



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I869757 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：112101158

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/14 (2006.01)**C07D498/14 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61K31/551 (2006.01)**A61K31/5025 (2006.01)**A61K31/5383 (2006.01)**A61K31/5365 (2006.01)**A61P31/16 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/29

美國

62/380,712

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG

(CH)

瑞士

(72)發明人：傑恩 雷瑪 JAIN, RAMA (US)；柯斯特 丹尼斯 克里斯多福 KOESTER, DENNIS CHRISTOFER (DE)；曼寧 詹姆士 R MANNING, JAMES R. (US)；馬克斯 凡妮莎 MARX, VANESSA (CA)；普恩 丹尼爾 POON, DANIEL (US)；舒頓 詹姆士 克里福 SUTTON, JAMES CLIFFORD (US)；塔夫特 班傑明 R TAFT, BENJAMIN R. (US)；萬里鳳 WAN, LIFENG (CN)；葉芙 阿嘉亨 YIFRU, AREGAHEGN (CA)；趙謙 ZHAO, QIAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I803467B

審查人員：官速貞

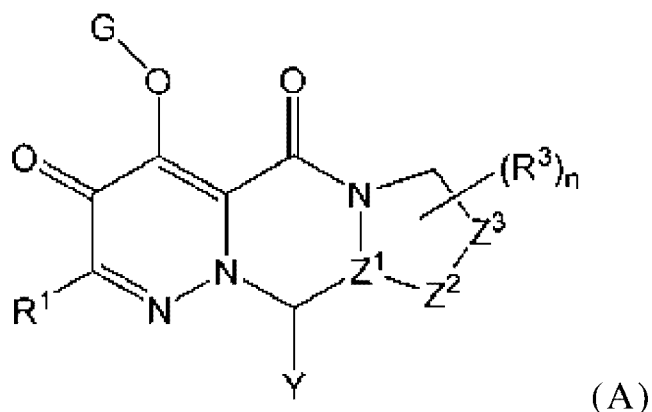
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 210 頁

(54)名稱

用於治療正黏液病毒感染之稠合三環噻嗪酮化合物

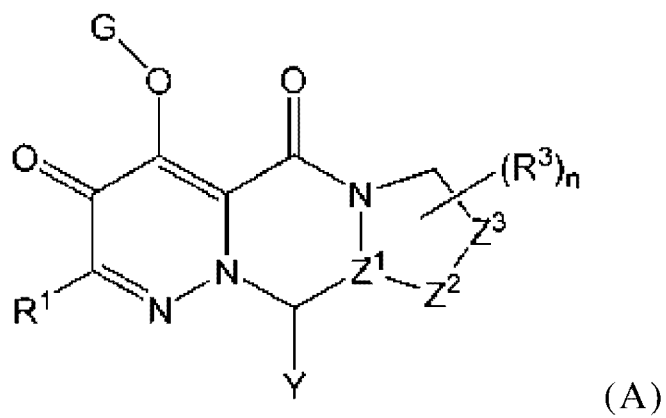
(57)摘要

本發明提供如本文進一步所闡述之式(A)化合物：



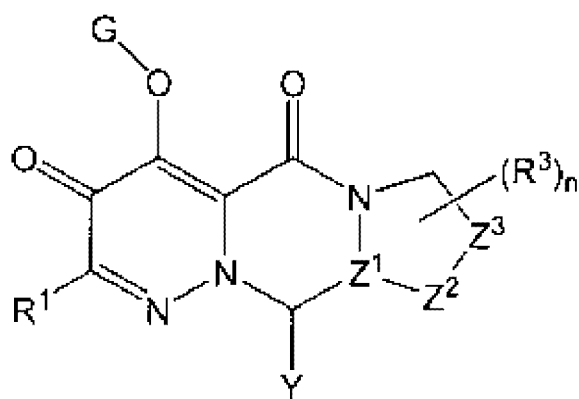
以及包含此等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物及醫藥組合物用於治療包括流感之某些病毒病症之方法。

The invention provides compounds of Formula (A):



as further described herein, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods to use the compounds and pharmaceutical compositions for treatment of certain viral disorders, including influenza.

特徵化學式：





I869757

【發明摘要】

【中文發明名稱】

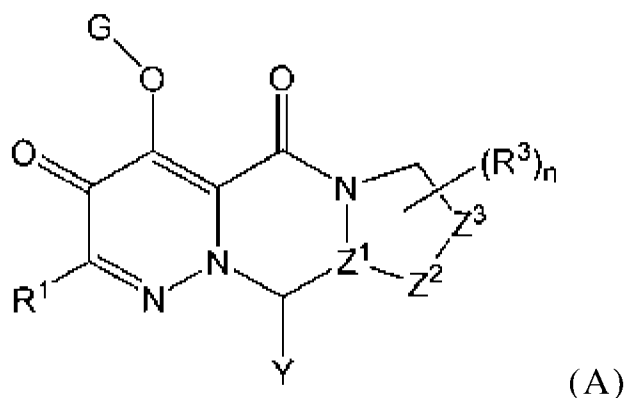
用於治療正黏液病毒感染之稠合三環噻嗪酮化合物

【英文發明名稱】

FUSED TRICYCLIC PYRIDAZINONE COMPOUNDS USEFUL TO
TREAT ORTHOMYXOVIRUS INFECTIONS

【中文】

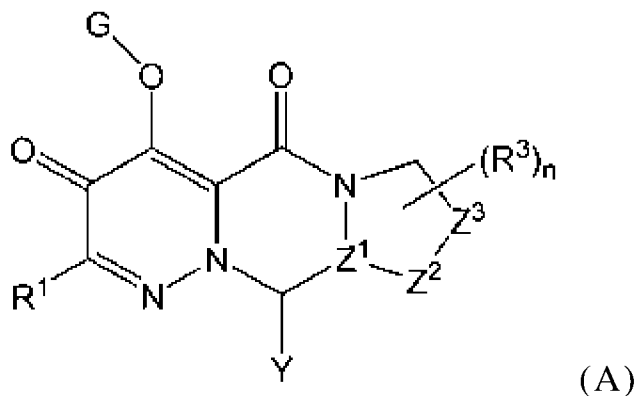
本發明提供如本文進一步所闡述之式(A)化合物：



以及包含此等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物及醫藥組合物用於治療包括流感之某些病毒病症之方法。

【英文】

The invention provides compounds of Formula (A):



as further described herein, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, and methods to use the compounds and pharmaceutical compositions for treatment of certain viral disorders, including influenza.

