8.1,

3.0 Hz, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.39 min ;  
API-MS 479.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例73：

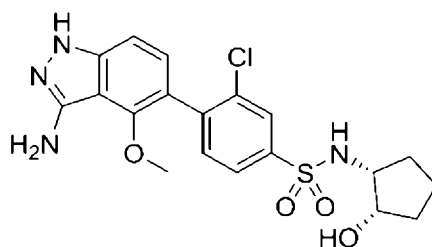
#### 4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用：4-溴-3-甲基-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物41)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.61 (tt, J = 13.0, 6.1 Hz, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 1H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.23 min ;  
API-MS 417.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例74：

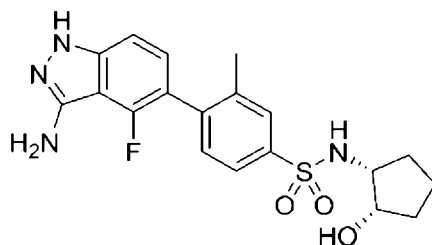
#### 4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺



標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物38)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.68 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 4H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.29 min; API-MS 437.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例75：

#### 4-(3-胺基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺



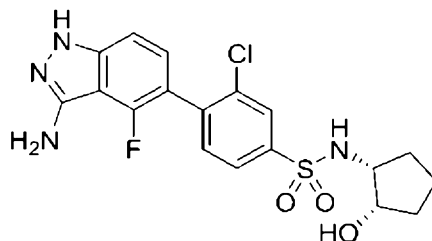
標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-3-甲基-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)



苯磺醯胺(中間產物41)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (tq, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.63 (dtt, J = 12.9, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 1.47 (ddd, J = 14.2, 8.7, 5.1 Hz, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.27 min; API-MS 405.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例76：

#### 4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺

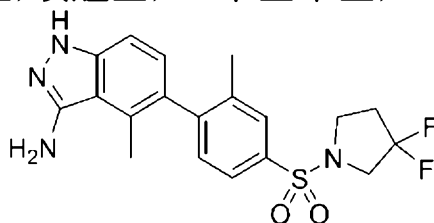


標題化合物使用4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物7)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺(中間產物38)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 1.63 (qt, J = 7.5, 3.4 Hz, 2H), 1.52 -

1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 1H)。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.31 min；  
API-MS 425.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例77：**

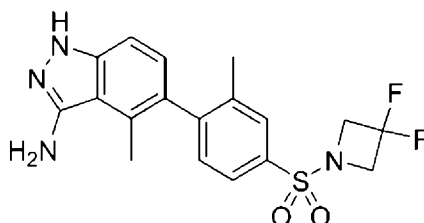
**5-(4-((3,3-二氟吡咯啉-1-基)磺酰基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺**



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)-3,3-二氟吡咯啉(中間產物30)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.58 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.65 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (tt, J = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.84 min；  
API-MS 407.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例78：**

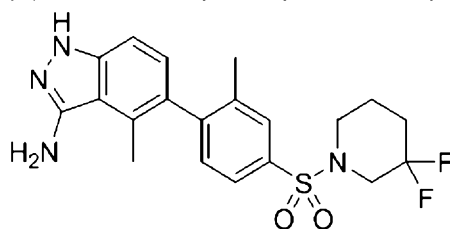
**5-(4-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺酰基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺**



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(中間產物28)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.78 min; API-MS 393.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例79：

#### 5-(4-((3,3-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺

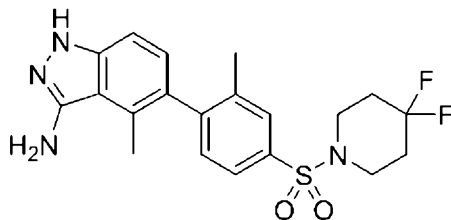


標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-3,3-二氟哌啶(中間產物29)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.40 -

3.34 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (dq, J = 13.8, 6.8, 6.2 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 6.5 Hz, 2H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.88 min; API-MS 421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例80：

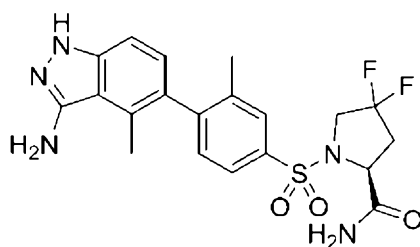
#### 5-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟哌啶(中間產物33)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 7H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.88 min; API-MS 421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例81：

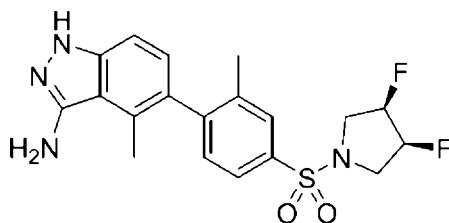
#### (S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲醯胺



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺(中間產物23)代替(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.28 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.53 min; API-MS 450.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例82：

