



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345909 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102105676

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/17 美國

61/600,070

(71)申請人：千禧製藥公司(美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：阿弗羅斯 羅翔 AFROZE, ROUSHAN(US)；巴拉森 英朵 T BHARATHAN, INDU T. (IN)；希亞華瑞 傑佛瑞 P CIAVARRI, JEFFREY P. (US)；佛萊明 保羅 E FLEMING, PAUL E. (US)；葛蘭 傑弗里 L GAULIN, JEFFREY, L. (US)；吉拉德 馬力歐 GIRARD, MARIO (CA)；蘭斯敦 史帝芬 P LANGSTON, STEVEN P. (GB)；索希 法蘭寇斯 R SOUCY, FRANCOIS R. (CA)；黃祖政 WONG, TZU-TSHIN (MY)；葉英群 YE, YINGCHUN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：11 共 203 頁

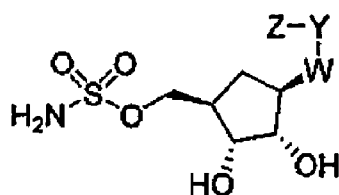
(54)名稱

泛素活化酶之吡唑并嘧啶基抑制劑

PYRAZOLOPYRIMIDINYL INHIBITORS OF UBIQUITIN-ACTIVATING ENZYME

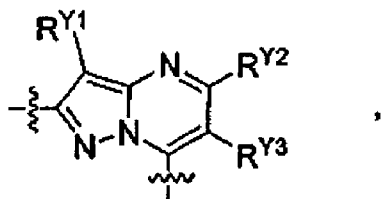
(57)摘要

本發明揭示抑制泛素活化酶(UAE)之化學實體，該等化學實體中之每一者係式 I 化合物：



I,

或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y 係



且 W、Z、X^Y、R^{Y1}、R^{Y2} 及 R^{Y3} 係定義於本文中；包括該等化學實體之醫藥組合物；及使用該等化學實體之方法。該等化學實體可用於治療病症、特定而言細胞增殖病症(包含癌症)。

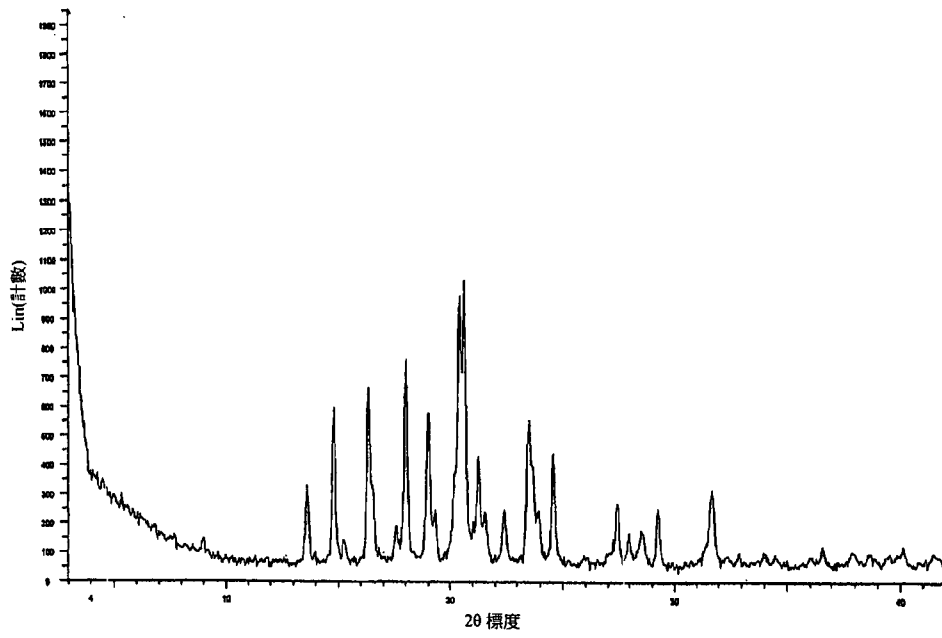


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201345909 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102105676

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/17 美國

61/600,070

(71)申請人：千禧製藥公司(美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：阿弗羅斯 羅翔 AFROZE, ROUSHAN(US)；巴拉森 英朵 T BHARATHAN, INDU T. (IN)；希亞華瑞 傑佛瑞 P CIAVARRI, JEFFREY P. (US)；佛萊明 保羅 E FLEMING, PAUL E. (US)；葛蘭 傑弗里 L GAULIN, JEFFREY, L. (US)；吉拉德 馬力歐 GIRARD, MARIO (CA)；蘭斯敦 史帝芬 P LANGSTON, STEVEN P. (GB)；索希 法蘭寇斯 R SOUCY, FRANCOIS R. (CA)；黃祖政 WONG, TZU-TSHIN (MY)；葉英群 YE, YINGCHUN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：11 共 203 頁

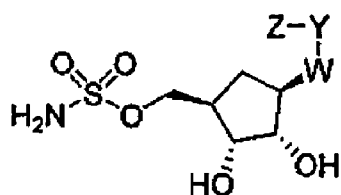
(54)名稱

泛素活化酶之吡唑并嘓啶基抑制劑

PYRAZOLOPYRIMIDINYL INHIBITORS OF UBIQUITIN-ACTIVATING ENZYME

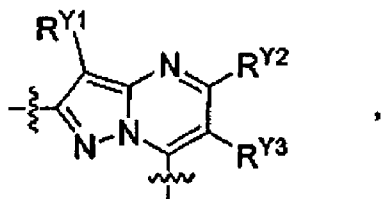
(57)摘要

本發明揭示抑制泛素活化酶(UAE)之化學實體，該等化學實體中之每一者係式 I 化合物：



I,

或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y 係



且 W、Z、X^Y、R^{Y1}、R^{Y2} 及 R^{Y3} 係定義於本文中；包括該等化學實體之醫藥組合物；及使用該等化學實體之方法。該等化學實體可用於治療病症、特定而言細胞增殖病症(包含癌症)。

發明摘要

※ 申請案號：

102103676

※ 申請日：

102.12.13

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

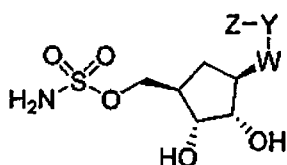
【發明名稱】

泛素活化酶之吡唑并嘧啶基抑制劑

PYRAZOLOPYRIMIDINYL INHIBITORS OF UBIQUITIN-
ACTIVATING ENZYME

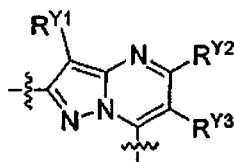
【中文】

本發明揭示抑制泛素活化酶(UAE)之化學實體，該等化學實體中之每一者係式I化合物：



I,

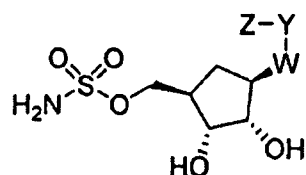
或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係



且W、Z、X^Y、R^{Y1}、R^{Y2}及R^{Y3}係定義於本文中；包括該等化學實體之醫藥組合物；及使用該等化學實體之方法。該等化學實體可用於治療病症、特定而言細胞增殖病症(包含癌症)。

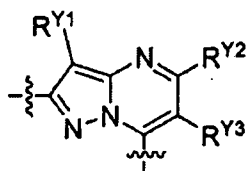
【英文】

Disclosed are chemical entities that inhibit ubiquitin-activating enzyme (UAE), each of which is a compound of Formula 1:



1,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is



and W, Z, X^Y, R^{Y1}, R^{Y2} and R^{Y3} are defined herein; pharmaceutical compositions comprising the chemical entities; and methods of using the chemical entities. These chemical entities are useful for treating disorders, particularly cell proliferation disorders, including cancers.

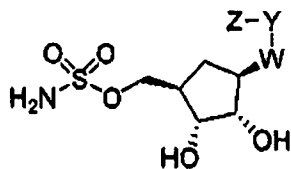
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

泛素活化酶之吡唑并嘧啶基抑制劑

PYRAZOLOPYRIMIDINYL INHIBITORS OF UBIQUITIN-
ACTIVATING ENZYME

【先前技術】

本申請案主張2012年2月17日提出申請之美國臨時專利申請案第61/600,070號之優先權。

泛素係76個胺基酸之小蛋白質，其係稱為泛素樣蛋白(Ubl)之轉譯後修飾劑家族之基礎成員。Ubl在控制許多生物過程(包含細胞分裂、細胞信號傳導及免疫反應)中發揮關鍵作用。Ubl係經由與ubl之C端甘胺酸之異肽鏈接以共價方式附接至靶蛋白上之離胺酸的小蛋白質。Ubl分子改變靶蛋白之分子表面，並可影響靶之諸如蛋白質-蛋白質相互作用、酶活性、穩定性及細胞定位等性質。

存在8種已知之人類Ubl活化酶(稱為E1) (Schulman, B.A.及J.W. Harper, 2009, Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:319-331)。泛素及其他ubl係由特異性E1酶活化，該特異性E1酶催化具有ubl之C端甘胺酸之醯基-腺苷酸中間體之形成。然後經由形成硫酯鍵中間體將經活化ubl分子轉移至E1酶內之催化半胱胺酸殘基。E1-ubl中間體與E2相互作用，從而導致硫酯交換，其中將ubl轉移至E2之活性位點半胱胺酸。然後直接地或結合E3連接酶將ubl偶聯至靶蛋白，此係經由與靶蛋白中之離胺酸側鏈之胺基形成異肽鍵來達成。真核細胞擁有約35種泛素E2酶及>500種泛素E3酶。E3酶係泛素路徑之調介

特定細胞受質蛋白之選擇性靶向之特異性因子(Deshaies, R.J.及C.A. Joazeiro, 2009, RING domain E3 ubiquitin ligases, *Annu Rev Biochem* 78:399-434 ; Lipkowitz, S.及A.M. Weissman, 2011, RINGs of good and evil: RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression and oncogenesis, *Nat Rev Cancer* 11:629-643 ; Rotin, D.及S. Kumar, 2009, Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:398-409)。

已鑑別出泛素之兩種E1酶，亦即UAE (泛素活化酶)及UBA6 (Jin, J.等人，2007, Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging, *Nature* 447:1135-1138)。UAE係負責細胞內之大部分泛素通量之E1。UAE能夠負載大約35種E2酶中之每一者，但Use1除外，其係已知單獨與UBA6一起發揮作用之唯一E2 (Jin等人，2007)。抑制UAE足以顯著破壞大部分泛素依賴性細胞過程(Ciechanover, A.等人，1984, Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85, *Cell* 37:57-66 ; Finley, D., A.等人，1984, Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85, *Cell* 37:43-55)。

泛素生成之細胞信號係多種多樣的。泛素可以單一實體或聚泛素聚合物形式附接至受質，聚泛素聚合物係經由一個泛素之C端與第二泛素上之許多離胺酸中之一者間之異肽鏈接生成。該等不同修飾轉譯成各種細胞信號。舉例而言，與離胺酸48連接之聚泛素鏈與受質蛋白之偶聯主要與靶向該蛋白質以用於藉由26S蛋白酶體去除有關。單一泛素修飾或單泛素化通常影響蛋白質之定位及/或功能。舉例而言，單泛素化調變組蛋白2a及2b之功能(Chandrasekharan, M.B.等人，2010, Histone H2B ubiquitination and beyond: Regulation of

nucleosome stability, chromatin dynamics and the trans-histone H3 methylation, *Epigenetics* 5:460-468), 控制PTEN之核質穿梭(Trotman, L.C.等人, 2007, Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression, *Cell* 128:141-156), 驅動FANCD2蛋白定位至DNA損害之位點(Gregory, R.C.等人, 2003, Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination, *Semin Cancer Biol* 13:77-82), 且促進諸如EGFR等一些細胞表面受體之內在化及內體/溶酶體周轉(Mosesson, Y. 及 Y. Yarden, 2006, Monoubiquitylation: a recurrent theme in membrane protein transport. *Isr Med Assoc J* 8:233-237)。其他聚泛素化形式包含離胺酸11、29及63鏈, 其在細胞中發揮各種作用, 包含細胞循環、DNA修復及自體吞噬(Behrends, C 及 J.W. Harper, 2011, Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains, *Nat Struct Mol Biol* 18:520-528; Bennett, E.J. 及 J.W. Harper, 2008, DNA damage: ubiquitin marks the spot, *Nat Struct Mol Biol* 15:20-22; Komander, D., 2009, The emerging complexity of protein ubiquitination, *Biochem Soc Trans* 37:937-953)。

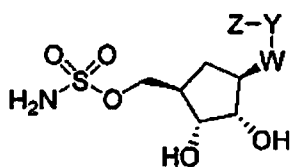
UAE引發之泛素偶聯在蛋白質穩態、細胞表面受體運輸、轉錄因子周轉及細胞循環進展中發揮重要作用。許多該等過程對於癌細胞存活而言很重要, 且據信腫瘤細胞可因其快速生長速率、增加之代謝需求及癌基因推動之蛋白質應激而對於UAE抑制具有增加之敏感性。破壞蛋白質穩態係治療癌症之有效治療方式。VELCADE® (硼替佐米(bortezomib))會破壞細胞蛋白穩態且已批准用於治療多發性骨髓瘤及外套細胞淋巴瘤。MLN4924係當前用於臨床腫瘤學試驗中之Nedd8活化酶(NAE)之E1抑制劑(Soucy, T.A.等人, 2009, An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer, *Nature* 458:732-736; Soucy, T.A.等人, 2009, Targeting NEDD8-activated

cullin-RING ligases for the treatment of cancer, Clin Cancer Res 15:3912-3916), 且泛素/蛋白質穩態區域內之許多其他靶為腫瘤學所關注 (Nalepa, G. 等人, 2006, Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system, Nat Rev Drug Discov 5:596-613)。使用PYZD-4409 (一種UAE抑制劑)之臨床前研究展示, 其在白血病及骨髓瘤細胞系中誘導細胞死亡且在小鼠急性骨髓樣白血病(AML模型)中顯示抗腫瘤活性。(Xu, W.G.等人, 2010, The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma, Blood, 115:2251-59)。因此, UAE代表了可能用於治療癌症之新穎蛋白質穩態靶。

據信, UAE抑制劑亦可適於治療除腫瘤學以外之其他疾病及病狀, 此乃因泛素在細胞過程中之重要作用; 舉例而言, 蛋白酶體抑制劑像UAE抑制劑一樣改變細胞蛋白穩態, 其展示用於治療以下疾病之前景: 抗體介導之移植物排斥(Woodle, E.S.等人, 2011, Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection, Curr Opin Organ Transplant 16:434-438)、缺血性腦損傷、感染及自體免疫病症(Kisselev, A.F.等人, 2012, Proteasome inhibitors: an expanding army attacking a unique target, Chem Biol 19:99-115)。泛素依賴性信號傳導及降解對於促發炎路徑(例如NF- κ B路徑)之活化而言很重要, 此意味著UAE抑制劑可作為潛在抗發炎劑(Wertz, I.E.及Dixit, V.M., 2010, Signaling to NF- κ B: regulation by ubiquitination, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2:a003350)。

【發明內容】

在一態樣中, 本發明係關於化學實體, 該等化學實體中之每一者係式I化合物:



或其醫藥上可接受之鹽，其中W、Y及Z係如下文所定義。

在一態樣中，本發明係關於包括一或多種化學實體及一或多種醫藥上可接受之載體之組合物。

在一態樣中，本發明係關於治療癌症之方法，其包括向需要該治療之患者投與一或多種化學實體。

【圖式簡單說明】

圖1展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之x射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖2展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之差示掃描量熱(DSC)熱分析圖。

圖3展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之熱重分析(TGA)熱分析圖。

圖4展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之拉曼圖案(raman pattern)。

圖5A展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之 1450 cm^{-1} 至 1520 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖5B展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊

基)甲酯之 1450 cm^{-1} 至 1520 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖6A展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之 1100 cm^{-1} 至 1240 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖6B展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之 1100 cm^{-1} 至 1240 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖7A展示結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之約 700 cm^{-1} 至約 1100 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖7B展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之約 700 cm^{-1} 至約 1100 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。

圖8展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之x射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖9展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之差示掃描量熱(DSC)熱分析圖。

圖10展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之熱重分析(TGA)熱分析圖。

圖11展示結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之拉曼圖案。

【實施方式】

定義

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「烷基」係指具有1至8個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴基。在一些實施例中，烷基可具有1至6個碳原子。在一些實施例中，烷基可具有1至4個碳原子。在一些實施例中，烷基可具有1至3個碳原子。C₁₋₃烷基之實例包含甲基、乙基、丙基及異丙基。C₁₋₄烷基之實例包含上文所提及C₁₋₃烷基以及丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。C₁₋₆烷基之實例包含上文所提及C₁₋₄烷基以及戊基、異戊基、新戊基、己基及諸如此類。烷基之其他實例包含庚基、辛基及諸如此類。

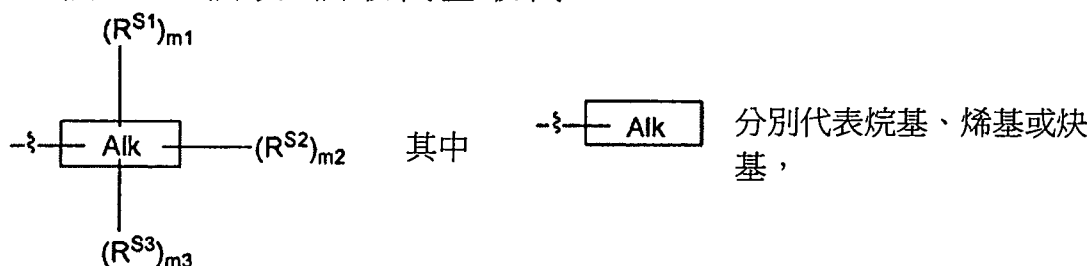
除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「烯基」係指具有2至8個碳原子及一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴基。在一些實施例中，烯基可具有2至6個碳原子。在一些實施例中，烯基可具有2至4個碳原子。一或多個碳-碳雙鍵可位於內部(例如在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基之實例包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、丁二烯基及諸如此類。C₂₋₆烯基之實例包含上文所提及C₂₋₄烯基以及戊烯基、戊二烯基、己烯基及諸如此類。烯基之其他實例包含庚烯基、辛烯基、辛三烯基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「炔基」係指具有2至8個碳原子及一或多個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴基。在一些實施例中，炔基可具有2至6個碳原子。在一些實施例中，炔基可具有2至4個碳原子。一或多個碳-碳三鍵可位於內部(例如在2-丁炔基中)或末端(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基之實例包含乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-3-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-4-基、2-丁

炔-1-基及諸如此類。C₂₋₆炔基之實例包含上文所提及C₂₋₄炔基以及戊炔基、己炔基及諸如此類。炔基之其他實例包含庚炔基、辛炔基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「脂肪族基團」係指如上文所定義之烷基、烯基及炔基。舉例而言，若一個部分可經「C₁₋₆脂肪族基團」取代，則其可經C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基取代。

除非另有所指，否則「視情況經取代」之烷基、烯基或炔基(統稱為「視情況經取代」之脂肪族基團)中之每一情形獨立地未經取代或經1-3個、1-2個或1個取代基取代：



且 $m1$ 、 $m2$ 及 $m3$ 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[1,2,3]}$ 係-H) 或 1。

在一些實施例中， $m1 + m2 + m3 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m1 + m2 + m3 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「伸烷基」係指具有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴基團之雙自由基。在一些實施例中，伸烷基可具有1至4個碳原子。在一些實施例中，伸烷基可具有1至2個碳原子。C₁₋₂伸烷基之實例包含亞甲基及伸乙基。C₁₋₄伸烷基之實例包含上文所提及C₁₋₂伸烷基以及三亞甲基(1,3-丙二基)、伸丙基(1,2-丙二基)、四亞甲基(1,4-丁二基)、伸丁基(1,2-丁二基)、1,3-丁二基、2-甲基-1,3-丙二基及諸如此類。C₁₋₆伸烷基之實例包含上文所提及C₁₋₄伸烷基以及五亞甲基(1,5-戊二基)、

伸戊基(1,2-戊二基)、六亞甲基(1,6-己二基)、伸己基(1,2-己二基)、2,3-二甲基-1,4-丁二基及諸如此類。在一些實施例(「 α,ω -伸烷基」)中，伸烷基係 α,ω -雙自由基。 α,ω -伸烷基之實例包含亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基及六亞甲基。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「伸烯基」係指具有2至6個碳原子及一或多個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴基團之雙自由基。在一些實施例中，伸烯基可具有2至4個碳原子。在一些實施例中，伸烯基可具有2個碳原子，亦即乙烯二基。一或多個碳-碳雙鍵可位於內部(例如在1,4-丁-2-烯二基中)或末端(例如在1,4-丁-1-烯二基中)。C₂₋₄伸烯基之實例包含乙烯二基、1,2-丙烯二基、1,3-丙烯二基、1,4-丁-1-烯二基、1,4-丁-2-烯二基及諸如此類。C₂₋₆伸烯基之實例包含上文所提及C₂₋₄伸烯基以及1,5-戊-1-烯二基、1,4-戊-2-烯二基、1,6-己-2-烯二基、2,5-己-3-烯二基、2-甲基-1,4-戊-2-烯二基及諸如此類。在一些實施例(「 α,ω -伸烯基」)中，伸烯基係 α,ω -雙自由基。 α,ω -伸烯基之實例包含乙烯二基、1,3-丙烯二基、1,4-丁-2-烯二基、1,5-戊-1-烯二基、1,6-己-3-烯二基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「伸炔基」係指具有2至6個碳原子及一或多個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴基團之雙自由基。在一些實施例中，伸炔基可具有2至4個碳原子。在一些實施例中，伸炔基可具有2個碳原子，亦即乙炔二基。一或多個碳-碳三鍵可位於內部(例如在1,4-丁-2-炔二基中)或末端(例如在1,4-丁-1-炔二基中)。C₂₋₄伸炔基之實例包含乙炔二基、1,3-丙炔二基、1,4-丁-1-炔二基、1,4-丁-2-炔二基及諸如此類。C₂₋₆伸炔基之實例包含上文所提及C₂₋₄伸炔基以及1,5-戊-1-炔二基、1,4-戊-2-炔二基、1,6-己-2-炔二基、2,5-己-3-炔二基、3-甲基-1,5-己-1-炔二基及

諸如此類。在一些實施例(「 α,ω -伸炔基」)中，伸炔基係 α,ω -雙自由基。 α,ω -伸炔基之實例包含乙炔二基、1,3-丙炔二基、1,4-丁-2-炔二基、1,5-戊-1-炔二基、1,6-己-3-炔二基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「伸雜烷基」係指具有結構 C_{n1} 伸烷基 $[\psi]C_{n2}$ 伸烷基之雙自由基，其中 $n1$ 及 $n2$ 係整數，其中之至少一者不為零(C_0 伸烷基係共價鍵)，且 ψ 係-O-、-NH-、-N(CH₃)-或-S-。 $C_{0-3,0-3}$ 伸雜烷基係指 C_{n1} 伸烷基 $[\psi]C_{n2}$ 伸烷基，其中 $n1$ 及 $n2$ 中之每一者獨立地為0、1、2或3，前提係 $n1 + n2$ 為1、2、3或4。 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基係指 C_{n1} 伸烷基 $[\psi]C_{n2}$ 伸烷基，其中 $n1$ 及 $n2$ 中之每一者獨立地為0、1或2，前提係 $n1 + n2$ 為1、2、3或4。伸雜烷基之實例包含-OCH₂-、-NHCH₂CH₂-、SCH₂CH₂CH₂-、-OCH(CH₃)CH₂-、-CH₂N(CH₃)-、-CH₂OCH₂-、-CH₂NHCH₂CH₂-、-CH₂SCH₂CH₂CH₂-、CH₂OCH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂S-、CH(CH₃)CH₂OCH₂-及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「鹵烷基」係指一或多個氫原子各自獨立地經鹵基代替之烷基。在一些實施例(「全鹵烷基」)中，所有氫原子各自經氟或氯代替。在一些實施例(「全氟烷基」)中，所有氫原子各自經氟代替。全氟烷基之實例包含-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃及諸如此類。全鹵烷基之實例包含上文所提及全氟烷基以及-CCl₃、-CFCl₂、-CF₂Cl、-CCl₂CCl₃及諸如此類。鹵烷基之實例包含上文所提及全鹵烷基以及-CH₂F、-CHF₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH(Cl)CH₂Br、-CH₂CH(F)CH₂Cl及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「烷氧基」或「烷基氧基」係指具有1至8個碳原子之-O-烷

基。在一些實施例中，烷氧基可具有1至6個碳原子。在一些實施例中，烷氧基可具有1至4個碳原子。C₁₋₄烷氧基之實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基及諸如此類。C₁₋₆烷氧基之實例包含上文所提及C₁₋₄烷氧基以及戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基及諸如此類。烷氧基之其他實例包含庚氧基、辛氧基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子各自獨立地經鹵基代替之烷氧基。在一些實施例(「全鹵烷氧基」)中，所有氫原子各自經氟或氯代替。在一些實施例(「全氟烷氧基」)中，所有氫原子各自經氟代替。全氟烷氧基之實例包含-OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂CF₃及諸如此類。全鹵烷氧基之實例包含上文所提及全氟烷氧基以及-OCCL₃、-OCFCl₂、-OCF₂Cl、-OCCl₂CCl₃及諸如此類。鹵基烷氧基之實例包含上文所提及全鹵烷氧基以及-OCH₂F、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH(Cl)CH₂Br、-OCH₂CH(F)CH₂Cl及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「烷硫基」係指具有1至8個碳原子之-S-烷基。在一些實施例中，烷硫基可具有1至6個碳原子。在一些實施例中，烷硫基可具有1至4個碳原子。C₁₋₄烷硫基之實例包含甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基及諸如此類。C₁₋₆烷硫基之實例包含上文所提及C₁₋₄烷硫基以及戊硫基、異戊硫基、己硫基及諸如此類。烷硫基之其他實例包含庚硫基、辛硫基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「鹵烷硫基」係指一或多個氫原子各自獨立地經鹵基代替之烷硫基。在一些實施例(「全鹵烷硫基」)中，所有氫原子各自經氟或氯代替。在一些實施例(「全氟烷硫基」)中，所有氫原子各自經氟代

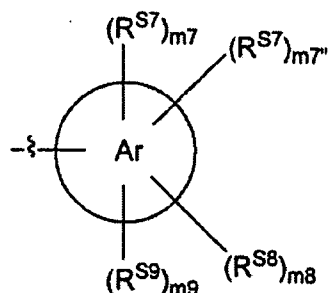
替。全氟烷硫基之實例包含 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及諸如此類。全鹵烷硫基之實例包含上文所提及全氟烷硫基以及 $-\text{SCCl}_3$ 、 $-\text{SCFCl}_2$ 、 $-\text{SCF}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SCCl}_2\text{CCl}_3$ 及諸如此類。鹵烷硫基之實例包含上文所提及全鹵烷硫基以及 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{SCH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{Cl}$ 及諸如此類。

芳基、碳環基、雜芳基、雜環基、稠合芳基、稠合碳環基、稠合雜芳基及稠合雜環基之闡釋性實例展示於下表中，其中X代表諸如N、O或S等雜原子。該等實例僅意欲闡釋基團之間之差異且並不意欲以任一方式限制所展示之任一其他特徵(例如，附接位置(稠合環中除外，其中附接點必須位於所展示類型環上)、雜原子位置、雜原子數量、環大小、環數量等)。

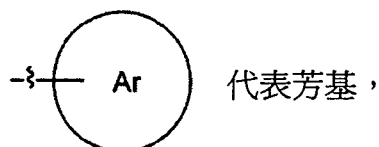
芳基	碳環基	雜芳基	雜環基
稠合芳基	稠合碳環基	稠合雜芳基	稠合雜環基

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「芳基」係指具有6至10個環碳原子之芳族單環或雙環系統之基團。該等芳基之實例包含苯基、1-萘基及2-萘基及諸如此類。

除非另有所指，否則每一情形之「視情況經取代」之芳基獨立地未經取代或經1-4個、1-3個、1-2個或1個取代基取代：



其中



且

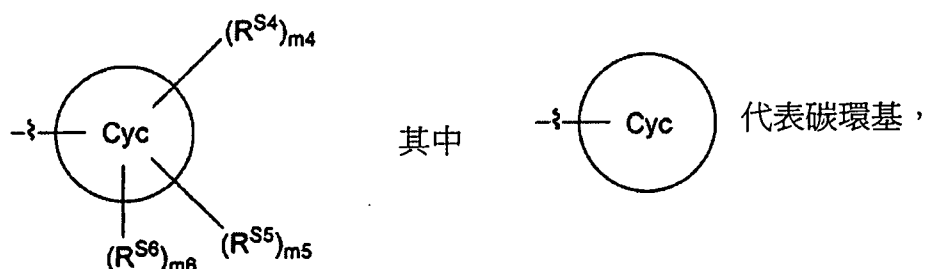
$m7$ 、 $m7''$ 、 $m8$ 及 $m9$ 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[7,8,9]}$ 係-H) 或 1。

在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 3$ 。在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「碳環基」係指具有3至10個環碳原子之非芳族環狀烴基團之基團。在一些實施例(「 C_{3-8} 碳環基」)中，碳環基具有3至8個環碳原子。在一些實施例(「 C_{3-6} 碳環基」)中，碳環基具有3至6個環碳原子。 C_{3-6} 碳環基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基及諸如此類。 C_{3-8} 碳環基之實例包含上文所提及 C_{3-6} 碳環基以及環庚基、環庚二烯基、環庚三烯基、環辛基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基及諸如此類。 C_{3-10} 碳環基之實例包含上文所提及 C_{3-8} 碳環基以及八氫-1H-茚基、十氫萘基、螺[4.5]癸烷基及諸如此類。如前述實例所闡釋，碳環基可為單環或雙環(舉例而言，含有稠合、橋接或螺環系統)，且可為飽和基團或可含有一或多個碳-碳雙鍵或三鍵。

在一些實施例(「環烷基」)中，碳環基係單環飽和基團且具有3至8個環碳原子。在一些實施例(「C₃₋₆環烷基」)中，環烷基具有3至6個環碳原子。在一些實施例(「C₅₋₆環烷基」)中，環烷基具有5或6個環碳原子。C₅₋₆環烷基之實例包含環戊基及環己基。C₃₋₆環烷基之實例包含上文所提及C₅₋₆環烷基以及環丙基及環丁基。C₃₋₈環烷基之實例包含上文所提及C₃₋₆環烷基以及環庚基及環辛基。

除非另有所指，否則每一情形之「視情況經取代」之碳環基獨立地未經取代或經1-3個、1-2個或1個取代基取代：



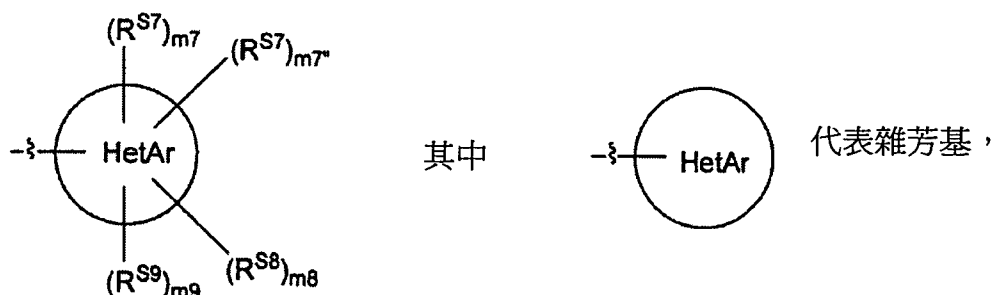
且 m_4 、 m_5 及 m_6 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[4,5,6]}$ 係-H) 或 1。

在一些實施例中， $m_4 + m_5 + m_6 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m_4 + m_5 + m_6 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「雜芳基」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員芳族環系統之基團，每一雜原子獨立地選自N、O及S。該等雜芳基之實例包含吡咯基、呋喃基(furanyl、furyl)、苯硫基(噻吩基)、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基(pyridinyl、pyridyl)、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并苯硫基(苯并噻吩基)、吡啶基、三嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基及諸如此類。

如前述實例所闡釋，雜芳基可為單環或雙環。在一些實施例中，雜芳基係單環且具有5至6個環原子。在一些實施例中，雜芳基係單環且具有5至6個環原子(其中之1或2個係雜原子)。在一些實施例中，雜芳基係雙環且具有8至10個環原子。在一些實施例中，雜芳基係雙環且具有9至10個環原子(其中之1-3個係雜原子)。在一些實施例中，雜芳基係雙環且具有9至10個環原子(其中之1或2個係雜原子)。

除非另有所指，否則每一情形之「視情況經取代」之雜芳基獨立地未經取代或經1-4個、1-3個、1-2個或1個取代基取代：



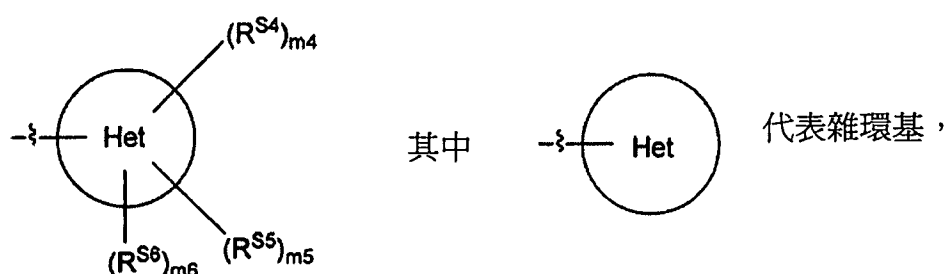
且 $m7$ 、 $m7''$ 、 $m8$ 及 $m9$ 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[7,8,9]}$ 係-H) 或 1。

在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 3$ 。在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「雜環基」係指具有環碳原子及1至3個環雜原子單環3員至7員非芳族環系統之基團，每一雜原子獨立地選自N、O及S，其中每一鍵結至環雜原子之環碳原子亦可鍵結至側氧基(=O)基團(從而環碳原子係羰基-C(=O)-基團之碳原子)。雜環基之實例包含環氧乙烷基、氮丙啶基、氧雜丁環基、氮雜環丁基、吡咯啶基、二氫吡咯基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫苯硫基、二氫苯硫基、吡啶啶基、咪啶啶基、噁啶啶基、異噁啶啶基、噻啶啶基、三啶啶基、噁二啶啶基、六

氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫哌喃基、二噁烷基、嗎啉基、三嗪烷基(triazinanyl)、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、二氮呋基、氧雜環庚烷基、二氧呋基、氧氮雜環庚烷基、氧雜氮呋基及諸如此類。在一些實施例中，雜環基具有1或2個環雜原子。在一些實施例中，雜環基具有5至6個環原子(其中之1或2個係雜原子)。

除非另有所指，否則每一情形之「視情況經取代」之雜環基獨立地未經取代或經1-3個、1-2個或1個取代基取代：

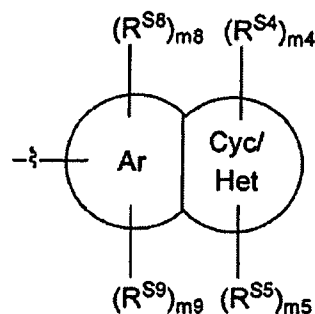


且 $m4$ 、 $m5$ 及 $m6$ 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[4,5,6]}$ 係-H) 或 1。

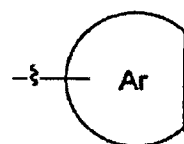
在一些實施例中， $m4 + m5 + m6 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m4 + m5 + m6 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「稠合芳基」係指兩個毗鄰環原子與其他原子一起形成碳環或雜環之芳基(如分別參照「碳環基」及「雜環基」所定義)。稠合芳基之實例包含1,2,3,4-四氫萘-5-基、1,2,3,4-四氫萘-6-基、2,3-二氫-1H-茚-4-基、2,3-二氫-1H-茚-5-基、1H-茚-4-基、2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基、1,1-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-4-基、苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基、1,2,3,4-四氫喹啉-5-基、2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基及諸如此類。

除非另有所指，否則每一情形之「視情況經取代」之稠合芳基獨立地未經取代或經1-4個、1-3個、1-2個或1個取代基取代：

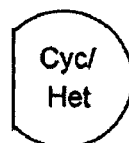


其中



代表芳基，

且



代表碳環或雜環，

且

$m4$ 、 $m5$ 、 $m8$ 及 $m9$ 中之每一者獨立地為 0 (亦即， $R^{S[4,5,8,9]}$ 係-H) 或 1。

在一些實施例中， $m4 + m5 + m8 + m9 \leq 3$ 。在一些實施例中， $m4 + m5 + m8 + m9 \leq 2$ 。在一些實施例中， $m4 + m5 + m8 + m9 \leq 1$ 。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「稠合碳環基」係指兩個毗鄰環原子與其他原子一起形成芳族或雜芳族環(如分別參照「芳基」及「雜芳基」所定義)或兩個環原子與其他原子一起形成雜環(如參照「雜環基」所定義)之碳環基。稠合碳環基之實例包含 1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基、2,3-二氫-1H-茚-1-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基、1H-茚-1-基、5,6,7,8-四氫喹啉-5-基、5,6,7,8-四氫喹啉-7-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-6-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-7-基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「稠合雜芳基」係指兩個毗鄰環原子與其他原子一起形成碳環或雜環之雜芳基(如分別參照「碳環基」及「雜環基」所定義)。稠合雜芳基之實例包含 4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-3-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-2-基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃-3-基、4,5,6,7-四氫苯并噻吩-2-基、4,5,6,7-四氫苯并噻吩-3-基、4,5,6,7-四

氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1,4,5,7-四氫吡喃并[3,4-b]吡咯-2-基、1,4,5,7-四氫-吡喃并[3,4-b]吡咯-3-基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃-3-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-基及諸如此類。

除非另有所指，否則如本文中所使用(單獨或作為另一基團之一部分)，「稠合雜環基」係指兩個毗鄰環原子與其他原子一起形成芳族或雜芳族環(如分別參照「芳基」及「雜芳基」所定義)或兩個環原子與其他原子一起形成碳環或雜環(如分別參照「碳環基」及「雜環基」所定義)之雜環基。稠合雜環基之實例包含二氫吡啶-1-基、二氫吡啶-2-基、二氫吡啶-3-基、四氫異吡啶-1-基、四氫異吡啶-2-基、二氫苯并呋喃-2-基、二氫苯并呋喃-3-基、二氫苯并噻吩-2-基、二氫苯并噻吩-3-基、1,2,3,4-四氫喹啉-1-基、1,2,3,4-四氫喹啉-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-3-基、1,2,3,4-四氫喹啉-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、硫代吡啶-3-基、異吡啶-4-基、1H-苯并[e][1,4]二氮呋喃-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-6-基、1,2,3,4-四氫-1,6-萘啶-3-基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫萘啶基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-3-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-6-基、3,3-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、2,3-二氫苯并呋喃-3-基、6-((三氟甲基)硫代)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基、2,3-二氫萘并[1,2-b]呋喃-3-基、2,3,4,5-