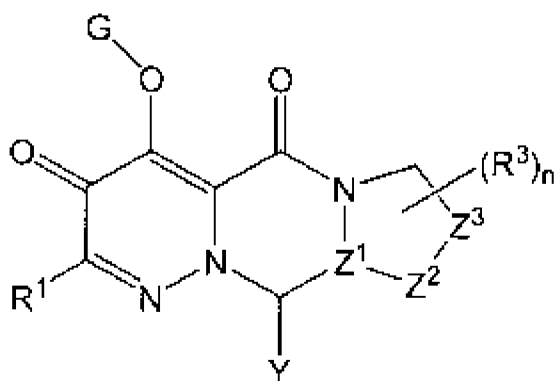
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療正黏液病毒感染之稠合三環噁嗪酮化合物

【英文發明名稱】

FUSED TRICYCLIC PYRIDAZINONE COMPOUNDS USEFUL TO
TREAT ORTHOMYXOVIRUS INFECTIONS

【技術領域】

本發明提供抑制正黏液病毒複製且因此可用於治療由正黏液病毒所引起之病毒感染之化合物。本發明進一步提供含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療或預防由正黏液病毒所引起之病毒感染之方法。

【先前技術】

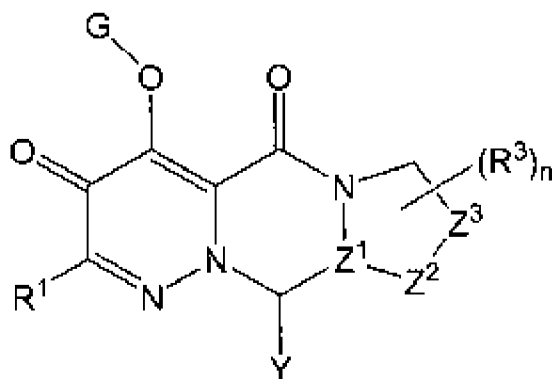
正黏液病毒具有負義單鏈RNA基因體，且在受感染細胞之細胞核中進行複製，此乃因其缺少產生帽結構以產生其自身mRNA之機制。正黏液病毒家族之成員具有具內核酶活性之RNA依賴性RNA聚合酶，其裂解細胞mRNA之一部分封端5'端；然後RNA聚合酶使用裂解產物作為合成病毒mRNA之引子。此過程稱為帽攫取(cap-snatching)。此內核酶一直認為係用於開發有效對抗正黏液病毒之抗病毒劑之有希望靶標。*ACS Med. Chem. Letters*, 2014, 第5卷, 61-64。此內核酶之抑制劑已揭示於(例如) WO2015/038660、美國專利第8,987,441號、WO2010/147068及美國專利申請案 US2012/022251、US2013/0197219、US2014/256937 及 US2015/0072982中，該等文件報導此等抑制劑可用於治療哺乳動物之流感感染。

正黏液病毒家族包括A型流感、B型流感及C型流感(所有該等可感染

人類)，以及一般不會感染人類之若干其他病毒屬。A型流感係該等人類病原體中最具毒性者，在典型流感季期間常常佔嚴重流感病例之大多數。據估計，在美國，儘管廣泛使用疫苗以降低流感之發生率，但每年因流感死亡多達40,000人；因此，業內極其需要有效治療流感、尤其A型流感之抗病毒治療劑。本發明提供抑制正黏液病毒複製之化合物，該等正黏液病毒包括A型流感、B型流感及C型流感。不受限於理論，據信，該等化合物係藉由抑制病毒聚合酶之內核酸酶功能來達成其抗病毒效應。由於此內核酸酶在A型流感病毒(同上)中高度保守，因此該等化合物可尤其用於治療A型流感。

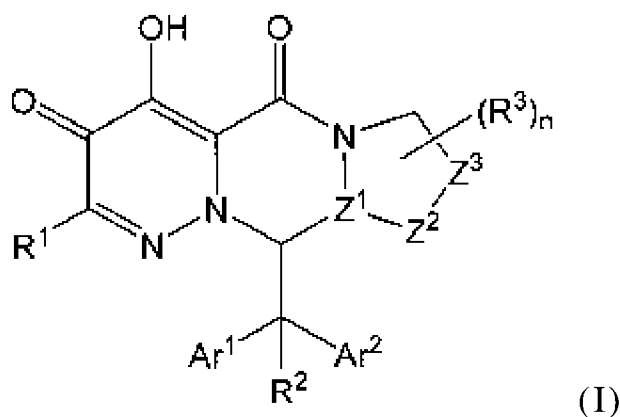
【發明內容】

在一態樣中，本發明提供式(A)化合物：



如本文進一步所闡述。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係 H、鹵基、CN、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 或視情況經一或兩個選自 -OR * 及 $-NR^*_2$ 之基團取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^* 在每次出現時獨立地係 H 或視情況經 -OR 或 $-NR_2$ 取代之 C_1 - C_6 烷基；

Z^1 係 N，且 Z^2 係 $C(R)_2$ ；

或 Z^1 係 CH，且 Z^2 係 NR、O、S 或 CH_2 ；

Z^3 係 CH_2 、Q、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 或 $CH_2-CH_2-CH_2-$ ；