內消旋-5-(4-(((3R,4S)-3,4-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺

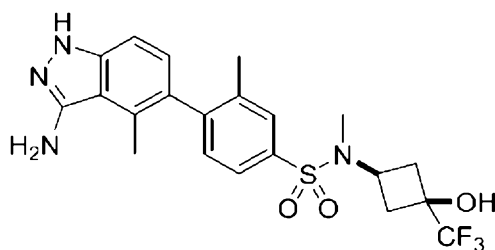


標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用內消旋-(3R,4S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺

醯基)-3,4-二氟吡咯啉(中間產物11)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.58 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 5.17 (dt, J = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.67 (ddd, J = 21.2, 11.5, 5.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。(UPLC-MS，方法B)  $t_R$  1.64 min；API-MS 407.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例83：

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺

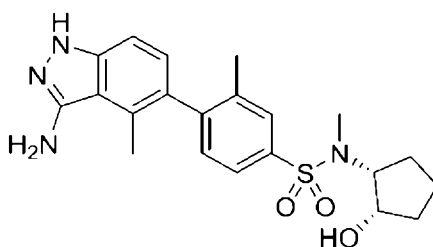


標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺(中間產物63)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱30分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz,

1H), 6.71 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.77 (p,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。  
(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.37 min; API-MS 469.2  $[M+H]^+$ 。

#### 實例84：

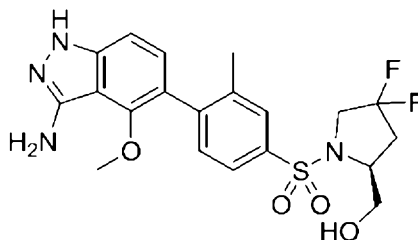
#### 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用4-溴-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺(中間產物47)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.83 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.02 (q,  $J = 3.7, 3.2$  Hz, 1H), 3.83 (ddt,  $J = 12.2, 7.7, 4.1$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (dtd,  $J = 16.6, 13.0, 12.2, 8.0$  Hz, 3H), 1.44 (dd,  $J = 12.9, 3.6$  Hz, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 1H)。(UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.29 min; API-MS 415.3  $[M+H]^+$ 。

#### 實例85：

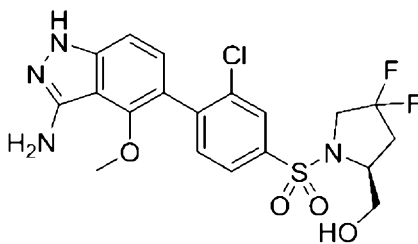
**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物20)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.62 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (dp, J = 10.9, 6.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.27 min; API-MS 453.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例86：**

**(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇**



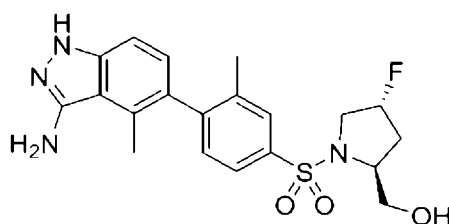
標題化合物使用4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-



1H-吡啶-3-胺(中間產物8)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物17)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，在微波輻照下、在150°C下加熱20分鐘，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.68 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 5.17 - 5.13 (m, 2H), 5.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (dq, J = 17.6, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.36 (dddd, J = 20.5, 16.6, 13.2, 7.1 Hz, 2H)。(UPLC-MS，方法B) t<sub>R</sub> 1.29 min；API-MS 473.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例87：

**((2S,4R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇**

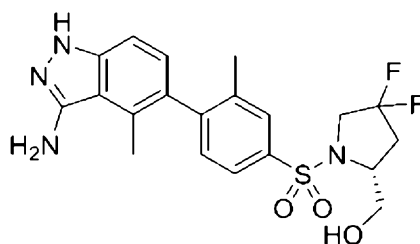


標題化合物使用((2S,4R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物71)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下加熱，以與實例31類似之方式來製備。(UPLC-MS，方法B) t<sub>R</sub> 1.20 min；API-MS 419.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例88：

**(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟**

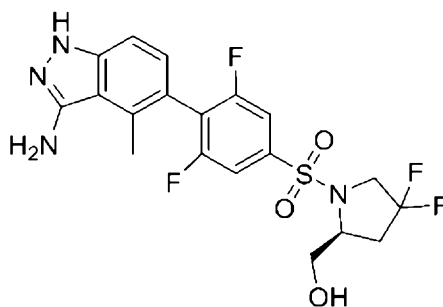
## 吡咯啉-2-基)甲醇



標題化合物使用(R)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物72)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下加熱，以與實例31類似之方式來製備。藉由FCC純化隨後自iPrOH/水(7:1)結晶而得到呈米色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.55 (s, 1H), 7.82 (dd, J=3.8, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.9, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.29 min; API-MS 437.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例89：

(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

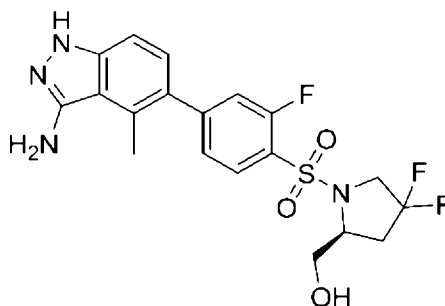


標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-

吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-3,5-二氟苯基)磺酰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物69)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.68 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (ddd, J = 22.8, 10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 1H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.38 min; API-MS 459.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例90：