四氫苯并[b]-氧呋-5-基及諸如此類。

除非另外指定，否則-

每一情形之 R^{S1} 係獨立地選自-H、(a)鹵基、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ ；

每一情形之 R^{S2} 係獨立地選自-H、(a)鹵基、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 4}$ 、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

每一情形之 R^{S3} 係獨立地選自(a)鹵基、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 4}$ 、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 、(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及(gg) 5員至6員雜芳基；其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經取代1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團；且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 4}$ 之基團取代；

每一情形之 R^{S4} 係獨立地選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 4}$ ；

每一情形之 R^{S5} 係獨立地選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

每一情形之 R^{S6} 係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6}\text{碳環基})$ 、(cc) 5員至6員雜環基、(dd) $-A-(5\text{員至}6\text{員雜環基})$ 、(ee) C_6 芳基、(ff) $-A-(C_6\text{芳基})$ 、(gg) 5員至6員雜芳基及(hh) $-A-(5\text{員至}6\text{員雜芳基})$ ；其中每一情形之A係獨立地選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；且其中(aa)-(dd)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；且其中(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ 之基團取代；

每一情形之 R^{S7} 係獨立地選自 $-H$ 、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ ；

每一情形之 R^{S8} 係獨立地選自 $-H$ 、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；且

每一情形之 R^{S9} 係獨立地選自 $-H$ 、(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-$

C(O)-R^{†6}、(o) -O-C(O)-OR^{*6}、(p) -O-C(O)-N(R^{*6})₂、(q) -N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}、(r) -N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})₂、(s) -Si(R^{†2})₃、(aa) C₃₋₈碳環基、(bb)-A-(C₃₋₈碳環基)、(cc) 5員至10員雜環基、(dd) -A-(5員至10員雜環基)、(ee) C₆₋₁₀芳基、(ff) -A-(C₆₋₁₀芳基)、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) -A-(5員至10員雜芳基)；其中每一情形之A係獨立地選自C₁₋₃伸烷基、C₀₋₃, ₀₋₃伸雜烷基、-O-、-S-、-N(R^{*1})-及-C(O)-；且其中(aa)-(dd)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}之基團取代；且其中(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R^{#4-2}、(c) -OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂及(e) -SR^{†4}之基團取代。

每一情形之

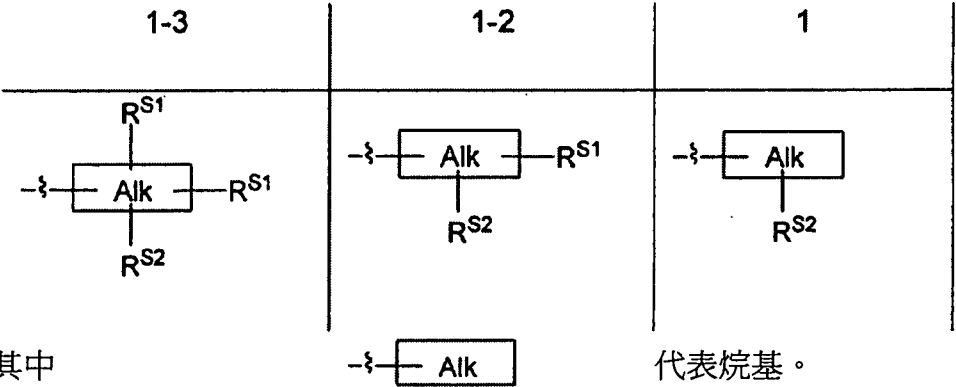
R ^{*6}	獨立地係-H 或	{C ₁₋₆ 烷基
R ^{*4}		{C ₁₋₄ 烷基
R ^{*3}		{C ₁₋₃ 烷基
R ^{*2}		{C ₁₋₂ 烷基
R ^{*1}		{甲基。

每一情形之

R ^{†6}	獨立地係	{C ₁₋₆ 烷基
R ^{†4}		{C ₁₋₄ 烷基
R ^{†3}		{C ₁₋₃ 烷基
R ^{†2}		{C ₁₋₂ 烷基。

如下表中所指定，每一情形之

R ^{†6-3}	獨立地係	{C ₁₋₆ 烷基	，其未經取代或 經	{1-3	個基團取代：
R ^{†6-2}		{C ₁₋₆ 烷基		{1-2	
R ^{†6-1}		{C ₁₋₆ 烷基		{1	
R ^{†4-2}		{C ₁₋₄ 烷基		{1-2	
R ^{†4-1}		{C ₁₋₄ 烷基		{1	
R ^{†2-1}		{C ₁₋₂ 烷基		{1	

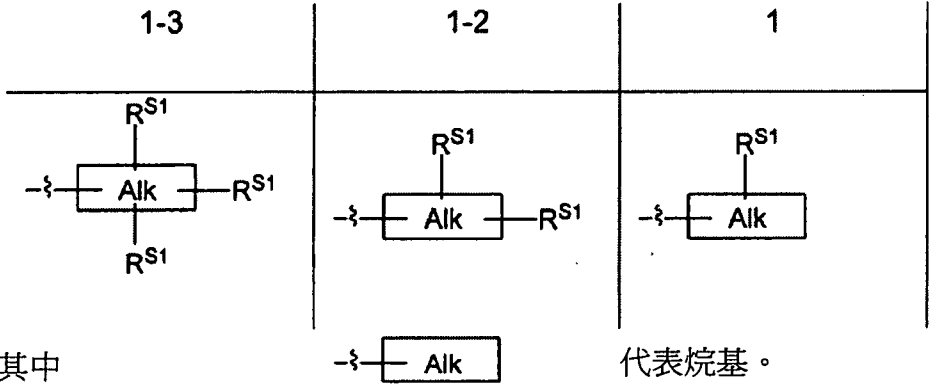


如下表中所指定，每一情形之

R^{*6-3}	{C ₁₋₆ 烷基	{1-3
R^{*6-2}	{C ₁₋₆ 烷基	{1-2
R^{*6-1}	{C ₁₋₆ 烷基	{1
R^{*4-2}	{C ₁₋₄ 烷基	{1-2
R^{*4-1}	{C ₁₋₄ 烷基	{1
R^{*2-1}	{C ₁₋₂ 烷基	{1

獨立地係，其未經取代或經

個基團取代：



在該等基團中之每一者中，在多次出現中指定子基團時，每次出現係獨立地進行選擇。舉例而言，在-N(R^{*6})₂中，R^{*6}基團可相同或不同。

通篇採用各種基團之下列常用名稱及縮寫。

甲基	Me	-CH ₃
乙基	Et	-CH ₂ CH ₃
丙基	Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
異丙基	ⁱ Pr	
丁基	Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

異丁基	ⁱ Bu	
第二丁基	^s Bu	
第三丁基	^t Bu	
苯基	Ph	
苄基	Bn	

化學實體

除非另有所述，否則本文所繪示之結構意欲包含僅在一或多種同位素富集原子存在下有所不同之化學實體。舉例而言，具有本發明結構但氫原子由氘或氚代替或碳原子由¹³C-或¹⁴C富集碳代替之化學實體屬於本發明範圍內。

除非指示立體化學組態，否則本文所繪示之結構意欲包含結構之所有立體化學形式，亦即每一不對稱中心之R及S組態。因此，除非另外指定，否則本發明化學實體之單一立體化學異構體以及對映異構體、外消旋及非對映異構體混合物屬於本發明範圍內。作為用於闡述本發明中所例示化合物之命名之進一步闡明，舉例而言，名稱爲「(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯」之化合物闡述「rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯」及「rel-胺基磺酸((1S,2S,3R,4S)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯」之外消旋混合物，而(例如)「(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯」表示具有指定立體化

學配置之化合物之單一對映異構體。

如本文中所使用，「結晶」係指固體，其中構成原子、分子或離子以具有高度規則化學結構之通常有序、重複的三維圖案填充。特定而言，結晶化合物或鹽可以一或多種結晶形式產生。出於本申請案之目的，術語「結晶形式」及「多晶型」為同義；該等術語區分具有不同性質(例如，不同XRPD圖案，不同DSC掃描結果)之晶體。假多晶型通常係材料之不同溶劑合物，且由此假多晶型之性質彼此不同。因此，每一不同多晶型及假多晶型在本文中視為不同結晶形式。

「實質上結晶」係指至少特定重量百分比結晶之化合物或鹽。在一些實施例中，化合物或鹽實質上為結晶的。結晶形式或實質上結晶形式之實例包含單一結晶形式或不同結晶形式之混合物。特定重量百分比包含50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%及99.9%。在一些實施例中，實質上結晶係指至少70%結晶之化合物或鹽。在一些實施例中，實質上結晶係指至少80%結晶之化合物或鹽。在一些實施例中，實質上結晶係指至少85%結晶之化合物或鹽。在一些實施例中，實質上結晶係指至少90%結晶之化合物或鹽。在一些實施例中，實質上結晶係指至少95%結晶之化合物或鹽。

代表性溶劑合物包含(例如)水合物、乙醇合物及甲醇合物。

術語「水合物」係指溶劑分子係以經界定化學計量量存在之H₂O之溶劑合物，且包含(例如)半水合物、單水合物、二水合物及三水合物。

術語「加晶種」係指將結晶材料添加至溶液或混合物中以引發結晶。

本發明之一些實施例係關於一種化合物或鹽，其中至少特定重量百分比之化合物或鹽為結晶的。本發明之一些實施例係關於一種化

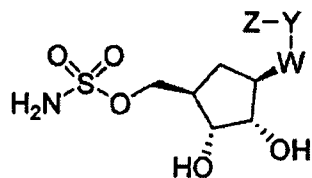
合物或鹽，其中至少特定重量百分比之化合物或鹽為結晶的。特定重量百分比包含10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%及99.9%。在特定重量百分比之化合物或鹽為結晶的時，其餘化合物或鹽為非晶型形式之化合物或鹽。在特定重量百分比之化合物或鹽為指定結晶形式時，其餘化合物或鹽係非晶型形式之化合物或鹽與一或多種不包含指定結晶形式之結晶形式之化合物或鹽的某一組合。

在使用一或多個以角度 2θ 形式給出之XRPD峰鑑別化合物或鹽之結晶形式時，除非另有表示(例如給出值 ± 0.3)，否則每一 2θ 值應理解為意指給出值 ± 0.2 度。

在使用一或多個來自DSC譜圖之溫度(例如，吸熱轉變、熔化等之起始溫度)鑑別化合物或鹽之結晶形式時，每一溫度值應理解為意指給出值 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

在使用一或多個來自拉曼圖案之表示為 cm^{-1} 之峰鑑別化合物或鹽之結晶形式時，除非另有表示，否則應將該表示理解為意指給出值 $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ 。

本發明之每一化學實體係式I化合物：

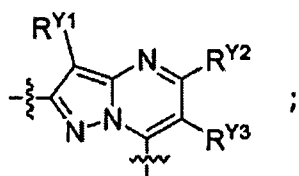


I,

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

W係 $-\text{N}(\text{R}^{*3})-$ ；

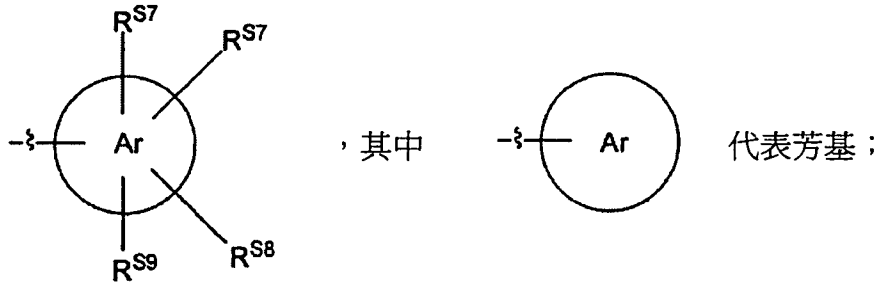
Y係



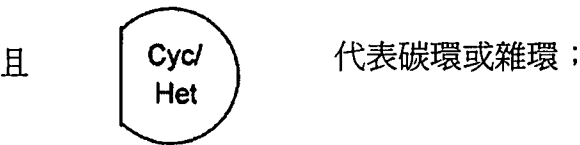
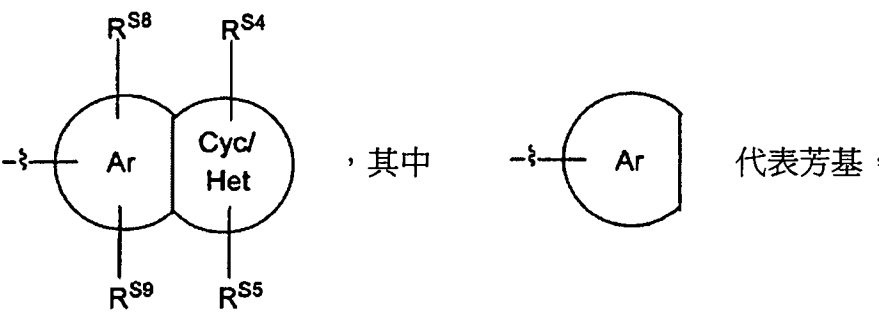
R^{Y1} 、 R^{Y2} 及 R^{Y3} 中之每一者係獨立地選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-3} 脂肪族基團、(b2) $R^{#2-1}$ 、(c) $-OR^{*3}$ 、(d) $-N(R^{*3})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger3}$ 、(f) C_{1-2} 鹵烷基及(g) C_{1-2} 鹵烷氧基；

Z係

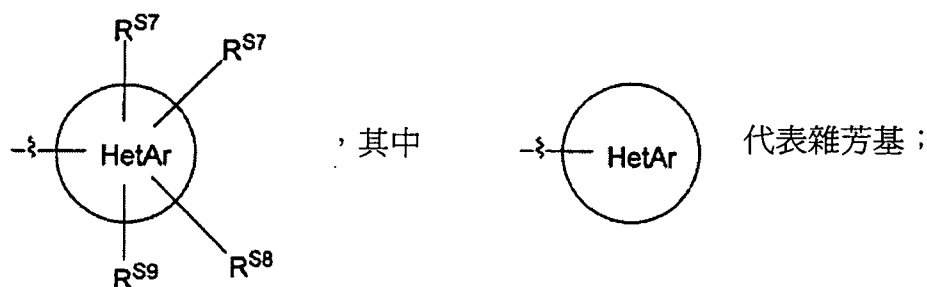
(1) 視情況經取代之芳基：



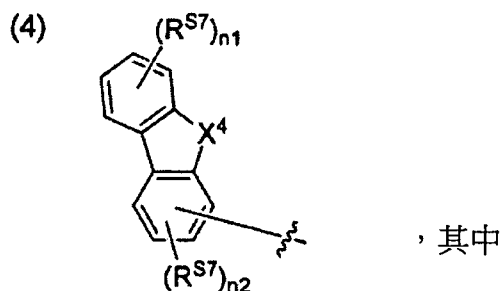
(2) 視情況經取代之稠合芳基：



(3) 視情況經取代之雜芳基：



或



X^4 係 -O-、 $-N(R^{*3})-$ 、-S- 或 $-C(O)-$ ；且

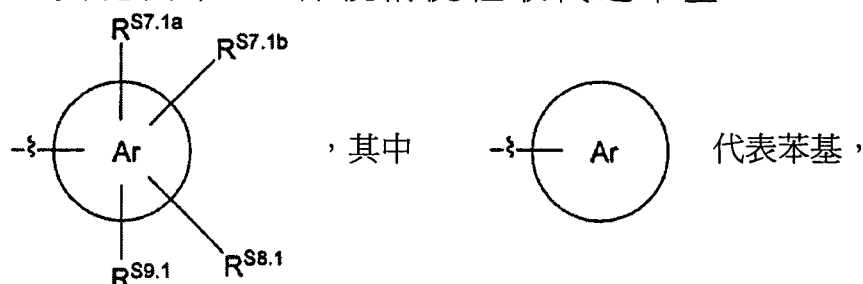
n_1 及 n_2 中之每一者係獨立地為 0、1 或 2，前提係 $n_1 + n_2 = 0、1$ 或 2。

在一些實施例中，W 係 $-N(R^{*1})-$ 。在一些實施例中，W 係 -NH-。

在一些實施例中， R^{Y1} 、 R^{Y2} 及 R^{Y3} 中之每一者係獨立地選自 -H、(a) 鹵基及 (b1) C_{1-3} 烷基。在一些實施例中， R^{Y1} 、 R^{Y2} 及 R^{Y3} 中之每一者係獨立地選自 -H、(a) -F、-Cl 及 (b1) 甲基。在一些實施例中， R^{Y1} 、 R^{Y2} 及 R^{Y3} 中之每一者係 -H。

在一些實施例中，Z 係視情況經取代之芳基。

在一些實施例中，Z 係視情況經取代之苯基：



$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{*4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及 (e) $-SR^{*4}$ ；

$R^{S8.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

$R^{S9.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger2})_3$ 、(aa) C_{3-8} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-8} \text{碳環基})$ 、(cc) 5員至10員雜環基、(dd) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜環基})$ 、(ee) C_{6-10} 芳基、(ff) $-A-(C_{6-10} \text{芳基})$ 、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜芳基})$ ；其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-3,0-3}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；且其中(aa)-(dd)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；且其中(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ 之基團取代。

在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少一者係-H。在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少兩者係-H。

在一些實施例中， $R^{S9.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-$

$C(O)-R^{\dagger 6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger 2})_3$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6}\text{碳環基})$ 、(cc) 5員至6員雜環基、(dd) $-A-(5\text{員至}6\text{員雜環基})$ 、(ee) C_{6-10} 芳基、(ff) $-A-(C_{6-10}\text{芳基})$ 、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) $-A-(5\text{員至}10\text{員雜芳基})$ ；其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；且其中(aa)-(dd)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-3} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；且其中(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 4}$ 之基團取代。

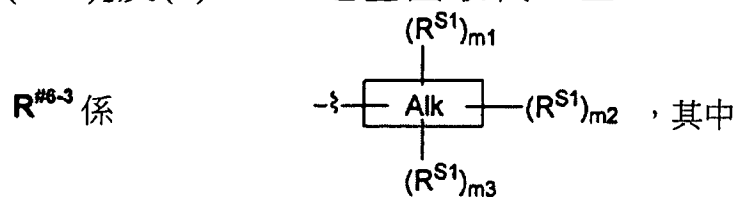
在一些實施例中，(aa)-(dd)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；且(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 4}$ 之基團取代。

在一些實施例中， $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自 $-H$ 、(a) $-F$ 、 $-Cl$ 、(b1) C_{1-2} 烷基、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 2}$ 、(f) $-CF_3$ 、(g1) $-O-CF_3$ 及(g2) $-S-CF_3$ 。在一些實施例中， $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自 $-H$ 、(a) $-F$ 、 $-Cl$ 、(b1) $-CH_3$ 、(c) $-OMe$ 、(f) $-CF_3$ 、(g1) $-O-CF_3$ 及(g2) $-S-CF_3$ 。

在一些實施例中， $R^{S7.1b}$ 係 $-H$ 。在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係 $-H$ 。

在一些實施例中， $R^{S9.1}$ 係選自 $-H$ 、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#6-3}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-$

$C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 、(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger 2})_3$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6}$ 碳環基)、(cc) 5員至6員雜環基、(dd) $-A-(5$ 員至6員雜環基)、(ee) C_6 芳基、(ff) $-A-(C_6$ 芳基)、(gg) 5員至6員雜芳基及(hh) $-A-(5$ 員至6員雜芳基)；其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；且其中(aa)-(dd)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；且其中(ee)-(hh)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#4-2}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 4}$ 之基團取代；且



$-\boxed{\text{Alk}}$ 代表 C_{1-6} 烷基；且

$m1$ 、 $m2$ 及 $m3$ 中之每一者獨立地為0或1。

在一些實施例中， $R^{S9.1}$ 係選自 $-H$ 、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#6-3}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(s) $-Si(R^{\dagger 2})_3$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6}$ 碳環基)、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基、(ff) $-A-(C_6$ 芳基)及(gg) 5員至6員雜芳基；其中A係選自 $-CH_2-$ 、 $C_{0-1,0-1}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 及 $-C(O)-$ ；且其中(aa)-(cc)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；且其中(ee)-(gg)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代。

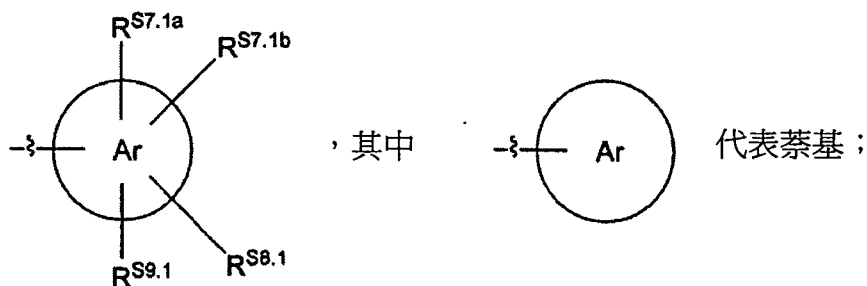
在一些實施例中， $R^{S9.1}$ 係選自 $-H$ 、(a) $-Cl$ 、 $-Br$ 、(b1) tBu 、 $-C \equiv C$ 、(b2) $-C(CH_3)_2-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2-O-Me$ 、 $-C(CH_3)_2-O-Et$ 、 $-C(CH_3)_2-O-$

Pr、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{-OH})(\text{CH}_2\text{-Cl})$ 、(c)-Ome、(f) $-\text{CF}_3$ 、(g1) $-\text{O-CHF}_2$ 、 $-\text{O-CF}_3$ 、(g2)-S- CF_3 、(s)- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(aa)環戊基、環戊烯-1-基、(bb)-S-環丙基甲基、(cc)吡咯啉-1-基、六氫吡啶-1-基、吡咯啉-2-酮-1-基、嗎啉-4-基、(ee)苯基、(ff)苄基、 $-\text{O-Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-Ph}$ 、(gg)吡啶-2-基及1-甲基-1H-吡啶-2-基。

在一些實施例中， $\text{R}^{\text{S8.1}}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\wedge 2-1}$ 、(c)- OR^{*2} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*2})_2$ 、(e)- $\text{SR}^{\dagger 2}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j)- $\text{C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 2}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{*2}$ 、(l)- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*2})_2$ 、(m)- $\text{O-C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 2}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*2})\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 2}$ 、(o) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-OR}^{*2}$ 、(p) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*2})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*2})\text{-C}(\text{O})\text{-OR}^{*2}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*2})\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*2})_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^{\text{S8.1}}$ 係-H。

在一些實施例中， $\text{R}^{\text{S7.1b}}$ 係-H；且 $\text{R}^{\text{S8.1}}$ 係-H。在一些實施例中， $\text{R}^{\text{S7.1a}}$ 及 $\text{R}^{\text{S7.1b}}$ 中之每一者係-H；且 $\text{R}^{\text{S8.1}}$ 係-H。

在一些實施例中，Z係視情況經取代之萘基：



$\text{R}^{\text{S7.1a}}$ 及 $\text{R}^{\text{S7.1b}}$ 中之每一者係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\wedge 4-2}$ 、(c) $-\text{OR}^{*4}$ 、(d) $-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 及(e) $-\text{SR}^{\dagger 4}$ ；

$\text{R}^{\text{S8.1}}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\wedge 4-2}$ 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(e)- $\text{SR}^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) $-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 4}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{*4}$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})\text{-C}(\text{O})\text{-OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^{*4})_2$ ；

$R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j)- $C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及(gg) 5員至6員雜芳基；其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c)- OR^{*2} 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c)- OR^{*2} 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

前提係 $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少一者係-H。

在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少兩者係-H。

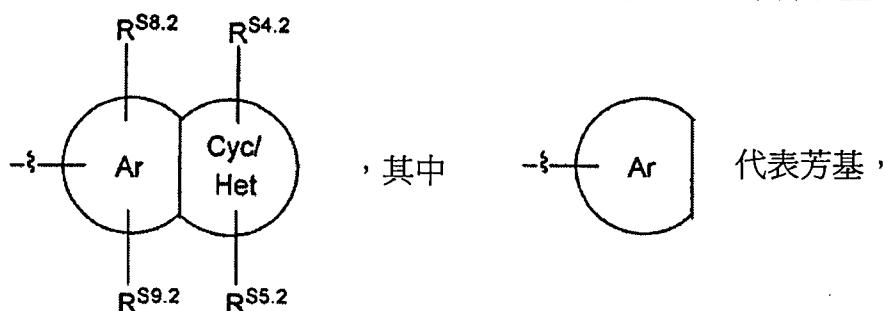
在一些實施例中， $R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 。

在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 係-H；且 $R^{S7.1b}$ 係選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團。

在一些實施例中， $R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H； $R^{S8.1}$ 係選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團；且 $R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$

、(l) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^{S7.1a}$ 及 $\text{R}^{S7.1b}$ 中之每一者係-H； $\text{R}^{S8.1}$ 係-H；且 $\text{R}^{S9.1}$ 係選自(a)-F、-Cl、(b1) C_{1-2} 烷基、(c)- OR^{*4} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*2})_2$ 、(f) C_{1-2} 鹵烷基、(g) C_{1-2} 鹵烷氧基及(k)- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*2}$ 。 $\text{R}^{S7.1a}$ 及 $\text{R}^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；且 $\text{R}^{S8.1}$ 及 $\text{R}^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團。在一些實施例中， $\text{R}^{S7.1a}$ 及 $\text{R}^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；且 $\text{R}^{S8.1}$ 及 $\text{R}^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a) -F及-Cl。

在一些實施例中，Z係視情況經取代之稠合芳基：



$\text{R}^{S4.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\#4-2}$ 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 及(e) $-\text{SR}^{\dagger 4}$ ；

$\text{R}^{S5.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\#4-2}$ 、(c) $-\text{OR}^{*4}$ 、(d) $-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(e) $-\text{SR}^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(h) $-\text{NO}_2$ 、(i) $-\text{CN}$ 、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ ；

$\text{R}^{S8.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $\text{R}^{\#4-2}$ 、(c) $-\text{OR}^{*4}$ 、(d) $-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(e) $-\text{SR}^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、

(h)-NO₂、(i)-CN、(j)-C(O)-R^{†4}、(k) -C(O)-OR^{*4}、(l) -C(O)-N(R^{*4})₂、
(m) -O-C(O)-R^{†4}、(n) -N(R^{*4})-C(O)-R^{†4}、(o) -O-C(O)-OR^{*4}、(p) -O-
C(O)-N(R^{*4})₂、(q) -N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}及(r) -N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})₂；

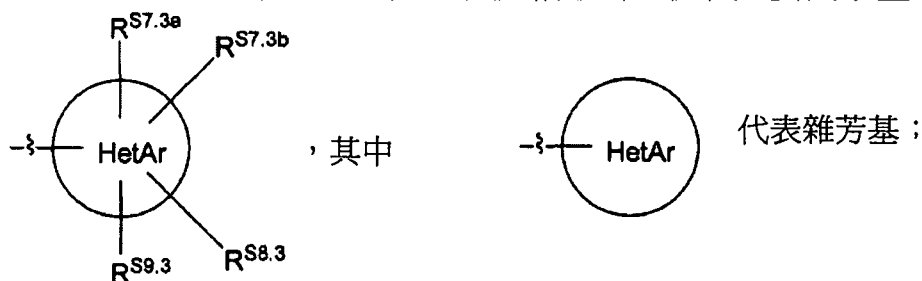
R^{S9.2}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R⁴⁻²、(c) -
OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂、(e)-SR^{†4}、(f) C₁₋₃鹵烷基、(g) C₁₋₃鹵烷氧基、
(h)-NO₂、(i)-CN、(j)-C(O)-R^{†4}、(k) -C(O)-OR^{*4}、(l) -C(O)-N(R^{*4})₂、
(m) -O-C(O)-R^{†4}、(n) -N(R^{*4})-C(O)-R^{†4}、(o) -O-C(O)-OR^{*4}、(p) -O-
C(O)-N(R^{*4})₂、(q) -N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}及(r) -N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})₂、
(aa) C₃₋₆碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C₆芳基及(gg) 5員至6員
雜芳基；其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵
基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c)-OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -
SR^{†2}之基團取代；且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1-3個獨立地
選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R^{#4-2}、(c) -OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂
及(e) -SR^{†4}之基團取代。

在一些實施例中，芳基係C₆芳基；碳環係C₅₋₆碳環；且雜環係具
有一個選自-O-、-N(R^{*1})-及-S-之環雜原子之5員至6員雜環。在一些
實施例中，碳環係飽和C₅₋₆碳環；且雜環係環雜原子係-O-之飽和5員
至6員雜環。在一些實施例中，Z係視情況經取代之二氫茛基、2,3-二
氫苯并呋喃基或1,3-二氫異苯并呋喃基。

在一些實施例中，R^{S4.2}係選自-H、(a) -F、Cl、(b1) C₁₋₂脂肪族基
團、(b2) R²⁻¹、(c)-OR^{*2}、(d)-N(R^{*2})₂及(e)-SR^{†2}；R^{S5.2}係選自-H、(a)
鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R²⁻¹、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂、(e)
-SR^{†2}及(f) -CF₃；R^{S8.2}係-H；且R^{S9.2}係選自-H、(a) -F、Cl、(b1) C₁₋₂
脂肪族基團、(b2) R²⁻¹、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂、(e) -SR^{†2}、(f) -CF₃
及(g) -OCF₃。在一些實施例中，R^{S4.2}及R^{S5.2}中之每一者係獨立地選
自-H、(b1) C₁₋₂脂肪族基團及(b2) R²⁻¹；且R^{S8.2}及R^{S9.2}中之每一者係-

H。在一些實施例中， $R^{S4.2}$ 及 $R^{S5.2}$ 中之每一者係甲基；且 $R^{S8.2}$ 及 $R^{S9.2}$ 中之每一者係-H。

在一些實施例中，其中Z係視情況經取代之雜芳基：



$R^{S7.3a}$ 及 $R^{S7.3b}$ 中之每一者係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ ；

$R^{S8.3}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

$R^{S9.3}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及(gg) 5員至6員雜芳基；其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1-2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1-3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

前提係 $R^{S7.3a}$ 、 $R^{S7.3b}$ 、 $R^{S8.3}$ 及 $R^{S9.3}$ 中之至少一者係-H。

在一些實施例中，Z係視情況經取代之具有1或2個各自獨立地選自O、S及NR^{*3}之環雜原子之5員至10員雜芳基。在一些實施例中，Z係視情況經取代之噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、1H-吲哚基、喹啉基或異喹啉基。

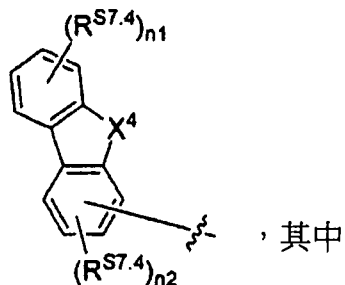
在一些實施例中，R^{S7.3a}、R^{S7.3b}、R^{S8.3}及R^{S9.3}中之至少兩者係-H。

在一些實施例中，R^{S7.3a}係-H；且R^{S8.3}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團及(f) C₁₋₃鹵烷基。

在一些實施例中，R^{S7.3a}係-H；R^{S7.3b}係-H；R^{S8.3}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團及(f) C₁₋₃鹵烷基；且R^{S9.3}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(f) C₁₋₃鹵烷基及(ee)苯基。在一些實施例中，R^{S8.3}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₂烷基及(f) -CF₃。在一些實施例中，R^{S7.3a}係-H；R^{S7.3b}係-H；R^{S8.3}係-H或(b1)甲基；且R^{S9.3}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄烷基、(f) C₁₋₃鹵烷基及(ee)苯基。在一些實施例中，R^{S9.3}係選自-H、(a)-F、-Cl、(b1)甲基、乙基、^tBu、(f) -CF₃及(ee)苯基。

在一些實施例中，R^{S7.3a}及R^{S7.3b}中之每一者係-H；且R^{S8.3}係-H。

在一些實施例中，Z係



X⁴係-O-、-N(R^{*2})-、-S-或-C(O)-；

n₁及n₂中之每一者獨立地為0、1或2，前提係n₁ + n₂ = 0、1或2；且

每一情形之R^{S7.4}係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、

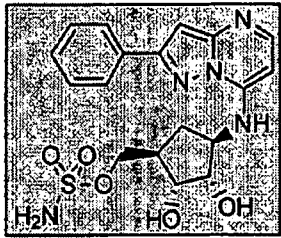
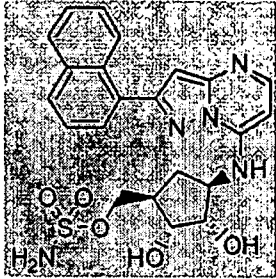
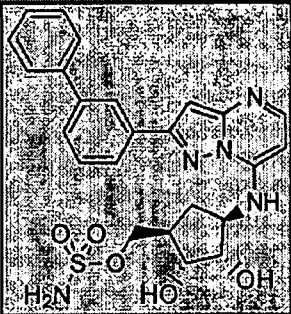
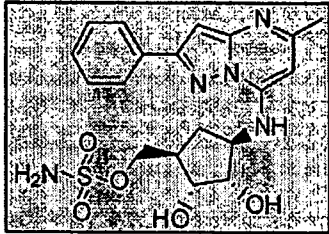
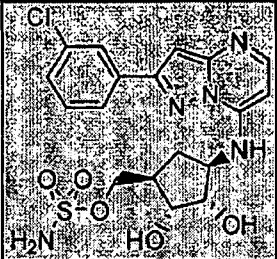
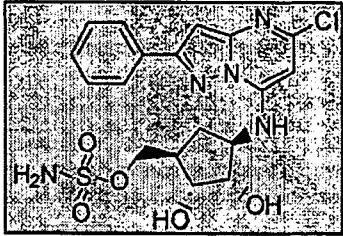
(b2) $R^{#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$ 。

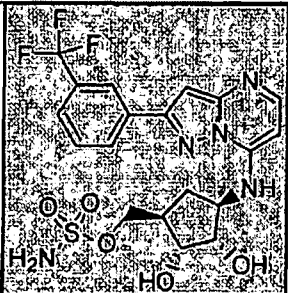
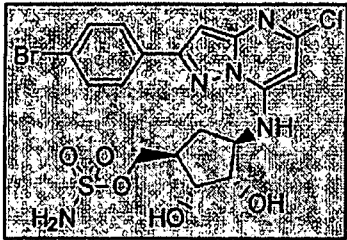
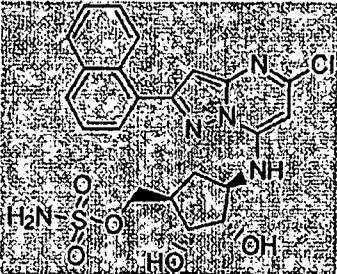
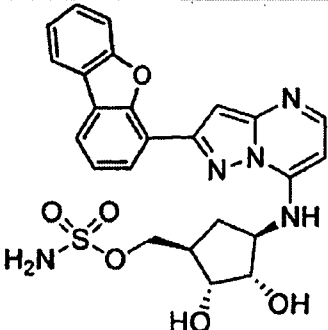
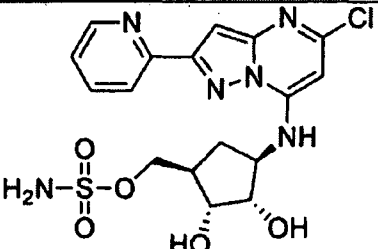
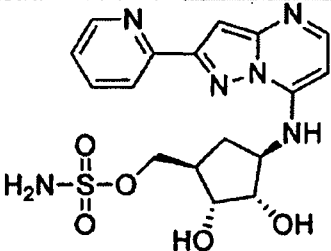
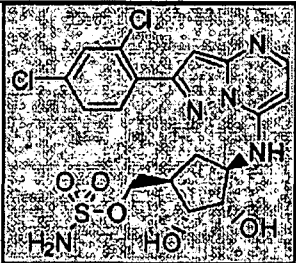
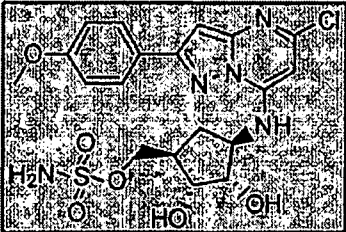
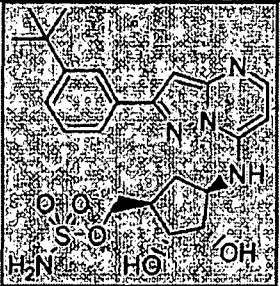
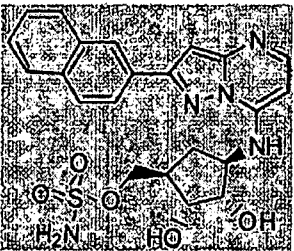
在一些實施例中，每一情形之 $R^{S7.4}$ 係獨立地選自(a) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 及(d) $-N(R^{*2})_2$ ，其中每一情形之 $R^{#2-1}$ 獨立地係未經取代或經1個選自(a) $-F$ 、 $-Cl$ 、(c) $-OR^{*2}$ 及(d) $-N(R^{*2})_2$ 之取代基取代之 C_{1-2} 烷基。

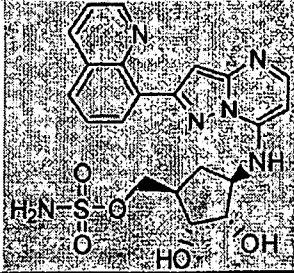
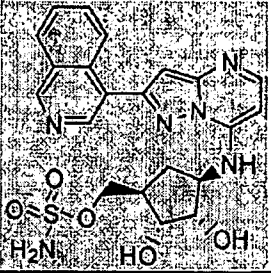
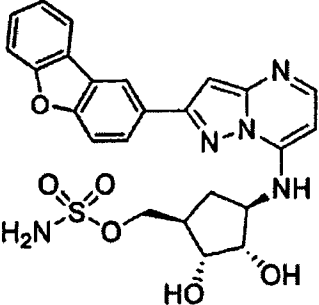
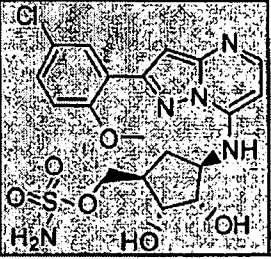
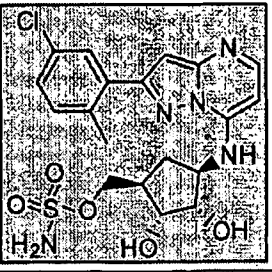
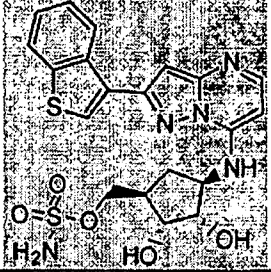
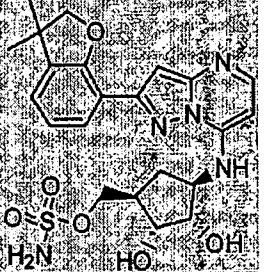
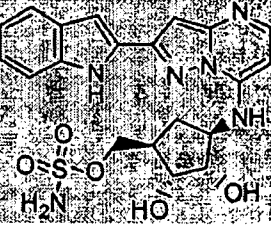
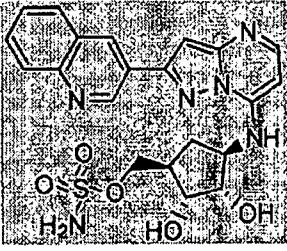
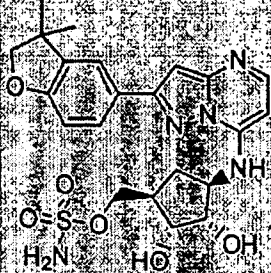
在一些實施例中， X^4 係 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 或 $-C(O)-$ 。