Q 係選自 -NR-、O、S、SO 及 SO_2 ；

R^2 係選自 H、鹵基、CN、視情況經最多三個獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、-OR、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 鹵代烷基之基團取代之 C_{1-4} 烷基、OR 及 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 R^3 係視情況存在於含 Z^2 及 Z^3 之環之任一碳原子上之取代基，且係獨立地選自 -OR、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、側氧基、CN、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、-OR、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 鹵代烷基；

n 係 0 至 2；

Ar^1 及 Ar^2 各自獨立地表示苯基或含有 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員之 5 至 6 員雜芳基環，且各自獨立地經最多三個選自以下各項之基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{2-4} 炔烴及 CN；

且 Ar^1 及 Ar^2 視情況藉由式 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-\text{L}-$ 之橋連接在一起以形成三環基團，其中 Ar^1 及 Ar^2 各自視情況由最多兩個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{2-4} 炔烴及CN；

R在每次出現時獨立地係H或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，該 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、OH、側氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

L係選自S、 $\text{S}=\text{O}$ 、 SO_2 、O、NR、 $\text{C}(\text{R}^L)_2$ 及 CF_2 ；且

每一 R^L 獨立地係H或 C_{1-2} 烷基；

如本文進一步所闡述。

本發明包括該等化合物、其醫藥上可接受之鹽及包含該等化合物(包括醫藥上可接受之鹽)之組合物及組合以及其使用方法，如本文進一步所闡述。

如本文中所提供之數據顯示，式(A)化合物係流感病毒之內核酶功能之抑制劑，且其抑制流感病毒之複製。因此，該等化合物可用於治療或預防易受此等感染之哺乳動物之正黏液病毒感染，且尤其可用於治療人類之流感病毒感染。其亦可用於抑制細胞中包括流感病毒之正黏液病毒之複製。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含與至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑混合、視情況與兩種或更多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑混合之式(A)化合物。該等化合物可作為醫藥上可接受之鹽使用。

在另一態樣中，本發明提供治療感染A型、B型或C型流感之個體之

方法，其包含向需要此治療之個體投與有效量之如本文中所闡述之式(A)化合物或其任何亞類或種類或包含此化合物之醫藥組合物。個體可係哺乳動物，且較佳係人類，但本發明之化合物及方法適用於治療感染A型流感、B型流感或C型流感以及其他正黏液病毒之其他物種。本發明包括本文中所闡述之式(A)化合物及式(I)之亞類及除明確描述特定異構物之情形以外之所有立體異構物(包括非鏡像異構物及鏡像異構物)以及其互變異構物及同位素富集形式(包括氘取代)以及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物亦包含式(A) (或其子式)之化合物及其鹽之多形體。

【實施方式】

除非另外提供明確定義，否則以下定義適用：

如本文中所使用，術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、溴、氯或碘，具體而言在附接至烷基時其通常係指氟或氯，且當在芳基或雜芳基上時進一步包括溴或碘。

除非另外指定，否則，如本文中所使用，術語「雜原子」係指氮(N)、氧(O)或硫(S)原子。

如本文中所使用，術語「烷基」係指具有最多10個碳原子之完全飽和之具支鏈或無支鏈烴部分。除非另外提供，否則烷基係指具有1至6個碳原子之烴部分。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及諸如此類。經取代之烷基係含有一或多個取代基代替氫之烷基，例如一個、兩個或三個取代基直至未經取代之烷基上存在之氫數。若未另外指定，則烷基之適宜取代基可係選自鹵素、CN、側

氧基、羥基、C₁₋₄烷氧基、經取代或未經取代之C₃₋₆環烷基、經取代或未經取代之苯基、胺基、(C₁₋₄烷基)胺基、二(C₁₋₄烷基)胺基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基磺基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、COOH、COO(C₁₋₄烷基)、-O(C=O)-C₁₋₄烷基、-NHC(=O)C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基，其中經取代之環烷基或苯基之取代基係最多三個選自以下之基團：Me、Et、-OMe、-OEt、CF₃、鹵基、CN、OH及NH₂。

如本文中所使用，術語「伸烷基」係指具有1至10個碳原子及兩個開放化合價以附接至其他特徵之二價烷基。除非另外提供，否則伸烷基係指具有1至6個碳原子之部分。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸正戊基、伸異戊基、伸新戊基、伸正己基、2,2-二甲基伸丁基及諸如此類。經取代之伸烷基係含有一或多個(例如一個、兩個或三個)取代基之伸烷基；除非另外指定，否則伸烷基之適宜取代基係選自上文針對烷基所列示之取代基。

如本文中所使用，術語「鹵代烷基」係指如本文中所定義之烷基，其由一或多個鹵基取代。鹵代烷基可為單鹵代烷基、二鹵代烷基、三鹵代烷基或包括全鹵代烷基在內之多鹵代烷基。單鹵代烷基在烷基內可具有一個氯或氟。氯及氟通常作為烷基或環烷基上之取代基存在；氟、氯及溴通常存在於芳基或雜芳基上。二鹵代烷基及多鹵代烷基在烷基上可具有兩個或更多個相同的鹵原子或不同鹵基之組合。通常，多鹵代烷基含有至多12個、或10個、或8個、或6個、或4個、或3個、或2個鹵基。鹵代烷基之非限制性實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲

基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵代烷基係指所有氫原子均經鹵原子代替之烷基，例如三氟甲基。

如本文中所使用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上文所定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基及諸如此類。通常，烷氧基具有1至6個碳、更通常1至4個碳原子。

「經取代之烷氧基」係在烷氧基之烷基部分上含有一或多個(例如一個、兩個或三個)取代基之烷氧基。除非另外指定，否則適宜取代基係選自上文針對烷基所列示之取代基，唯羥基及胺基通常不存在於直接附接至經取代之「烷基-O」基團之氧之碳上。

類似地，其他基團例如「烷基胺基羰基」、「烷氧基烷基」、「烷氧基羰基」、「烷氧基-羰基烷基」、「烷基磺醯基」、「烷基磺氧基」、「烷基胺基」、「鹵代烷基」之每一烷基部分應具有與上文所提及之「烷基」定義中所闡述相同之含義。除非另外指示，否則當以此方式使用時，烷基通常係1-4碳烷基且不會進一步由除所列舉組分以外之基團取代。除非另外指定，否則當此等烷基經取代時，適宜取代基係上文針對烷基所列舉之彼等。