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯基)磺酰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇

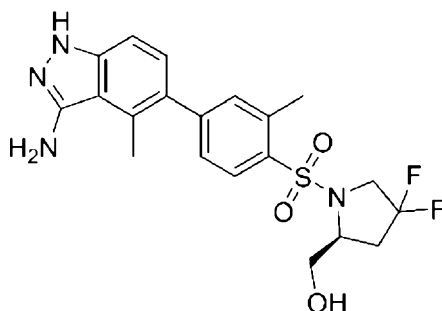


標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶-3-胺(中間產物5)且使用(S)-(1-((4-溴-2-氟苯基)磺酰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物68)代替(S)-(1-((4-溴-3-甲基苯基)磺酰基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.96 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 - 2.37

(m, 2H)。 (UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.37 min; API-MS 441.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例91：

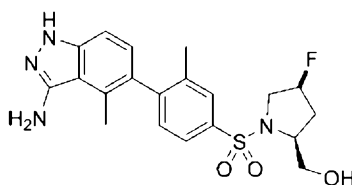
**(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物6)代替4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-3-胺(中間產物5)且使用(S)-1-((4-溴-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物67)代替(S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物22)，以與實例28類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.89 (td, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.58 - 2.45 (m, 2H)。 (UPLC-MS, 方法B)  $t_R$  1.41 min; API-MS 437.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例92：

**((2S,4S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇**



標題化合物使用((2S,4S)-1-((4-溴-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇(中間產物10)代替4-溴-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺(中間產物9)，在微波輻照下加熱，以與實例31類似之方式來製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.23 (dt, J = 53.2, 3.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (tq, J = 9.5, 4.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (dtd, J = 42.8, 9.9, 4.9 Hz, 1H)。(UPLC-MS, 方法B) t<sub>R</sub> 1.22 min; API-MS 419.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例93-試管內、活體外及活體內檢定

#### (A) SCX-LUC試管內檢定

Scleraxis (Scx)為肌腱細胞特異性轉錄因子。基於該文獻，Scx呈現較早作用於肌腱細胞分化路徑中。將Scx編碼區之基因組序列上游之1.5kb鏈段克隆至pGreenFire1慢病毒報導子構築體中。此構築體用於在於Scx轉錄活化時表達螢光素酶之TT-D6永生化細胞中形成穩定系。

為測定使用本發明之化合物治療後的Scleraxis (Scx)基因之轉錄活化，首先將小鼠永生化TT-D6 Scx-螢光素酶(ScxL)細胞系以6,000細胞/孔之密度接種在補充有1ng/ml TGFβ1 (PeproTech, 目錄號100-21)之50ul培養基(Alpha MEM, 10% FBS, 1% 青黴素-鏈黴素; Gibco, 目錄號12571048及15140122)的螢光白色、固體底部384孔板(Greiner, 目錄號789163-G)中。隨後在37°C下用本發明之化合物的連續稀釋液(1:3)或僅DMSO處理細胞四天。在培育期之後，除去培養基並向該等孔中添加20ul

Bright-Glo 試劑(Promega，目錄號E2620)。隨即，在具有50ms積分之SprectraMax M5E板讀取器上讀取螢光素酶螢光。

結果展示於下表中。

## (B) 活體外檢定

在活體外量測肌腱形成分化，觀察肌腱形成及胞外基質基因兩者之mRNA水平。Scleraxis (Scx)及腱調蛋白(Tnmd)基因已經展示為富含於肌腱細胞中且與腱生成相關，而肌腱膠原蛋白I型(Coll1a2)之增加繼發於肌腱形成分化且對於適當癒合係有必要的。

為測定在使用本發明之化合物刺激之後的活體外基因表達變化，首先自近似2至3個月大之雄性史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠尾部去除肌腱束。在切割為2.5 cm長度段之前，以漢克氏(Hank's)平衡鹽溶液(HBSS，Hyclone，GE目錄號SH30268.01)洗滌肌腱束。隨後，在含有具有化合物之連續稀釋液(1:2)或僅DMSO之1 ml之間葉細胞幹細胞生長培養基(MSCGM，Lonza，目錄號PT-3001)的48孔組織培養板中，每孔置放兩個肌腱束段。隨後，在細胞培養保溫箱中，在37°C下刺激肌腱束四天。在培育期之後，使用RNeasy 96套組(Qiagen，目錄號74181)自肌腱束分離RNA。隨後，使用Quanta's qScript超混合液(VWR，目錄號101414-106)及熱循環儀協定自RNA合成cDNA：25°C維持5分鐘，42°C維持45分鐘，85°C維持5分鐘，保存於4°C下。使用SYBR green (Roche，目錄號04707516001)，使用以下循環協定在Roche Lightcycler 480 II (軟體版本：1.5.0 SP3，Roche目錄號05015243001)中進行qPCR反應：在95°C下預培育10分鐘，隨後在95°C下進行10秒之45次擴增循環，在60°C下進行10秒且在72°C下進行20秒。最後，藉由使用 $\Delta\text{-}\Delta$  Ct方法、使用3個管家基