在一些實施例中， $n1 + n2 = 1$ 。在一些實施例中， $n1$ 及 $n2$ 中之每一者為0。

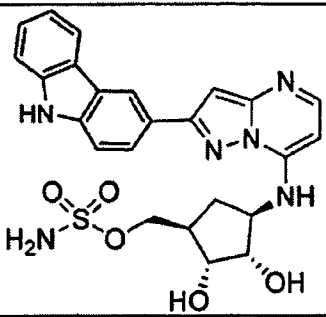
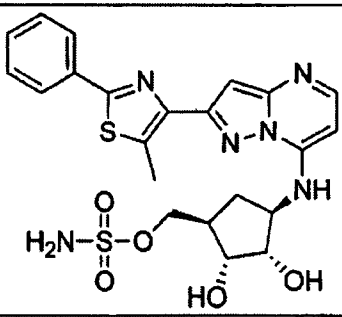
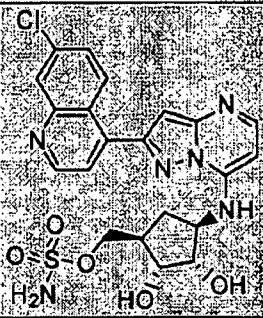
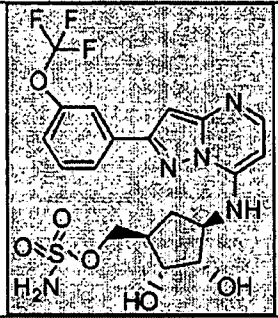
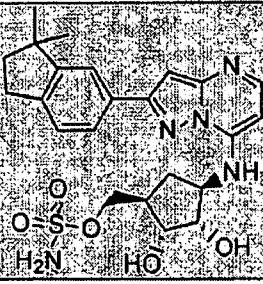
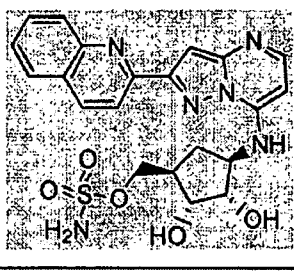
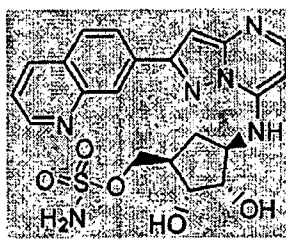
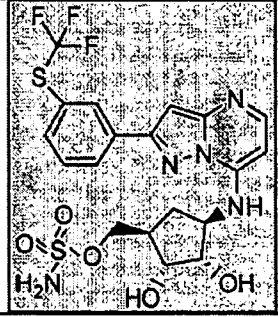
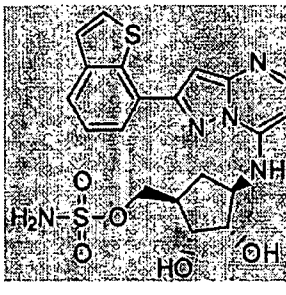
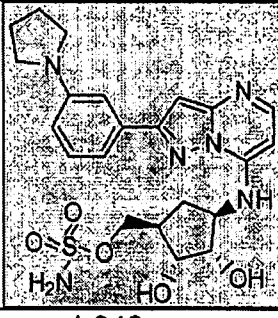
本發明化學實體之化合物實例包含彼等列示於下表中者。

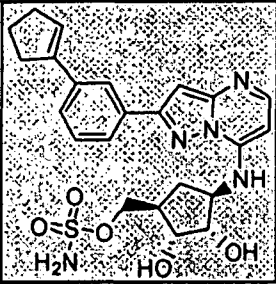
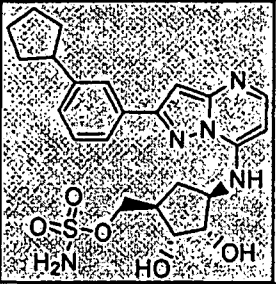
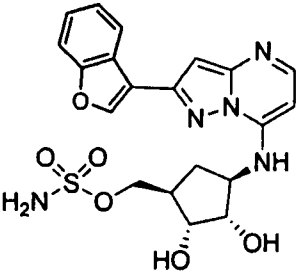
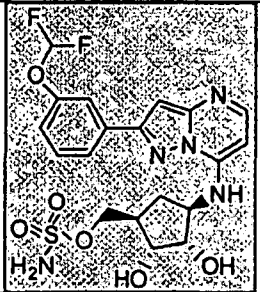
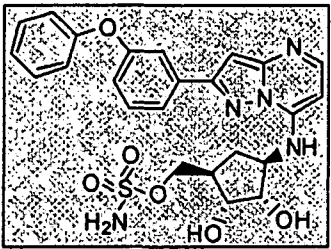
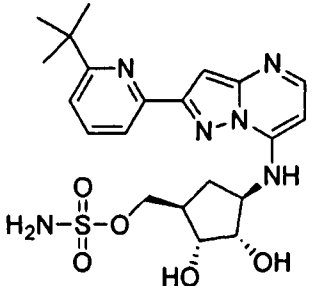
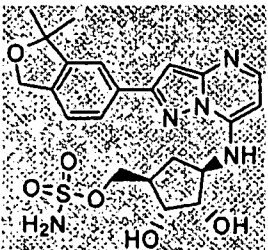
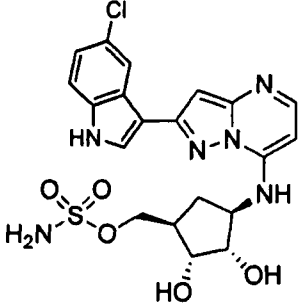
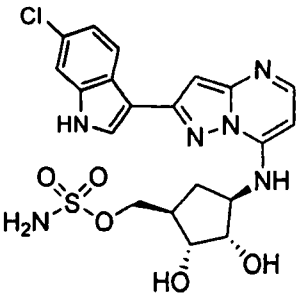
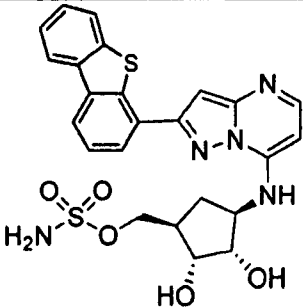
	
I-001	I-002
	
I-003	I-004
	
I-005	I-006

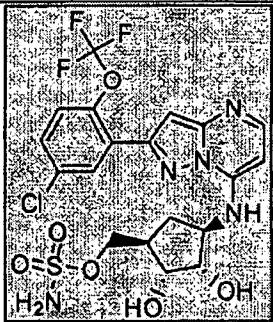
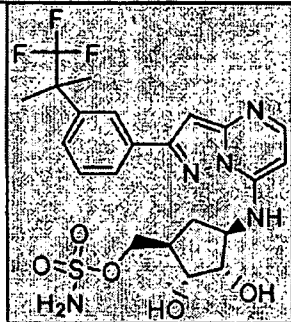
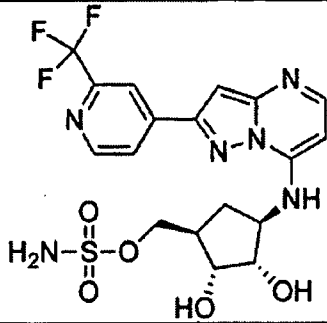
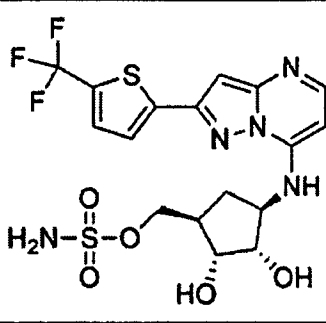
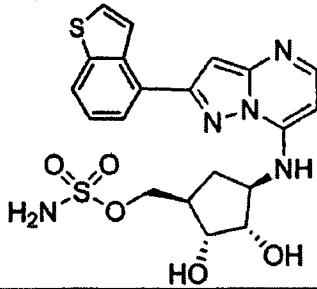
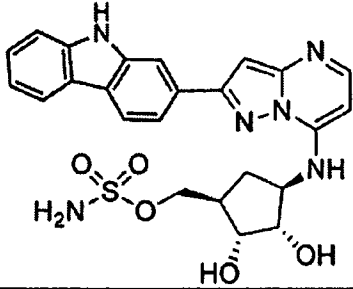
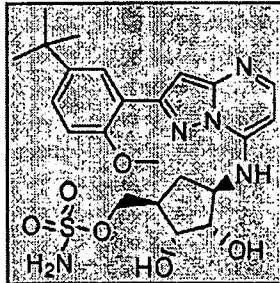
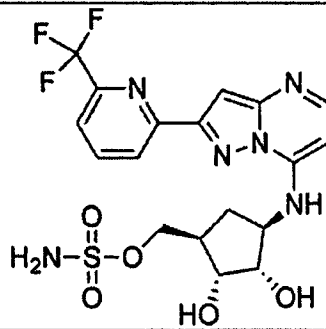
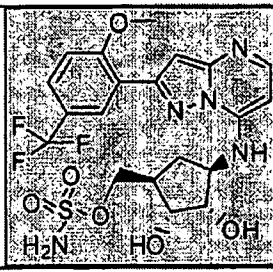
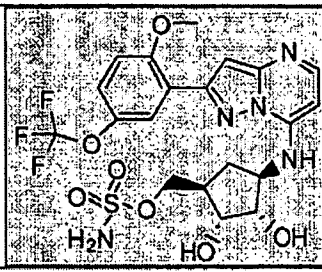
 I-007	 I-008
 I-009	 I-010
 I-011	 I-012
 I-013	 I-014
 I-015	 I-016

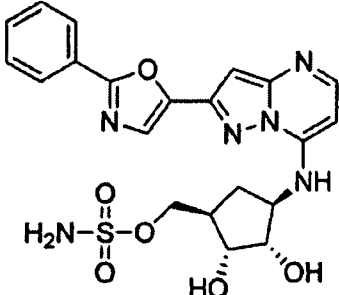
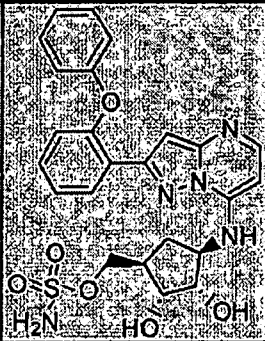
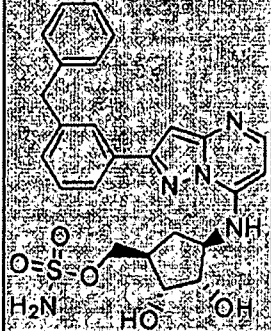
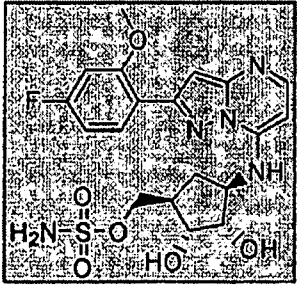
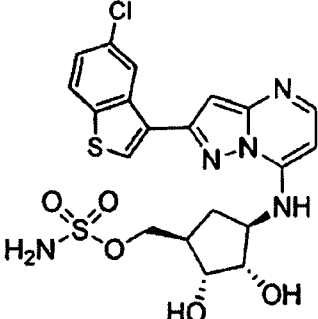
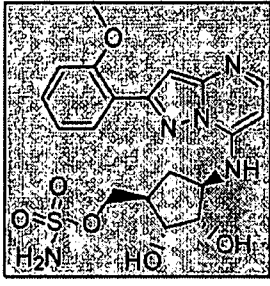
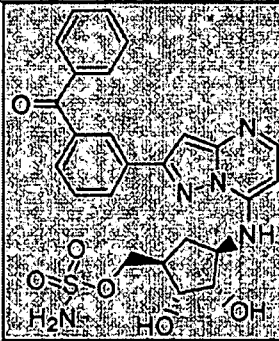
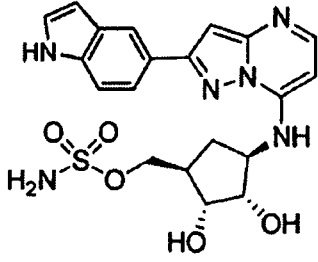
	
I-017	I-018
	
I-019	I-020
	
I-021	I-022
	
I-023	I-024
	
I-025	I-026

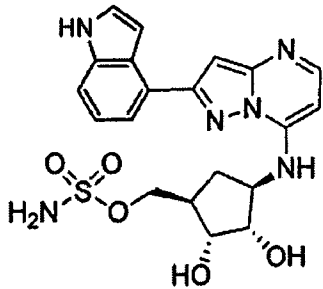
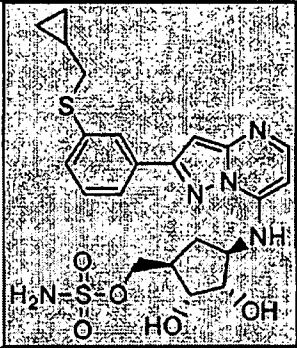
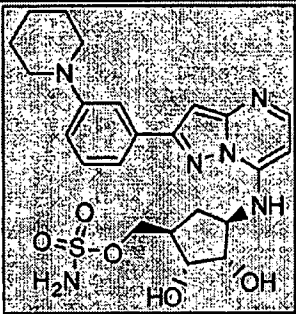
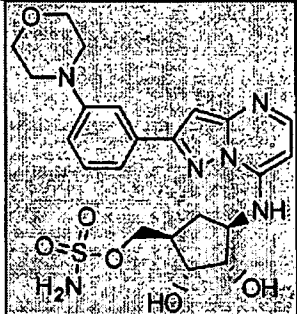
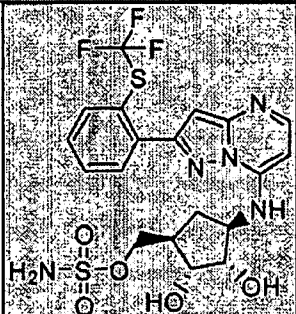
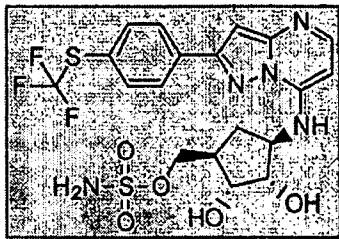
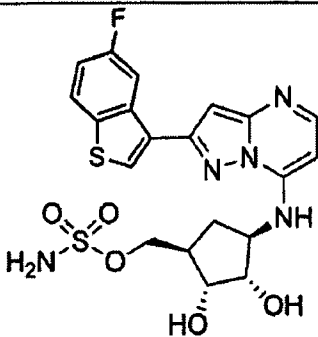
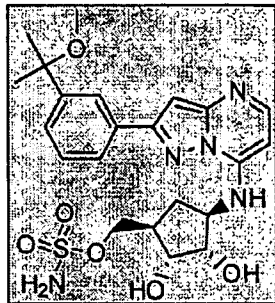
I-027	I-028
I-029	I-030
I-031	I-032
I-033	I-034
I-035	I-036

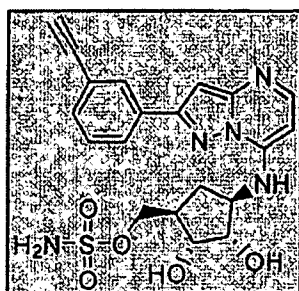
 I-037	 I-038
 I-039	 I-040
 I-041	 I-042
 I-043	 I-044
 I-045	 I-046

	
I-047	I-048
	
I-049	I-050
	
I-051	I-052
	
I-053	I-054
	
I-055	I-056

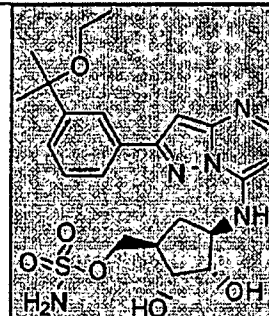
I-055 	I-056 
I-057 	I-058 
I-059 	I-060 
I-061 	I-062 
I-063 	I-064 
I-065	I-066

	
I-067	I-068
	
I-069	I-070
	
I-071	I-072
	
I-073	I-074

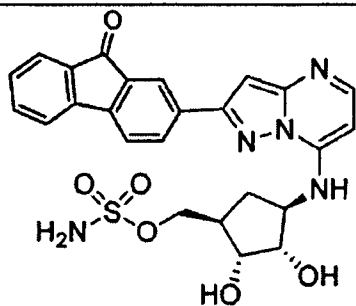
	
I-075	I-076
	
I-077	I-078
	
I-079	I-080
	
I-081	I-082



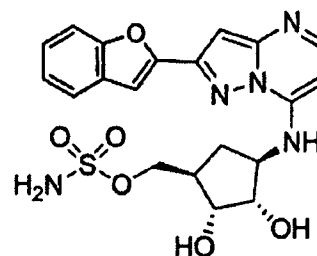
I-083



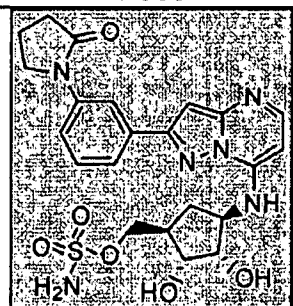
I-084



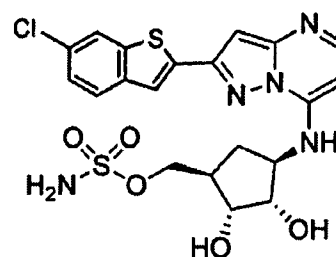
I-085



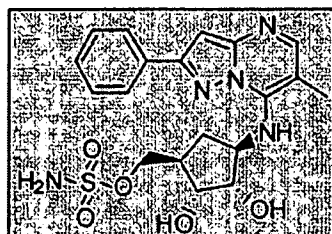
I-086



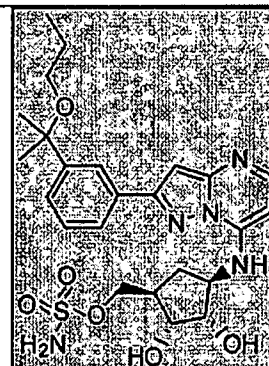
I-087



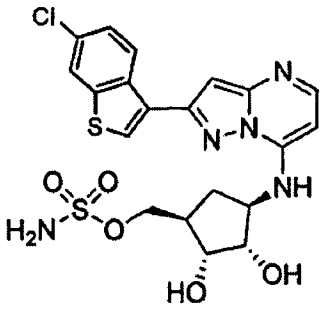
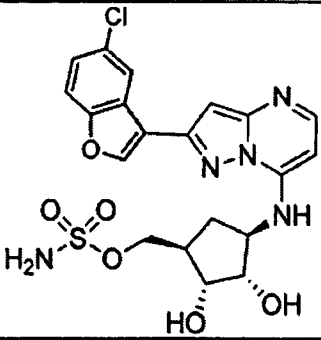
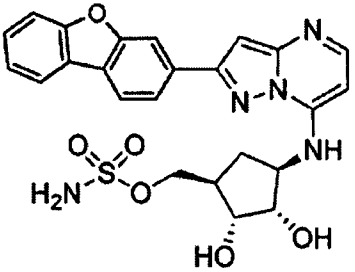
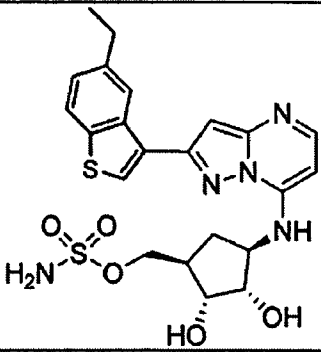
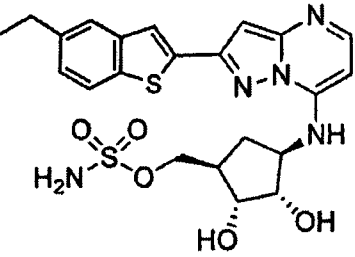
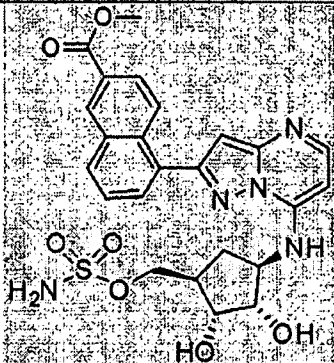
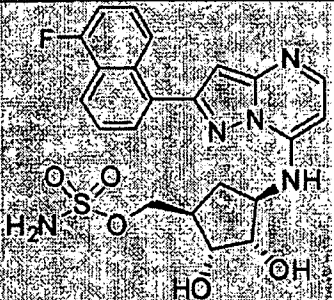
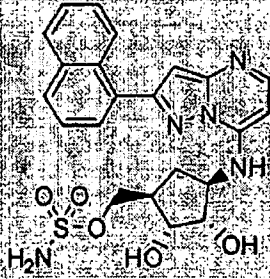
I-088

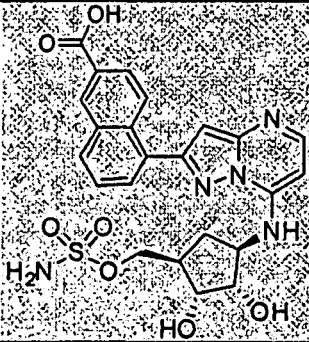
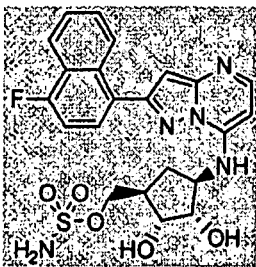
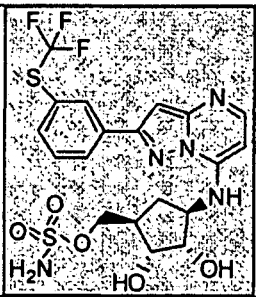
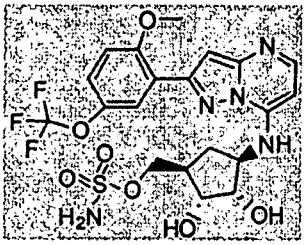
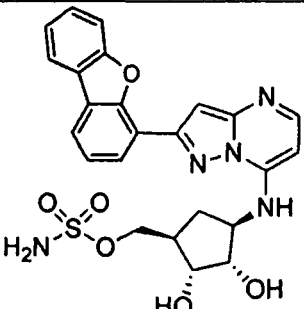
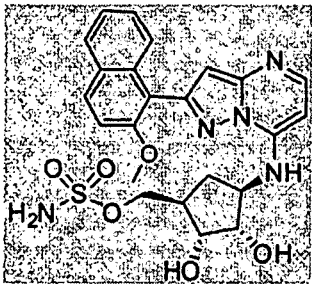
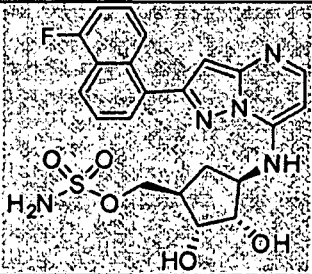
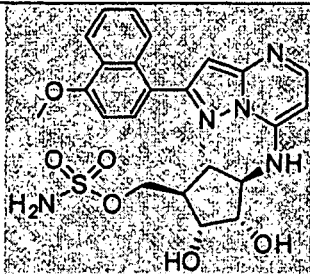


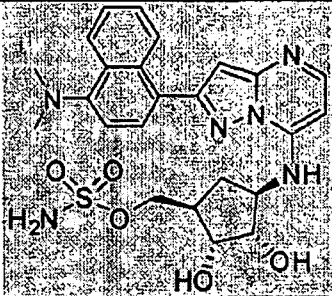
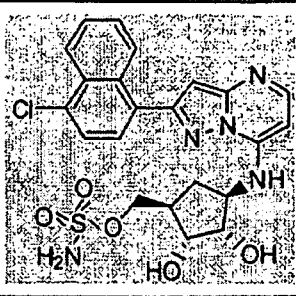
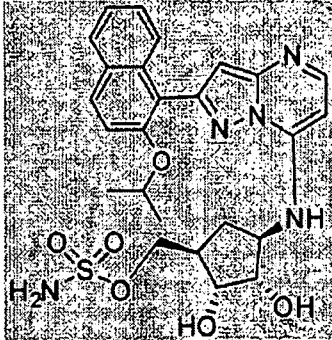
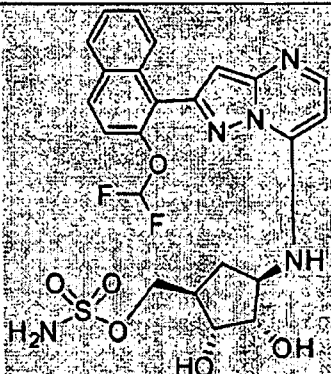
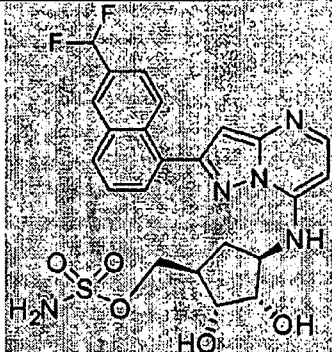
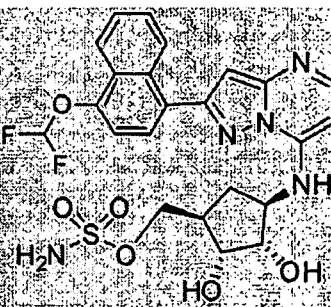
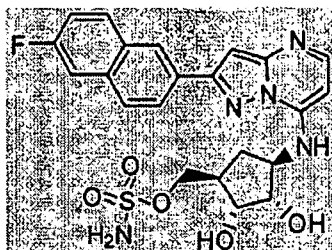
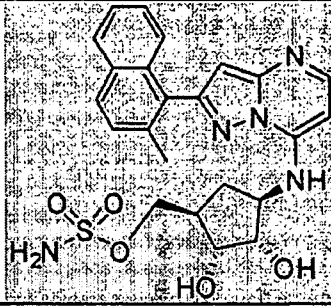
I-089

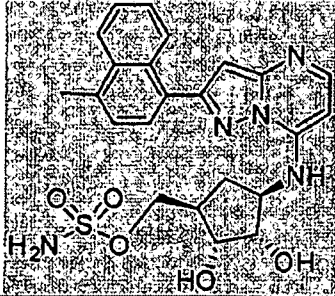
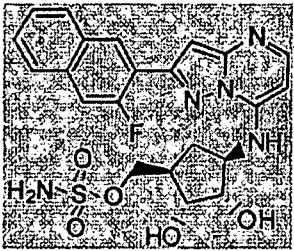
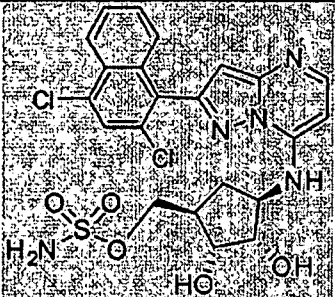
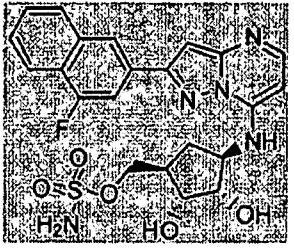
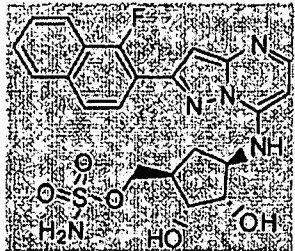
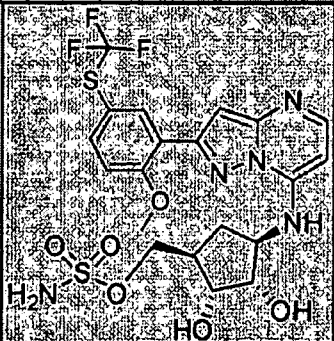
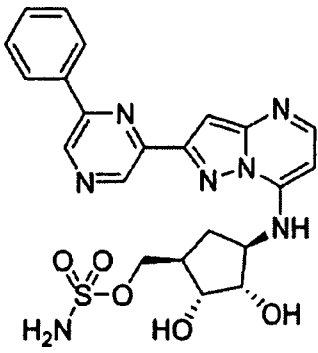
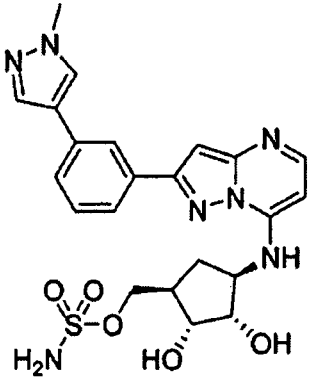


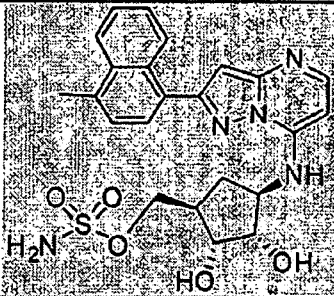
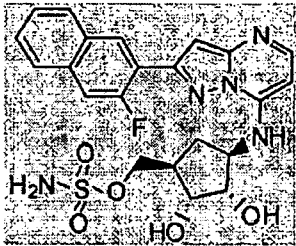
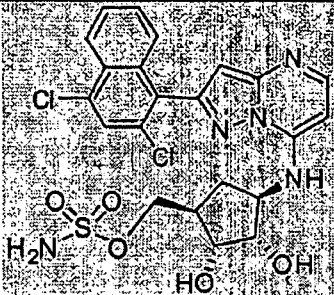
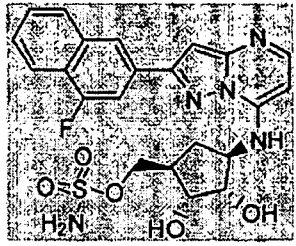
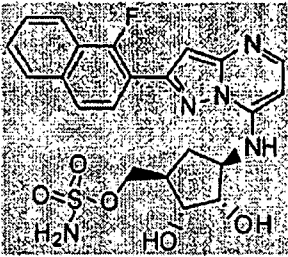
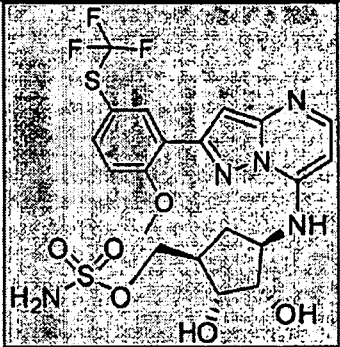
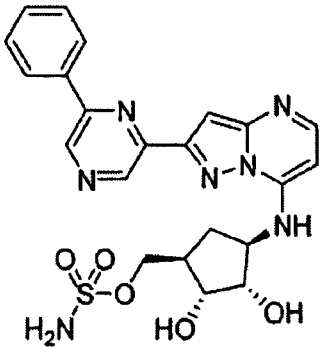
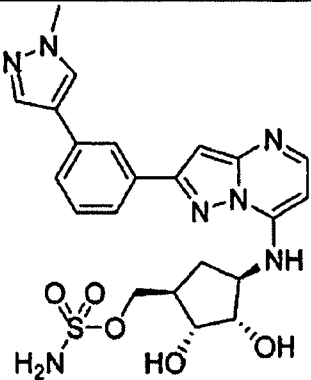
I-090

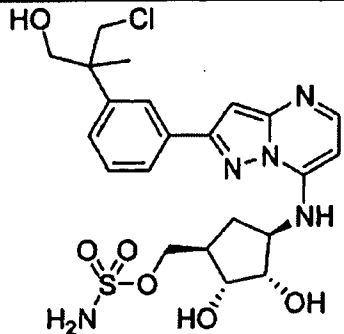
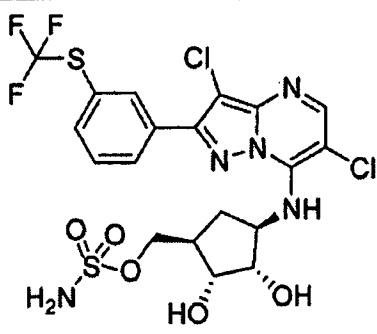
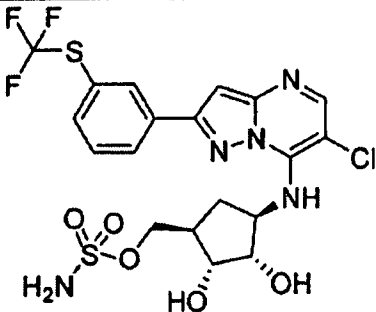
 I-091	 I-092
 I-093	 I-094
 I-095	 I-096
 I-097	 I-098

	
I-099	I-100
	
I-101	I-102
	
I-103	I-104
	
I-105	I-106

	
I-107	I-108
	
I-109	I-110
	
I-111	I-112
	
I-113	I-114

	
I-115	I-116
	
I-117	I-118
	
I-119	I-120
	
I-121	I-122

	
I-115	I-116
	
I-117	I-118
	
I-119	I-120
	
I-121	I-122

 I-123	 I-124
 I-125	

化合物編號	化合物名稱
I-001	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-002	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯
I-003	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(聯苯-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-004	(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯
I-005	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-006	(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯
I-007	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-008	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-溴苯基)-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-009	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-010	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-011	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3R,4R)-4-(5-氯-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-012	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-013	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(2,4-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-014	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-015	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(第三丁基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-016	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-017	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(喹啉-8-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-018	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-019	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-020	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-021	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-022	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-023	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-024	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1H-吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-025	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-026	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-027	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-028	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-029	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-030	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-031	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-032	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-033	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-034	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-035	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三甲基矽烷基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-036	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-(吡啶-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-037	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡嗪-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-038	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-039	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(7-氯喹啉-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-040	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-041	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-042	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-043	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-044	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-045	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噻吩-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-046	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(吡咯啉-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-047	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-環戊烯基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-048	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-環戊基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-049	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-050	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(二氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-051	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-苯氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-052	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-第三丁基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-053	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-054	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-055	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-056	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(二苯并[b,d]噁吩-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-057	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-058	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-059	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-060	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(5-(三氟甲基)噁吩-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-061	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噁吩-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-062	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-063	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-064	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-065	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-066	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯
I-067	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-068	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-苯氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-069	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苄基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-070	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-071	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-072	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-073	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苯甲醯基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-074	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯
I-075	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1H-吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-076	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(環丙基甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-077	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(六氫吡啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-078	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-嗎啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-079	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-080	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-081	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-082	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-甲氧基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-083	(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-乙炔基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-084	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(2-乙氧基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-085	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(9-側氧基-9H-茚-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-086	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-087	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-088	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-089	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基)甲酯
I-090	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-丙氧基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-091	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-092	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并呋喃-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-093	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-094	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-095	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-096	(外消旋)-rel-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]環戊基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸甲酯
I-097	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯

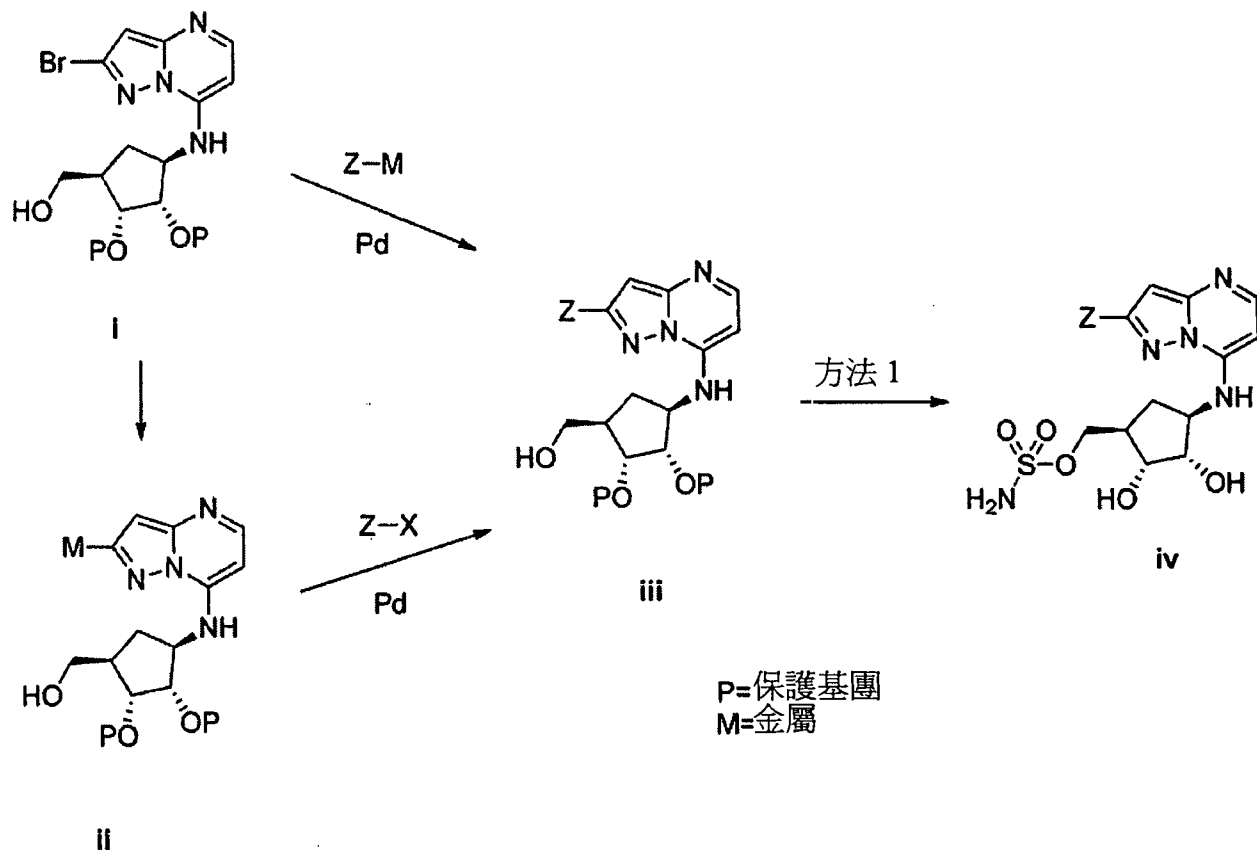
化合物編號	化合物名稱
I-098	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯
I-099	(外消旋)-rel-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺基磺基氧基)甲基]環戊基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸
I-100	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-101	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-102	(s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-({2-[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊基]甲酯
I-103	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-104	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-105	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-106	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲氧基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-107	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二甲基胺基)萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-108	(s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-氯-1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯
I-109	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-異丙氧基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-110	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-111	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-(二氟甲基)萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯

化合物編號	化合物名稱
I-112	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-113	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-114	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-115	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-116	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-117	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2,4-二氯萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-118	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-119	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯
I-120	(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)硫基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯
I-121	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯
I-122	(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-({2-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊基)甲酯
I-123	(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-{3-[2-氯-1-(羥甲基)-1-甲基乙基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯
I-124	(s.e.)-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(3,6-二氯-2-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯
I-125	(s.e.)-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-二氯-2-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯

一般合成方法

可藉由熟習此項技術者已知之方法及/或藉由參照下文所展示之反應圖及/或藉由參照下文實例中所闡述之程序來製備本發明化學實體之該等及其他化合物。

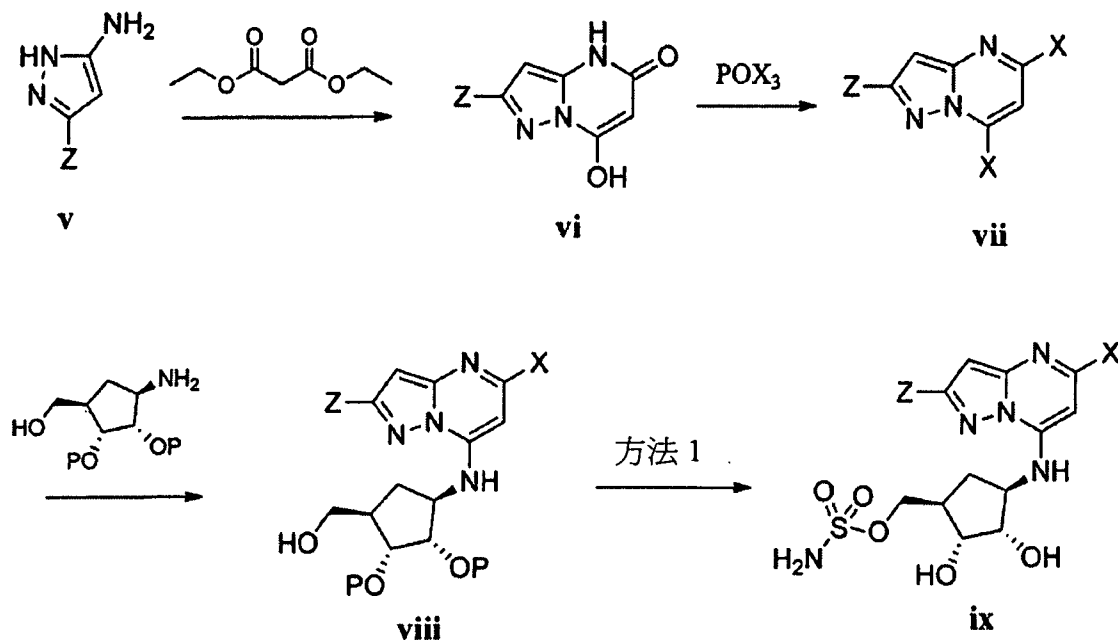
反應圖1：用於2-取代氨基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基氨基)環戊基)甲酯之一般途徑



用於合成由結構iv所代表之化合物(其中Z係視情況經取代之稠合或非稠合芳基或雜芳基環)之一般途徑概述於上文之反應圖1中。藉由經由鈀催化反應與經金屬取代之化合物Z-M進行偶合來將化合物i (藉由使經適當保護之環戊基胺或其鹽與2-溴-7-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶在適宜鹼存在下進行偶合來獲得，如下文在實例1a及1b之程序中所闡述)轉變成式iii化合物。亦可藉由以下方式來獲得式iii化合物：首先使用適宜含硼或含錫試劑將i轉變成式ii之經金屬取代之化合物，且然後經由鈀催化反應與經鹵素取代之化合物Z-X進行偶合。然後藉由與適當

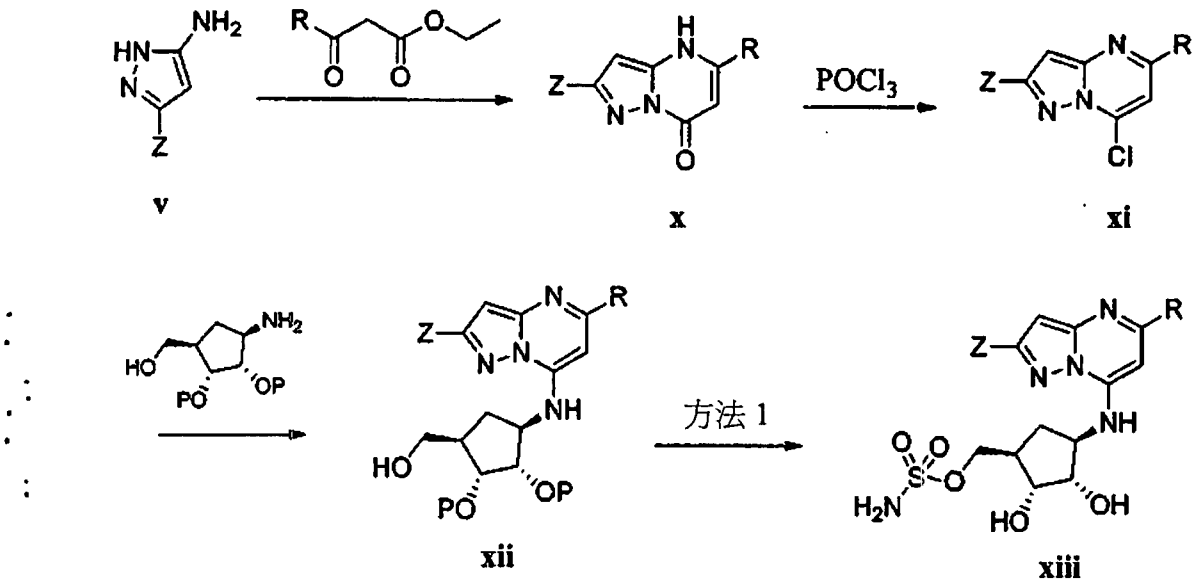
胺基磺酸化試劑(例如氯磺醯胺或參見Armitage, I.等人, 美國專利申請案US2009/0036678及Armitage, I.等人, Org. Lett, **2012**, 14 (10), 2626-2629)進行反應隨後經受適當去保護條件來獲得式iv化合物。

反應圖2：用於5-鹵素取代、2-取代胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之一般途徑



用於合成由結構ix所代表之化合物(其中Z係視情況經取代之稠合或非稠合芳基或雜芳基環且X係鹵素)之一般途徑概述於上文之反應圖2中。使用適宜二酯及適當鹼在高溫下對胺基-吡啶v實施環化，隨後與諸如POCl₃等適當鹵化試劑在高溫下進行反應以得到式vii化合物。然後藉由與經適當保護之環戊基胺或其鹽在適宜鹼存在下進行反應來獲得式viii化合物。遵循先前所闡述之方法1實施胺基磺酸化及去保護以提供式ix化合物。

反應圖3：用於5-烷基取代,2-取代之胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之一般途徑



用於合成由結構xiii所代表之化合物(其中Z係視情況經取代之稠合或非稠合芳基或雜芳基環且R係烷基取代基)之一般途徑概述於上文之反應圖3中。使用經適當取代之β-酮酯在高溫下對胺基-吡唑v實施環化，隨後與諸如POCl₃等適當鹵化試劑在高溫下進行反應以得到式xi化合物。然後藉由與經適當保護之環戊基胺或其鹽在適宜鹼存在下進行反應來獲得式xii化合物。遵循先前所闡述之方法1實施胺基磺酸化及去保護以提供式xiii化合物。

固態形式

本文提供表徵資訊之分類，其足以(但並非皆為所需)闡述結晶形式1之無水化合物I-101 ((s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(「形式1」))。

圖1展示化合物I-101之形式1之使用CuKα輻射所獲得之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。圖1中所鑑別之峰包含彼等列示於表1中者。

表1

角度2θ°	強度%
13.6	32.4
14.8	57.8

角度 $2\theta^\circ$	強度%
15.2	14.2
16.4	64.8
17.6	20.1
18.0	74.6
19.1	57.0
19.4	24.6
20.5	95.0
20.7	100.0
21.3	42.7
21.6	23.7
22.4	24.9
23.6	54.7
23.9	24.3
24.6	43.3
27.5	27.4
28.0	17.1
28.6	18.1
29.3	25.7
31.8	31.6

在一些實施例中，形式1之特徵在於在 20.7° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 20.5° 及 20.7° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 16.4° 、 18.0° 、 20.5° 及 20.7° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 14.8° 、 16.4° 、 18.0° 、 19.1° 、 20.5° 、 20.7° 及 23.6° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 13.6° 、 14.8° 、 16.4° 、 18.0° 、 19.1° 、 20.5° 、 20.7° 、 21.3° 、 23.6° 、 24.6° 及 31.8° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖1中所展示之XRPD圖案。

在一些實施例中，形式1之特徵在於在 $16.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 1.6° 、 4.1° 及 4.3° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。術語「參考峰」係指XRPD繞射圖中熟習此項技術者視為告知材料之多晶型形式、亦即不同於儀器雜訊之峰。「相對」意指每一峰之所觀測到之 2θ 角將係參考峰之 2θ 角及該峰之相對 2θ 角之和。舉例而言，若參考峰具有 16.3° 2θ 角，則相對峰具有 17.9° 、 20.4° 及 20.6° 2θ 角；若參考峰具有 16.4° 2θ 角，則相對峰具有 18.0° 、 20.5° 及 20.7° 2θ 角；若參考峰具有 16.5° 2θ 角，則相對峰具有 18.1° 、 20.6° 及 20.8° 2θ 角等等。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 $16.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 -1.6° 、 1.6° 、 2.7° 、 4.1° 、 4.3° 及 7.2° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於在 $16.4 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 -2.8° 、 -1.6° 、 1.6° 、 2.7° 、 4.1° 、 4.3° 、 4.9° 、 7.2° 、 8.2° 及 15.4° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。熟習此項技術者視為告知材料之多晶型形式之每一峰可用作參考峰，且然後可計算相對峰。舉例而言，若參考峰具有 20.7° 2θ 角，則相對峰相對於參考峰具有 -4.3° 、 -2.7° 及 -0.2° 2θ 角度。

圖2展示化合物I-101之形式1之差示掃描量熱(DSC)譜圖。DSC熱分析圖繪製隨試樣溫度而變化之熱流量，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖2中所展示之DSC譜圖。圖2展示起始溫度為 192.3°C 且峰溫度為約 195.3°C 之放熱事件。

圖3展示化合物I-101之形式1之熱重分析(TGA)譜圖。TGA熱分析圖繪製隨溫度而變化之試樣重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。圖3展示在達到 120°C 時重量損失大約為0.4%。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖3中所展示之TGA譜圖。形式1之卡爾-費希爾(Karl Fischer)量測展示水含量為約0.7%。

圖4展示化合物I-101之形式1之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖4中所展示之拉曼圖案。在圖4中之 55 cm^{-1} 至 1800 cm^{-1} 區域中所鑑別之峰包含彼等列示於下表2中者。圖5A展示化合物I-101之形式1在 1450 cm^{-1} 至 1520 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於 1469.1 cm^{-1} 處之峰。圖6A展示化合物I-101之形式1在 1100 cm^{-1} 至 1240 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖6A中所展示之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於 1200.2 cm^{-1} 處之峰。圖7A展示化合物I-101之形式1在約 700 cm^{-1} 至約 1100 cm^{-1} 區域中之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖7A中所展示之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於 1059.3 cm^{-1} 、 954.7 cm^{-1} 、 845.3 cm^{-1} 及 805.2 cm^{-1} 處之峰。在一些實施例中，形式1之特徵在於 954.7 cm^{-1} 及 805.2 cm^{-1} 處之峰。

表2

峰(cm^{-1})	強度
62.7	1057.18
93.4	1047.64
109.8	1069.98
193.2	340.36
226.8	158.25
266.3	26.10
283.1	65.41
308.3	51.53
353.1	71.31
425.3	61.00
469.9	65.13
545.2	64.03
595.1	45.09

639.9	188.46
707.5	166.50
752.4	105.67
771.8	92.90
805.2	466.55
845.3	113.29
954.7	466.61
986.8	70.99
997.9	775.23
1059.3	66.37
1075.1	34.74
1101.2	38.50
1166.9	76.42
1200.2	218.72
1302.3	295.74
1345.0	886.09
1440.9	957.45
1469.1	116.07
1503.7	1098.73
1541.6	98.76
1601.4	2315.65

在一些實施例中，化合物I-101之形式1之特徵在於下列特徵(I-i)-(I-iv)中之至少一者：

(I-i) 如圖1中所展示在 16.4° 、 18.0° 、 20.5° 及 20.7° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案；

(I-ii) 實質上如圖2中所展示之DSC譜圖；

(I-iii) 實質上如圖3中所展示之TGA譜圖；

(I-iv) 實質上如圖4中所展示之拉曼圖案。

在一些實施例中，形式1之特徵在於特徵(I-i)-(I-iv)中之至少兩

者。在一些實施例中，形式1之特徵在於特徵(I-i)-(I-iv)中之至少三者。在一些實施例中，形式1之特徵在於(I-i)-(I-iv)中之所有四個特徵。

本文提供表徵資訊之分類，其足以(但並非皆為所需)闡述結晶形式2之單水合化合物I-101 ((s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯 (「形式2」))

圖8展示結晶形式2之單回化合物I-101之使用CuK α 輻射所獲得之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。圖8中所鑑別之峰包含彼等列示於表3中者。

表3

角度2 θ°	強度%
6.7	100
11.5	61.6
12.0	18.7
13.3	24.4
13.7	10.1
14.5	24.8
14.8	15.0
15.2	44.3
16.3	24.8
16.6	42.2
17.6	69.6
18.2	32.6
18.5	29.5
19.1	55.5
19.4	19.9
20.0	80.3

20.3	48.7
20.8	28.6
21.2	15.7
21.6	73.8
21.8	37.2
22.6	19.7
23.1	56.7
23.3	59.7
24.0	18.7
24.6	10.8
25.2	24.1
25.4	41.9
26.1	21.5
26.8	31.4
27.4	15.9
27.8	16.4
28.6	24.8
29.2	11.5
29.6	11.5
30.4	11.2
30.8	16.2
31.5	16.6
33.1	16.2
34.4	16.2
35.6	12.6
37.1	15.5
37.6	20.4

在一些實施例中，形式2之特徵在於在6.7°、17.6°、20.0°及21.6° 2θ角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於在6.7°、11.5°、17.6°、19.1°、20.0°、21.6°、23.1°及23.3° 2θ角度處具

有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於在 6.7° 、 11.5° 、 15.2° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.1° 、 20.0° 、 20.3° 、 21.6° 、 23.1° 、 23.3° 及 25.4° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於實質上如圖8中所展示之XRPD圖案。

在一些實施例中，形式2之特徵在於在 $6.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 10.9° 、 13.3° 及 14.9° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。術語「參考峰」及「相對」具有與先前所闡述相同之含義。在一些實施例中，形式2之特徵在於在 $6.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 4.8° 、 10.9° 、 12.4° 、 13.3° 、 14.9° 、 16.4° 及 16.6° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於在 $6.7 \pm 0.3^\circ$ 2θ 角度處具有參考峰且相對於參考峰在 4.8° 、 8.5° 、 9.9° 、 10.9° 、 12.4° 、 13.3° 、 13.6° 、 14.9° 、 16.4° 、 16.6° 及 18.7° 2θ 角度處具有峰之XRPD圖案。熟習此項技術者視為告知材料之多晶型形式之每一峰可用作參考峰，且然後可計算相對峰。舉例而言，若參考峰具有 20.0° 2θ 角，則相對峰相對於參考峰具有 -13.3° 、 -2.4° 及 1.6° 2θ 角。

圖9展示化合物I-101之形式2之差示掃描量熱(DSC)譜圖。DSC熱分析圖繪製隨試樣溫度而變化之熱流量，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。在一些實施例中，形式2之特徵在於實質上如圖9中所展示之DSC譜圖。圖9依次展示起始溫度為約 81.2°C 且峰溫度為約 108.3°C (對應於損失水)之吸熱曲線及起始溫度為約 151.1°C 且峰溫度為約 153.2°C 之放熱曲線。

圖10展示化合物I-101之形式2之熱重分析(TGA)譜圖。TGA熱分析圖繪製隨溫度而變化之試樣重量損失百分比，溫度速率變化為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。圖10展示在達到 120°C 時重量損失大約為3.1 % (w/w)，從而表明形式2係單水合物。在一些實施例中，化合物I-101之形式2之特徵在於實質上如圖10中所展示之TGA譜圖。化合物I-101之形式2之卡

爾-費希爾量測展示水含量為約2.9%，從而進一步證實形式2係單水合物。

圖11展示化合物I-101之形式2之拉曼圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於實質上如圖11中所展示之拉曼圖案。在圖11中之55 cm⁻¹至1800 cm⁻¹區域中所鑑別之峰包含彼等列示於下表4中者。圖5B展示化合物I-101之形式2在1450 cm⁻¹至1520 cm⁻¹區域中之拉曼圖案。圖6B展示化合物I-101之形式2在1100 cm⁻¹至1240 cm⁻¹區域中之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於實質上如圖6B中所展示之拉曼圖案。在一些實施例中，形式1之特徵在於1205.4 cm⁻¹處之峰。圖7B展示化合物I-101之形式2在約700 cm⁻¹至約1100 cm⁻¹區域中之拉曼圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於實質上如圖7B中所展示之拉曼圖案。在一些實施例中，形式2之特徵在於958.7 cm⁻¹及923.2 cm⁻¹處之峰。

表4

峰(cm ⁻¹)	強度
60	839.324
94.7	813.247
190.4	123.76
216.8	61.08
285.5	35.40
353.7	27.34
424.4	21.79
470.9	28.93
545.7	28.08
640.5	97.91
707.4	59.11
753.4	51.10
773.9	35.84

809.9	163.67
923.2	26.66
958.7	175.20
997.9	281.45
1068.5	22.13
1167.8	26.59
1205.4	79.16
1302.2	147.41
1343.7	278.22
1442.1	309.65
1504.6	325.60
1542.4	39.61
1571.0	34.15
1599.3	768.82

在一些實施例中，化合物I-101之形式2之特徵在於下列特徵(I-v)-(I-viii)中之至少一者：

(I-v) 如圖8中所展示在 6.7° 、 17.6° 、 20.0° 及 21.6° 角度處具有峰之XRPD圖案；

(I-vi) 實質上如圖9中所展示之DSC譜圖；

(I-vii) 實質上如圖10中所展示之TGA譜圖；

(I-viii) 實質上如圖11中所展示之拉曼圖案。

在一些實施例中，形式2之特徵在於特徵(I-v)-(I-viii)中之至少兩者。在一些實施例中，形式2之特徵在於特徵(I-v)-(I-viii)中之至少三者。在一些實施例中，形式2之特徵在於(I-v)-(I-viii)中之所有四個特徵。

本發明化學實體係UAE活性之有用抑制劑。抑制劑意欲包含用於以下之化學實體：減小泛素與靶蛋白之UAE引發之偶聯之促進效應(例如，減小泛素化)，減小藉由泛素偶聯調介之細胞內信號傳導，及/

或減小藉由泛素偶聯調介之蛋白質水解(例如，抑制細胞泛素偶聯、泛素依賴性信號傳導及泛素依賴性蛋白質水解(例如，泛素-蛋白酶體路徑))。因此，可根據本文中進一步詳細提供之方法或業內已知方法來分析本發明化學實體在活體外或活體內或在細胞或動物模型內抑制UAE的能力。可評估化學實體直接結合或調變UAE活性之能力。另一選擇為，可經由以下方式來評估化學實體之活性：間接細胞分析，或量測UAE促進之泛素活化之下游效應以評估UAE抑制之下游效應抑制(例如抑制泛素依賴性蛋白質水解)的分析。舉例而言，可藉由以下方式來評估活性：檢測泛素偶聯基質(例如，泛素加載之E2或泛素化基質)；檢測下游蛋白質基質穩定(例如，c-myc之穩定、I κ B之穩定)；檢測UPP活性之抑制；檢測UAE抑制及基質穩定之下游效應(例如，報告基因分析，例如，NF κ B報告基因分析、p27報告基因或細胞聚泛素損傷分析)。評估活性之分析闡述於下文實例部分中及/或為業內所已知。

衍生物

應瞭解，可在官能基處使本發明化學實體衍生化以提供能夠在活體內轉化回母體化學實體之前藥衍生物。該等前藥之實例包含生理上可接受且代謝不穩定之衍生物。更具體而言，本發明化學實體之前藥係化學實體之-NH-基團之胺基甲酸酯或醯胺或化學實體之-OH基團之醚或酯。

化學實體之-NH-基團之該等胺基甲酸酯前藥包含下列胺基甲酸酯：9-苄基甲基、9-(2-硫)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、17-四苯并[a,c,g,i]苄基甲基、2-氯-3-茛基甲基、苯并[f]茛-3-基甲基、2,7,二-第三丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫硫吡啶基)]甲基、1,1-二側氧基苯并[b]噻吩-2-基-甲基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基、2-氯乙基、1,1-二甲

基-2-鹵乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙基、1-(3,5-二-第三丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-及4'-吡啶基)乙基、2,2-雙(4'-硝基苯基)乙基、*N*-2-三甲基乙醯基胺基)-1,1-二甲基乙基、2-[(2-硝基苯基)二硫]-1-苯基乙基、2-(*N,N*-二環己基甲醯胺基)乙基、第三丁基、1-金剛烷基、2-金剛烷基、乙烯基、烯丙基、1-異丙基烯丙基、桂皮基、4-硝基桂皮基、3-(3'-吡啶基)丙-2-烯基、8-喹啉基、*N*-羥基六氫吡嗪基、烷基二硫、苄基、對甲氧基苄基、對硝基苄基、對溴苄基、對氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亞磺醯基苄基、9-蒾基甲基、二苯基甲基、啡噻嗪基-(10)-羰基、*N'*-對甲苯磺醯基胺基羰基及*N'*-苯基胺基硫代羰基。

化學實體之-NH-基團之該等醯胺前藥包含下列醯胺：*N*-甲醯基、*N*-乙醯基、*N*-氯乙醯基、*N*-三氯乙醯基、*N*-三氟乙醯基、*N*-苯基乙醯基、*N*-3-苯基丙醯基、*N*-4-戊烯醯基、*N*-甲基吡啶醯基(*N*-picolinoyl)、*N*-3-吡啶基甲醯胺基、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基、*N*-苯甲醯基及*N*-對苯基苯甲醯基。

化學實體之-OH基團之該等醚前藥包含下列醚：甲基、甲氧基甲基、甲基硫代甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基、苄基氧基甲基、對甲氧基苄基氧基甲基、對硝基苄基氧基甲基、鄰硝基苄基氧基甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈創木酚甲基、第三丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、薄荷氧基甲基、四氫吡喃基、3-溴四氫吡喃基、四氫噻喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫噻喃基、*S,S*-二氧代4-甲氧基四氫噻喃基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基六氫吡啶-4-基、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基六氫吡啶-4-基、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲烷基

苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-[2-(三甲基矽
 烷基)乙氧基]乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、
 1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、1-甲基-1-苯氧基乙基、2,2,2-三氯乙
 基、1,1-二甲氧苯基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基異丙
 基、2-三甲基矽烷基乙基、2-(苄基硫)乙基、2-(苯基氧硒基)乙基、第
 三丁基、烯丙基、炔丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、對硝基苯基、
 2,4-二硝基苯基、2,3,5,6-四氟-4-三氟甲基)苯基、苄基、對甲氧基苄
 基、3,4-二甲氧基苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、對鹵苄基、2,6-
 二氯苄基、對氟基苄基、對苯基苄基、2,6-二氟苄基、對醯基胺基苄
 基、對疊氮基苄基、4-疊氮基-3-氯苄基、2-三氟甲基苄基、對(甲基
 亞磺醯基)苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、N-氧化3-甲基-2-吡啶甲
 基、2-喹啉基甲基、1-茈基甲基、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲
 基、5-二苯并環庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯
 基二苯基甲基、二(對甲氧基苯基)苯基甲基、三(對甲氧基苯基)甲
 基、4-(4'-溴苯甲醯甲基氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-叁(4,5-二氯鄰
 苯二甲醯亞胺苯基)甲基、4,4',4''-三(乙醯丙醯基氧基苯基)甲基、
 4,4',4''-三(苯甲醯基氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基甲
 基)三苯甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-咪唑基乙基]胺甲醯基]三苯甲基、
 1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、4-(17-四苯并[a,c,g,i]蒽基甲基)-
 4,4''-二甲氧基三苯甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)二苯并呋喃基、9-(9-苯
 基-10-側氧基)蒽基、1,3-苯并二硫 噻-2-基、S,S-二氧化苯并異噻唑
 基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二甲基異丙基
 矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷
 基、第三丁基二苯基矽烷基、三苄基矽烷基、三-對二甲苯基矽烷
 基、三苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基、二-第三丁基甲基矽烷基、
 叁(三甲基矽烷基)矽烷基、(2-羥基苯乙烯基)二甲基矽烷基、(2-羥基

苯乙烯基)二異丙基矽烷基、第三丁基甲氧基苯基矽烷基及第三丁氧基二苯基矽烷基。

化學實體之-OH基團之該等酯前藥包含下列酯：甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、苯基乙酸酯、對-P-苯基乙酸酯、二苯基乙酸酯、菸鹼酸酯、3-苯基丙酸酯、4-戊烯酸酯、4-側氧基戊酸酯、4,4-(仲乙基二硫)戊酸酯、5-[3-雙(4-甲氧基苯基)羥甲基苯氧基]乙醯丙酸酯、新戊酸酯、1-金剛酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯及2,4,6-三甲基苯甲酸酯。另外，本發明化學實體之類似於-OH基團之代謝不穩定醚、酯或-NH-基團之胺基甲酸酯或醯胺且能夠在活體內產生本文所闡述母體化學實體的任何生理上可接受之等效物皆屬於本發明範圍內。例如參見Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons公司(1999)。

組合物

本發明一些實施例係關於包括本發明化學實體及醫藥上可接受之載劑的組合物。本發明一些實施例係關於包括本發明化學實體之前藥及醫藥上可接受之載劑的組合物。

若醫藥上可接受之鹽係該等組合物中所利用之本發明化學實體，則該等鹽較佳係衍生自無機或有機酸及鹼。關於適宜鹽之綜述，例如參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19 (1977)及Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, A. Gennaro (編輯), Lippincott Williams & Wilkins (2000) (「Remington's」)。

適宜酸加成鹽之實例包含下列鹽：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二

烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

適宜鹼加成鹽之實例包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、與有機鹼形成之鹽(例如二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺)及與胺基酸(例如精胺酸、離胺酸等)形成之鹽。

另外，鹼性含氮基團亦可利用諸如以下等試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，例如甲基、乙基、丙基及丁基氯、溴及碘；硫酸二烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯、溴及碘；芳烷基鹵化物，例如苄基溴及苯乙基溴及其他試劑。由此獲得水或油可溶性或可分散性產物。

本發明之醫藥組合物較佳呈適於向接受個體、較佳地哺乳動物、更佳地人類投與之形式。本文所用之術語「醫藥上可接受之載劑」係指與接受個體相容且適於在不終止活性劑之活性之情況下向靶位點遞送該藥劑之材料。與載劑有關之毒性或不利效應(若存在)較佳與活性劑之預期用途之合理風險/益處比率相稱。許多該等醫藥上可接受之載劑為業內所已知。例如參見 Remington's ; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 6 版, R.C. Rowe 等人 (編輯), Pharmaceutical Press (2009)。

本發明之醫藥組合物可藉由業內所熟知之方法來製造，尤其例如習用製粒、混合、溶解、囊封、凍乾或乳化過程。組合物可製成各種形式，包含顆粒、沈澱物或粒子、粉末(包含冷凍乾燥、旋轉乾燥

或噴霧乾燥之粉末、非晶型粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液。調配物可視情況含有穩定劑、pH調整劑、表面活性劑、增容劑、生物可用度調整劑及該等試劑之組合。

該等組合物中可使用之醫藥上可接受之載劑包含離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽或碳酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠質二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

根據一較佳實施例，本發明組合物經調配用於向哺乳動物、較佳地人類醫藥投與。本發明之該等醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部地、經直腸、經鼻、經口腔、經陰道或經由植入型儲存器投與。本文所用之術語「非經腸」包含皮下、靜脈內、腹膜腔內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，經口、經靜脈內或經皮下投與該等組合物。本發明調配物可設計為短效、速釋或長效。更進一步而言，化合物可以局部而非全身方式投與，例如在腫瘤位點處投與(例如，藉由注射)。

醫藥調配物可使用液體(例如油、水、醇及該等物質之組合)製成液體懸浮液或溶液。可包含增溶劑，例如環糊精。可添加醫藥上適宜之表面活性劑、懸浮劑或乳化劑用於經口或非經腸投與。懸浮液可包含油，例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油及橄欖油。懸浮液製劑亦可含有脂肪酸之酯，例如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、脂肪酸甘油

酯及乙醯化脂肪酸甘油酯。懸浮液調配物可包含醇，例如乙醇、異丙醇、十六烷醇、甘油及丙二醇。懸浮液調配物中亦可使用醚(例如聚(乙二醇))、石油烴(例如礦物油及石蠟脂)；及水。

本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。該等懸浮液可根據業內已知技術使用適宜之分散或濕潤劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈存於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包含合成單甘油酯或二甘油酯。可使用脂肪酸(例如油酸及其甘油酯衍生物)製備注射劑，例如天然之醫藥上可接受之油，例如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化形式者。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧甲基纖維素或通常用於調配包含乳液及懸浮液之醫藥上可接受之劑型的類似分散劑。亦可將其他常用表面活性劑(例如吐溫(Tween)、司盤(Span)及其他通常用於製造醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物利用度增強劑)用於調配目的。化合物可經調配用於藉由注射(例如，濃注或連續輸注)非經腸投與。用於注射之單位劑型可在安瓿瓶(ampoule)或多劑量容器中。

本發明之醫藥組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，該等劑型包含膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在需口服使用水性懸浮液時，可將該活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。在該等固體劑型中，活性化學實體係與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或增量劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、微晶纖維素及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基

酸纖維素、海藻酸鹽、明膠、蔗糖及阿拉伯膠(acacia)，c)保濕劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、聚乙烯基吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素、羥乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，例如高嶺土(kaolin)及膨潤土，及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、二氧化矽及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該劑型亦可包括緩衝劑。

活性化學實體亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊封形式。可利用諸如腸溶包膜、釋放控制包膜及醫藥調配領域中熟知之其他包膜等包膜及包殼來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如，蔗糖、乳糖或澱粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑外亦可包括如同通常實踐一般之其他物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑(例如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑情形下，該等劑型亦可包括緩衝劑。其可視情況含有失透劑且亦可為視需要以延遲方式僅(或優先)在腸道之某一部分中釋放活性成份的組合物。可用包埋組合物之實例包含聚合物質及蠟。

另一選擇為，本發明之醫藥組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。可藉由將藥劑與適宜之非刺激性賦形劑混合來製備該等組合物，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，且由此可在直腸中融化來釋放藥物。該等材料包含可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可局部投與，尤其在治療靶包含可藉由局部施加易於達到之區域或器官(包含眼睛、皮膚或下腸道)時。易於製備針對每一該等區域或器官之適宜局部調配物。

可以直腸栓劑調配物(參見上文)或適宜灌腸調配物實現下腸道之局部施加。亦可使用局部經真皮貼片。對於局部施加而言，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶於一或多種載劑中之活性組份的適宜軟膏中。用於本發明化合物局部投與之載劑可包含：礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。另一選擇為，可將醫藥組合物調配於含有懸浮或溶於一或多種醫藥上可接受載劑中之活性組份的適宜洗劑或乳霜中。適宜載劑包含礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對於眼部應用而言，可將醫藥組合物調配成存於等滲、pH調節無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳地調配成存於等滲、pH調節無菌鹽水中之溶液，其中具有或不具有防腐劑，例如苯紫氯銨(benzylalkonium chloride)。另一選擇為，對於眼部應用而言，可將醫藥組合物調配於軟膏(例如石蠟脂)中。

亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入劑投與本發明之醫藥組合物。根據醫藥調配領域中熟知之技術來製備該等組合物並可將其製備成鹽水溶液，其採用苯甲醇或其他適宜防腐劑、吸收促進劑(增強生物利用度)、氟碳化合物及/或其他習用增溶劑或分散劑。

本發明之醫藥組合物尤其用於與本文所闡述病症(例如，增殖病症(例如，癌症)、發炎性、神經退化性病症)相關之治療施加。本文所用之術語「個體」意指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。本文所用之術語「患者」意指人類。較佳地，組合物經調配用於向患有所治療之相關病症或具有發生或經歷所治療之相關病症復發風險的患者或個體投與。本發明之較佳醫藥組合物係彼等經調配用於經口、靜脈內或皮下投與者。然而，任何含有治療有效量之本發明化學實體之以上劑型肯定屬於常規實驗之範疇，且由此肯定屬於本發明範圍內。在某

些實施例中，本發明之醫藥組合物可進一步包括另一治療劑。較佳地，該另一治療劑通常係向患有所治療之病症、疾病或病狀之患者投與。

「治療有效量」意指化學實體或組合物在單一或多個劑量投與後足以導致UAE活性及/或所治療之病症或疾病狀態之嚴重性的可檢測降低之量。「治療有效量」亦意欲包含足以治療細胞、延長或預防所治療之病症或疾病狀態之進展(例如，預防癌症之額外腫瘤生長，預防額外發炎性反應)、改善、緩和、緩解或改良個體之病症症狀超過在不存在該治療下所預期者之量。所需要之UAE抑制劑之量將取決於給定組合物之特定化合物、所治療之病症之類型、投與途徑及治療該病症所需要之時間長度。亦應理解，用於任一特定患者之具體劑量及治療方案可取決於多種因素，包含所採用具體化學實體之活性、患者之年齡、體重、一般健康、性別及飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合、治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重性。在抑制劑與另一藥劑組合投與之某些態樣中，本發明組合物中所存在之額外治療劑之量通常將不超過通常在包括該治療劑作為唯一活性劑之組合物中將投與之量。較佳地，額外治療劑之量將在包括該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常所存在量之約50%至約100%之範圍內。

用途

在一些實施例中，本發明係關於抑制或降低試樣中UAE活性之方法，該方法包括將試樣與本發明化學實體或包括本發明化學實體之組合物接觸。如本文中所使用，試樣包含含有以下之試樣：經純化或經部分純化之UAE、所培養之細胞或細胞培養物之提取物；進行生檢之細胞或自哺乳動物獲得之流體或其提取物；及體液(例如，血液、血清、唾液、尿、糞便、精液、淚)或其提取物。試樣中UAE活性之抑制可在活體外或活體內、細胞內或原位實施。

在一些實施例中，本發明提供治療患有病症、病症之症狀、具有發生或經歷病症復發風險之患者的方法，該方法包括向該患者投與本發明之化學實體或醫藥組合物。治療可係治癒、癒合、緩和、緩解、改變、補救、改善、減輕、改良或影響病症、該病症之症狀或患該病症之誘因。儘管不希望受理論限制，但據信治療使得活體外或活體內抑制細胞或組織生長、摘除或殺死細胞或組織，或另外減小細胞或組織(例如，異常細胞、病變組織)調介病症、例如本文所闡述病症(例如，增殖性病症(例如，癌症)、發炎性病症)之能力。如本文中所使用，「抑制細胞或組織(例如，增殖性細胞、腫瘤組織)之生長」或其之「生長之抑制」係指減緩、中斷、遏製或終止其生長及轉移，且未必指示生長完全消除。

UAE代表了可能用於治療癌症及存在泛素生物學之其他人類疾病之新穎蛋白質穩態靶。疾病應用包含彼等抑制UAE活性對病變細胞或組織之存活及/或擴增有害(例如，細胞對UAE抑制敏感；抑制UAE活性使疾病機制紊亂；減小UAE活性使得作為疾病機制之抑制劑之蛋白質穩定；減小UAE活性使得可抑制作為疾病機制之活化劑之蛋白質)之病症。疾病應用亦意欲包含任一需要有效泛素化活性(該活性可藉由減小UAE活性來調控)之病症、疾病或病狀。

舉例而言，本發明方法可用於治療涉及細胞增殖之病症，包含需要有效泛素依賴性泛素化及信號傳導或蛋白質水解(例如，泛素蛋白酶體路徑)來維持及/或進行疾病狀態之病症。本發明方法可用於治療經由藉由UAE活性調控之蛋白質(例如，NF κ B活化、p27^{Kip}活化、p21^{WAF/CIP1}活化、p53活化)調介之病症。相關病症包含增殖性病症(最顯著為癌症)及發炎性病症(例如，風濕性關節炎、發炎性腸病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨關節炎、皮膚病(例如，異位性皮膚炎、牛皮癬)、血管增殖性病症(例如，動脈粥樣硬化、再狹窄)、自體

免疫疾病(例如，多發性硬化、組織及器官排斥))；以及與感染有關之發炎(例如，免疫反應)、神經退化病症(例如，阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、運動神經性疾病、神經性病變疼痛、三連體重複病症、星狀細胞瘤及由於酒精肝疾病導致之神經退化)、缺血性損傷(例如，中風)及惡病質(例如，加速之肌蛋白質分解，其伴隨各種生理學及病理學狀態(例如，神經損傷、禁食、發熱、酸中毒、HIV感染、癌症痛苦及某些內分泌病))。

本發明之化合物及醫藥組合物尤其可用於治療癌症。如本文中所使用，術語「癌症」係指以以下為特徵之細胞病症：不受控或失調之細胞增殖、降低之細胞分化、侵入周圍組織之不適當能力及/或在異位位點處確立新生長之能力。術語「癌症」包含實體腫瘤及血源性腫瘤。術語「癌症」涵蓋皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液及血管之疾病。術語「癌症」進一步涵蓋原發性及轉移性癌症。

在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。可藉由本發明方法治療之實體腫瘤之實例包含胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；直腸癌；乳癌，包含轉移性乳癌；前列腺癌，包含雄性激素-依賴性及雄性激素-非依賴性前列腺癌；腎癌，包含(例如)轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；支氣管及肺癌，包含(例如)非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀肺癌、小細胞肺癌(SCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺之腺癌；卵巢癌，包含(例如)進行性上皮或原發性腹膜癌；宮頸癌；子宮內膜癌、膀胱癌、胃癌；食管癌；頭頸癌，包含(例如)頭頸之鱗狀細胞癌、鼻咽癌、口腔癌及咽甲狀腺癌、黑色素瘤；神經內分泌癌，包含轉移性神經內分泌腫瘤；腦腫瘤，包含(例如)神經膠質瘤、未分化寡樹突神經膠細胞瘤、成人多形性神經膠質母細胞瘤及成人未分化星狀細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤。

在一些實施例中，癌症係血液惡性腫瘤。血液惡性腫瘤之實例

包含急性骨髓樣白血病(AML)；慢性骨髓性白血病(CML)，包含加速之CML及CML急性期(CML-BP)；急性淋巴胚細胞白血病(ALL)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；淋巴瘤，包含：霍奇金氏病(Hodgkin's disease, HD)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包含濾泡淋巴瘤及外套細胞淋巴瘤；B-細胞淋巴瘤；彌漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)及T-細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；澱粉樣變性病；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓發育不良症候群(MDS)，包含頑固性貧血(RA)、環狀鐵粒幼細胞性頑固性貧血(RARS)、過量芽細胞性頑固性貧血(RAEB)及轉變中之RAEB (RAEB-T)；及骨髓增殖性症候群。