如本文中所使用，術語「鹵代烷氧基」係指鹵代烷基-O-，其中鹵代烷基於上文定義。鹵代烷氧基之代表性實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙氧基及諸如此類。通常，鹵代烷基具有1至4個碳原子。

如本文中所使用，術語「環烷基」係指具有3至12個碳原子之飽和或

不飽和非芳香族單環、二環、三環或螺環烴基團：環烷基可係不飽和的，且可稠合至可係飽和、不飽和或芳香族之另一環，條件係連結至所關注分子式之環烷基之環原子不係芳香族環碳。除非另外提供，否則環烷基係指具有介於3個與9個環碳原子之間或介於3個與7個環碳原子之間之環狀烴基團。除非另外指定，否則較佳地，環烷基係具有3至7個環原子之飽和單環，例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

經取代之環烷基係由一個或兩個或三個或多於三個直至未經取代之基團上之氫數之取代基取代之環烷基。除非另外指定，否則通常經取代之環烷基將具有1至4個取代基。除非另外指定，否則適宜取代基係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、羥基、硫醇、氰基、硝基、側氧基、C1-C4-烷基亞胺基、C1-C4-烷氧亞胺基(alkoximino)、羥基亞胺基、C1-C4-烷基、C2-C4-烯基、C2-C4-炔基、C1-C4-烷氧基、C1-C4-硫代烷基、C2-C4-烯氧基、C2-C4-炔基氧基、C1-C4-烷基羰基、羧基、C1-C4-烷氧基羰基、胺基、C1-C4-烷基胺基、二-C1-C4-烷基胺基、C1-C4-烷基胺基羰基、二-C1-C4-烷基胺基羰基、C1-C4-烷基羰基胺基、C1-C4-烷基羰基(C1-C4-烷基)胺基、C1-C4-烷基磺醯基、C1-C4-烷基胺磺醯基及C1-C4-烷基胺基磺醯基，其中上文所提及之烴基團之每一者(例如烷基、烯基、炔基、烷氧基殘基)在每次出現時可進一步由一或多個基團取代，該(等)基團係獨立地選自本文中「烷基」之取代基之列表。環烷基之較佳取代基包括C1-C4烷基及上文所列示之作為烷基之適宜取代基之取代基。

例示性單環烴基團包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基及諸如此類。例示性二環烴基團包括蒾基、吲哚基、六氫吲哚基、四氫萘基、十氫萘基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚

基、二環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二環[3.1.1]庚基、二環[2.2.2]辛基及諸如此類。例示性三環烴基團包括金剛烷基及諸如此類。

類似地，其他基團例如「環烷基氧基」、「環烷氧基烷基」、「環烷氧基羰基」、「環烷氧基-羰基烷基」、「環烷基磺醯基」、「鹵代環烷基」之每一環烷基部分應具有與上文所提及之「環烷基」定義中所闡述相同之含義。當用於該等術語中時，環烷基通常係單環3至7碳環，其未經取代或經1至2個基團取代。當視情況經取代時，取代基通常係選自C1-C4烷基及上文所述之對於烷基適宜之彼等。

如本文中所使用，術語「芳基」係指在環部分中具有6至14個碳原子之芳香族烴基團。通常，芳基係具有6至14個碳原子、通常6至10個碳原子之單環、二環或三環芳基，例如苯基或萘基。此外，如本文中所使用之術語「芳基」係指可為單一芳香族環或稠合在一起之多芳香族環之芳香族取代基。非限制性實例包括苯基、萘基及1,2,3,4-四氫萘基，條件係四氫萘基係藉助四氫萘基之芳香族環之碳連結至所闡述之式。除非另外指示，否則較佳芳基係苯基。

經取代之芳基係由1至5個(例如1個或2個或3個)獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代之芳基：烴基、硫醇、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-硫代烷基、C₂-C₄-烯氧基、C₂-C₄-炔基氧基、鹵素、C₁-C₄-烷基羰基、羧基、C₁-C₄-烷氧基羰基、胺基、C₁-C₄-烷基胺基、二-C₁-C₄-烷基胺基、C₁-C₄-烷基胺基羰基、二-C₁-C₄-烷基胺基羰基、C₁-C₄-烷基羰基胺基、C₁-C₄-烷基羰基(C₁-C₄-烷基)胺基、C₁-C₄-烷基磺醯基、胺磺醯基、C₁-C₄-烷基胺磺醯基及C₁-

C₄-烷基胺基磺醯基，其中上文所提及之烴基團之每一者(例如、烷基、烯基、炔基、烷氧基殘基)在每次出現時可進一步由一或多個基團取代，該(等)基團係獨立地選自上文所列示之為烷基之適宜取代基之群。經取代之芳基之較佳取代基係C₁₋₄烷基及上文所列舉之作為烷基之適宜取代基之彼等基團，不包括二價基團(例如側氧基)。

類似地，其他基團例如「芳基氧基」、「芳基氧基烷基」、「芳基氧基羰基」、「芳基氧基-羰基烷基」之每一芳基部分應具有與上文所提及之「芳基」定義中所闡述相同之含義。

如本文中所使用，術語「雜環基」係指以下雜環基：飽和或部分未飽和但不為芳香族且可係單環或多環(在多環、具體而言二環、三環或螺環之情形下)；且具有3至14個、更通常4至10個且最佳5個或6個環原子；其中一或多個、較佳地1至4個、尤其1個或2個環原子係獨立地選自O、S及N之雜原子(剩餘環原子因此為碳)。即使其描述為(例如) C₅₋₆原子環，雜環含有至少一個雜原子作為環原子，其他環原子為碳，且具有所述之環原子數，例如在此實例中為5-6。較佳地，雜環基具有一個或兩個此等雜原子作為環原子，且較佳地該等雜原子彼此不直接連結。除非另外指定，否則鍵結環(即連結至所關注之式之環)較佳具有4至12個、尤其5至7個環原子。雜環基可稠合至芳香族環，條件係附接至所關注之式之雜環基之原子不為芳香族。雜環基可經由雜原子(通常氮)或雜環基之碳原子附接至所關注之式。雜環基可包括稠合或橋接環以及螺環，且僅一個多環雜環基之環需要含有雜原子作為環原子。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、六氫吡嗪、六氫吡啶、1,3-二氧戊環、咪唑啉、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啉、四氫吡喃、二氫吡喃、氧硫雜環