因(Gadph , B-肌動蛋白及36b4)之平均值來計算基因表達資料。

引子序列

基因名稱	正向引子	反向引子
Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G (SEQ ID NO: 8)
β-肌動蛋白	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Scleraxis	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)
髓調蛋白	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
膠原蛋白 1 型 (Col1a2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

結果展示於下表(表3)中且展示本發明之化合物

對於Scx-Luc檢定，使用於SprectraMax M5E板讀取器上讀取之螢光素酶螢光來獲取EC<sub>50</sub>值。

對於活體外檢定，使用各基因之(使用3個管家基因之平均值所計算之)Δ-Δ Ct值來進行EC<sub>50</sub>計算。

表3：

實例	Scx-Luc (EC <sub>50</sub> μM)	活體外Scx (EC <sub>50</sub> μM)	活體外Tnmd (EC <sub>50</sub> μM)	活體外Col1a2 (EC <sub>50</sub> μM)
1	0.773	n.d.	n.d.	n.d.
2	0.908	n.d.	n.d.	n.d.
3	2.831	n.d.	n.d.	n.d.
4	0.511	1.638	0.513	1.551
5	0.275	3.625	1.601	2.628
6	4.412	n.d.	n.d.	n.d.
7	2.016	5.348	0.463	3.312

<b>8</b>	3.600	n.d.	n.d.	n.d.
<b>9</b>	4.962	n.d.	n.d.	n.d.
<b>10</b>	1.791	n.d.	n.d.	n.d.
<b>11</b>	4.130	n.d.	n.d.	n.d.
<b>12</b>	2.214	1.725	10.000	10.000
<b>13</b>	2.333	n.d.	n.d.	n.d.
<b>14</b>	3.919	7.277	6.968	2.642
<b>15</b>	3.052	n.d.	n.d.	n.d.
<b>16</b>	0.638	1.752	0.447	0.557
<b>17</b>	4.803	n.d.	n.d.	n.d.
<b>18</b>	0.468	2.521	1.060	2.533
<b>19</b>	0.431	10.000	10.000	10.000
<b>20</b>	0.723	n.d.	n.d.	n.d.
<b>21</b>	1.264	3.695	6.642	5.318
<b>22</b>	0.879	n.d.	n.d.	n.d.
<b>23</b>	1.855	n.d.	n.d.	n.d.
<b>24</b>	0.366	n.d.	n.d.	n.d.
<b>25</b>	0.606	n.d.	n.d.	n.d.
<b>26</b>	0.745	n.d.	n.d.	n.d.
<b>27</b>	1.349	n.d.	n.d.	n.d.
<b>28</b>	0.436	n.d.	n.d.	n.d.
<b>29</b>	0.277	n.d.	n.d.	n.d.
<b>30</b>	0.752	n.d.	n.d.	n.d.
<b>31</b>	0.126	5.539	3.769	4.178
<b>32</b>	0.518	5.557	6.100	4.593
<b>33</b>	0.17	n.d.	n.d.	n.d.
<b>34</b>	0.614	1.542	0.078	5.918
<b>35</b>	1.519	n.d.	n.d.	n.d.
<b>36</b>	0.806	n.d.	n.d.	n.d.
<b>37</b>	0.227	0.996	1.685	1.816
<b>38</b>	2.035	n.d.	n.d.	n.d.
<b>39</b>	0.362	n.d.	n.d.	n.d.
<b>40</b>	0.988	2.692	2.916	1.825
<b>41</b>	1.329	n.d.	n.d.	n.d.
<b>42</b>	0.814	n.d.	n.d.	n.d.



<b>43</b>	0.696	3.373	4.874	3.448
<b>44</b>	1.187	n.d.	n.d.	n.d.
<b>45</b>	1.251	4.439	2.855	2.411
<b>46</b>	1.055	n.d.	n.d.	n.d.
<b>47</b>	0.986	n.d.	n.d.	n.d.
<b>48</b>	0.854	n.d.	n.d.	n.d.
<b>49</b>	0.852	3.038	2.777	2.232
<b>50</b>	1.293	3.263	7.385	2.006
<b>51</b>	1.583	6.984	6.796	6.388
<b>52</b>	0.578	n.d.	n.d.	n.d.
<b>53</b>	0.740	n.d.	n.d.	n.d.
<b>54</b>	0.242	3.802	0.706	4.415
<b>55</b>	0.228	3.144	5.501	3.498
<b>56</b>	0.764	n.d.	n.d.	n.d.
<b>57</b>	2.707	n.d.	n.d.	n.d.
<b>58</b>	1.332	n.d.	n.d.	n.d.
<b>59</b>	3.319	n.d.	n.d.	n.d.
<b>60</b>	1.606	n.d.	n.d.	n.d.
<b>61</b>	1.498	n.d.	n.d.	n.d.
<b>62</b>	0.630	n.d.	n.d.	n.d.
<b>63</b>	0.222	1.384	5.405	1.789
<b>64</b>	0.474	n.d.	n.d.	n.d.
<b>65</b>	1.223	n.d.	n.d.	n.d.
<b>66</b>	1.076	n.d.	n.d.	n.d.
<b>67</b>	0.535	n.d.	n.d.	n.d.
<b>68</b>	1.863	n.d.	n.d.	n.d.
<b>69</b>	0.148	1.047	3.843	1.484
<b>70</b>	0.282	n.d.	n.d.	n.d.
<b>71</b>	0.108	n.d.	n.d.	n.d.
<b>72</b>	0.177	n.d.	n.d.	n.d.
<b>73</b>	0.632	5.231	6.508	3.766
<b>74</b>	0.286	n.d.	n.d.	n.d.
<b>75</b>	0.359	n.d.	n.d.	n.d.
<b>76</b>	0.171	n.d.	n.d.	n.d.
<b>77</b>	0.692	n.d.	n.d.	n.d.