在一些實施例中，癌症係肺癌、卵巢癌、結腸癌或乳癌。在一些實施例中，癌症係急性骨髓樣白血病。在一些實施例中，癌症係淋巴瘤。

端視擬治療之特定病症或病狀，在一些實施例中，本發明之UAE抑制劑與一或多種額外治療劑結合投與。在一些實施例中，額外治療劑係通常向患有所治療之病症或病狀之患者投與者。如本文中所使用，通常投與以治療特定疾病或病狀之額外治療劑稱為「適於所治療之疾病或病狀」。

本發明之UAE抑制劑可與另一治療劑以單一劑型或作為單獨劑型一起投與。在作為單獨劑型投與時，另一治療劑可在投與本發明UAE抑制劑之前、與其同時或在其之後投與。

在一些實施例中，本發明之UAE酶抑制劑與適於治療增殖性病變及癌症之選自細胞毒性劑之治療劑、放射療法及免疫療法結合投與。適宜與本發明之UAE抑制劑組合使用之細胞毒性劑之實例包含：抗代謝物質，包含(例如)卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、5-氟尿嘧啶或5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸、氟達拉濱(fludarabine)、阿

糖胞苷(cytarabine)、巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀(pentostatin)及胺甲蝶呤(methotrexate)；拓撲異構酶抑制劑，包含(例如)依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、喜樹鹼、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、多柔比星(doxorubicin)及柔紅黴素(daunorubicin)；長春花生物鹼(vinca alkaloid)，包含(例如)長春新鹼(vincristine)及長春花鹼(vinblastin)；紫杉烷(taxane)，包含(例如)紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；鉑藥劑，包含(例如)順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；抗生素，包含(例如)放線菌素D、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素C、阿德力黴素(adriamycin)、柔紅黴素、伊達比星(idarubicin)、多柔比星及聚乙二醇化脂質體多柔比星；烷化劑，例如黴法蘭(melphalan)、苯丁酸氮芥、硫酸布他卡因(busulfan)、噻替哌(thiotepa)、依弗醯胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、氮烯咪胺(decarbazine)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；曲司佐單抗(thalidomide)及相關類似物，包含(例如)CC-5013及CC-4047；蛋白質酪胺酸激酶抑制劑，包含(例如)甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)及吉非替尼(gefitinib)；蛋白酶體抑制劑，包含(例如)硼替佐米；抗體，包含(例如)沙利竇邁(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐珠單抗(bevacizumab)；米托蒽醌(mitoxantrone)；地塞米松(dexamethasone)；普賴松(prednisone)；及替莫唑胺(temozolomide)。

可與本發明抑制劑組合之藥劑之其他實例包含抗發炎劑，例如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺吡啶；免疫調節及免疫阻抑劑，例如環孢黴素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、麥考酚酸嗎乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤、胺甲蝶呤及

柳氮磺吡啶；抗細菌及抗病毒劑；及用於阿茲海默氏病治療之藥劑，例如多奈派齊 (donepezil)、加蘭他敏 (galantamine)、美金剛 (memantine) 及里斯的明 (rivastigmine)。

爲了更全面理解本發明，闡述下列製備及測試實例。該等實例僅係出於闡釋性目的且並不意欲視爲以任何方式限制本發明範圍。

實例

縮寫及命名

將以外消旋混合物形式合成之化合物在相應名稱中指定爲「(外消旋)-」。使用R/S立體化學配置來定義分子之相對立體化學。應理解，除非具體指示，否則化合物係含有具有指定立體化學之化合物以及其對映異構體之外消旋混合物。將以單一對映異構體形式合成之化合物在相應名稱中指定爲「(s.e.)」。

AA	乙酸鉍
ACN	乙腈
d	雙重峰
dd	雙重峰之雙重峰
DMF	N, N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EtOAc	乙酸乙酯
FA	甲酸
J	偶合常數
hr	小時
Hz	赫茲
LAH	氫化鋰鋁
LCMS	液相層析質譜
LDA	二異丙基醯胺鋰
m	多重峰
MeOH	甲醇
s	單重峰

t	三重峰
THF	四氫呋喃
q	四重峰

分析方法

藉由以下方式來獲得LCMS數據：(i)使用Agilant 1100 LC (管柱：Waters Symmetry, 3.5 μ m C18 100 $\times$ 4.6 mm)及Waters ZQ MS且使用下列梯度：

甲酸(FA)方法：流動相A之組成：99% H₂O + 1% ACN [+ 0.1%甲酸]；流動相B之組成：95% ACN + 5% H₂O [+ 0.1%甲酸]。線性梯度：5-100% B，10分鐘，以1 mL/分鐘運行。

乙酸銨(AA)方法：流動相A之組成：99% H₂O + 1% ACN [+ 10 mM乙酸銨]；流動相B之組成：95% ACN + 5% H₂O [+ 10 mM乙酸銨]。線性梯度：5-100% B，10分鐘，以1 mL/分鐘運行；

或(ii)使用Agilant 1100 LC (管柱：Luna C18(2) 100A, 150 $\times$ 4.60 mm，5微米)及Agilant 1100 LC/MS且使用下列梯度：

甲酸2(FA2)方法：流動相A之組成：99% H₂O + 1% ACN [+ 0.1%甲酸]；流動相B之組成：95% ACN + 5% H₂O [+ 0.1%甲酸]。線性梯度：5-100% B，20分鐘，以1 mL/分鐘運行。

使用Phenominex Luna C18管柱實施製備型HPLC。

藉由質子NMR展示NMR光譜，該質子NMR係使用配備有5 mm QNP探針之300MHz Bruker Avance光譜儀及配備有5 mm QNP探針之400MHz Bruker Avance II光譜儀進行量測；以ppm形式來表示 δ 值。

X射線粉末繞射. 使用Bruker AXS D8 Advance X射線繞射儀實施XRPD，該繞射儀係使用CuK α 輻射(40 kV, 40 mA)、 θ -2 θ 測角計及V4發散及接收狹縫、Ge單色器及Lynxeye檢測器。在環境條件下使用粉末以平板樣品形式對試樣實施試驗。將試樣輕輕填充至切割入經拋光

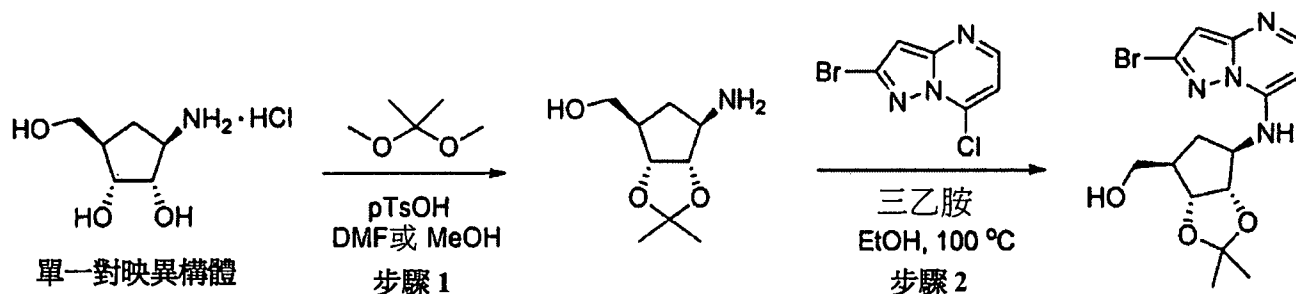
零背景(510)矽晶圓中之空腔中。在分析期間使試樣在其自身平面中旋轉。在 $2-42^{\circ} 2\theta$ 之角度範圍中以 $0.05^{\circ} 2\theta$ 之步長及0.5 s/步之收集時間收集數據。使用Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1軟體實施所有數據收集。使用Diffrac Plus EVA v13.0.0.2或v15.0.0.0軟體實施數據分析及呈現。

使用ThermoScientific DXR拉曼顯微鏡利用下列參數來收集拉曼光譜：(i)雷射：780 nm；雷射功率位準：20,0 mW；濾光器：780 nm；光柵：400條線/nm；光譜儀孔徑：50 μm 針孔；暴露時間：30 sec；及暴露次數：2。拉曼位移之範圍為 $55.13-3411.62 \text{ cm}^{-1}$ 。儀器控制及數據分析軟體係OMNIC 8.3。

熱分析.使用差示掃描量熱(DSC)及熱重分析(TGA)來分析熱事件。在Mettler DSC 823E上收集DSC數據。通常，將0.5-5.0 mg於針孔鋁盤中之試樣以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 自 25°C 加熱至 300°C 。在試樣上方維持50 mL/min之氮試樣吹掃。儀器控制及數據分析軟體係STARe v9.20。在Mettler TGA/SDTA 851 e上收集TGA數據。通常，將5-30 mg試樣裝載於預稱重之鋁坩堝上且以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 自環境溫度加熱至 350°C 。在試樣上方維持50 mL/min之氮試樣吹掃。儀器控制及數據分析軟體係STARe v9.20。

合成方法

實例 1a. (s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇之合成



步驟 1：(s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-胺基-2,3-(亞異丙基)二羥基-4-羥甲基環戊烷

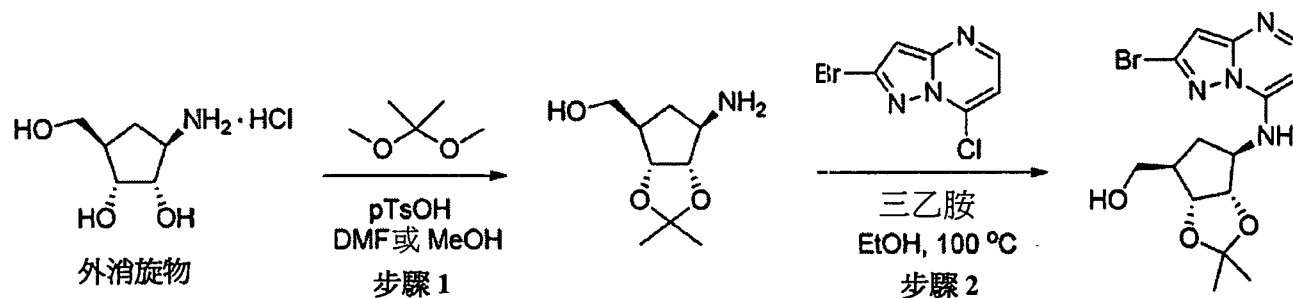
向存於甲醇(43 mL)中之(s.e.)-(1R,2S,3R,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二醇鹽酸鹽(7.00 g, 38.1 mmol；藉由WO2008/019124中所闡述之方法以單一對映異構體形式獲得)及單水合對甲苯磺酸(8.23 g, 43.3 mmol)之混合物中添加2,2-二甲氧基丙烷(32.3 mL, 263 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜且然後使用7 M NH_3/MeOH 中和並濃縮至乾燥。將殘餘物吸收於2M K_2CO_3 (50ml)中並使用1:1 EtOAc/ CH_2CH_2 (3×50ml)萃取。藉由 Na_2SO_4 乾燥合併之有機物，過濾，並在真空中濃縮以得到(s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-胺基-2,3-(亞異丙基)二羥基-4-羥甲基環戊烷(6.8 g，產率為95%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.49 -4.40 (m, 1H), 4.16 -4.05 (m, 1H), 3.44 -3.37 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

步驟 2：(s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇

向存於乙醇(46.5 mL)中之(1R,2S,3R,4R)-1-胺基-2,3-(亞異丙基)二羥基-4-羥甲基環戊烷(2.76 g, 14.7 mmol)之懸浮液中添加三乙胺(4.28 mL, 30.7 mmol)及2-溴-7-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶(3.58 g, 15.4 mmol；藉由J. Med. Chem. **2010**, 53, 1238-1249中所闡述之方法獲得)。將反應混合物在100℃下加熱3.5 hr且然後冷卻至室溫並濃縮至乾燥。將殘餘物溶於氯仿中且然後使用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。藉

由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。使用二乙醚研磨固體並過濾以提供(s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇(5.0 g，產率為88%)。LCMS: (AA) M+ 383；¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.15 -4.05 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.63 -2.53 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.88 -1.78 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

實例1b. (外消旋)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇之合成



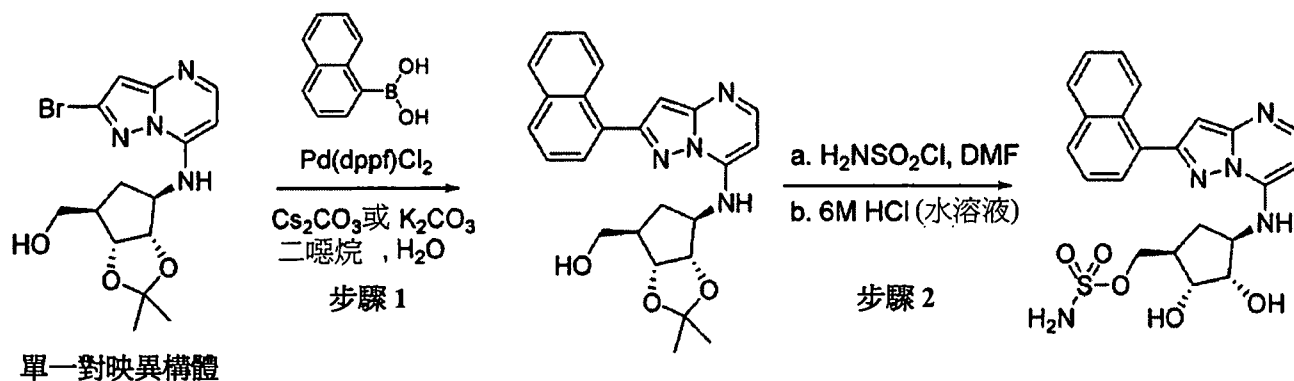
遵循用於合成單一對映異構體形式之(s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇之方法自(外消旋)-rel-(1 R,2S,3R,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二醇鹽酸鹽開始來生成(外消旋)-rel-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇。

方法A [實例2]

下列程序闡述自(s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇開始合成對映異構體純之化合物。使用相同程序自(外消旋)-

{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基} 甲醇開始來合成外消旋化合物。

實例2a. (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-98)之合成



步驟1：(s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇

向微波小瓶中裝填{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基} 甲醇(1.50 g, 3.91 mmol)、1-萘酚(1.01 g, 5.87 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物(1:1) (0.160 g, 0.196 mmol)、碳酸銨(2.55 g, 7.83 mmol)及二噁烷/水(6:1, 25 mL)。將反應混合物在120℃下於微波中加熱90分鐘且然後冷卻至室溫並在真空中濃縮。藉由管柱層析(洗脫劑：乙酸乙酯/己烷)純化粗製材料以提供(s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(1.5 g, 產率為89%)。LCMS: (AA) M+1 431。

步驟2：(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-98)

向裝填有存於N,N-二甲基甲醯胺(7.20 mL)中之(s.e.)-

((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{{2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(1.76 g, 4.09 mmol)之小瓶中添加氯磺醯胺(1.42 g, 12.3 mmol; 藉由J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 15391中所闡述之方法獲得)。在1 hr之後, 使用甲醇(5 mL)終止反應。添加存於水中之6.0 M鹽酸(3.41 mL, 20.4 mmol)且將混合物攪拌1 hr。在真空中去除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗製材料以提供(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{{2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基}環戊基)甲酯。LCMS: (AA) M+1 470; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H)。

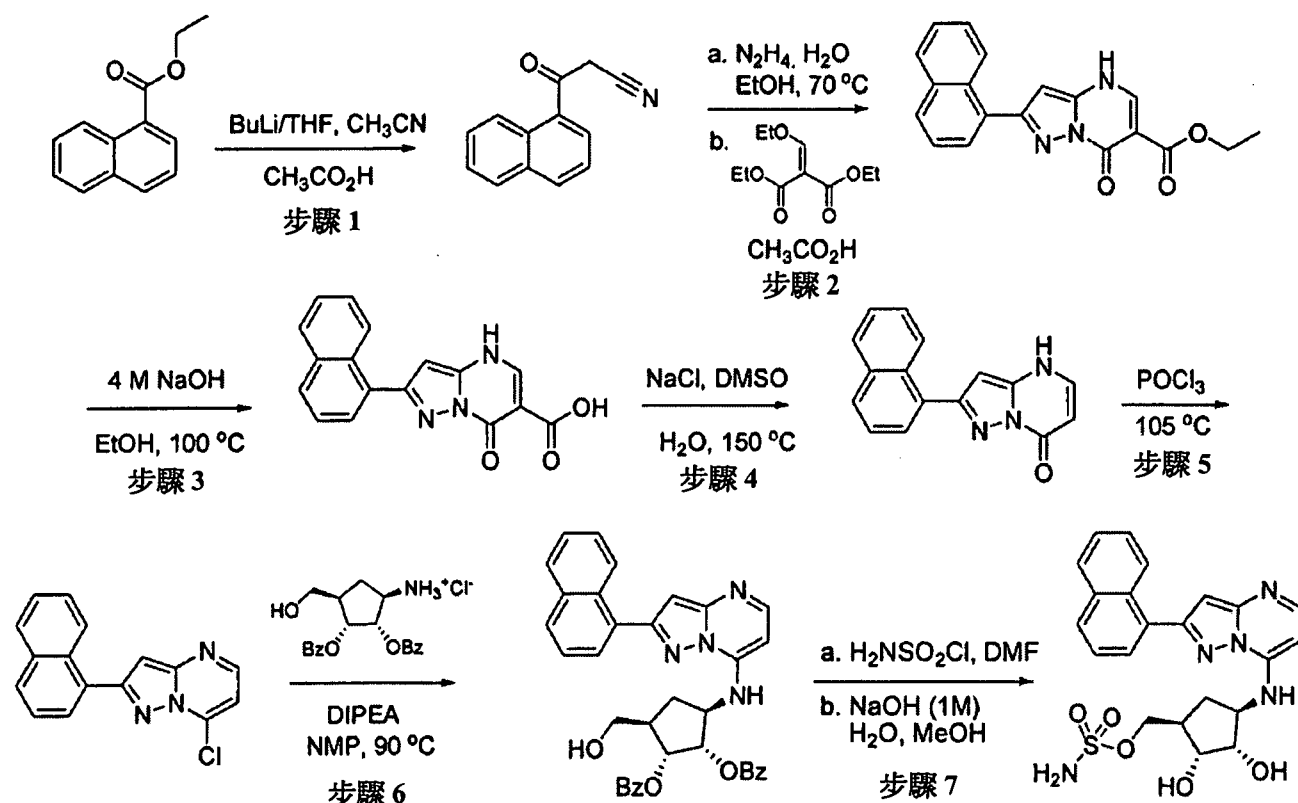
實例2b-A. (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{{2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基}環戊基)甲酯(I-2)之合成。

遵循方法A之程序, 只是使用(外消旋)-{{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇代替(s.e.)-{{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇。LCMS: (AA) M+1 470; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H)。

方法B [實例2b-B]

實例2b-B. (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{{2-(1-

萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-2)之替代合成。



步驟1：1-萘甲醯基乙腈

向存於四氫呋喃(49.9 mL)中且冷卻至 -78°C 之2.50 M正丁基鋰存於己烷中之溶液(49.9 mL, 125 mmol)中逐滴添加乙腈(6.52 mL, 125 mmol)。將所得渾濁混合物攪拌30 min。逐滴添加 α -萘甲酸乙酯(8.87 mL, 49.9 mmol)且將反應混合物在 -78°C 下攪拌2 hr。將反應液升溫至室溫，使用乙酸(50ml)驟冷並分配於乙酸乙酯與水之間。藉由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(洗脫劑：5-15% CH_2Cl_2 /甲醇)純化粗製材料以提供1-萘甲醯基乙腈(6.99 g，產率為72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.57 (dt, $J = 15.5, 7.2$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H)。

步驟2：2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯

在密封小瓶中，將1-萘甲醯基乙腈(161 mg, 0.825 mmol)及肼(0.11 mL, 3.5 mmol)在 70°C 下於乙醇(1.1 mL)中加熱60 hr。將反應液

冷卻至室溫且去除溶劑。將粗製材料吸收於5ml乙酸乙酯中並使用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層以得到3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺，將其溶於乙酸(0.375 mL, 6.60 mmol)中。添加乙氧基亞甲基丙二酸二乙基酯(0.182 mL, 0.907 mmol)且將混合物在120°C下於密封小瓶中加熱3 hr。在反應期間，形成沈澱物。將反應液冷卻至室溫且在布氏漏斗(Buchner funnel)中收集固體並使用試劑級乙醇洗滌以提供2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(166 mg, 產率為60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 2H), 7.87 -7.78 (m, 1H), 7.68 -7.52 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

步驟3：2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸

在密封小瓶中，將2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(163 mg, 0.489 mmol)在100°C下於4 M NaOH (2.4 mL)及乙醇(1.2 mL)中攪拌5 hr，在此段時間期間形成沈澱物。使用水及氯化銨飽和溶液稀釋反應混合物以使pH達到約4。在布氏漏斗中收集沈澱物以提供2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(145 mg, 產率為97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.69 -7.52 (m, 3H), 6.80 (s, 1H)。

步驟4：2-(萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

在350 mL密封反應器皿中，將2-(1-萘基)-7-側氧基-4,7-二氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(2.00 g, 6.55 mmol)在二甲基亞砜(5.06 mL, 71.2 mol)中攪拌。將氯化鈉(0.545 g, 9.33 mol)溶於水(2.26 mL)中並添加至反應混合物中。將反應液在150°C下加熱3天，在此段時間期間添加額外8 mL DMSO以及額外15 mL水。在布氏漏斗中收集所得沈澱物以提供2-(萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(1.48 g, 87%)。

LCMS:(AA)M+1 262。

步驟5：7-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶

在密封小瓶中，將2-(萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(4.0 g, 15 mmol)在105℃下於磷鹽氨(28 mL)中加熱並攪拌5小時。將粗製反應混合物冷卻至室溫並緩慢傾倒於冰上。在布氏漏斗上收集所得固體以提供7-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(4.3 g，產率為100%)。

LCMS: (AA) M+1 280。

步驟6：(外消旋)-rel二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊烷-1,2-二基酯

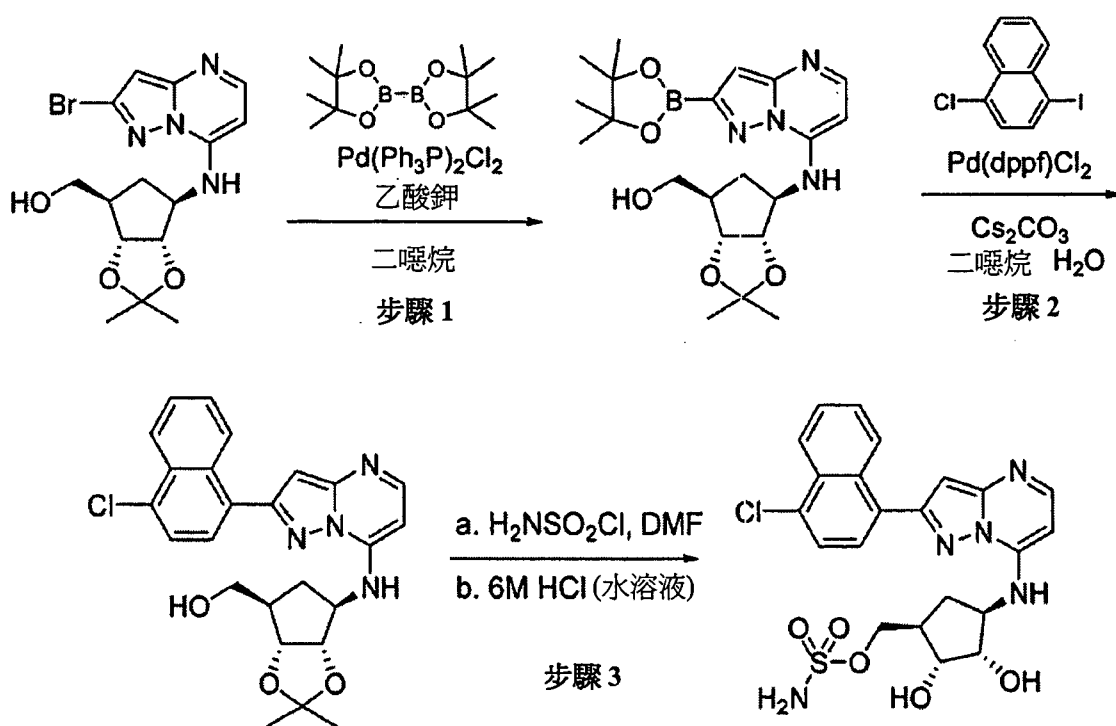
在90℃下於密封反應小瓶中加熱存於N-甲基吡咯啶(0.80 mL)中之(外消旋)-rel二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯鹽酸鹽(0.300 g，0.767 mmol；利用PCT公開案第WO2008/019124號中所闡述之方法以外消旋混合物形式獲得)、7-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(0.165 g, 0.590 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.360 mL, 2.06 mmol)之混合物並攪拌2 hr。將反應混合物冷卻至室溫並分配於乙酸乙酯與水之間。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(洗脫劑：0-60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供(外消旋)-rel二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊烷-1,2-二基酯(0.086 g，產率為24%)。LCMS: (AA) M+1 599；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 - 8.57 (m, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.63 - 7.32 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H)。

步驟7：(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-2)

向存於N,N-二甲基甲醯胺(2.4 mL)中且冷卻至0℃之rel-二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊烷-1,2-二基酯(0.243 g, 0.406 mmol)之溶液中添加氯磺醯胺(141 mg, 1.22 mmol)。將反應混合物攪拌1 hr且然後在真空中濃縮。添加1.0 M NaOH (2 mL)及甲醇(2 mL)且在室溫下攪拌反應液直至完成苯甲酸酯水解為止。在真空中濃縮反應混合物並將殘餘物懸浮於甲醇中，且經由針筒過濾器過濾。藉由管柱層析(洗脫劑：0-8% MeOH:CH₂Cl₂)純化粗製材料以提供(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(59 mg，產率為31%)。LCMS: (AA) M+1 470; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 -8.40 (m, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 -7.90 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.60 -7.47 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 -4.06 (m, 3H), 4.04 -3.99 (m, 1H), 3.96 -3.89 (m, 1H), 2.55 -2.45 (m, 1H), 2.45 -2.35 (m, 1H), 1.60 -1.48 (m, 1H)。

方法C [實例3]

實例3. (s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-氯-1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-108)之合成。



步驟 1： (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇。

向存於1,4-二噁烷(8.0 mL)中之(s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-溴吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(500 mg, 1.30 mmol)之溶液中添加雙(戊醯)二硼(663 mg, 2.61 mol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (102 mg, 1.46 mmol)及乙酸鉀(630 mg, 6.40 mmol)。將混合物在100℃下加熱20 hr，在此段時間期間分兩份添加額外雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (114 mg)。將反應混合物冷卻至室溫，使用乙酸乙酯稀釋並經由矽藻土(celite)過濾以提供(s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(2 g)，其未經純化即使用。

步驟 2： (s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-氯-1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇

向微波小瓶中裝填((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-{[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)甲醇(0.25 g, 0.58 mmol)、1-氯-4-碘-萘(0.38 g, 1.30 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物(1:1) (29 mg, 0.036 mmol)、碳酸鈉(0.70 g, 2.2 mmol)、1,4-二噁烷(4.0 mL, 50 mmol)及水(0.60 mL, 30 mmol)。將反應混合物在110℃下於微波中加熱30分鐘且然後冷卻至室溫。使用乙酸乙酯稀釋反應混合物且依次使用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(0-80%乙酸乙酯/己烷)純化粗製材料以提供(s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-氯-1-萘基)

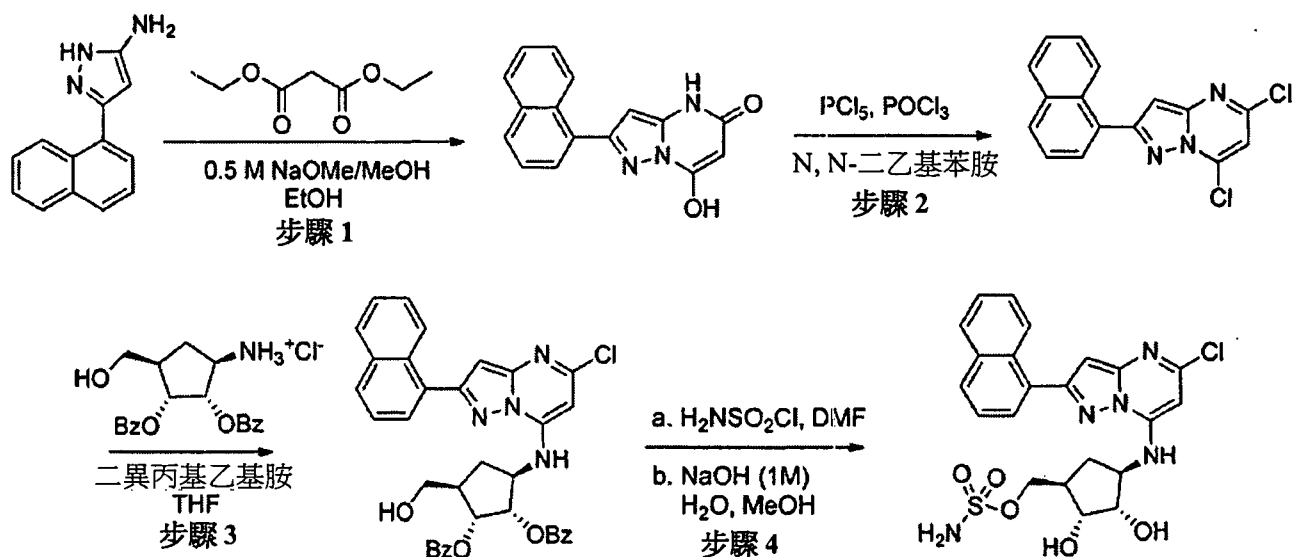
吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇(0.450 g, 產率為167%)。LCMS: (AA) M+1 465。

步驟3: (s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-氯-1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-108)

遵循方法A之步驟2自(s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-氯-1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇來合成標題化合物。LCMS: (AA) M+1 504; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.79-7.58 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.26-4.10 (m, 3H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H)。

方法D [實例4]

實例4. (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-9)之合成。



步驟1: 7-羥基-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

向存於無水乙醇(9.44 mL, 162 mmol)中之3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺(654 mg, 3.12 mmol)及丙二酸二甲酯(0.394 mL, 3.44 mmol)之溶液中添加存於甲醇中之0.5 M 甲醇鈉(12.5 mL, 6.25 mmol)。將混合物在

120°C 及氮氣氛下加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫且在真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於水中且在布氏漏斗中收集沈澱物以提供2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶,7-二醇(534 mg, 產率為62%)。LCMS: (AA) M+1 278; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 4.14 (s, 1H)。

步驟2：5,7-二氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶。

將7-羥基-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮(534 mg, 1.92 mmol)、N,N-二乙基苯胺(0.952 mL, 5.98 mmol)、五氯化磷(205 mg, 0.986 mmol)及磷醯氯(8.98 mL, 96.3 mmol)之混合物在120°C下攪拌20小時。將反應混合物冷卻至室溫並傾倒於冰上。在布氏漏斗中收集沈澱物以提供5,7-二氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(538 mg, 產率為89%)。LCMS: (AA) M+1 314; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.32 (s, 1H)。

步驟3：(外消旋)-rel-二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯

將存於四氫呋喃(1.05 mL)中之(外消旋)-rel-二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-胺基-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯鹽酸鹽(150 mg, 0.382 mmol)、5,7-二氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(100 mg, 0.318 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.166 mL, 0.955 mmol)之懸浮液在80°C下於密封反應小瓶中加熱2.5 hr。將反應液冷卻至室溫且在真空中去除溶劑。藉由管柱層析(洗脫劑：0-80%乙酸乙酯:己烷)純化粗製材料以提供(外消旋)-rel-二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯(118 mg, 產率為59%)。LCMS: (AA) M+1 633; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 -

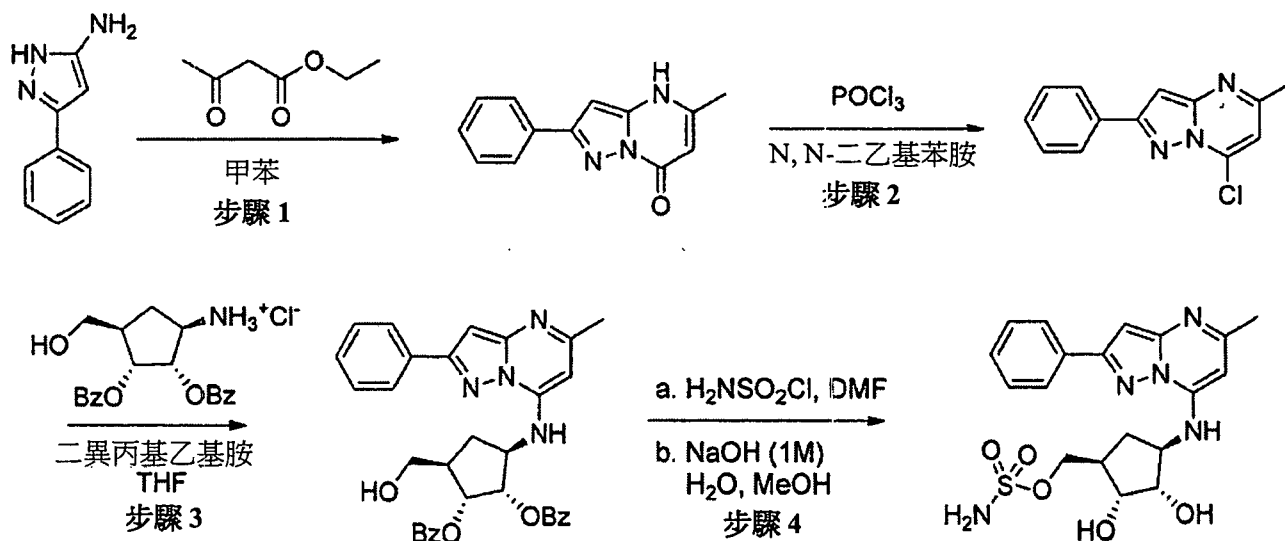
8.52 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.94 -7.89 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.73 (dd, J= 7.1, 1.1Hz, 1H), 7.63 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 4.27 -4.18 (m, 1H), 3.85 -3.79 (m, 1H), 3.59 -3.52 (m, 1H), 2.57 -2.49 (m, 2H), 1.77 -1.64 (m, 1H)。

步驟4：(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-9)

遵循方法B之步驟7自(外消旋)-rel二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-氯-2-(1-萘基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯來合成標題化合物(產率為19%)。LCMS: (AA) M+1 504; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.99 -7.91 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 4.01 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 2.54 -2.34 (m, 2H), 1.57 (dt, J = 12.6, 9.0 Hz, 1H)。

方法E [實例5]

實例5. (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(I-4)之合成。



步驟1：5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

將存於無水甲苯(2.9 mL)中之5-苯基-1H-吡啶-3-基胺(501 mg, 3.15 mmol)及3-側氧基丁酸乙酯(0.433 mL, 3.39 mmol)之混合物在120 °C下於密封小瓶中加熱。在2 hr之後，將反應液冷卻至室溫。在布氏漏斗中收集沈澱物並使用己烷洗滌以提供5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(577 mg, 產率為81%)。LCMS: (AA) M+1 226; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.29 (s, 3H)。

步驟2：7-氯-5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶

在密封小瓶中，將5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(210 mg, 0.932 mmol)在100 °C下於磷醯氯(1.74 mL, 18.6 mmol)中加熱2 hr。將反應混合物冷卻至室溫並緩慢傾倒於冰上。使用二氯甲烷萃取所得懸浮液並使用鹽水洗滌。藉由Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(洗脫劑：0-100%乙酸乙酯:己烷)純化粗製材料以提供7-氯-5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶(123 mg, 產率為54%)。LCMS: (AA) M+1 244; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)。

步驟3：(外消旋)-rel二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-[(5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊烷-1,2-二基酯

遵循來自方法D之步驟3自7-氯-5-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶來合成標題化合物，只是使用DMF代替THF。LCMS: (AA) M+1 563; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 - 7.97 (m, 3H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 1H)。

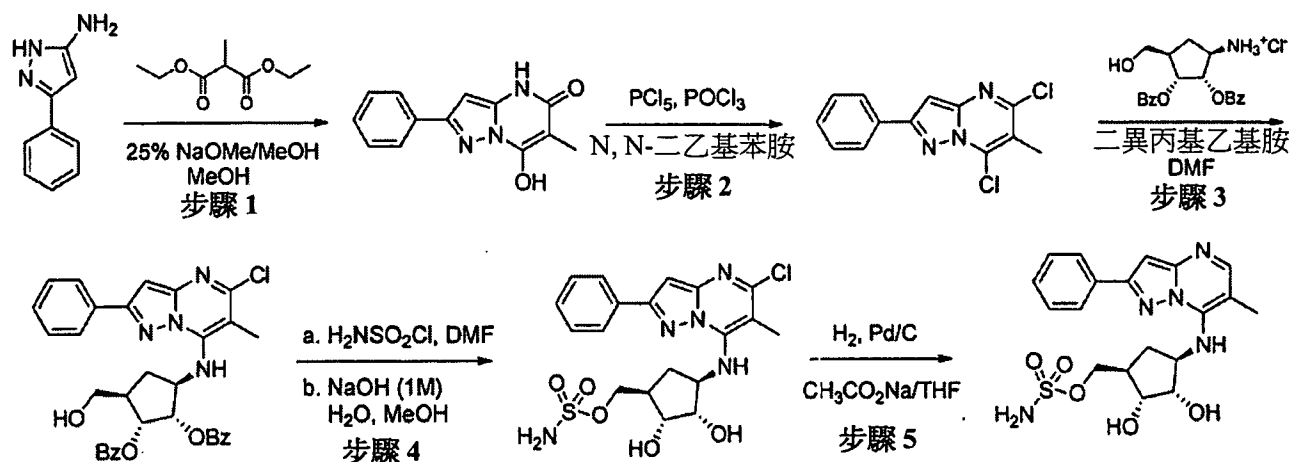
步驟4：(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(5-甲基-

2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(I-4)

遵循來自方法B之步驟7自(外消旋)-rel二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊烷-1,2-二基酯來合成標題化合物(產率為35%)。LCMS: (AA) M+1 434; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.28 -4.17 (m, 2H), 4.12 -4.04 (m, 1H), 4.03 -3.95 (m, 2H), 2.58 -2.36 (m, 5H), 1.62 -1.50 (m, 1H)。

方法F [實例6]

實例6. (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(I-89)之合成。



步驟1：7-羥基-6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮

向存於甲醇(11 mL)中之甲基丙二酸二甲酯(1.30 mL, 9.80 mmol)及5-胺基-3-苯基吡唑(1.50 g, 9.42 mmol)之溶液中添加存於甲醇中之25%甲醇鈉(6.04 mL, 26.4 mmol)。將反應混合物在75℃下加熱48 hr。在布氏漏斗中收集沈澱物並使用二氯甲烷洗滌以提供7-羥基-6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮(2.87 g, 產率為95%)。LCMS: (AA) M+1 242; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.92 -7.86 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.32 -7.26 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 1.75 (s,