戊烷、二硫戊環、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫雜環己烷、硫代嗎啉及諸如此類。

經取代之雜環基係獨立地由1至5個(例如1個或2個或3個)取代基取代之雜環基，該等取代基係選自上文所闡述之環烷基之取代基。

類似地，其他基團例如「雜環基氧基」、「雜環基氧基烷基」、「雜環基氧基羰基」之每一雜環基部分應具有與上文所提及之「雜環基」定義中所闡述相同之含義。

如本文中所使用，術語「雜芳基」係指5至14員單環-或二環-或三環-芳香族環系統，其具有1至8個雜原子作為環成員，剩餘環原子為碳，且雜原子係選自N、O及S。通常，雜芳基係5至10員環系統、尤其5至6員單環或8至10員二環基團。典型雜芳基包括2-噻吩基或3-噻吩基、2-呋喃基或3-呋喃基、2-吡咯基或3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基、3-1,2,4-三唑基或5-1,2,4-三唑基、4-1,2,3-三唑基或5-1,2,3-三唑基、1-四唑基或2-四唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、3-嘧啶基或4-嘧啶基、3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡嗪基、2-吡嗪基及2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基。

術語「雜芳基」亦係指其中雜芳香族環稠合至一或多個芳基、環烷基或雜環基環之基團。非限制性實例包括2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基及2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑

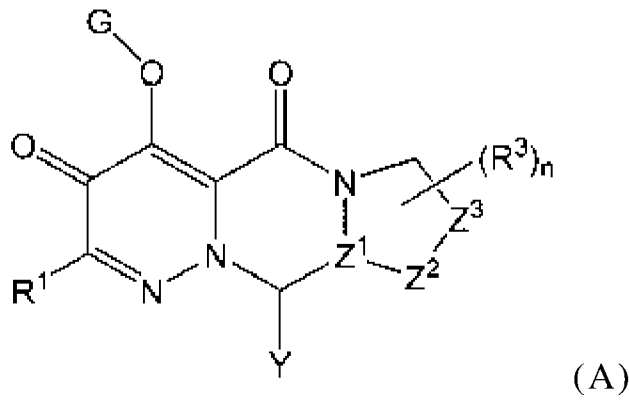
基。

經取代之雜芳基係含有一或多個取代基、通常一或兩個取代基之雜芳基，該等取代基係選自上文所闡述之對於芳基適宜之取代基。

類似地，其他基團例如「雜芳基氧基」、「雜芳基氧基烷基」、「雜芳基氧基羰基」之每一雜芳基部分應具有與上文所提及之「雜芳基」定義中所闡述相同之含義。

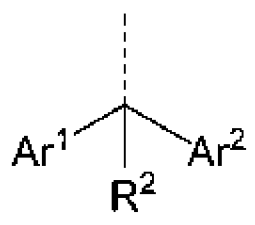
本文中闡述本發明之各個實施例。應認識到，在每一實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。以下所枚舉之實施例係本發明之態樣之代表：

在一個實施例中，本發明提供式(A)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係下式之基團



其中虛線表示將Y連結至式(A)之三環核心之鍵；

G係H或選自以下各項之基團： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 及 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-$

$C(O)N(R^0)_2$ ，其中每一 R^0 獨立地係H或選自以下各項之基團： C_1 - C_6 烷基、苯基、吡啶基、 C_3 - C_7 環烷基及含有一或兩個選自N、O及S之雜原子作為環成員之3至6員雜環；且每一不為H之 R^0 視情況經一或兩個選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、-OH、胺基、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 C_{1-4} 鹵代烷氧基；

且每一 R^G 係獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

R^1 係H、鹵基、CN、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 或視情況經一或兩個選自- OR^* 及 $-NR^*_2$ 之基團取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^* 在每次出現時獨立地係H或視情況經-OR或 $-NR_2$ 取代之 C_1 - C_6 烷基；

Z^1 係N，且 Z^2 係 $C(R)_2$ ；

或 Z^1 係CH，且 Z^2 係NR、O、S或 CH_2 ；

Z^3 係 CH_2 、Q、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；

Q係選自-NR-、O、S、SO及 SO_2 ；

R^2 係選自H、鹵基、CN、視情況經最多三個獨立地選自鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、-OR、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 鹵代烷基之基團取代之 C_{1-4} 烷基、OR及 C_1 - C_4 鹵代烷基；

每一 R^3 係視情況存在於含 Z^2 及 Z^3 之環之任一碳原子上之取代基，且係獨立地選自-OR、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、側氧基、CN、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 烷基，該 C_{1-4} 烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、 C_{1-4} 烷基、-OR、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 $-NR_2$ 及 C_{1-4} 鹵代烷基；

n 係0至2；

Ar^1 及 Ar^2 各自獨立地表示苯基或含有1至3個選自N、O及S之雜原子作為環成員之5至6員雜芳基環，且各自獨立地經最多三個選自以下各項之基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{2-4} 炔基及CN；

且 Ar^1 及 Ar^2 視情況藉由式 $-C(R^L)_2-L-$ 之橋連接在一起以形成三環基團，其中 Ar^1 及 Ar^2 各自視情況由最多兩個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基、 C_{2-4} 炔基及CN；

R在每次出現時獨立地係H或 C_1-C_4 烷基，該 C_1-C_4 烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、OH、側氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷氧基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