<b>78</b>	2.098	4.568	1.887	1.164
<b>79</b>	1.519	n.d.	n.d.	n.d.
<b>80</b>	2.534	n.d.	n.d.	n.d.
<b>81</b>	0.372	n.d.	n.d.	n.d.
<b>82</b>	0.524	n.d.	n.d.	n.d.
<b>83</b>	0.467	n.d.	n.d.	n.d.
<b>84</b>	1.688	n.d.	n.d.	n.d.
<b>85</b>	1.793	n.d.	n.d.	n.d.
<b>86</b>	0.731	n.d.	n.d.	n.d.
<b>87</b>	0.288	n.d.	n.d.	n.d.
<b>88</b>	0.22	n.d.	n.d.	n.d.
<b>89</b>	0.554	n.d.	n.d.	n.d.
<b>90</b>	1.245	n.d.	n.d.	n.d.
<b>91</b>	2.911	n.d.	n.d.	n.d.
<b>92</b>	1.010	n.d.	n.d.	n.d.

在上述檢定中，化合物4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯磺醯胺及(3S,4S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啶-3-醇展示 $EC_{50} > 10 \text{ uM}$ 。

展示於以上圖表中之資料展示本發明之化合物具有作為scleraxis、腱調蛋白及膠原蛋白I型(col1a2)之誘導劑的活性，從而表明該等化合物適用於治療肌腱及/或韌帶傷害。

### (C) 活體內檢定

在手術後3天使用藉由腱周區域中之皮下注射遞送的含1 mg的實例32之化合物的10 ul之媒劑治療動物。在治療後25天收集肌腱。可在媒劑治療組中之病灶中發現較強的Alcian藍染色，該媒劑治療組係隨時間形成進一步骨化之軟骨內組織之典型。使用實例32之化合物的治療能夠抵消因朝向軟骨性及成骨性譜系之異常分化所導致之一些不當的癒合。Definiens Tissue Studio軟體用於對Alcian藍正面積之定量影像分析。涵蓋2 mm之

病灶的連續步長區段用於定量。

每組n=5	軟骨內骨化讀數 Alcian藍正(mm <sup>2</sup> /截面)	
	平均值	SD
僅媒劑	40.27	12.5
經治療	25.09	10.55

以上圖表中之結果表明本發明之化合物適用於藉由防止因藉由在傷害位點處之軟骨內骨骼形成觀測到之異常胞外基質沈積所導致之不當癒合來治療對肌腱及/或韌帶傷害。

#### (D)活體外肌束檢定：

##### 樣本製備

去除來自骨骼成熟大鼠(史泊格多利(Sprague Dawley)，雌性，30至50週大)之尾部且保存於冰上。自尾部之中部切割近似40 mm長的區段。自該區段謹慎地提取大鼠尾部肌束(n=12)。隨後將肌束隨機地選定至以下三個組中：新鮮(n=4)、媒劑(n=4)及經(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇(下文中之測試化合物A)治療的(n=4)。緊接在新鮮組之提取之後量測生物力學特性。將媒劑及測試化合物A組之樣本置放於2 ml/孔之不含血清組織培養基的6孔板(2肌束/孔)中，該不含血清組織培養基由DMEM/F12 (Gibco®，目錄號：31331093)、N2補充劑(1X濃度，Gibco®，目錄號：17502048)、抗壞血酸(300 ug/ml，Wako目錄號：013-10641)及青黴素-鏈黴素(1%，Gibco®，目錄號：15140122)組成。對於測試化合物組，將1 uM測試化合物A添加至該等孔中。將相等量之DMSO添加至媒劑組中。在37°C下培育兩個組4週。培養基每週更新一次。

## 機械測試

夾持樣本以用於在充滿PBS之自定義環境測試腔室中使用標準單軸材料測試機器(ElectroPuls E3000, 50N load-cell, Instron, US)之機械測試。將樣本預裝載至捲曲(宏觀肌束波紋)消失且基於柄對柄距離之初始長度(L0)經記錄的位置處。使用兩個遠心透鏡(FABRIMEX T80 1.0L, Fabrimex AG, 瑞士)自正交視角獲取肌束之影像以表徵各標本之橢球形截面積樣本在0.025% L0/s之恆定應變率下逐漸失效。樣本長度及相應的力經記錄以計算工程化應力及應變。自應力-應變曲線之線性區域計算楊氏(Young's)模數。在達至最大應力之點處獲取失效應力。