3H)。

步驟2：5,7-二氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶

遵循來自方法D之步驟2自7-羥基-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮來合成標題化合物(產率為61%)。

步驟3：(外消旋)-rel二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-[(5-氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯

遵循來自方法D之步驟3自5,7-二氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶來合成標題化合物，只是使用DMF代替THF (產率為85%)。LCMS: (AA) M+1 597。

步驟4：(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯

遵循來自方法B之步驟7自(外消旋)-rel二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-[(5-氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯來合成標題化合物(產率為74%)。LCMS: (AA) M+1 468。

步驟5：(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(I-89)

向耐壓瓶中裝填(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-氯-6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(111 mg, 0.237 mmol)、四氫呋喃(1.4 mL)及Pd [10%碳載鈀/50%水潤濕；Degussa型(76 mg, 0.036 mmol)]。將反應液在室溫及氫氣氛(30 psi)下攪拌18 hr。經由矽藻土過濾反應混合物並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化粗製材料以提供(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(6-甲基-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(15 mg，產率為13%)。LCMS: (FA) M+1 434；¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 -7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.20 (t, J = 7.8 Hz,

2H), 4.03 -3.94 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.54 -2.31 (m, 5H), 1.64 -1.51 (m, 1H)。

實例7. 藉由方法A製得之化合物

(外消旋)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-rel-胺基磺酸二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-32)。在步驟1中使用{1-[第三丁基(二甲基)矽烷基]-1H-吡啶-3-基}酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 459; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31-8.26 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.22 -7.14 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 -4.19 (m, 2H), 4.17 -4.09 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.48 -2.37 (m, 1H), 1.67 -1.56 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-37)。在步驟1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-9H-吡啶代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 509; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.19-8.03 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.16-3.97 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.49 -2.37 (m, 1H), 1.68 -1.55 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-38)。在步驟1中使用5-甲基-2-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3-噁唑代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 517; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 -7.93 (m, 2H), 7.56 -7.41 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34

-3.95 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.73 -2.34 (m, 2H), 1.70 -1.53 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-54)。在步驟1中使用1-boc-5-氯吡啶-3-酮酸頻哪醇酯代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 493; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.32 -3.94 (m, 5H), 2.62 -2.34 (m, 2H), 1.68 -1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-55)。在步驟1中使用1-boc-6-氯吡啶-3-酮酸頻哪醇酯代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 493; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 4.17 -3.95 (m, 3H), 2.60 -2.36 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-62)。在步驟1中使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-9H-吡啶代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 509; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 - 8.03 (m, 4H), 7.88 -7.83 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.20 -7.13 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 -4.19 (m, 2H), 4.15 -3.97 (m, 3H), 2.58 -2.48 (m, 1H), 2.48 -2.36 (m, 1H), 1.65 -1.54 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-67)。在步驟1中使用2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-噁唑代替1-

萘醌酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 487 ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.22 - 8.09 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.59 -7.51 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H)。

(s.e)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-({2-[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊基]甲酯(I-102)。在步驟1中使用2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基醌酸代替1-萘醌酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 534 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.16 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 -7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.38 -2.18 (m, 2H), 1.57 -1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-10)。在步驟1中使用二苯并噻吩-4-醌酸代替1-萘醌酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 510 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 -7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.10 -4.05 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.62 -2.50 (m, 1H), 2.49 -2.38 (m, 1H), 1.69 -1.57 (m, 1H)。

(s.e)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-103)。在步驟1中使用二苯并噻吩-4-醌酸代替1-萘醌酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 510 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-

7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 4.03 -3.99 (m, 1H), 2.62 -2.50 (m, 1H), 2.49 -2.38 (m, 1H), 1.69 -1.57 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-74)。在步驟1中使用5-吡啶基磺酸代替1-萘磺酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 459; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.44 -4.18 (m, 3H), 4.17 -4.10 (m, 1H), 4.04 -3.98 (m, 1H), 2.54 -2.35 (m, 2H), 1.82 -1.63 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-101)。在步驟1中使用三氟甲硫基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯代替1-萘磺酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 520; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 -7.54 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30 -3.92 (m, 5H), 2.57 -2.34 (m, 2H), 1.67 -1.52 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-44)。在步驟1中使用三氟甲硫基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯代替1-萘磺酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 520; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 -7.54 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30 -3.92 (m, 5H), 2.57 -2.34 (m, 2H), 1.67-1.52

(m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-100)。在步驟1中使用4-氟萘-1-酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.27 - 8.14 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-65)。在步驟1中使用2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 518; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 - 8.45 (m, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.30 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 5H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-66)。在步驟1中使用2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 534; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 6H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噻吩-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-61)。在步驟1

中使用苯并噻吩-4-羧酸頻哪醇酯代替1-萘羧酸來製備標題化合物。
LCMS: (FA) M+1 476 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.58 -7.41 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 4H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-60)。在步驟1中使用5-(三氟甲基)噻吩-2-基羧酸代替1-萘羧酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 494 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21- 8.13 (m, 1H), 7.82 -7.75 (m, 2H), 7.74 -7.67 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.06 -5.00 (m, 1H), 4.84 -4.77 (m, 1H), 4.17 -4.07 (m, 1H), 4.06 -3.89 (m, 3H), 3.80 -3.71 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(二苯并[b,d]噻吩-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-56)。在步驟1中使用二苯并[b,d]噻吩-4-基羧酸代替1-萘羧酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 526 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.51- 8.39 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 4H), 7.39 -7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.86 -3.76 (m, 1H), 2.46 -2.36 (m, 1H), 2.36 -2.21 (m, 1H), 1.68 -1.42 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(二氟甲氧基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-50)。在步驟1中使用3-(二氟甲氧基)-苯羧酸代替1-萘羧酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 486 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.15 (d, J = 5.3

Hz, 1H), 8.00 -7.93 (m, 1H), 7.92 -7.87 (m, 1H), 7.77 -7.66 (m, 1H), 7.58 -7.49 (m, 2H), 7.25 -7.18 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.12 -4.94 (m, 1H), 4.90 -4.72 (m, 1H), 4.18 -4.09 (m, 1H), 4.08 -3.89 (m, 3H), 3.82 -3.72 (m, 1H), 2.40 -2.17 (m, 2H), 1.57 -1.40 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-苯氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-51)。在步驟1中使用4,4,5,5-四甲基-2-(3-苯氧基苯基)-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 512 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 -7.82 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 -7.35 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.20 -4.07 (m, 1H), 4.07 -3.86 (m, 3H), 3.80 -3.69 (m, 1H), 2.40 -2.14 (m, 2H), 1.55 -1.40 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噻吩-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-45)。在步驟1中使用1-苯并噻吩-7-基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 476 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (6, J = 7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 -7.46 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.86 -3.76 (m, 1H), 2.48 -2.37 (m, 1H), 2.36 -2.24 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-40)。在步驟1中使用間-(三氟甲氧基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 504 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 - 8.04

(m, 3H), 7.67 -7.58 (m, 1H), 7.44 -7.36 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.18 -4.08 (m, 1H), 4.08 -3.89 (m, 3H), 3.82 -3.72 (m, 1H), 2.39 -2.17 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-36)。在步驟1中使用(3-吡啶-2-基苯基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 497; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 - 8.66 (m, 2H), 8.22 -7.87 (m, 6H), 7.80 -7.67 (m, 1H), 7.66 -7.56 (m, 1H), 7.45 -7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.20 -3.95 (m, 4H), 3.82 -3.74 (m, 1H), 3.40 -3.34 (m, 1H), 2.42 -2.19 (m, 2H), 1.60 -1.44 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-溴苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-28)。在步驟1中使用3-溴苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 498; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 -7.71 (m, 1H), 7.63 -7.57 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05 -4.99 (m, 1H), 4.83 -4.77 (m, 1H), 4.18 -4.09 (m, 1H), 4.07 -3.91 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.40 -2.17 (m, 2H), 1.58 -1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-29)。在步驟1中使用2-氟-5-(三氟甲基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 506; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 -8.58 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 -7.84 (m, 2H), 7.67 -7.59 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H),

4.07 -3.92 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-30)。在步驟1中使用2-氯-5-(三氟甲基)苯基酰胺代替1-萘酰胺來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 522; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 -7.91 (m, 1H), 7.90 -7.81 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 -4.06 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(喹啉-8-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-17)。在步驟1中使用8-喹啉酰胺代替1-萘酰胺來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 471; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 - 9.01 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.65 -7.57 (m, 1H), 7.48 (s, 3H), 6.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.83 -3.72 (m, 1H), 2.43-2.16 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1-氟萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-119)。在步驟1中使用2-(1-氟-2-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酰胺來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47-8.41 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 -7.63 (m, 2H), 6.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.20 -4.10 (m, 1H), 4.07 -3.95

(m, 3H), 3.82 -3.74 (m, 1H), 2.38 -2.23 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-118)。在步驟1中使用2-(4-氟-2-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酚酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 7.70 -7.62 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.29 (6, J =5.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.14 (dd, J= 9.7, 5.9 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.58 -1.48 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-氟萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-116)。在步驟1中使用2-(3-氟-2-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酚酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.92 -7.85 (m, 1H), 7.62 -7.52 (m, 3H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.10 -3.94 (m, 3H), 3.83 -3.74 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 1.60 -1.47 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氟萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-113)。在步驟1中使用2-(6-氟-2-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酚酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.11- 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 -7.73 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.09 -3.94 (m, 3H), 3.82-3.74 (m,

1H), 2.41-2.20 (m, 2H), 1.58 -1.46 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-94)。在步驟1中使用(5-乙基-1-苯并噻吩-3-基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 504; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (t, J = 5.1Hz, 1H), 7.97(d, J = 4.1Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.20 -4.09 (m, 1H), 4.08 -3.92 (m, 3H), 3.82 -3.72 (m, 1H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 -2.19 (m, 3H), 1.56 -1.43 (m, 1H), 1.25 (t, J= 7.6 Hz, 3H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-95)。在步驟1中使用(5-乙基-1-苯并噻吩-2-基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 504; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.19 -4.09 (m, 1H), 4.05 -3.92 (m, 3H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.82 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.41-2.19(m, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-49)。在步驟1中使用苯并呋喃-3-酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 460; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.09 -3.95 (m, 3H), 3.85 -3.73 (m, 1H), 2.39 -2.22 (m, 2H), 1.60-

1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-92)。在步驟1中使用5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-苯并呋喃代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 494 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.09 -3.94 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.39 -2.20 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-91)。在步驟1中使用(6-氯-1-苯并噻吩-2-基)酚來代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 510 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.08 -3.95 (m, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.36 -2.24 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-丙氧基丙烷-2-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-90)。在步驟1中使用4,4,5,5-四甲基-2-[3-(2-丙氧基丙烷-2-基)苯基]-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 520。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-87)。在步驟1中使用1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡咯啶-2-酮代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 503 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.21-8.08 (m, 2H), 7.91-7.82 (m,

1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.31-6.23(m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H)。(在DMSO下具有2個吡咯啉質子)

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-88)。在步驟1中使用(6-氯-1-苯并噻吩-3-基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 510; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(2-乙氧基丙烷-2-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-84)。在步驟1中使用2-[3-(1-乙氧基-1-甲基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 506; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 3H), 2.39-2.19 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-甲氧基丙烷-2-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-82)。在步驟1中使用2-[3-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 492; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H),

7.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 1.52 (m, 7H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-81)。在步驟1中使用(5-氟-1-苯并噻吩-3-基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) $M+1$ 494; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.71- 8.64 (m, 1H), 8.21- 8.09 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-嗎啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-78)。在步驟1中使用3-(嗎啉基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 505; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.28 - 6.22 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 5H), 3.23 - 3.17 (m, 4H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(六氫吡啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-77)。在步驟1中使用3-(六氫吡啶基)苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 503。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苯甲醯基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-73)。在步驟1中使用3-苯甲醯基苯基酮酸頻哪醇酯代替1-萘酮酸來製備標題化合物。

LCMS: (AA) M+1 524 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.81-7.56 (m, 8H), 6.99 (s, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-71)。在步驟1中使用(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 510 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.34 - 6.29 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苄基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-69)。在步驟1中使用3-苄基苯基酮酸頻哪醇酯代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA)M+1 510。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-53)。在步驟1中使用1,1-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3-二氫-2-苯并呋喃代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 490 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.27 - 6.23 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-19)。在步驟1中使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)二苯并[b,d]呋喃代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 510; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.30- 8.25 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.76 -7.72 (m, 1H), 7.58 -7.44 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 5.05 -5.03 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.82 -3.76 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-18)。在步驟1中使用4-異喹啉醯酸代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 471; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 7.91-7.84(m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.38 -6.33 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.04 -3.95 (m, 3H), 3.78 -3.71 (m, 1H), 2.39 -2.21 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-46)。在步驟1中使用1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡咯啶代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 489。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-42)。在步驟1中使用喹啉-2-醯酸代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 471; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 -7.40 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.80 (s,

1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.08 -3.91 (m, 3H), 3.82 -3.72 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-43)。在步驟1中使用喹啉-7-基 酮酸代替1-萘 酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 471; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.96 - 8.93 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 2H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.57 -7.48 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 5.06 -5.03 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.40 -2.22 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(7-氯喹啉-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-39)。在步驟1中使用7-氯喹啉-4- 酮酸頻哪醇酯代替1-萘 酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 505; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.07 - 9.02 (m, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.79 -3.72 (m, 1H), 2.39 -2.20 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-34)。在步驟1中使用喹啉-6- 酮酸代替1-萘 酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 471; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.62 -7.53 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.40 -2.21 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-33)。在步驟1中使用5-三氟甲基喹啉-8-酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 539; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.22 - 9.16 (m, 1H), 8.79 - 8.70 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-27)。在步驟1中使用異喹啉-5-基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 471; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 2H), 8.25 - 8.15 (m, 3H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-25)。在步驟1中使用3-喹啉酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 471; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.39 - 6.27 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.90 - 4.75 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-22)。在步驟1中

使用硫茚-3-酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。(FA) M+1 476 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-16)。在步驟1中使用2-萘酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 470 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 - 6.26 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-72)。在步驟1中使用2-甲氧基苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 450 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-苯氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-68)。在步驟1中使用(2-苯氧基苯基)硼烷二醇代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS:

(AA) M+1 512 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.39 -7.30 (m, 3H), 7.13 -7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.08 -3.99 (m, 1H), 3.98 -3.89 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-41)。在步驟1中使用2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.19 -4.08 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.82 -3.73 (m, 1H), 2.93 -2.81 (m, 2H), 2.39 -2.28 (m, 1H), 2.28 -2.17 (m, 1H), 1.97 -1.88 (m, 2H), 1.56 -1.43 (m, 1H), 1.29 (s, 6H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-57)。在步驟1中使用5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酸代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 538 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 -7.83 (m, 1H), 7.67 -7.61 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.18-4.70 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 4.00 -3.90 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.39 -2.16 (m, 2H), 1.59 -1.44 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-26)。在步驟1中使用3,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS:

(AA) M+1 490 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 -7.88 (m, 1H), 7.88 -7.81 (m, 1H), 7.65 -7.57 (m, 1H), 7.54 -7.44 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.19-4.93 (m, 1H), 4.95-4.69 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.99 -3.89 (m, 2H), 3.85 -3.70 (m, 1H), 2.39 -2.28 (m, 1H), 2.28 -2.17 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 6H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-23)。在步驟1中使用3,3-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 490 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.69 -7.60 (m, 1H), 7.52 -7.44 (m, 2H), 7.26 -7.21 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.08 -3.99 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.82 -3.69 (m, 1H), 2.40 -2.28 (m, 1H), 2.28 -2.17 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.34 (s, 6H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-24)。在步驟1中使用吡啶-2-硼酸頻哪醇酯代替1-萘酚來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 459 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.17 -7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.17-4.99 (m, 1H), 4.99 -4.74 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.84 -3.68 (m, 1H), 2.44 -2.33 (m, 1H), 2.32 -2.19 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲氧基苯基)

吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-20)。在步驟1中使用(5-氯-2-甲氧基苯基)酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 484; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35-8.25 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 -7.72 (m, 1H), 7.52 -7.46 (m, 2H), 7.46 -7.39 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.66 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-21)。在步驟1中使用5-氯-2-甲基苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 468; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.84-7.69 (m, 2H), 7.52 -7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.08 -4.92 (m, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.06 -3.98 (m, 1H), 3.98 -3.89 (m, 2H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.36-2.17 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三甲基矽烷基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-35)。在步驟1中使用3-三甲基矽烷基苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 492.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.06-3.89 (m, 3H), 3.77 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.39 -2.17 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 1H), 0.31 (s, 9H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-{3-[(環丙基甲基)硫

基]苯基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(I-76)。在步驟1中使用3-(環丙基甲基)苯硫基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+ 506; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 3H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 1.63 - 1.44 (m, 1H), 1.13 - 0.96 (m, 1H), 0.60 - 0.47 (m, 2H), 0.37 - 0.18 (m, 2H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-75)。在步驟1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+ 459; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-70)。在步驟1中使用4-氟-2-甲氧基苯基酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+ 468; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.27 - 8.16 (m, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 3.91 (m, 6H), 2.61 - 2.33 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-59)。在步驟1中使用2-(三氟甲基)吡啶-4-酮酸代替1-萘酮酸來製備標題化合物。

物。LCMS: (AA) M+ 489 ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62-8.46 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 - 3.88 (m, 5H), 2.60 - 2.35 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲硫基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-120)。在步驟1中使用{2-甲氧基-5-[(三氟甲基)硫基]苯基}醯酸代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 550 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31-4.11 (m, 3H), 4.10-4.03 (m, 4H), 4.02-3.96 (m, 1H), 2.64 - 2.34 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2,4-二氯萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-117)。在步驟1中使用2-(2,4-二氯-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉代替1-萘醯酸來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 538 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 2.56 - 2.31 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 1H)。

實例8.藉由方法B製得之化合物

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(聯苯-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-3)。在步驟1中使用聯苯-3-甲酸甲酯代替 α -萘甲酸乙酯來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 496 ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.72 - 7.28 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 6.31

(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 3H), 4.01-3.87 (m, 2H), 2.56 -2.30 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-1)。自5-胺基-3-苯基吡唑開始且遵循步驟2b至步驟7來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 420 ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.07 -7.99 (m, 2H), 7.49 -7.36 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28 - 3.91 (m, 5H), 2.59 -2.33 (m, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(第三丁基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-15)。在步驟1中使用3-第三丁基苯甲酸乙酯代替 α -萘甲酸乙酯來製備標題化合物。LCMS: (FA) $M+1$ 476 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 -7.36 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.08 -3.88 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-5)。在步驟1中使用3-氯苯甲酸乙酯代替 α -萘甲酸乙酯來製備標題化合物。LCMS: (FA) $M+1$ 454。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯(I-7)。在步驟1中使用3-(三氟甲基)苯甲酸代替 α -萘甲酸乙酯來製備標題化合物。LCMS: $M+1$ 488 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H) 7.73 -7.61 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.03

(m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 2.58 -2.35 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(2,4-二氯苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-13)。自5-(2,4-二氯-苯基)2H-吡啶-3-基胺鹽酸鹽開始且遵循步驟2b至步驟7來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488 ; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 -7.40 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.99 -3.94 (m, 1H), 2.57 -2.47 (m, 1H), 2.46 -2.35 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H)。

實例9.藉由方法C製得之化合物

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-異丙氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-109)。在步驟2中使用1-溴-2-異丙氧基萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 528 ; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 -7.80 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.45 (d, J =9.1Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 4.02 -3.95 (m, 1H), 3.94 -3.89 (m, 1H), 2.58 -2.46 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.1Hz, 6H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-93)。在步驟2中使用3-溴二苯并[b,d]呋喃代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 510 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 -7.78 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66 -7.60 (m, 1H), 7.56 -7.50 (m, 1H), 7.34 -7.25 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m,

1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.29 -2.19 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-63)。

在步驟2中使用4-第三丁基-2-碘-1-甲氧基苯代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 506; ¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.43 -7.37 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 4.07 -3.98 (m, 1H), 3.99 -3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 -3.70 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.52- 1.42 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(9-側氧基-9H-芴-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-85)。在步驟2中使用2-溴芴-9-酮代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 522; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.84 -7.77 (m, 1H), 7.69 -7.62 (m, 2H), 7.58 -7.44 (m, 2H), 7.45 -7.36 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.16 - 4.97 (m, 1H), 4.94 - 4.70 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.08 -3.92 (m, 3H), 3.85 -3.71 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-環戊烯基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-47)。在步驟2中使用1-溴-3-環戊-1-烯-1-基苯代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 486; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21- 8.09 (m, 2H), 7.99 -7.91 (m, 1H), 7.74 -7.64 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 6.30 -6.22 (m, 1H), 5.14-4.97 (m, 1H), 4.91-

4.73 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.08-3.89 (m, 3H), 3.83 -3.72 (m, 1H), 2.76 (d, m, 2H), 2.39 -2.18 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.61- 1.41 (m, 1H)。

(外消旋)-*rel*-胺基磺酸((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)苯基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯 (**I-58**)。在步驟2中使用1-碘-3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)苯代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 530; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 - 8.12 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.55 -7.48 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13 - 4.94 (m, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 4.20 -4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 4.00 -3.90 (m, 2H), 3.82 -3.66 (m, 1H), 2.40 -2.29 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.54-1.41 (m, 1H)。

(*s.e.*)-胺基磺酸((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(2-(2-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯 (**I-110**)。在步驟2中使用1-溴-2-(二氟甲氧基)萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 536; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.83 -7.71 (m, 1H), 7.59 -7.40 (m, 3H), 6.83 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.03 -3.96 (m, 1H), 3.95 -3.88 (m, 1H), 2.57 -2.45 (m, 1H), 2.45 -2.32 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 1H)。

(*s.e.*)-胺基磺酸((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲基萘-1-基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯 (**I-115**)。在步驟2中使用1-溴-4-甲基萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 484; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 -7.48 (m, 2H), 7.46 -7.38 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 -

4.08 (m, 3H), 4.05 -3.99 (m, 1H), 3.98 -3.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61-2.32 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-114)。在步驟2中使用1-溴-2-甲基萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 484; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 -7.79 (m, 2H), 7.52 -7.36 (m, 3H), 7.36 -7.26 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 3H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.93 -3.83 (m, 1H), 2.54 -2.28 (m, 5H), 1.54 - 1.33 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-112)。在步驟2中使用1-(二氟甲氧基)-4-碘萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 536; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 -7.56 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 3H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.99 -3.90 (m, 1H), 2.58 -2.35 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-(二氟甲基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-111)。在步驟2中使用1-溴-6-(二氟甲基)萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 520; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 -7.87 (m, 1H), 7.73 -7.63 (m, 2H), 6.94 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 3H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.99 -3.90 (m, 1H), 2.60 -2.46 (m, 1H), 2.46 -2.33 (m, 1H), 1.63-1.48

(m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-104)。在步驟2中使用1-溴-2-甲氧基萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 500; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.72-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.40-6.28 (m, 1H), 4.28-4.05 (m, 3H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二甲基胺基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-107)。在步驟2中使用1-溴-4-(二甲基胺基)萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 513; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50-8.39 (m, 1H), 8.36-8.26 (m, 1H), 8.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28-4.08 (m, 3H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-106)。在步驟2中使用1-碘-4-甲氧基-萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 500; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49-8.39 (m, 1H), 8.35-8.26 (m, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H)。

(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-105)。在步驟2中使用1-溴-5-氟萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 488; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 3H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]-環戊基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸甲酯(I-96)。在步驟2中使用5-溴-2-萘甲酸甲酯代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 528; ¹H NMR (300 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 2H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.16-3.87 (m, 7H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 2.42 - 2.14 (m, 2H), 1.56-1.41 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-97)。在步驟2中使用1-溴-5-氟萘代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+488; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.44 - 2.13 (m, 2H), 1.61 - 1.14 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-80)。在步驟2中使用4-溴苯基三氟甲基硫醚代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。

LCMS: (AA) M+ 520 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 - 8.10 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 4.02 -3.95 (m, 1H), 2.59 -2.35 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-79)。在步驟2中使用2-溴苯基三氟甲基硫醚代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。

LCMS: (AA) M+ 520 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 -7.90 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 -7.62 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.98 -3.90 (m, 1H), 2.57 -2.33 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-64)。在步驟2中使用2-溴-6-(三氟甲基)吡啶代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+ 489 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 -3.94 (m, 2H), 2.62 -2.50 (m, 1H), 2.48 -2.36 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H)。

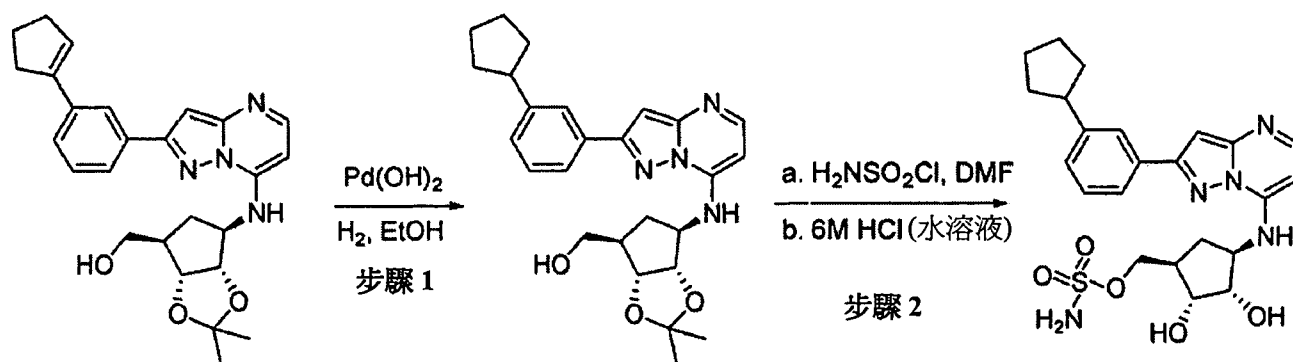
(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-第三丁基吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-52)。在步驟2中使用2-溴-6-第三丁基吡啶代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。

LCMS: (AA) M+477 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 1H), 7.85-7.71 (m, 1H), 7.48 -7.35 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H),

4.07-3.96 (m, 2H), 2.61-2.33(m, 2H), 1.71-1.52(m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-86)。在步驟2中使用2-碘-1-苯并呋喃代替1-氯-4-碘-萘來製備標題化合物。LCMS: (FA) M+1 460.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 7.1Hz, 1H), 7.69 -7.65 (m, 1H), 7.53 -7.44 (m, 2H), 7.40 -7.34 (m, 1H), 7.34 -7.26 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 2.40 -2.13 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 1H)。

修改之方法C [實例10]



實例10. (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-環戊基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-48)之合成。

步驟1：(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-環戊基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇

將(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-({2-[3-(環戊-1-烯-1-基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇(0.039 g, 0.087 mmol)在乙醇(2.3 mL, 39 mmol)中攪拌。添加氫氧化鈣(4.0 mg, 0.020 mmol)且將反應液在氫氣囊下攪拌過夜。經由矽藻土過濾反應混合物，使用乙醇沖洗並在真空中濃縮以提供(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-環戊基苯基)吡啶并

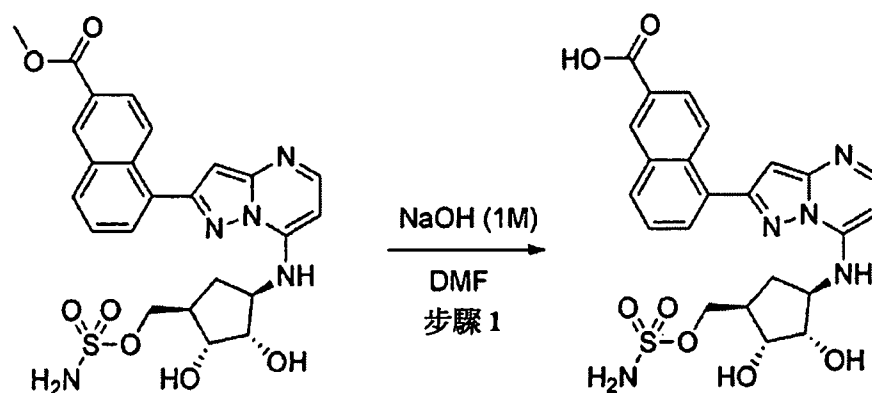
[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇(39 mg, 產率為100%)。該產物未經純化即用於下一步驟。

步驟2：(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-環戊基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-48)

遵循方法A之步驟2自(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-環戊基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇來合成標題化合物(產率為44%)。

LCMS: (AA) M+1 488; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 4H), 1.56 - 1.43 (m, 1H)。

修改之方法C [實例11]

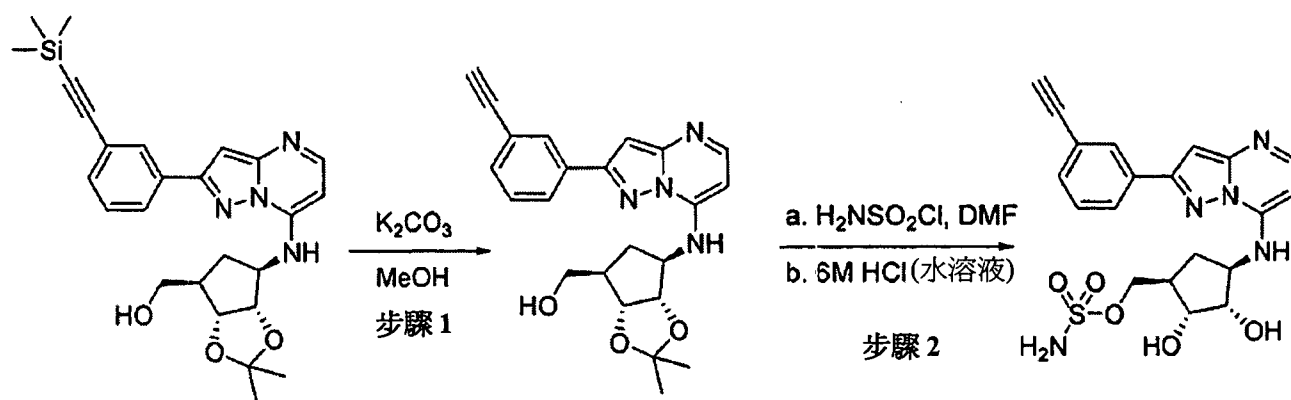


實例11.(外消旋)-rel-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺鹽基氧基)甲基]環戊基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸(I-99)之合成。

向存於 DMF (2.0 mL, 26 mmol) 中之 (外消旋)-rel-5-[7-

((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]環戊基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸甲酯(0.048 g, 0.091 mmol)之溶液中添加1.0 M NaOH (1.0 mL, 1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5 hr且然後在真空中使用甲苯濃縮為共沸混合物。藉由製備型HPLC純化粗製材料以提供(外消旋)-rel-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]環戊基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸(4.0 mg, 產率為8.5%)。LCMS: (AA) M+1 514; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71- 8.63 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.55-7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.2-4.6 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 1H)。

修改之方法C [實例12]



實例12. (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-乙炔基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-83)之合成。

步驟1: (外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-乙炔基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇

將(外消旋)-rel-{(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-[(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并

[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇(0.067 g, 0.00014 mol; 遵循方法A中之步驟1來合成, 只是使用4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基乙炔基-三甲基矽烷代替1-萘酚)溶於甲醇(0.03 mL, 0.0007 mol)中。添加碳酸鉀(21 mg, 0.00015 mol)且將溶液在室溫下攪拌過夜。使用飽和氯化銨溶液中中和反應混合物並使用二氯甲烷萃取。在真空中濃縮有機層並藉由管柱層析(0-15% MeOH/CH₂Cl₂)純化以提供(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-乙炔基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇(0.046 g, 產率為81%)。LCMS: (AA) M⁺ 405; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 - 8.05 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

步驟2: (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-乙炔基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-83)

遵循方法A之步驟2自(外消旋)-rel-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-乙炔基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇來合成標題化合物。LCMS: (AA) M⁺ 444; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 - 8.16 (m, 1H), 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.60 - 2.29 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 1H)。

實例13.藉由方法D製得之化合物

(外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-氯-2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(I-6)。在步驟1中使用

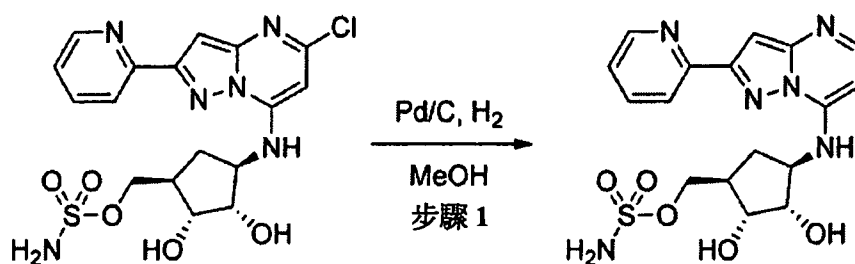
5-胺基-3-苯基吡啶代替3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺來製備標題化合物。
LCMS: (AA) M+1 454 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 4.13 -3.94 (m, 3H), 2.55-2.36 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(I-14)。在步驟1中使用5-胺基-3-(4-甲氧基苯基)吡啶代替3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 484 ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 4.12 -3.93 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.57 -2.33 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-溴苯基)-5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-8)。在步驟1中使用5-(4-溴苯基)-2H-吡啶-3-基胺代替3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 532 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.16-3.88 (m, 4H), 3.79-3.68 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.61-1.37 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(5-氯-2-(吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯(I-11)。在步驟1中使用5-吡啶-2-基-2H-吡啶-3-基胺代替3-(1-萘基)-1H-吡啶-5-胺來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 455 ; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01-7.85 (m, 1H), 7.48 -7.36 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.14 -3.93 (m, 3H), 2.60 -2.35 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 1H)。

修改之方法D [實例14]



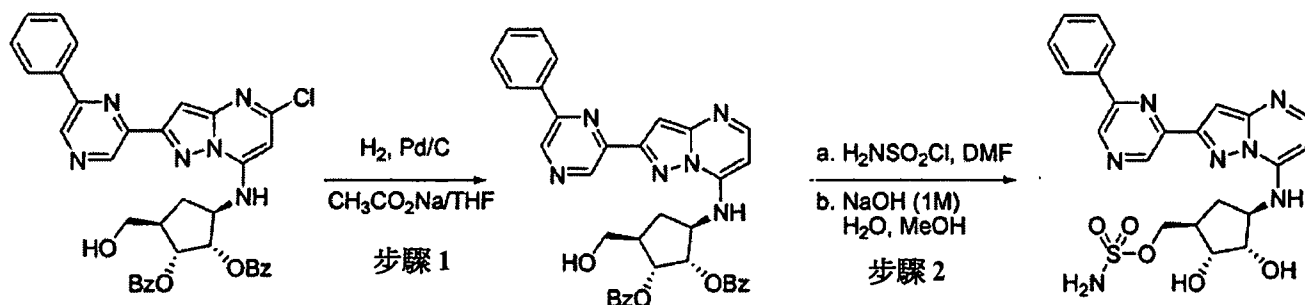
實例14. (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-12)。

將(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(5.0 mg, 0.011 mmol; 遵循方法D之步驟1-4自5-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基胺開始來合成)溶於甲醇(1.00 mL, 0.0247 mol)中。添加碳載鈀(10%, 29.2 mg, 0.00275 mmol)且使用氫氣吹掃懸浮液並在室溫及氫氣囊(1 atm)下攪拌3天。使用氮吹掃反應混合物，經由矽藻土過濾並使用甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液並藉由製備型HPLC純化以提供(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(1.0 mg, 產率為22%)。LCMS: (AA) M+1 421; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.41-6.32 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.16 - 3.92 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H)。

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯(I-31)。遵循修改之方法D自(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯(遵循方法D之步驟1-4自3-(4-苯基噁唑-2-基)-1H-吡唑-5-胺開始來合成)開始來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 503; ¹H NMR (400

MHz, MeOD) δ 8.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 3H), 4.06 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H)。

方法G [實例15]



實例15. (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-121)之合成。

步驟1. (外消旋)-二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-{[2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊烷-1,2-二基酯。遵循方法F之步驟5自(外消旋)-二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-氯-2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯(遵循方法D之步驟1-3自3-(6-苯基吡嗪-2-基)-1H-吡啶-5-胺製得)開始來製備標題化合物。

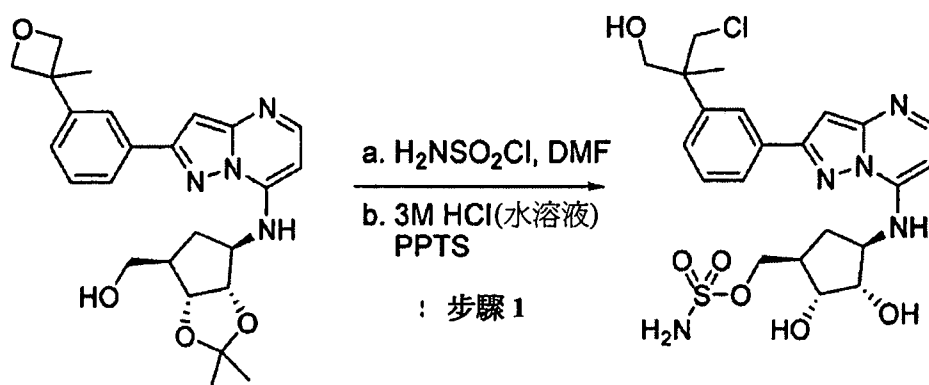
步驟2.(外消旋)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯(I-121)。遵循方法B之步驟7自(外消旋)-二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-{[2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊烷-1,2-二基酯來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 498; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 - 8.27 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 - 7.52

(m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H)。

亦藉由方法G進行製備：

(外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-({2-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊基]甲酯(I-122)。在步驟1中使用(外消旋)-二苯甲酸(1S,2R,3R,5R)-3-(羥甲基)-5-({2-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊烷-1,2-二基酯代替(外消旋)-二苯甲酸(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-氯-2-(6-苯基吡嗪-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-5-(羥甲基)環戊烷-1,2-二基酯來製備標題化合物。LCMS: (AA) $M+1$ 500; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 1H)。

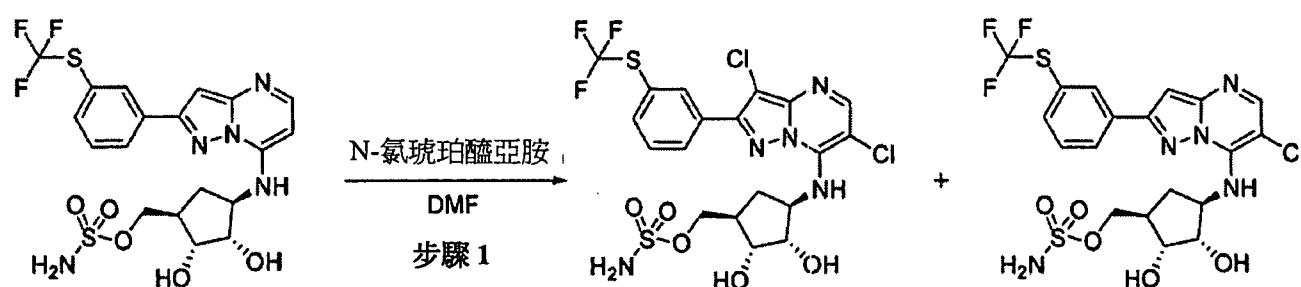
實例16. (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-{3-[2-氯-1-(羥甲基)-1-甲基乙基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(I-123)之合成。