L係選自S、S=O、SO₂、O、NR、 $C(R^L)_2$ 及CF₂；且

且每一 R^L 獨立地係H或 C_{1-2} 烷基。

其中G不為H之式(A)化合物可用作前藥，該等前藥在活體內容易地轉化為其中G係H之化合物。

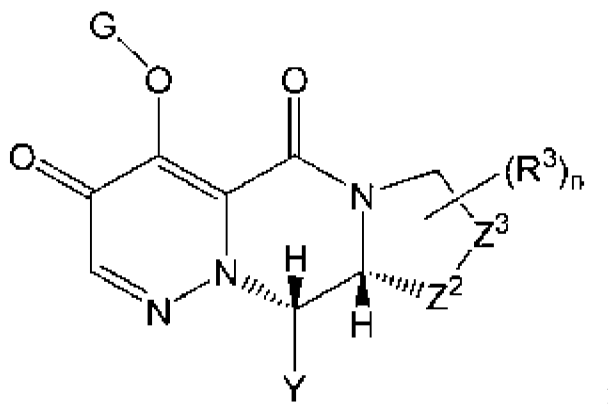
在式(A)化合物之一個實施例中，G係H。

在式(A)化合物之另一實施例中，G係選自 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ 、 $-C(O)-N(R^0)_2$ 及 $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ ，其中每一 R^0 獨立地係H或選自以下各項之基團： C_1-C_4 烷基、苯基、吡啶基、 C_3-C_7 環烷基及含有一或兩個選自N、O及S之雜原子作為環成員之3至6員雜環；且每一不為H之R視情況經一或兩個選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、-OH、胺基、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷氧

基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 C_{1-4} 鹵代烷氧基。

在某些前述實施例中， G 係選自 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 及 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ，其中每一 R^0 獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基，且每一 R^G 係 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些該等實施例中，每一 R^G 係 H 且 R^0 係 C_{1-4} 烷基。

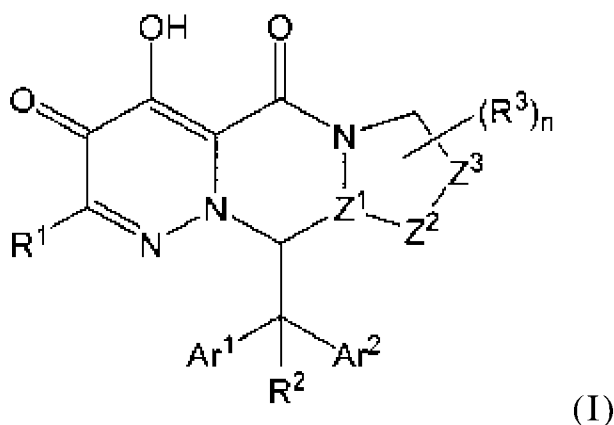
在某些前述實施例中，式(A)化合物係為下式：



或其醫藥上可接受之鹽。

在此式之某些化合物中， Z^2 係 CH_2 ， Z^3 係 CH_2 ， n 係0、1或2，且每一 R^3 係 Me 。

在另一實施例(實施例1)中，本發明提供式(I)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係 H 、鹵基、 CN 、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 或視情況經一或兩個選自 $-OR^*$ 及 $-NR^*_2$ 之基團取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基；

R^* 在每次出現時獨立地係H或視情況經-OR或-NR₂取代之C₁-C₆烷基；

Z^1 係N，且 Z^2 係C(R)₂；

或 Z^1 係CH，且 Z^2 係NR、O、S或CH₂；

Z^3 係CH₂、Q、-CH₂-CH₂-、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-；

Q係選自-NR-、O、S、SO及SO₂；

R^2 係選自H、鹵基、CN、視情況經最多三個獨立地選自鹵基、CN、C₁₋₄烷基、-OR、C₁₋₄鹵代烷氧基、-NR₂及C₁₋₄鹵代烷基之基團取代之C₁₋₄烷基、OR及C₁-C₄鹵代烷基；

每一 R^3 係視情況存在於含 Z^2 及 Z^3 之環之任一碳原子上之取代基，且係獨立地選自-OR、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄鹵代烷氧基、側氧基、CN、-NR₂及C₁₋₄烷基，該C₁₋₄烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、C₁₋₄烷基、-OR、C₁₋₄鹵代烷氧基、-NR₂及C₁₋₄鹵代烷基；

n係0至2；

Ar¹及Ar²各自獨立地表示苯基或含有1至3個選自N、O及S之雜原子作為環成員之5至6員雜芳基環，且各自獨立地經最多三個選自以下各項之基團取代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₂₋₄炔烴及CN；

且Ar¹及Ar²視情況藉由式-C(R^L)₂-L-之橋連接在一起以形成三環基團，其中Ar¹及Ar²各自視情況由最多兩個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₂₋₄

炔烴及CN；

R在每次出現時獨立地係H或C₁-C₄烷基，該C₁-C₄烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、OH、側氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基及C₁₋₄鹵代烷基；

L係選自S、S=O、SO₂、O、NR、C(R^L)₂及CF₂；且

每一R^L獨立地係H或C₁₋₂烷基。

在前述實施例中之式(G)或式(I)之任一化合物之較佳實施例中，若Z²係NR、O或S，則Z³係CH₂、CH₂CH₂或CH₂CH₂CH₂。

以下所枚舉之實施例闡述並說明本發明之某些態樣。

2.如實施例1或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z¹係CH。

3.如實施例1或實施例2或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z¹係N。

4.如實施例1至3中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z²係CH₂或-CH₂-CH₂-。

5.如前述實施例中任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Z³係CH₂、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-或O。