結果：

在未負載條件下，在試管內觀察到藉由肌腱結構之形態變化及生物力學特性(失效應力及楊氏模數)之降低而展示的肌腱退化。測試化合物A可藉由維持肌腱結構及生物力學特性兩者達至一個月來防止退化。詳細結果展示於圖1中(此處測試化合物為測試化合物A)。

### 實例94：微粒調配物

調配含有DL-丙交酯與乙交酯之共聚物或兩種共聚物加(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啶-2-基)甲醇(下文中之測試化合物A)之支鏈或直鏈或組合的微粒調配物，該共聚物以50:50之莫耳比(直至75:25之莫耳比)且介於約10至70 kDa的範圍內之分子量、具有範圍介於0.15至0.60 dL/g之固有黏度、具有酯或酸端基。

併入微粒中之測試化合物A之總量介於10%至42% (w/w)之範圍中。該等微粒經調配以介於5至100微米大小之平均質量範圍。微粒群調配在注射器中以遞送通過22量規或更高的針狀物(參見表4)。用於微粒之製備

的有機溶劑為單獨或組合形式(例如DCM與EA之比率介於5%至50%(v/v)之範圍)之二氯甲烷(DCM)及乙酸乙酯(EA)。

用於微粒之製造的方法為：首先，在步驟(a)中，測試化合物A之溶液藉由使其與含對應聚(乳酸-共-乙醇酸)酸共聚物(PLGA)溶液之DCM、DEA或兩者混合(在表4之實例中，含400 mg PLGA之1.7 ml乙酸乙酯)來製得。隨後在步驟(b)中，該溶液藉由使用Ultraturrax均勻器在均勻化30秒(11,000 rpm)下將3.5 ml之PVA 1%(pH 7.4，PBS(磷酸鹽緩衝鹽水)緩衝劑)添加至有機相中來乳化。所形成之乳液在輕度攪拌(500 rpm)下稀釋在36.5 ml之相同PVA 1%中。使用加熱室(以9小時22°C至60°C且再次冷卻至22°C)在通風櫃(非真空)下攪拌(300 rpm)乳液隔夜以去除有機溶劑之殘留物。

隨後在步驟(c)中使用離心收集所得液滴。粒子使用1000 rpm離心2分鐘並去除上澄液。隨後，添加40 ml之蒸餾水，隨後渦旋。重複3次此洗滌過程。

在另一步驟(d)中，隨後使用Christ®凍結乾燥器對所得微粒進行冷凍乾燥隔夜(溫度-60°C且0.200 mbar壓力)。

最後，在步驟(e)中，使用150微米篩篩分所得微粒從而得到微粒調配物。

表4：

F	LGA類型	Mw (kDa)	藥物裝載 (w/w) %	PLGA之量及其溶劑(步驟 (a)；PLGA/溶劑(mg/ml))
1	PLGA-504 (直鏈)	34-58	10 (45 mg)	400/1.7
2	PLGA-504 (直鏈)	34-58	20 (100 mg)	400/1.7
3	PLGA-G (支鏈)	37 -63	10 (45 mg)	400/1.7

4	PLGA-G (支鏈)	37 -63	20 (100 mg)	400/1.7
5	PLGA-G (支鏈)	37 -63	30 (172 mg)	400/1.7
	PLGA 摻混物(直鏈及支鏈) w/w%			
6	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	混合	10 (45 mg)	400/1.7
7	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	混合	20 (100 mg)	400/1.7
8	PLGA-504/PLGA-G (25/75)	混合	10 (45 mg)	400/1.7
9	PLGA-504/PLGA-G (25/75)	混合	20 (100 mg)	400/1.7
10	PLGA-504/PLGA-G (75/25)	混合	10 (45 mg)	400/1.7
11	PLGA-504/PLGA-G (75/25)	混合	20 (100 mg)	400/1.7
12	微粉化測試化合物A	-	25 mg/ml	--

PLGA指定如下：

PLGA-504 (直鏈)	RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-502 (直鏈)	RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-G (支鏈) D, L-POLYMI/D -Glucose (Novartis之產物)	
PLGA摻混物(直鏈及支鏈) w/w%：	如恰好定義之組分
PLGA-502/PLGA-G (25/75):	RESOMER® RG 502/D,L-POLYMI/D-Glucose
PLGA-504/PLGA-G (25/75):	RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-Glucose
PLGA-504/PLGA-G (75/25)	RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-Glucose

在37°C下，使用上文步驟€之物質將併入至微粒中之1 mg之測試化合物A轉移至21 ml之PBS緩衝劑pH 7.4，Tween®20中，且經1至2天之時段於試管內得到藥物之約5%至10%的初始釋放(峰值)，隨後經14至30天之時段得到藥物之穩定狀態釋放(比較圖2A及圖2B)。