步驟1. 遵循方法A中之步驟2且在添加鹽酸之後添加5當量對甲苯

磺酸吡啶鎘自(外消旋)-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-({2-[3-(3-甲氧雜環丁烷-3-基)苯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]甲醇來製備標題化合物。LCMS: (AA) M+1 526。

實例17. (s.e.)-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(3,6-二氯-2-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(I-124)及(s.e.)-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-氯-2-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羥基環戊基}甲酯(I-125)之合成。



步驟1.向含有(s.e.)-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(2-{3-[(三氟甲基)硫基]苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯(0.82 g, 0.0015 mol)且冷卻至0℃之小瓶中添加存於12 mL N,N-二甲基甲醯胺中之N-氯琥珀醯亞胺(126 mg, 0.000943 mol)溶液。將反應混合物攪拌過夜且升溫至室溫。添加飽和碳酸氫鈉溶液且使用乙酸乙酯萃取反應混合物，使用鹽水洗滌，藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。首先藉由管柱層析(洗脫劑：甲醇/二氯甲烷)純化粗製材料且然後藉由HPLC純化以提供而二氯(LCMS: (FA) M+1 588)及單氯(LCMS: (FA) M+1 554)化合物。

實例18.(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(I-101)。

遵循實例2a使用對於步驟2之下列修飾中之任一者來製備標題化

合物：(I)在添加6 M鹽酸水溶液並攪拌1 hr之後，藉由添加1.0 M氫氧化鈉溶液來使反應混合物變為鹼性。在真空中去除溶劑且將甲醇添加至粗製殘餘物中。經由針筒過濾器過濾所得懸浮液以去除無機鹽且然後在真空中濃縮。藉由HPLC或管柱層析(洗脫劑：二氯甲烷/甲醇)純化粗製材料。(II)在添加6 M鹽酸水溶液並攪拌1 hr之後，藉由添加1.0 M氫氧化鈉溶液來使反應混合物變為鹼性。在真空中去除溶劑且將甲醇添加至粗製殘餘物中。經由針筒過濾器過濾所得懸浮液以去除無機鹽且然後在真空中濃縮。藉由HPLC或管柱層析(洗脫劑：二氯甲烷/甲醇)純化粗製材料。(III)使用水:四氫呋喃(2.6:1)作為溶劑代替N,N-二甲基甲醯胺。使用12 M鹽酸水溶液代替6 M鹽酸水溶液。反應完成後，添加固體碳酸氫鈉以中和反應混合物。使用水稀釋混合物並在真空中濃縮以去除THF，在此段時間期間形成沈澱物。將混合物攪拌30分鐘且藉由真空過濾收集沈澱物並在真空下乾燥。NMR及LCMS數據與先前針對I-101所闡述之數據相符。

實例19.形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯

步驟1：胺基甲酸第三丁基-[(3aR,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲氧基)磺醯基]酯之合成

將{(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲醇(3.4 g)溶於2-甲基四氫呋喃(32.0 mL)中且向此溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鎊(3.34 g)。此形成沈澱物且向此白色漿液中添加(4-氮雜-1-氮鎊雙環[2.2.2]辛-1-基磺醯基)(第三丁氧基羰基)氮基-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(1:1)鹽酸鹽(8.19 g)。(根據Armitage, I.等人，美國專利申請案公開案US2009/0036678及Armitage, I.等人，Org. Lett, 2012, 14

(10), 2626-2629製得)。在環境溫度下攪拌混合物直至HPLC展示剩餘起始材料<1%爲止(約300分鐘)。向反應液中添加乙酸乙酯(30 mL)及水(30 mL)。在攪拌10分鐘之後，分離各相且使用乙酸乙酯(30 mL)反萃取水層。合併有機層並使用10%鹽水(30 mL)洗滌且分離各層。然後將有機層濃縮至乾燥以得到灰白色固體。將固體轉移回具有乙腈(35 mL)之反應器中並攪拌20分鐘。藉由過濾分離固體並在真空烘箱中於完全真空下乾燥過夜(40℃，16小時)以得到胺基甲酸第三丁基-[(3aR,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲氧基)磺醯基]酯(3.87 g, 88%)。(LCMS: (FA2) M+1 660)。

步驟2：形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯

在0℃下，向存於乙腈(20.0 mL)中之胺基甲酸第三丁基-[(3aR,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲氧基)磺醯基]酯(4.0 g)之溶液中添加磷酸(20.0 mL)同時維持溫度低於10℃。將此混合物升溫至環境溫度並攪拌4小時。此時，HPLC分析展示剩餘<1%之起始材料或反應中間體。向反應液中添加乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)。在完成此添加之後，添加飽和Na₂CO₃(80.0 mL)直至pH介於6-7之間爲止。在攪拌10分鐘之後，分離各相且使用乙酸乙酯(20 mL)反萃取水層。合併有機層並使用Na₂SO₄乾燥。然後將有機層濃縮至具有4體積乙酸乙酯。溶液在5分鐘內開始沈澱。將此混合物攪拌16小時。使用過濾器經5分鐘收集所得白色固體。在真空烘箱中於完全真空下乾燥固體過夜(35℃，16小時)。此得到無水形式1之(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。(2.85g, 84%)。XRPD數據

展示於圖1中；DSC數據展示於圖2中；TGA展示於圖3中；拉曼數據展示於圖4、5A、6A及7A中。

亦可以下列方式製備形式1：

在0℃下，向存於乙腈(12.0 mL)中之胺基甲酸第三丁基-[(3aR,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲氧基)磺醯基]酯(2.4 g)之溶液中添加磷酸(12.0 mL)同時維持溫度低於10℃。將此混合物升溫至環境溫度並攪拌4小時。此時，HPLC分析展示剩餘<1%之起始材料或反應中間體。向反應液中添加乙酸乙酯(12 mL)及水(12 mL)。在完成此添加之後，添加飽和Na₂CO₃(48.0 mL)直至pH介於6-7之間為止。在攪拌10分鐘之後，分離各相且使用乙酸乙酯(20 mL)反萃取水層。然後使用水(24 mL)洗滌合併之有機層。然後向有機層中添加乙腈(24 mL)且然後將其濃縮至約10體積。然後向有機層中添加乙腈(24 mL)且將其濃縮至約10體積。然後向有機層中添加乙腈(24 mL)且將其濃縮至約5體積之乙腈。形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(在上文之步驟2A中製得)。溶液在5分鐘內開始沈澱。將此混合物攪拌16小時。使用過濾器經5分鐘收集所得白色固體。在真空烘箱中於完全真空下乾燥固體過夜(35℃，16小時)。此得到形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(1.35 g, 71%)。分析數據與形式1一致。

亦可以下列方式製備形式1：

向形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(5.0 g)中添加乙腈(32 mL)及水(8 mL)。將此混合物加熱至50℃，此時所有固

體皆位於溶液中。向此溶液中添加水(40 mL)同時維持溶液溫度為50 °C。然後使用形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(在上文之步驟2A中製得)向溶液中加晶種。晶種並不溶解且然後經12小時將混合物冷卻至22°C。使用過濾器經5分鐘收集所得白色固體。在真空烘箱中於完全真空下乾燥固體過夜(35°C, 16小時)以得到形式1之無水胺基磺酸(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(4.25g, 85%)。分析數據與形式1一致。

實例20.形式2之單水合 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯

在0 °C下，向存於乙腈(25.0 mL)中之胺基甲酸第三丁基-[[{(3aR,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-[(2-{3-(三氟甲硫基)苯基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基}甲氧基)磺醯基]酯(5.0 g)之溶液中添加磷酸(25.0 mL)同時維持溫度低於10 °C。將此混合物升溫至環境溫度並攪拌4小時。此時，HPLC分析展示剩餘<1%之起始材料或反應中間體。向反應液中添加乙酸乙酯(25 mL)及水(25 mL)。在完成此添加之後，添加飽和Na₂CO₃(100.0 mL)直至pH介於6-7之間為止。在攪拌10分鐘之後，分離各相且使用乙酸乙酯(25 mL)反萃取水層。然後使用10%鹽水(50 mL)洗滌合併之有機物。使用Na₂SO₄乾燥有機層。然後將有機層濃縮至具有4體積乙酸乙酯。溶液在5分鐘內開始沈澱。將此混合物攪拌16小時。使用過濾器經5分鐘收集所得白色固體。在真空烘箱中於完全真空下乾燥固體過夜(35 °C, 16小時)。此得到形式2之單水合 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(3.04 g, 77%)。XRPD數據展示於圖8中；

DSC數據展示於圖9中；TGA展示於圖10中；拉曼數據展示於圖11、5B、6B及7B中。

亦可以下列方式製備形式2：

在50°C下，將形式1之無水胺基磺酸(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(1.5 g)溶於90:10/MeCN:水(25.0 mL)中。將溶液快速冷卻至5°C。向溶液中添加水(20 mL)同時維持該溫度。然後使用形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(如上文所製得)向反應液中加晶種。將溶液在5°C下攪拌2小時且溶液保持渾濁。然後額外添加水(11.25 mL)且將混合物攪拌16小時。然後過濾漿液並乾燥48小時。此得到形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯(1.21g, 95%)。分析數據與形式2一致。

實例21.競爭性製漿實驗

將大約10 mg 形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯及形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯之1:1混合物置於小瓶中，且向小瓶中添加100 µl下表5中所列示之溶劑(其先前在形式1中已飽和)。將小瓶在下文所展示溫度下攪動60小時。藉由離心分離此時剩餘之任何固體並藉由XRPD分析。

溫度(°C)	溶劑組成		藉由XRPD分析 存在之形式
	MeCN %	水%	
5	90	10	形式2
5	80	20	形式2
5	70	30	形式2
環境溫度	90	10	混合物
環境溫度	80	20	混合物
環境溫度	70	30	混合物
50	90	10	形式1
50	80	20	形式1
50	70	30	形式1

表5：競爭性製漿實驗之概述

在所研究之所有溶劑系統中，在5°C下分離形式2且在50°C下分離形式1，從而展示可使用溫度控制期望形式之分離。

實例22.用於非經腸投與之(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯溶液之製備

用於注射(靜脈內或皮下)之(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯調配物之組成展示於表6中

組成	功能	量(mg/mL)
無水檸檬酸，USP	賦形劑	9.61
β-環糊精磺丁基醚，鈉鹽(Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals公司)	賦形劑	50
形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯		2
氫氧化鈉	pH調節劑	補足至pH 3.3 ±0.5
注射用水	溶劑	補足至1 mL

表6：用於非經腸投與之無菌溶液之定量組成

藉由實施下列步驟來製備用於非經腸投與之(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯無菌溶液之批料：

1) 使用表6中所展示調配物之定量組成來計算每組中賦形劑及溶劑之所需量。

2) 將計算量之無水檸檬酸添加至75%之計算量之注射用無菌水中並攪拌直至檸檬酸完全溶解為止。

3) 將計算量之Captisol®添加至溶液中並攪拌直至Captisol®完全溶解為止。

4) 將計算量之形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯添加至溶液中並攪拌直至完全溶解為止。

5) 使用氫氧化鈉溶液將溶液pH調節至 3.3 ± 0.5 之目標值。

6) 使用注射用無菌水將溶液體積調節至2.0 mg/mL (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯濃度之目標值。

7) 依次使用0.45 μ M澄清過濾器及0.2 μ M滅菌過濾器來過濾混合之本體溶液以分別用於減小生物負荷及滅菌。

8) 以無菌方式將無菌溶液填充至無菌及去熱原化小瓶中。

9) 使用無菌橡膠塞密封經填充小瓶且使用具有聚丙烯蓋之無菌鋁鉗口進行頂封。

生物分析

泛素活化酶(UAE) HTRF分析

UAE酶反應液總共50 μ L且含有50 mmol HEPES (pH 7.5)、0.05% BSA、2.5 mM $MgCl_2$ 、0.1 μ M ATP、8 nM GST-Ubc-2、35 nM flag-泛

素、1 nM重組人類UAE或小鼠UAE。以10點3倍稀釋來測試用於此hUAE IC₅₀分析之化合物。此分析之最高濃度為1 μ M。一式兩份將每一化合物依序置於同一板上。將酶反應混合物在室溫下(24°C)於384孔板中培育90分鐘，然後使用停止溶液(0.1 M HEPES/0.05%吐溫20、20 mmol EDTA、410 mM KF、0.5 nM Eu穴狀化合物(Cryptate)抗FLAG M2-K抗體(Cis-bio International)、8 ug/mL抗GST XL-APC(Prozyme))終止。在培育120分鐘之後，在Pherostar (BMG)上對FRET實施量化。

自Pherastar原始數據文件，計算針對基於孔板之對照之抑制%。在Genedata Condoseo中進一步處理劑量反應數據，其作為4參數邏輯擬合實施且測定每一化合物之IC₅₀ (50%抑制下之截距)。結果展示於下表中。對於具有經星號(*)標記之值之化合物而言，使用小鼠UAE。對於所有其他化合物而言，使用人類UAE。

化合物編號	實例編號	在0.111 μ M下之抑制%	IC ₅₀ [†]
I-001	8	72*	B
I-002	2b	100*	A
I-003	8	100	A
I-004	5	31	C
I-005	8	100*	A
I-006	13	23	C
I-007	8	99	A
I-008	13	28	C
I-009	4	42	C
I-010	7	100	A
I-011	13	49*	C
I-012	14	61*	B
I-013	8	84	B
I-014	13	30	C

化合物編號	實例編號	在0.111 μ M下 之抑制%	IC ₅₀ [†]
I-015	8	100	A
I-016	7	99	A
I-017	7	100	A
I-018	7	100	A
I-019	7	100	A
I-020	7	100	A
I-021	7	97	A
I-022	7	100	A
I-023	7	96	B
I-024	7	98	A
I-025	7	93	B
I-026	7	100	A
I-027	7	100	A
I-028	7	99	A
I-029	7	100	A
I-030	7	99	A
I-031	14	100	A
I-032	7	100	A
I-033	7	98	A
I-034	7	100	A
I-035	7	100	A
I-036	7	100	A
I-037	7	100	A
I-038	7	100	A
I-039	7	100	A
I-040	7	100	A
I-041	7	99	A
I-042	7	100	A
I-043	7	100	A
I-044	7	100	A
I-045	7	100	A

化合物編號	實例編號	在0.111 μM下 之抑制%	IC ₅₀ [†]
I-046	7	100	A
I-047	9	100	A
I-048	10	100	A
I-049	7	100	A
I-050	7	100	A
I-051	7	90	B
I-052	9	100	A
I-053	7	100	A
I-054	7	100	A
I-055	7	100	A
I-056	7	100	A
I-057	7	100	A
I-058	9	100	A
I-059	7	94	B
I-060	7	89	B
I-061	7	100	A
I-062	7	100	A
I-063	9	100	A
I-064	9	96	B
I-065	7	100	A
I-066	7	100	A
I-067	7	100	A
I-068	7	95	B
I-069	7	84	B
I-070	7	99	A
I-071	7	100	A
I-072	7	100	A
I-073	7	91	B
I-074	7	98	B
I-075	7	100	A
I-076	7	100	A

化合物編號	實例編號	在0.111 μ M下 之抑制%	IC ₅₀ [†]
I-077	7	100	A
I-078	7	100	A
I-079	9	75	B
I-080	9	80	B
I-081	7	100	A
I-082	7	100	A
I-083	12	100	A
I-084	7	100	A
I-085	9	99	A
I-086	9	99	A
I-087	7	100	A
I-088	7	97	B
I-089	6	27	C
I-090	7	100	A
I-091	7	100*	A
I-092	7	100	A
I-093	9	100	A
I-094	7	100	A
I-095	7	70	B
I-096	9	100	A
I-097	9	100	A
I-098	2a	100	A
I-099	11	100	A
I-100	7	100	A
I-101	7	99	A
I-102	7	100	A
I-103	7	100	A
I-104	9	100	A
I-105	9	100	A
I-106	9	100	A
I-107	9	100	A

化合物編號	實例編號	在0.111 μ M下 之抑制%	IC ₅₀ [†]
I-108	3	100	A
I-109	9	100	A
I-110	9	100	A
I-111	9	100	A
I-112	9	100	A
I-113	7	100	A
I-114	9	99	A
I-115	9	100	A
I-116	7	100	A
I-117	7	92	B
I-118	7	100	A
I-119	7	99	A
I-120	7	100	A
I-121	15	100	A
I-122	15	97	A
I-123	16	100	A
I-124	17	20	C
I-125	17	50	C
†	A意指	IC ₅₀ <10 nM	
	B意指	10 nM≤IC ₅₀ <100 nM	
	C意指	100 nM≤IC ₅₀ <1 μ M	

儘管已闡述本發明之許多實施例，但應瞭解所提供實例可經改變以表達利用本發明之化學實體及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範圍在本文中已藉助實例代表，且並不意欲受所闡述之具體實施例限制。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

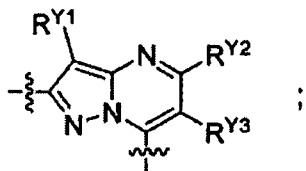
1. 一種化學實體，其包括式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

W係-N(R^{*3})-；

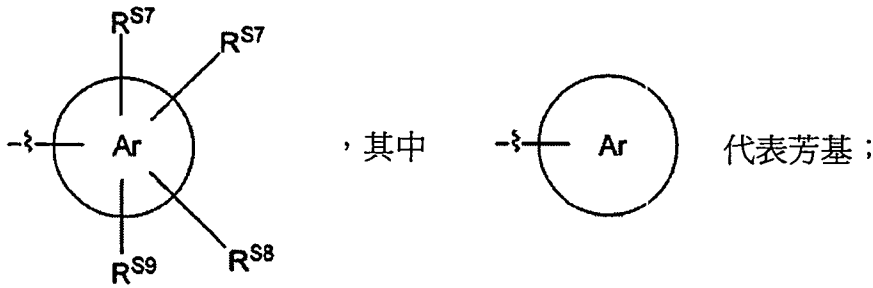
Y係



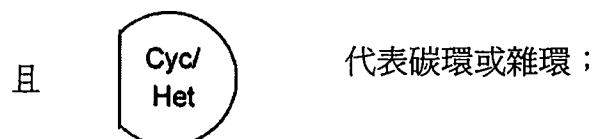
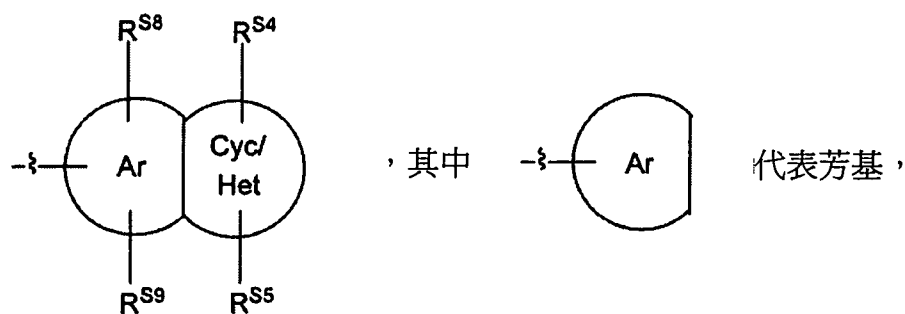
R^{Y1}、R^{Y2}及R^{Y3}中之每一者係獨立地選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₃脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c) -OR^{*3}、(d) -N(R^{*3})₂、(e) -SR^{†3}、(f) C₁₋₂鹵烷基及(g) C₁₋₂鹵烷氧基；

Z係

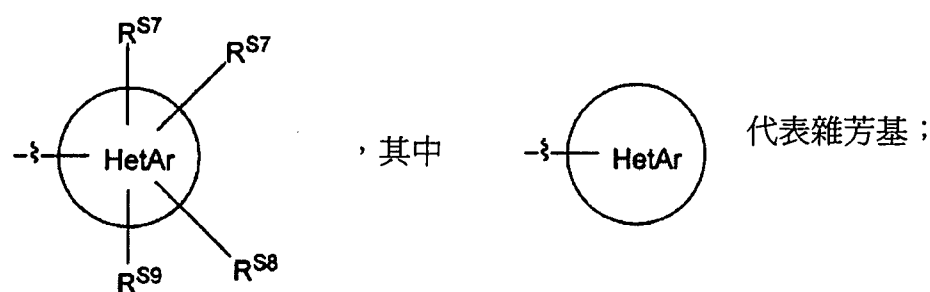
(1) 視情況經取代之芳基：



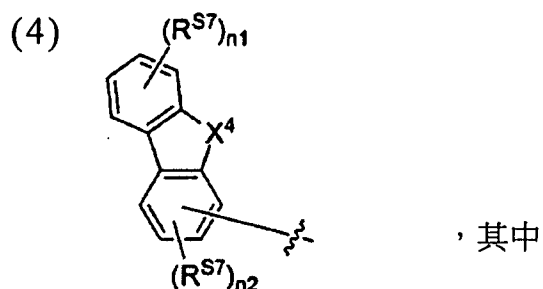
(2) 視情況經取代之稠合芳基：



(3) 視情況經取代之雜芳基：



或



X^4 係 -O-、-N(R^{*3})-、-S- 或 -C(O)-；且

n_1 及 n_2 中之每一者獨立地為 0、1 或 2，

前提係 $n_1 + n_2 = 0、1$ 或 2；

每一情形之 R^{S1} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂ 及 (e) -SR^{†2}；

每一情形之 R^{S2} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(c) -OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂、(e) -SR^{†4}、(h) -NO₂、(i) -CN、(j) -C(O)-R^{†4}、(k) -C(O)-OR^{*4}、(l) -C(O)-N(R^{*4})₂、(m) -O-C(O)-R^{†4}、(n) -N(R^{*4})-C(O)-R^{†4}、

(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及 (r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

每一情形之 R^{S4} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及 (e) $-SR^{\dagger4}$ ；

每一情形之 R^{S5} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及 (r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

每一情形之 R^{S7} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及 (e) $-SR^{\dagger4}$ ；

每一情形之 R^{S8} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及 (r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

每一情形之 R^{S9} 係獨立地選自 -H、(a) 鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger2})_3$ 、(aa) C_{3-8} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-8} \text{碳環基})$ 、(cc) 5員至10員雜環基、(dd) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜環基})$ 、(ee) C_{6-10} 芳基、(ff) $-A-$

(C₆₋₁₀芳基)、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) -A-(5員至10員雜芳基)；

其中每一情形之A係獨立地選自C₁₋₃伸烷基、C_{0-3,0-3}伸雜烷基、-O-、-S-、-N(R^{*1})-及-C(O)-；

且其中(aa)至(dd)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}之基團取代；

且其中(ee)至(hh)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R^{#4-2}、(c) -OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂及(e) -SR^{†4}之基團取代；

每一情形之R^{*6}獨立地係-H或C₁₋₆烷基；

每一情形之R^{*4}獨立地係-H或C₁₋₄烷基；

每一情形之R^{*3}獨立地係-H或C₁₋₃烷基；

每一情形之R^{*2}獨立地係-H或C₁₋₂烷基；

每一情形之R^{*1}獨立地係-H或甲基；

每一情形之R^{†6}獨立地係C₁₋₆烷基；

每一情形之R^{†4}獨立地係C₁₋₄烷基；

每一情形之R^{†3}獨立地係C₁₋₃烷基；

每一情形之R^{†2}獨立地係C₁₋₂烷基；

每一情形之R^{^6-3}獨立地係 $\begin{array}{c} (R^{S1})_{m3} \\ | \\ -\text{[Alk]}- \\ | \\ (R^{S2})_{m1} \end{array} (R^{S1})_{m2}$ ，其中

$-\text{[Alk]}$ 代表C₁₋₆烷基；且

m1、m2及m3中之每一者獨立地為0或1；

每一情形之R^{^4-2}獨立地係 $\begin{array}{c} -\text{[Alk]}- \\ | \\ (R^{S2})_{m1} \end{array} (R^{S1})_{m2}$ ，其中

$-\zeta-\boxed{\text{Alk}}$ 代表 C_{1-4} 烷基；且

m_1 及 m_2 中之每一者獨立地為 0 或 1；

每一情形之 $\text{R}^{\#4-2}$ 獨立地係 $-\zeta-\boxed{\text{Alk}}-\text{(R}^{\text{S}1}\text{)}_{m_2}$ ，其中

$-\zeta-\boxed{\text{Alk}}$ 代表 C_{1-4} 烷基；且

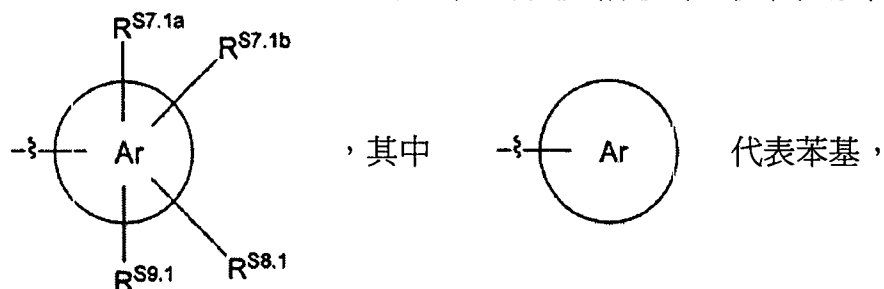
m_1 及 m_2 中之每一者獨立地為 0 或 1；且

每一情形之 $\text{R}^{\#2-1}$ 獨立地係 $-\zeta-\boxed{\text{Alk}}-\text{(R}^{\text{S}1}\text{)}_{m_1}$ ，其中

$-\zeta-\boxed{\text{Alk}}$ 代表 C_{1-2} 烷基；且

m_1 為 0 或 1。

2. 如請求項 1 之化學實體，其中 W 係 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x}1})-$ 。
3. 如請求項 2 之化學實體，其中 W 係 $-\text{NH}-$ 。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化學實體，其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 及 $\text{R}^{\text{Y}3}$ 中之每一者係獨立地選自 $-\text{H}$ 、(a) 鹵基及 (b1) C_{1-3} 烷基。
5. 如請求項 1 至 3 中任一項之化學實體，其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 及 $\text{R}^{\text{Y}3}$ 中之每一者係獨立地選自 $-\text{H}$ 、(a) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 及 (b1) 甲基。
6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化學實體，其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 及 $\text{R}^{\text{Y}3}$ 中之每一者係 $-\text{H}$ 。
7. 如請求項 1 至 6 中任一項之化學實體，其中 Z 係視情況經取代之芳基。
8. 如請求項 7 之化學實體，其中 Z 係視情況經取代之苯基：



$\text{R}^{\text{S}7.1a}$ 及 $\text{R}^{\text{S}7.1b}$ 中之每一者係獨立地選自 $-\text{H}$ 、(a) 鹵基、(b1) C_{1-4}

脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ ；

$R^{S8.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

$R^{S9.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger2})_3$ 、(aa) C_{3-8} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-8} \text{碳環基})$ 、(cc) 5員至10員雜環基、(dd) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜環基})$ 、(ee) C_{6-10} 芳基、(ff) $-A-(C_{6-10} \text{芳基})$ 、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜芳基})$ ；

其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-3,0-3}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；

且其中(aa)至(dd)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

且其中(ee)至(hh)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ 之基團取代。

9. 如請求項8之化學實體，其中 $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少一者係-H。

10. 如請求項8之化學實體，其中 $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少兩者係-H。

11. 如請求項8至10中任一項之化學實體，其中：

$R^{S9.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-6} 脂肪族基團、(b2) R^{6-3} 、(c) $-OR^{*6}$ 、(d) $-N(R^{*6})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger6}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*6}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(n) $-N(R^{*6})-C(O)-R^{\dagger6}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*6}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(q) $-N(R^{*6})-C(O)-OR^{*6}$ 、(r) $-N(R^{*6})-C(O)-N(R^{*6})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger2})_3$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6} \text{碳環基})$ 、(cc) 5員至6員雜環基、(dd) $-A-(5 \text{員至} 6 \text{員雜環基})$ 、(ee) C_{6-10} 芳基、(ff) $-A-(C_{6-10} \text{芳基})$ 、(gg) 5員至10員雜芳基及(hh) $-A-(5 \text{員至} 10 \text{員雜芳基})$ ；

其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{*1})-$ 及 $-C(O)-$ ；

且其中(aa)至(dd)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

且其中(ee)至(hh)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ 之基團取代。

12. 如請求項11之化學實體，其中：

(aa)至(dd)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；且

(ee)至(hh)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-$

$SR^{\dagger 4}$ 之基團取代。

13. 如請求項8至12中任一項之化學實體，其中：

$R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a) -F、-Cl、(b1) C_{1-2} 烷基、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 2}$ 、(f) $-CF_3$ 、(g1) $-O-CF_3$ 及(g2) $-S-CF_3$ 。

14. 如請求項13之化學實體，其中：

$R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a)-F、-Cl、(b1) $-CH_3$ 、(c) $-OMe$ 、(f) $-CF_3$ 、(g1) $-O-CF_3$ 及(g2) $-S-CF_3$ 。

15. 如請求項11至14中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1b}$ 係-H。

16. 如請求項11至14中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H。

17. 如請求項8至12中任一項之化學實體，其中：

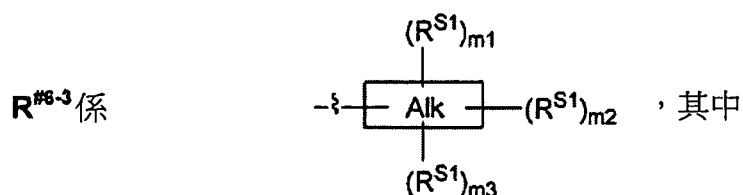
$R^{S9.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#6-3}$ 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g1) C_{1-3} 鹵烷氧基、(g2) C_{1-3} 鹵烷硫基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 、(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(s) $-Si(R^{\dagger 2})_3$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(bb) $-A-(C_{3-6} \text{碳環基})$ 、(cc) 5員至6員雜環基、(dd) $-A-(5 \text{員至} 6 \text{員雜環基})$ 、(ee) C_6 芳基、(ff) $-A-(C_6 \text{芳基})$ 、(gg) 5員至6員雜芳基及(hh) $-A-(5 \text{員至} 6 \text{員雜芳基})$ ；

其中A係選自 C_{1-3} 伸烷基、 $C_{0-2,0-2}$ 伸雜烷基、-O-、-S-、 $-N(R^{*1})$ -及 $-C(O)-$ ；

且其中(aa)至(dd)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger 2}$

之基團取代；

且其中(ee)至(hh)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R^{#4-2}、(c) -OR^{*4}、(d) -N(R^{*4})₂及(e) -SR^{†4}之基團取代；且



$-\boxed{\text{Alk}}$ 代表 C₁₋₆ 烷基；且

m1、m2及m3中之每一者獨立地為0或1。

18. 如請求項17之化學實體，其中：

R^{S9.1}係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₄脂肪族基團、(b2) R^{#6-3}、(c) -OR^{*4}、(f) C₁₋₃鹵烷基、(g1)C₁₋₃鹵烷氧基、(g2) C₁₋₃鹵烷硫基、(s) -Si(R^{†2})₃、(aa) C₃₋₆碳環基、(bb) -A-(C₃₋₆碳環基)、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C₆芳基、(ff) -A-(C₆芳基)及(gg) 5員至6員雜芳基；

其中A係選自-CH₂-、C_{0-1,0-1}伸雜烷基、-O-、-S-、-NH-及-C(O)-；

且其中(aa)至(cc)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}之基團取代；

且其中(ee)至(gg)中之每一者視情況經1個選自(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{#2-1}、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}之基團取代。

19. 如請求項17至18中任一項之化學實體，其中：

R^{S9.1}係選自-H、(a)-Cl、-Br、(b1) ^tBu、-C≡C、(b2) -C(CH₃)₂-CF₃、-C(CH₃)₂-O-Me、-C(CH₃)₂-O-Et、-C(CH₃)₂-O-Pr、-

C(CH₃)(CH₂-OH)(CH₂-Cl)、(c)-OMe、(f) -CF₃、(g1) -O-CHF₂、-O-CF₃、(g2)-S-CF₃、(s)-Si(CH₃)₃、(aa)環戊基、環戊烯-1-基、(bb)-S-環丙基甲基、(cc)吡咯啉-1-基、六氫吡啶-1-基、吡咯啉-2-酮-1-基、嗎啉-4-基、(ee)苯基、(ff)苄基、-O-Ph、-C(O)-Ph、(gg)吡啶-2-基及1-甲基-1H-吡啶-2-基。

20. 如請求項17至19中任一項之化學實體，其中：

$R^{S8.1}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c)-OR^{*2}、(d)-N(R^{*2})₂、(e)-SR^{†2}、(f) C₁₋₃鹵烷基、(g1) C₁₋₃鹵烷氧基、(g2) C₁₋₃鹵烷硫基、(h)-NO₂、(i)-CN、(j)-C(O)-R^{†2}、(k) -C(O)-OR^{*2}、(l)-C(O)-N(R^{*2})₂、(m)-O-C(O)-R^{†2}、(n) -N(R^{*2})-C(O)-R^{†2}、(o) -O-C(O)-OR^{*2}、(p) -O-C(O)-N(R^{*2})₂、(q) -N(R^{*2})-C(O)-OR^{*2}及(r) -N(R^{*2})-C(O)-N(R^{*2})₂。

21. 如請求項17至19中任一項之化學實體，其中：

$R^{S8.1}$ 係-H。

22. 如請求項17至19中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1b}$ 係-H；且

$R^{S8.1}$ 係-H。

23. 如請求項17至19中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；且

$R^{S8.1}$ 係-H。

24. 如請求項8之化學實體，其中該化合物係：

I-001 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-苯基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；

I-003 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(聯苯-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

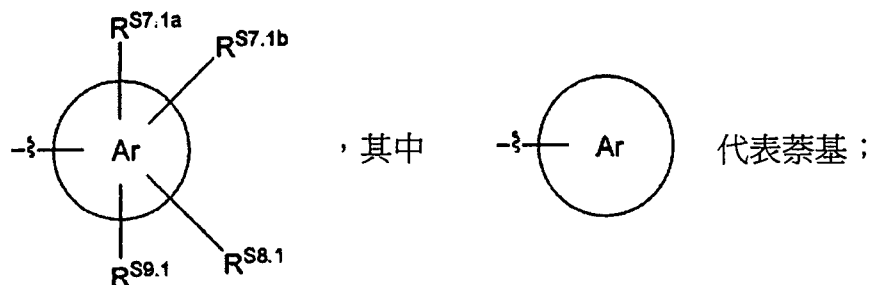
- I-004 (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯；
- I-005 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-006 (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]-2,3-二羟基環戊基}甲酯；
- I-007 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯；
- I-008 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-溴苯基)-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-013 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(2,4-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羟基環戊基]甲酯；
- I-014 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羟基環戊基]甲酯；
- I-015 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-第三丁基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-020 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-021 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-028 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-029 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-030 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；

- I-035 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(三甲基矽烷基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-036 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(3-(吡啶-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯；
- I-040 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯；
- I-044 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-046 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-047 (外消旋)-rel-胺基磺酸(1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-環戊烯基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-048 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-環戊基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羟基環戊基]甲酯；
- I-050 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(二氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-051 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(3-苯氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯；
- I-057 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基環戊基)甲酯；
- I-058 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-063 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-5-第三丁基-2-甲氧基苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羟基環戊基)甲酯；

- I-065 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)环戊基)甲酯；
- I-066 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)环戊基)甲酯；
- I-068 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(2-苯氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-069 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苄基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-070 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-072 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-073 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-苯甲酰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-076 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(环丙基甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-077 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(六氢吡啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-078 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-吗啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-079 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(2-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-080 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(4-(三氟甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-082 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(3-(2-甲氧基丙烷-2-基)苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；

- I-083 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-乙炔基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯；
- I-084 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(2-乙氧基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-087 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-089 (外消旋)-rel-胺基磺酸{(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基]環戊基}甲酯；
- I-090 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(2-丙氧基丙烷-2-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-101 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-102 (s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}胺基)環戊基)甲酯；或
- I-120 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲硫基)-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。

25. 如請求項7之化學實體，其中Z係視情況經取代之萘基：



$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{*4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{*4}$ ；

$R^{S8.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{*4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{*4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h) NO_2 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{*4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$

、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、
(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

$R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、
(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、
(i)-CN、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、
(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、
(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、
(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及
(gg) 5員至6員雜芳基；

其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、
(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及
(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；

且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、
(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及
(e) $-SR^{\dagger 2}$ 之基團取代；

前提係 $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少一者係-H。

26. 如請求項25之化學實體，其中 $R^{S7.1a}$ 、 $R^{S7.1b}$ 、 $R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之至少兩者係-H。

27. 如請求項25至26中任一項之化學實體，其中：

$R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、
(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、
(i)-CN、(j) $-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、
(m) $-O-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger 4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、
(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 。

28. 如請求項25至27中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 係-H；且

$R^{S7.1b}$ 係選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團。

29. 如請求項25至28中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；

$R^{S8.1}$ 係選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團；且

$R^{S9.1}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{*4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $N(R^{*4})_2$ 、(e)- $SR^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) -C(O)- $R^{\dagger 4}$ 、(k) -C(O)- OR^{*4} 、(l) -C(O)- $N(R^{*4})_2$ 、(m) -O-C(O)- $R^{\dagger 4}$ 、(n) - $N(R^{*4})$ -C(O)- $R^{\dagger 4}$ 、(o) -O-C(O)- OR^{*4} 、(p) -O-C(O)- $N(R^{*4})_2$ 、(q) - $N(R^{*4})$ -C(O)- OR^{*4} 及(r) - $N(R^{*4})$ -C(O)- $N(R^{*4})_2$ 。

30. 如請求項29之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；

$R^{S8.1}$ 係-H；且

$R^{S9.1}$ 係選自(a) -F、-Cl、(b1) C_{1-2} 烷基、(c) - OR^{*4} 、(d) - $N(R^{*2})_2$ 、(f) C_{1-2} 鹵烷基、(g) C_{1-2} 鹵烷氧基及(k) -C(O)- OR^{*2} 。

31. 如請求項25至28中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.1a}$ 及 $R^{S7.1b}$ 中之每一者係-H；且

$R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a)鹵基及(b1) C_{1-2} 脂肪族基團。

32. 如請求項31之化學實體，其中：

$R^{S8.1}$ 及 $R^{S9.1}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(a) -F及-Cl。