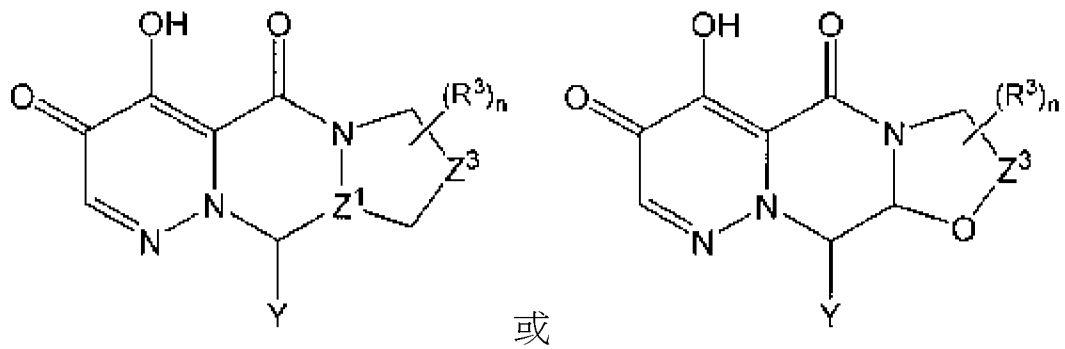
6.如前述實施例中任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹係H。

7.如前述實施例中任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R²係H。

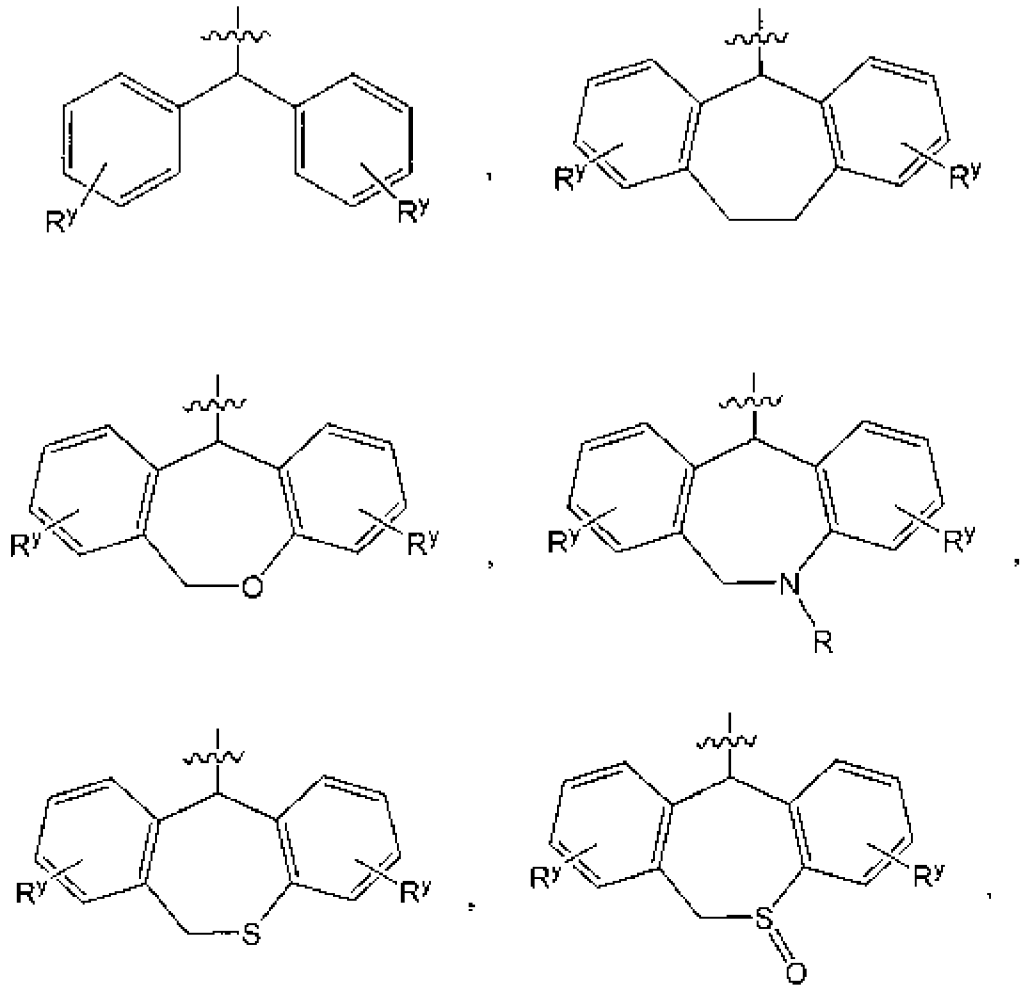
8.如前述實施例中任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar¹及Ar²二者均為苯基且各自獨立地經最多兩個選自以下各項之基團取

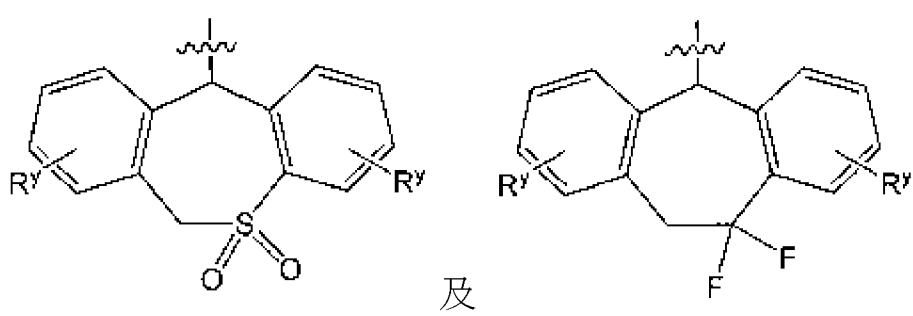
代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₂₋₄炔烴及CN。