在活體內，微粒可在大鼠模型中延長測試化合物A之釋放超過3週。在接近於肌腱注射之後，在此大鼠部分腱切斷術模型中觀察到藉由成像量測之肌腱功能之顯著改善。

一種梯度方法係用於檢測來自釋放樣本之測試化合物A。移動相A為

95%水及5%乙腈且移動相B為5%水及95%乙腈，兩種移動相均含有0.05%三氟乙酸。使用UPLC設備(Agilent)及chromeleon軟體，管柱(Acquity UPLC BEH C18，1.7 mm，Waters)溫度設定在30°C下且測試化合物A以220 nm之 $\lambda$ 最大值偵測，且滯留時間在5.8 min。測試化合物A標準樣品以乙腈/水50/50之混合來製備。參見以下混合溶劑之梯度方法：

梯度：	時間[min]	0	1	8	10	11	11.1	13.0
	% B	5	5	50	95	95	5	5

## 【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司  
 <120> 用於肌腱及/或韌帶傷害之吡唑化合物  
 <130> PAT057264  
 <150> US 62/398869  
 <151> 2016-09-23  
 <160> 12  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 1  
 atcaccatct tccaggagcg a 21  
 <210> 2  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 2  
 gatgcccagg gaagacag 18  
 <210> 3  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 3  
 gctcctcctg agcgcaag 18  
 <210> 4  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 4  
 cccaaacaga tctgcacctt 20  
 <210> 5  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 5  
 tggatcaate ccactctaata 21  
 <210> 6  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 6  
 cctggctctc gaggtgaac 19



<210> 7  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 7  
 agccttcctcc atggtgggtga a 21

<210> 8  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 8  
 cacaatgaag cattttgggt ag 22

<210> 9  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 9  
 catctgctgg aaggtggaca 20

<210> 10  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 10  
 tctgtcacgg tctttgctca 20

<210> 11  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 11  
 tcgctggtag gaaagtgaag a 21

<210> 12  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 褐家鼠  
 <400> 12  
 caatgccag aggaccag 18



# 公告本

I651308

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

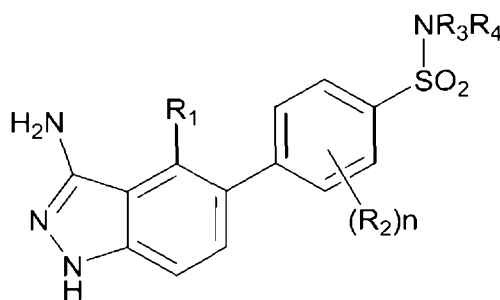
用於肌腱及／或韌帶傷害之吲唑化合物

### 【英文發明名稱】

INDAZOLE COMPOUNDS FOR USE IN TENDON AND/OR  
LIGAMENT INJURIES

### 【中文】

本發明提供一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物

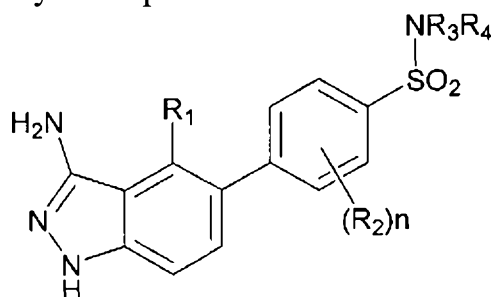


(I)

一種用於製造本發明之化合物的方法及其治療用途。本發明進一步提供藥理學活性劑與醫藥組合物之組合。

### 【英文】

The present invention provides a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(I)

a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

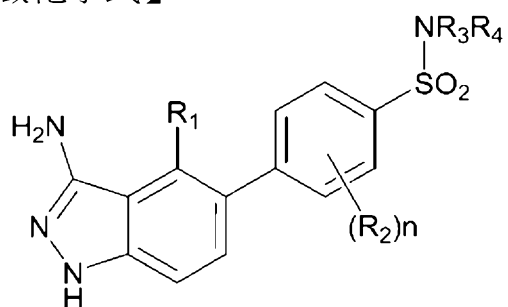
【指定代表圖】

圖1A及圖1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

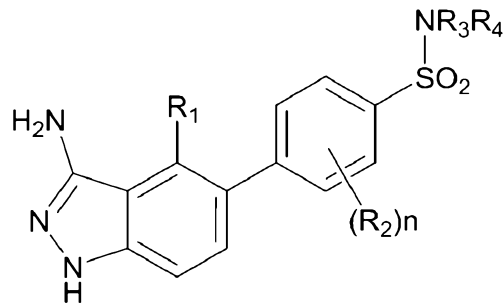


(I)

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物，



(I)

其中，

R<sub>1</sub>選自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、鹵素及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基；

R<sub>2</sub>獨立地選自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基及鹵素；

n為1或2；

R<sub>3</sub>選自H及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，且

R<sub>4</sub>選自視情況經R<sub>5</sub>取代一次或超過一次之C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；包含選自N、O或S中之至少一個雜原子的視情況獨立地經羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基取代一次或超過一次之5員或6員雜環非芳族環；其中R<sub>4</sub>不為4-羥基環己基或四氫呋喃；