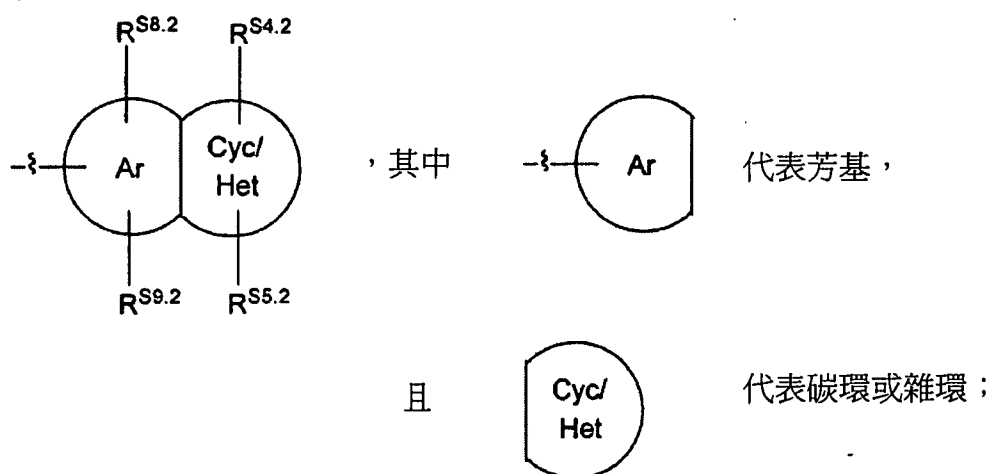
33. 如請求項25之化學實體，其中該化合物係：

I-002 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯；

- I-009 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-{[5-氯-2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-016 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(萘-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-096 (外消旋)-rel-5-[7-({(1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]環戊基}胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸甲酯；
- I-097 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-098 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基)甲酯；
- I-099 (外消旋)-rel-5-[7-({(1R,2S,3R,4R)-2,3-二羥基-4-[(胺磺醯基氧基)甲基]環戊基}胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基]-2-萘甲酸；
- I-100 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-104 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-105 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-106 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-107 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二甲基胺基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-108 (s.e.)-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-氯-1-萘基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯；
- I-109 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-異丙氧基萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-110 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-111 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-(二氟甲基)萘-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

- I-112 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(二氟甲氧基)萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-113 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-114 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(2-甲基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-115 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(4-甲基萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-116 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-117 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2,4-二氯萘-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-118 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；或
- I-119 (s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1-氟萘-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯。

34. 如請求項1至6中任一項之化學實體，其中Z係視情況經取代之稠合芳基：



$R^{S4.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ ；

$R^{S5.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(h) $-NO_2$ 、(i) -

CN、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ ；

$\text{R}^{\text{S}8.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(e)- $\text{SR}^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ ；

$\text{R}^{\text{S}9.2}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c)- OR^{*4} 、(d)- $\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(e)- $\text{SR}^{\dagger 4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h)- NO_2 、(i)-CN、(j) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(k) $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(l) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(m) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(n) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\dagger 4}$ 、(o) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 、(p) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(q) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{*4}$ 及(r) $-\text{N}(\text{R}^{*4})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及(gg) 5員至6員雜芳基；

其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) $-\text{OR}^{*2}$ 、(d) $-\text{N}(\text{R}^{*2})_2$ 及(e) $-\text{SR}^{\dagger 2}$ 之基團取代；

且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-\text{OR}^{*4}$ 、(d) $-\text{N}(\text{R}^{*4})_2$ 及(e) $-\text{SR}^{\dagger 4}$ 之基團取代。

35. 如請求項34之化學實體，其中：

該芳基係 C_6 芳基；

該碳環係 C_{5-6} 碳環；且

該雜環係具有1個選自-O-、 $-\text{N}(\text{R}^{*1})$ -及-S-之環雜原子之5員至6

員雜環。

36. 如請求項34至35中任一項之化學實體，其中：

該碳環係飽和C₅₋₆碳環；且

該雜環係該環雜原子係-O-之飽和5員至6員雜環。

37. 如請求項34至36中任一項之化學實體，其中Z係視情況經取代之二氫茛基、2,3-二氫苯并呋喃基或1,3-二氫異苯并呋喃基。

38. 如請求項34至37中任一項之化學實體，其中：

$R^{S4.2}$ 係選自-H、(a) -F、Cl、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}；

$R^{S5.2}$ 係選自-H、(a) 鹵基、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂、(e) -SR^{†2}及(f) -CF₃；

$R^{S8.2}$ 係-H；且

$R^{S9.2}$ 係選自-H、(a) -F、Cl、(b1) C₁₋₂脂肪族基團、(b2) R^{2-1} 、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂、(e) -SR^{†2}、(f) -CF₃及(g) -OCF₃。

39. 如請求項38之化學實體，其中：

$R^{S4.2}$ 及 $R^{S5.2}$ 中之每一者係獨立地選自-H、(b1) C₁₋₂脂肪族基團及(b2) R^{2-1} ；且

$R^{S8.2}$ 及 $R^{S9.2}$ 中之每一者係-H。

40. 如請求項39之化學實體，其中：

$R^{S4.2}$ 及 $R^{S5.2}$ 中之每一者係甲基；且

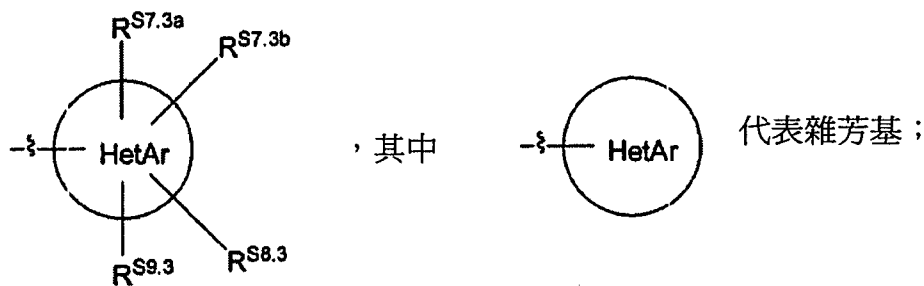
$R^{S8.2}$ 及 $R^{S9.2}$ 中之每一者係-H。

41. 如請求項34之化學實體，其中該化合物係：

I-023 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

- I-026 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-041 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；或
- I-053 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯。

42. 如請求項1至6中任一項之化學實體，其中Z係視情況經取代之雜芳基；



$R^{S7.3a}$ 及 $R^{S7.3b}$ 中之每一者係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger4}$ ；

$R^{S8.3}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ ；

$R^{S9.3}$ 係選自(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(b2) R^{4-2} 、(c) $-OR^{*4}$ 、(d) $-N(R^{*4})_2$ 、(e) $-SR^{\dagger4}$ 、(f) C_{1-3} 鹵烷基、(g) C_{1-3} 鹵烷氧基、(h) $-NO_2$ 、(i) $-CN$ 、(j) $-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(k) $-C(O)-OR^{*4}$ 、(l) $-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(m) $-O-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(n) $-N(R^{*4})-C(O)-R^{\dagger4}$ 、(o) $-O-C(O)-OR^{*4}$ 、

(p) $-O-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(q) $-N(R^{*4})-C(O)-OR^{*4}$ 及(r) $-N(R^{*4})-C(O)-N(R^{*4})_2$ 、(aa) C_{3-6} 碳環基、(cc) 5員至6員雜環基、(ee) C_6 芳基及(gg) 5員至6員雜芳基；

其中(aa)及(cc)中之每一者視情況經1至2個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

且其中(ee)及(gg)中之每一者視情況經1至3個獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) $-OR^{*2}$ 、(d) $-N(R^{*2})_2$ 及(e) $-SR^{\dagger2}$ 之基團取代；

前提係 $R^{S7.3a}$ 、 $R^{S7.3b}$ 、 $R^{S8.3}$ 及 $R^{S9.3}$ 中之至少一者係-H。

43. 如請求項42之化學實體，其中Z係視情況經取代之具有1或2個各自獨立地選自O、S及 NR^{*3} 之環雜原子之5員至10員雜芳基。

44. 如請求項42之化學實體，其中Z係視情況經取代之噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并[b]噻吩基、苯并呋喃基、1H-吡啶基、喹啉基或異喹啉基。

45. 如請求項42至44中任一項之化學實體，其中 $R^{S7.3a}$ 、 $R^{S7.3b}$ 、 $R^{S8.3}$ 及 $R^{S9.3}$ 中之至少兩者係-H。

46. 如請求項42至45中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.3a}$ 係-H；且

$R^{S8.3}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團及(f) C_{1-3} 鹵烷基。

47. 如請求項46之化學實體，其中：

$R^{S7.3a}$ 係-H；

$R^{S7.3b}$ 係-H；

$R^{S8.3}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團及(f) C_{1-3} 鹵烷基；且

$R^{S9.3}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 脂肪族基團、(f) C_{1-3} 鹵烷基及(ee)苯基。

48. 如請求項47之化學實體，其中：

$R^{S8.3}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 烷基及(f) $-CF_3$ 。

49. 如請求項47或48之化學實體，其中：

$R^{S7.3a}$ 係-H；

$R^{S7.3b}$ 係-H；

$R^{S8.3}$ 係-H或(b1)甲基；且

$R^{S9.3}$ 係選自-H、(a)鹵基、(b1) C_{1-4} 烷基、(f) C_{1-3} 鹵烷基及(ee)苯基。

50. 如請求項49之化學實體，其中：

$R^{S9.3}$ 係選自-H、(a) -F、-Cl、(b1)甲基、乙基、 tBu 、(f) $-CF_3$ 及(ee)苯基。

51. 如請求項42至50中任一項之化學實體，其中：

$R^{S7.3a}$ 及 $R^{S7.3b}$ 中之每一者係-H；且

$R^{S8.3}$ 係-H。

52. 如請求項42之化學實體，其中該化合物係：

I-011 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(5-氯-2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

I-012 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯；

I-017 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-((2-(喹啉-8-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)環戊基)甲酯；

I-018 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；

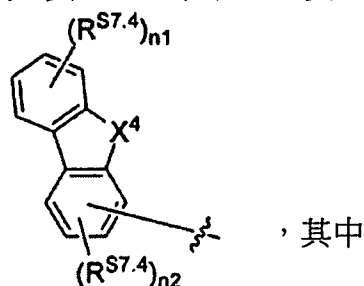
I-022 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并[b]噻吩-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

- I-024 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1H-吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-025 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-027 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(異喹啉-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-031 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯；
- I-032 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯；
- I-033 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-034 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-038 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-{[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}環戊基]甲酯；
- I-039 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(7-氯喹啉-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-042 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-043 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(喹啉-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-045 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噁吩-7-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-049 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-052 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-第三丁基吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-054 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯；

- I-055 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羟基环戊基]甲酯；
- I-059 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-060 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-((2-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)环戊基)甲酯；
- I-061 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(苯并[b]噻吩-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-064 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)环戊基)甲酯；
- I-067 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-{[2-(2-苯基-1,3-噁唑-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}环戊基]甲酯；
- I-071 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-074 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-2,3-二羟基-4-{[2-(1H-吡啶-5-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}环戊基]甲酯；
- I-075 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-081 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-086 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(苯并呋喃-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-088 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-091 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-氯苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-092 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-氯苯并呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；
- I-094 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羟基环戊基)甲酯；或

I-095 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-乙基苯并[b]噻吩-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯。

53. 如請求項1至6中任一項之化學實體，其中Z係



X^4 係-O-、-N(R^{*2})-、-S-或-C(O)-；

n_1 及 n_2 中之每一者獨立地為0、1或2，

前提係 $n_1 + n_2 = 0$ 、1或2；且

每一情形之 $R^{S7.4}$ 係獨立地選自(a)鹵基、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) -OR^{*2}、(d) -N(R^{*2})₂及(e) -SR^{†2}。

54. 如請求項53之化學實體，其中

每一情形之 $R^{S7.4}$ 係獨立地選自(a) -F、-Cl、-Br、(b1) C_{1-2} 脂肪族基團、(b2) $R^{\#2-1}$ 、(c) -OR^{*2}及(d) -N(R^{*2})₂，

其中每一情形之 $R^{\#2-1}$ 獨立地係未經取代或經1個選自(a) -F、-Cl、(c) -OR^{*2}及(d) -N(R^{*2})₂之取代基取代之 C_{1-2} 烷基。

55. 如請求項53至54中任一項之化學實體，其中 X^4 係-O-、-NH-、-S-或-C(O)-。

56. 如請求項53至55中任一項之化學實體，其中 $n_1 + n_2 = 0$ 或1。

57. 如請求項56之化學實體，其中 n_1 及 n_2 中之每一者係0。

58. 如請求項53之化學實體，其中該化合物係：

I-010 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

I-019 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；

- I-037 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯；
- I-056 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(二苯并[b,d]噻吩-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；
- I-062 (外消旋)-rel-胺基磺酸[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]胺基}-2,3-二羥基環戊基]甲酯；
- I-085 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(9-側氧基-9H-茚-2-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯；
- I-093 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯；或
- I-103 (外消旋)-rel-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)-2,3-二羥基環戊基)甲酯。

59. 一種結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
60. 一種實質上結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
61. 一種至少80重量%結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
62. 一種至少90重量%結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
63. 一種至少95重量%結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
64. 一種結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥

基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。

65. 一種實質上結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
66. 一種至少80重量%結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
67. 一種至少90重量%結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
68. 一種至少95重量%結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯。
69. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至68中任一項之化學實體及醫藥上可接受之載劑。
70. 一種醫藥組合物，其包括結晶形式1之無水(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯及醫藥上可接受之載劑。
71. 一種醫藥組合物，其包括結晶形式2之單水合(s.e.)-胺基磺酸((1R,2R,3S,4R)-2,3-二羥基-4-(2-(3-(三氟甲硫基)苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基胺基)環戊基)甲酯及醫藥上可接受之載劑。
72. 一種治療需要治療之個體之對UAE抑制有反應之疾病之方法，其包括向該個體投與如請求項69至71中任一項之醫藥組合物。
73. 一種治療需要治療之個體之癌症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之如請求項69至71中任一項之醫藥組合物。

74. 如請求項73之方法，其中該癌症係肺癌、卵巢癌、結腸癌、乳癌或淋巴瘤。
75. 如請求項1至68中任一項之化學實體，其用於治療有需要之患者之癌症。
76. 如請求項75之化學實體之用途，其中該癌症係肺癌、卵巢癌、結腸癌、乳癌或淋巴瘤。
77. 一種如請求項1至68中任一項之化學實體之用途，其用以製備用於治療癌症之藥劑。
78. 如請求項77之化學實體之用途，其中該癌症係肺癌、卵巢癌、結腸癌、乳癌或淋巴瘤。

圖式

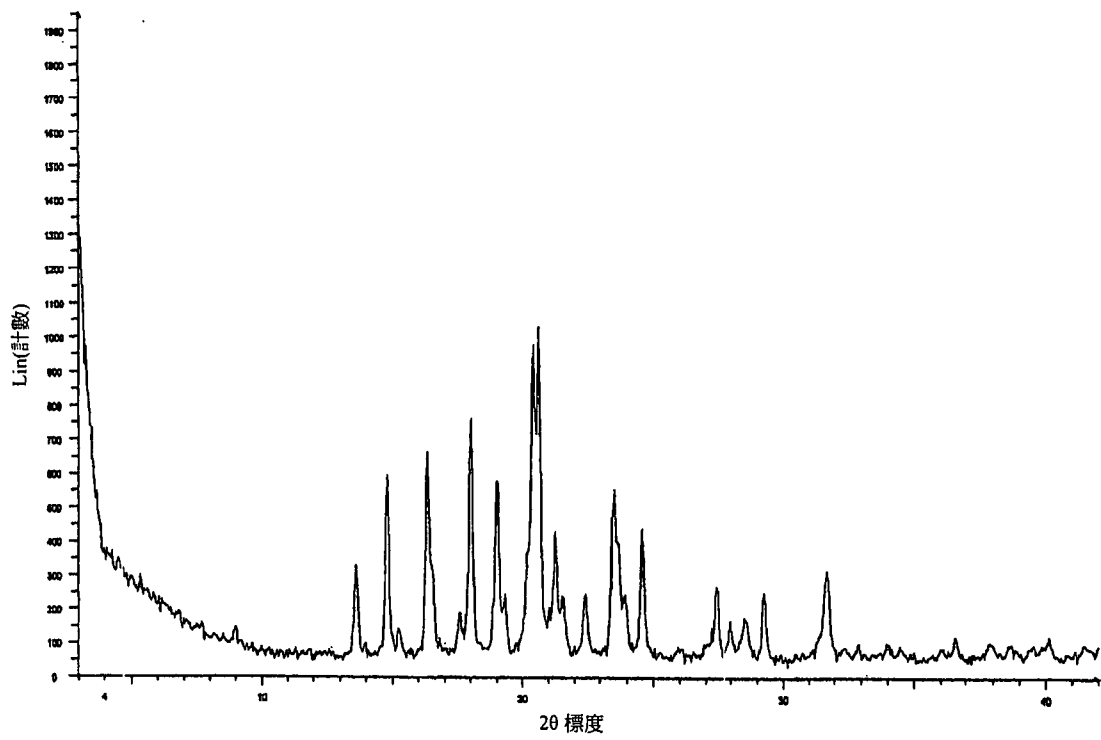


圖 1

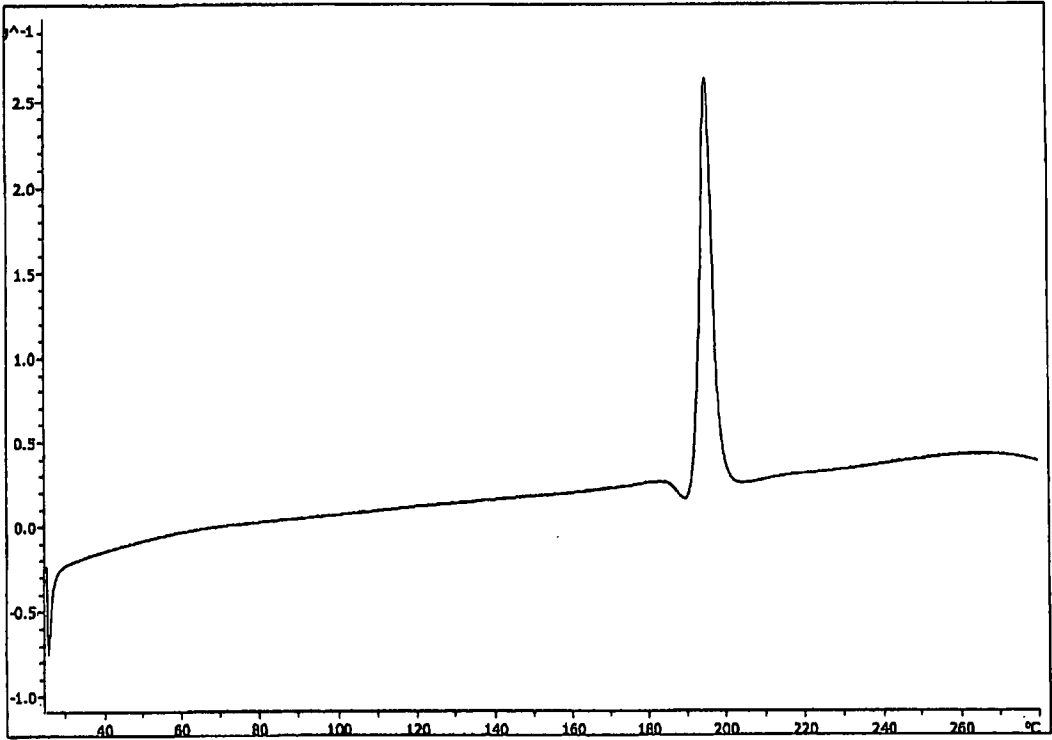


圖 2

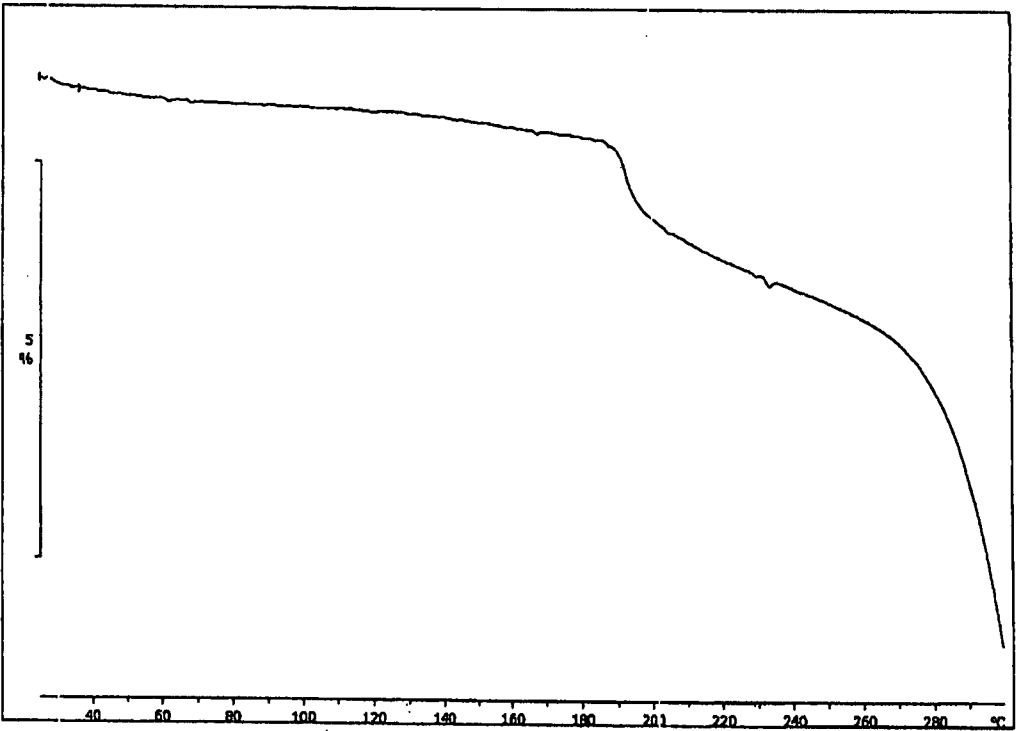


圖 3

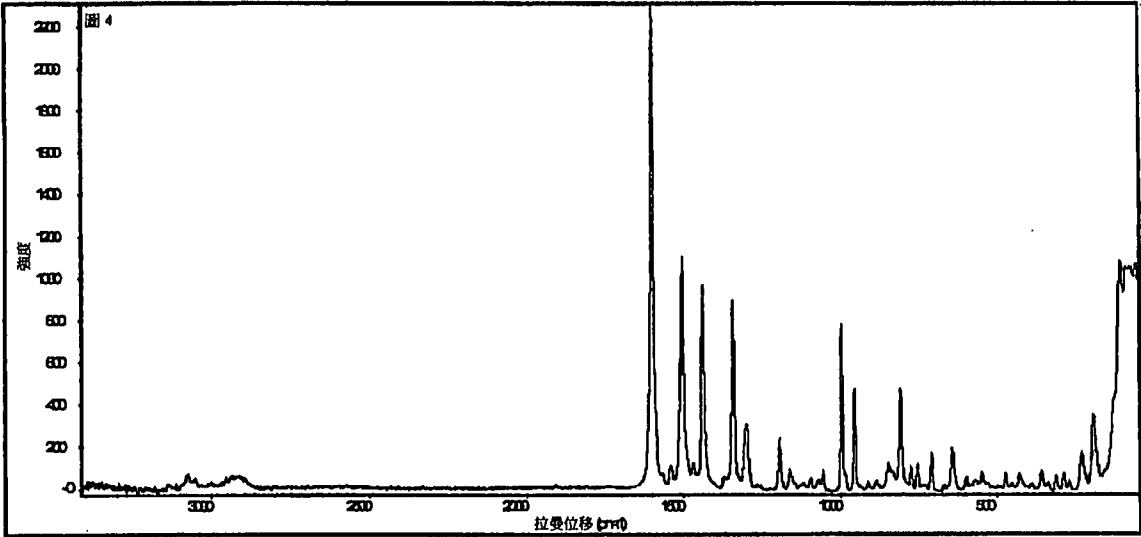


圖 4

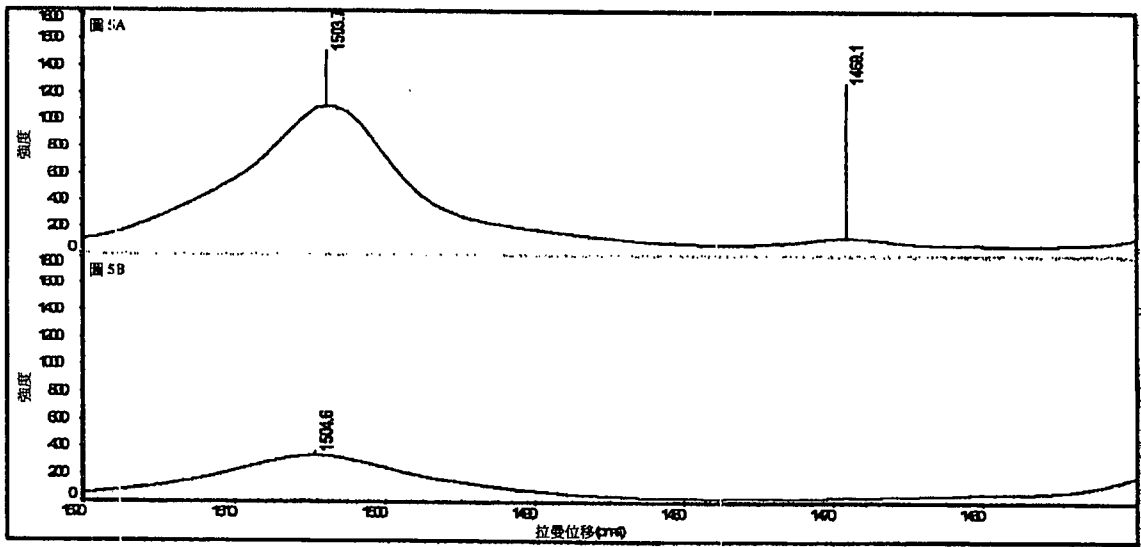


圖 5A 及 5B

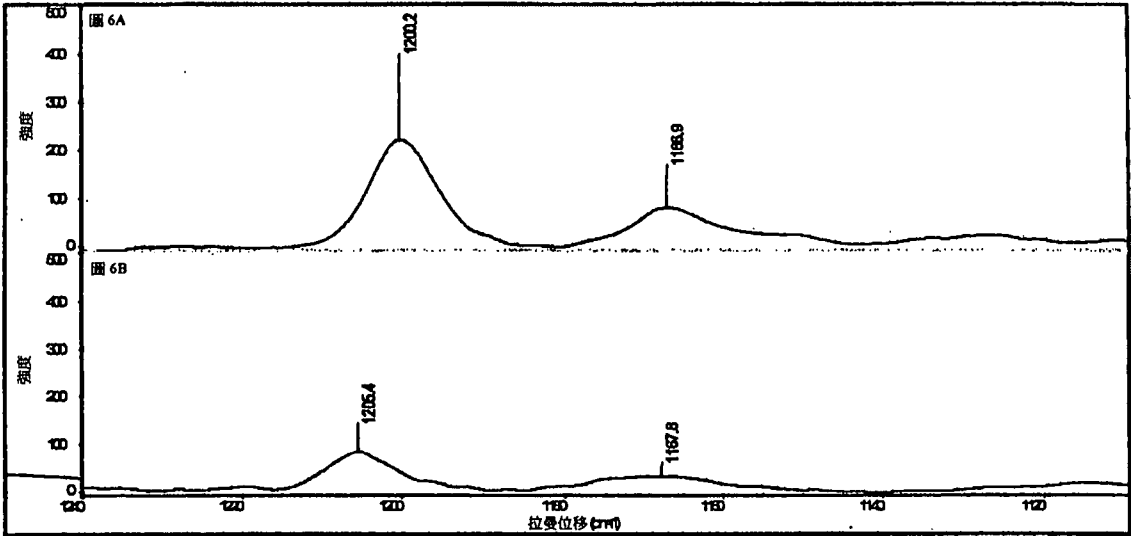


圖 6A 及 6B

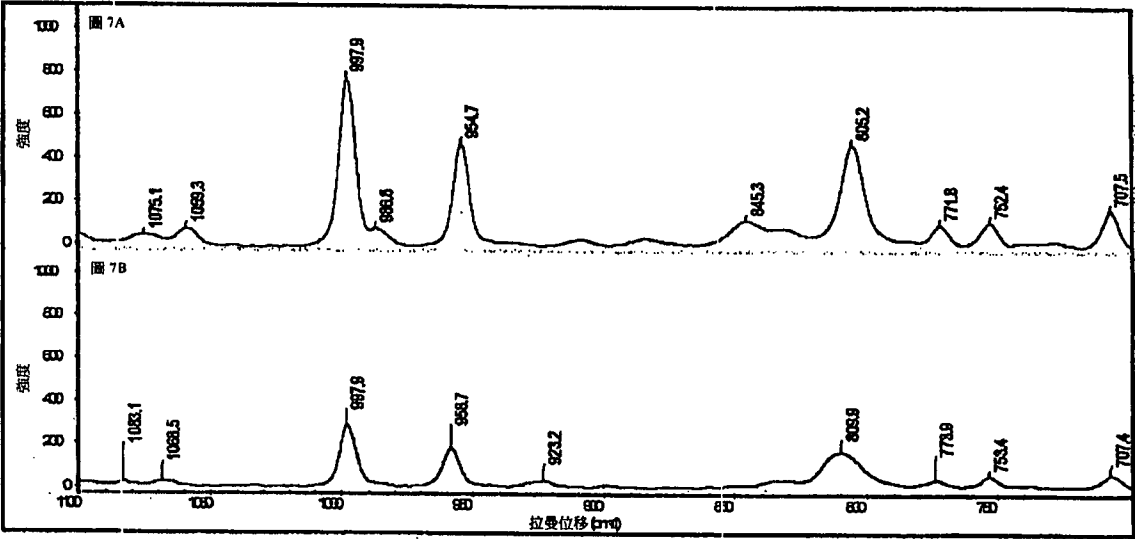


圖 7A 及 7B

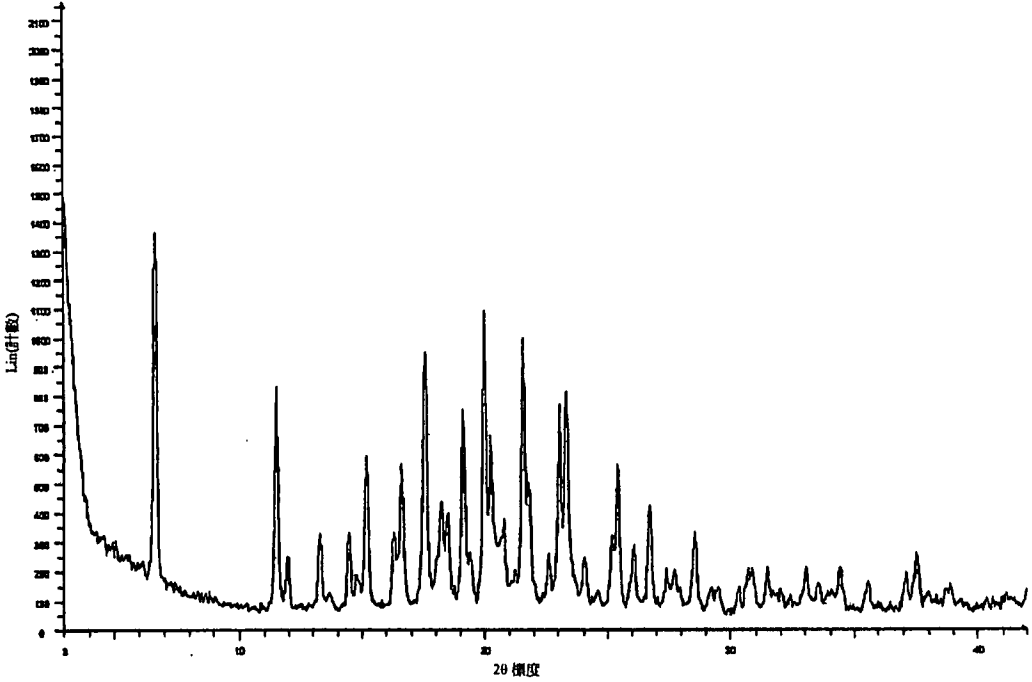


圖 8

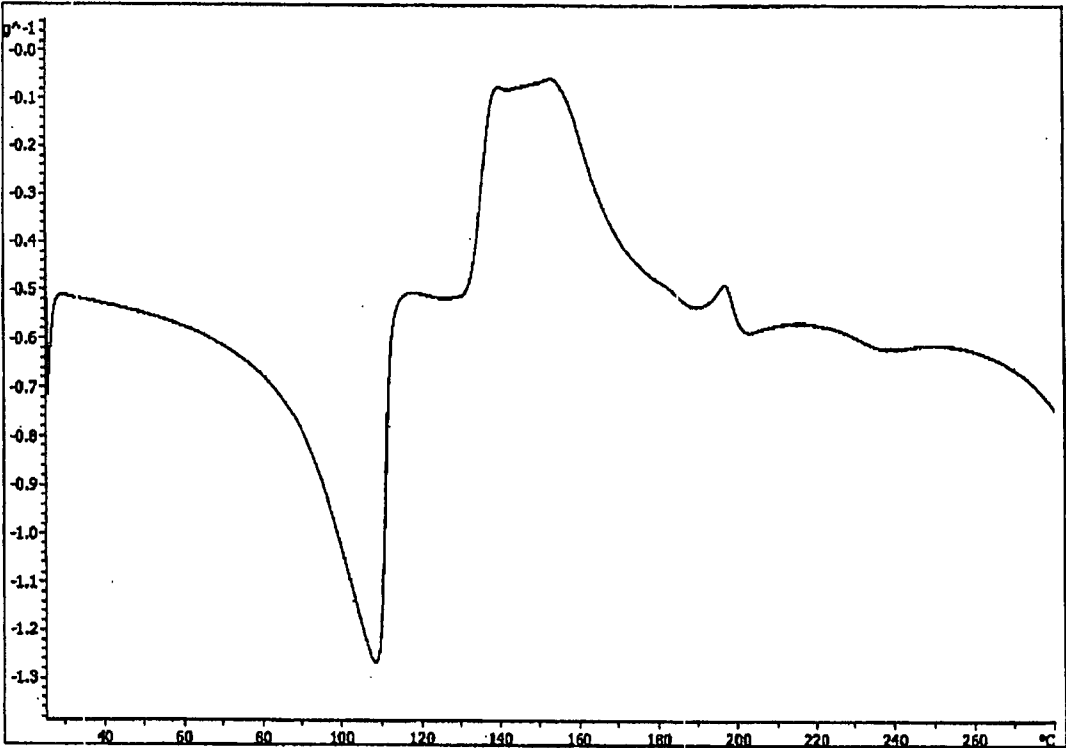


圖 9

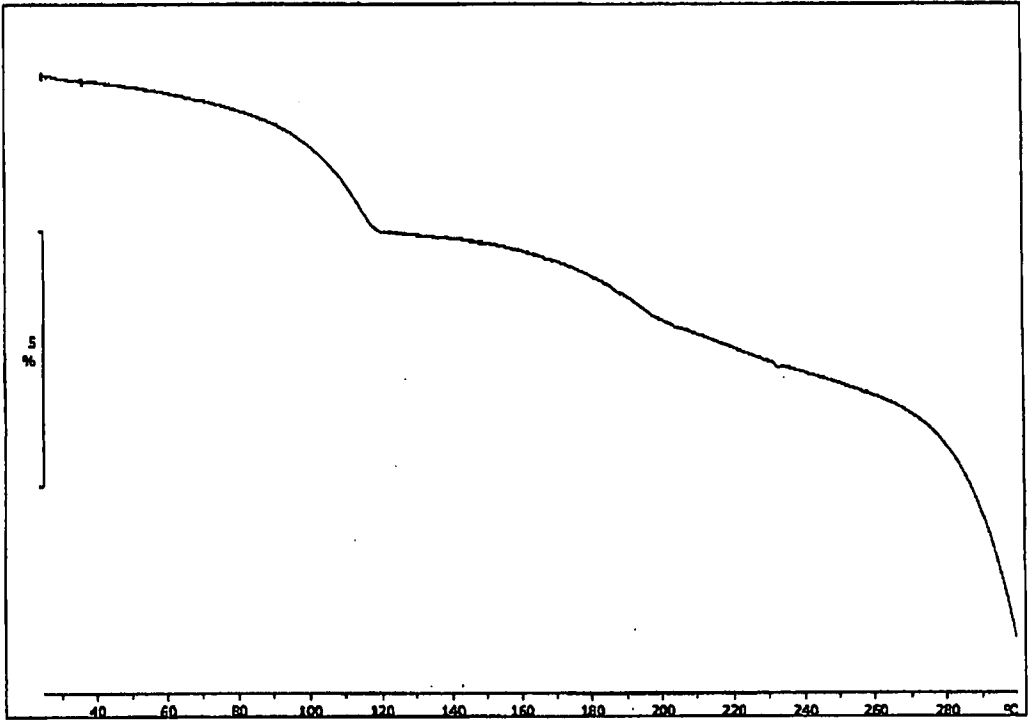


圖 10

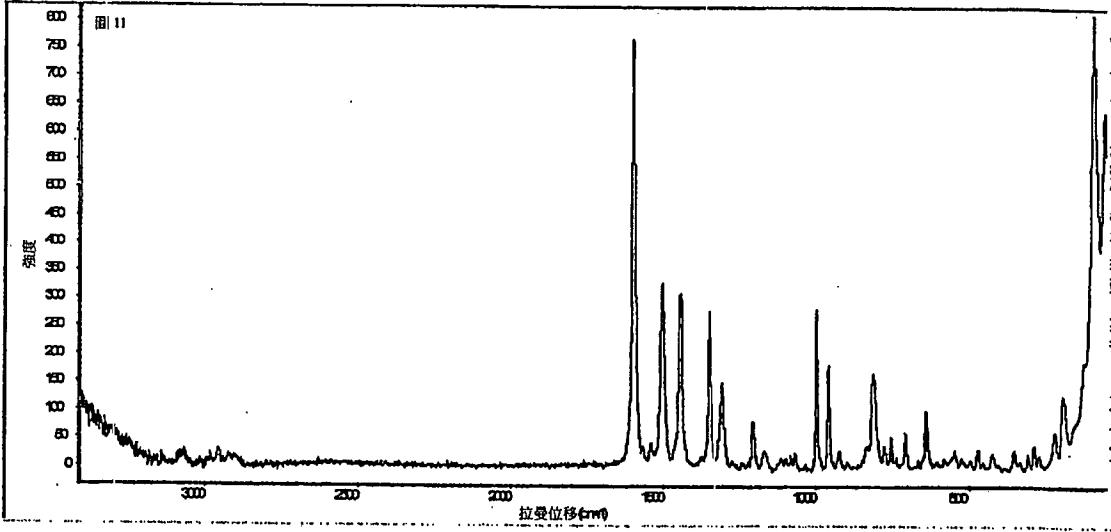


圖 11