或

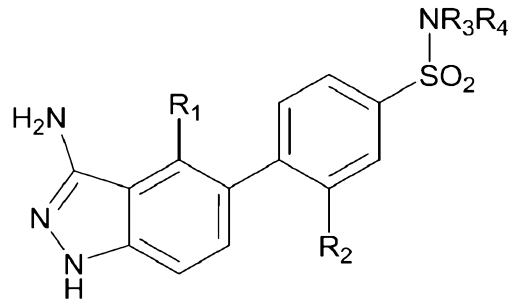
R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>與其等所連接之N原子一起形成視情況包含選自N、O或S中之一個額外雜原子之4員、5員或6員雜環非芳族環，該環經R<sub>6</sub>取代一次或超過一次；

R<sub>5</sub>獨立地選自羥基、鹵基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、苯基、苯甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、氰基；

$R_6$  獨立地選自鹵素、羥基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C(O)NH_2$ 、羥基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、氰基、鹵基、 $C_1$ - $C_3$  烷基。

【第2項】

如請求項1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其具式(I-1)



(I-1)。

【第3項】

如請求項1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中

$R_1$  選自甲基、氯基、氟基或甲氧基；且

$R_2$  選自甲基或氯基。

【第4項】

如請求項1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中

$R_3$  為H；

$R_4$  為經 $R_5$ 取代一次或兩次之 $C_4$ - $C_6$ 環烷基。

【第5項】

如請求項1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中 $R_5$ 獨立地選自羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、鹵素、 $C_1$ - $C_2$  烷基。

**【第6項】**

如請求項1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>與其等所連接之該N原子一起形成經R<sub>6</sub>取代一次、兩次或三次之4員、5員或6員雜環環。

**【第7項】**

如請求項1或2之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其中R<sub>6</sub>獨立地選自鹵素、羥基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

**【第8項】**

如請求項1之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其選自

5-(2-氯-4-((3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯

胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啶-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)哌啶-4-甲腈；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4-氰基環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；



4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4,4-二氟環己基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(4-羥基四氫-2H-吡喃-3-基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-乙基-3-羥基環丁基)-3-甲基  
苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-環丙基-3-羥基環丁基)-3-甲  
基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-苯甲基-3-羥基環丁基)-3-甲  
基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-苯基環丁基)-3-甲基  
苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯  
啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡  
咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁  
基)苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡  
咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-甲基吡  
咯啉-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基  
苯磺醯胺；

1-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-  
2-基)乙-1-醇；

1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯

啖-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-3-(三氟甲基)吡啶-3-醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-(3,3-二氟環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3,3-二氟環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-(2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

5-(4-((3,3-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

5-(4-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

5-(4-((3,3-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

5-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺；

內消旋-5-(4-((3,4-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羥基環戊基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟

吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；及

1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇。

#### 【第9項】

如請求項8之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物，其選自

(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-3-醇；

(R)-1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-3-

醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯

磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)氮雜

環丁烷-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2R)-2-羥基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基

苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯

啖-2-基)甲醇；

(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯

啖-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,3R)-3-氰基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,4s)-4-氰基環己基)-3-甲基

苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,3S)-3-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-1-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯

磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-甲基環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((3R,4R)-4-羥基四氫-2H-哌喃-3-基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；



(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2S)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基)-3-甲基苯磺醯胺；

1-((S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)吡咯啉-2-基)乙-1-醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氯-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)-3-甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環丁基)苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲

基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)

苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-3-甲基苯

磺醯胺；

4-(3-胺基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-3-氯-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)苯磺

醯胺；

(S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二

氟吡咯啉-2-甲醯胺；

內消旋-5-(4-(((3R,4S)-3,4-二氟吡咯啉-1-基)磺醯基)-2-甲基苯基)-4-

甲基-1H-吡啶-3-胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1s,3s)-3-羥基-3-(三氟甲基)環

丁基)-N,3-二甲基苯磺醯胺；

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環戊基)-N,3-二

甲基苯磺醯胺；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-

4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-3-氯苯基)磺醯基)-4,4-

二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

((2S,4R)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-

4-氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(R)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4,4-

二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；

(S)-(1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基苯基)磺醯基)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲醇；及

((2S,4S)-1-((4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-甲基苯基)磺醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲醇。

#### 【第10項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物；及一或多種醫藥學上可接受之載劑，該醫藥組合物尤其呈持續釋放調配物形式，詳言之用於注射的呈微粒調配物形式，其包含作為活性成分(原料藥)之如請求項1至9中任一項之式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；以及一或多種聚乳酸交酯-共-乙交酯聚合物(PLGA)。

#### 【第11項】

一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物與一或多種治療活性劑。

#### 【第12項】

一種如請求項1至9中任一項之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物之用途，其用於製造藥物。

#### 【第13項】

一種如請求項1至9中任一項之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物之用途，其用於製造供治療肌腱及/或韌帶傷害用之藥物。