9. 如前述實施例中任一實施例之化合物，其具有下式：



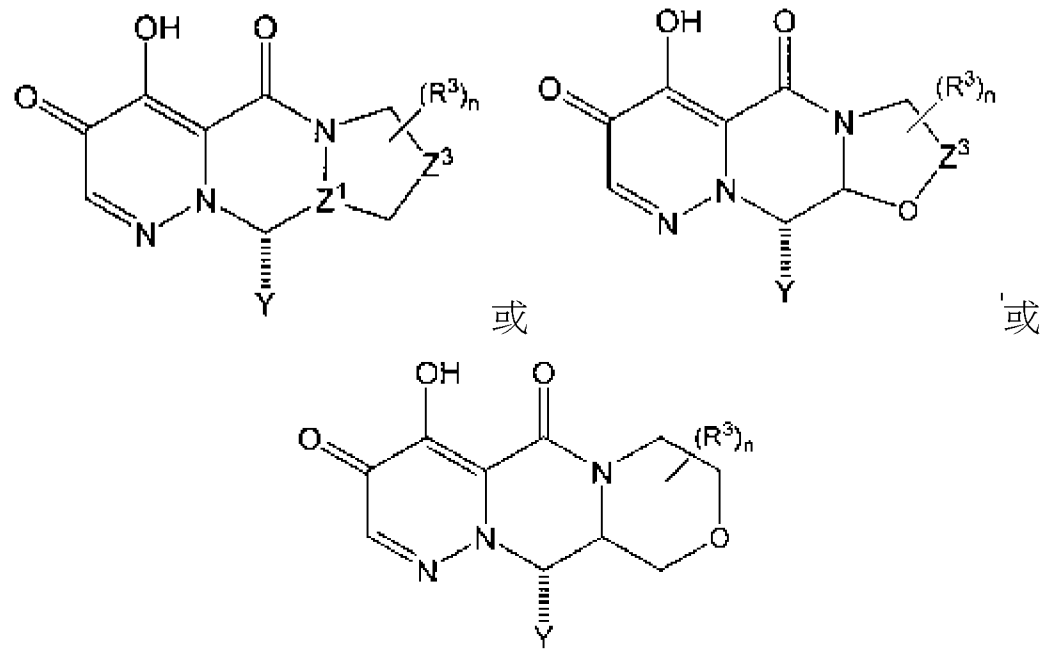
其中Y表示選自以下各項之基團





其中每一R^y係獨立地選自H、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₂₋₄炔烴及CN；
或其醫藥上可接受之鹽。

10. 如實施例9之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其具有下式



其中Z¹係N或CH；且
Z³係CH₂或-CH₂-CH₂-。

11. 如實施例1或式(A)之任一實施例之化合物，其係選自由實例1-149組成之群或其醫藥上可接受之鹽。該等實例之化合物之每一者係本發明之特定實施例，因此本發明提供選自以下之化合物：

- 1 12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；

- 2 12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 3 12-(雙(4-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 4 12-(雙(3-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 5 12-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 6 13-二苯甲基-4-羥基-8,9,10,11-四氫-7H,13H-噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5-二酮；
- 7 13-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,10,11-四氫-7H,13H-噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5-二酮；
- 8 (R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 9 (S)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 10 (9aR,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 11 (9aR,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 12 (9aS,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 13 (9aS,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并

[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 14 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 15 (9aR,10R)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 16 (9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 17 (9aS,10R)-10-((S)-(3-氯苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 18 (10aS,11R)-11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮；
- 19A 12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮；
- 19B 12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮；
- 20 11-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9-二氫-7H,11H-吡唑并[1,2-a]噻嗪并[1,6-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 21 12-(1,1-二苯基乙基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 22 12-(雙(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 23A 12-二苯甲基-4-羥基-10-甲基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；

- 23B 12-二苯甲基-4-羥基-10-甲基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 24 12-二苯甲基-4-羥基-7-甲基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 25A 12-二苯甲基-4-羥基-7,10-二甲基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 25B 12-二苯甲基-4-羥基-7,10-二甲基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 26A 12-(6,11-二氫二苯并[b,e]硫呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 26B 12-(6,11-二氫二苯并[b,e]硫呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 27A 12-(6,11-二氫二苯并[b,e]氧呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 27B 12-(6,11-二氫二苯并[b,e]氧呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 28A 12-(7,8-二氟-6,11-二氫二苯并[b,e]硫呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 28B 12-(7,8-二氟-6,11-二氫二苯并[b,e]硫呋-11-基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 29 (S)-12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 30 (S)-12-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并

[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；

- 31 (R)-12-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮；
- 32 (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 33 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 34 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 35 (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 36 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 37 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氟-2-甲基苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 38 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 39 (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 40 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-二氟苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 41 (9aR,10S)-10-((R)-(4-氟-2-甲基苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 42 (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 43 (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 44 (9aR,10S)-10-(雙(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 45 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 46 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 47 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 48 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 49 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 50 (9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(3,4,5-三氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 51 (9aR,10S)-10-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 52 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 53 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 54 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-二氟苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 55 (9aR,10S)-10-((S)-(2-氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 56 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氟-2-甲基苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 57 (9aR,10S)-10-((S)-(2-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 58 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 59 (9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 60 (9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 61 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 62 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 63 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 64 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(3,4,5-三氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 65 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 66 (9aR,10S)-10-((R)-(4-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 67 (9aR,10R)-10-((S)-(4-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-

四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 68 (9aR,10S)-10-((R)-(4-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 69 (9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 70 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 71 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氟-2-甲基苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 72 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(2,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 73 (9aR,10R)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 74 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 75 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 76 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(3,5-二氟苯基)甲基)-4-羥基-

8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

77 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

78 (9aR,10S)-10-(雙(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

79 (9aR,10S)-10-(雙(2,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

80 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

81 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

82 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

83 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

84 (9aR,10S)-10-((R)-(2,5-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

85 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-

8,9,9a,10- 四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

86 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

87 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

88 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

89 (9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

90 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

91 (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

92 (9aR,10S)-10-((R)-(4-氟-2-甲基苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

93 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 94 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-2-(羥基甲基)-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 95 (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 96 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(3,5-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 97 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 98 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 99 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 100 (9aR,10S)-10-((S)-(2,5-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 101 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 102 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-

- 8,9,9a,10- 四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 103 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 104 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 105 (9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 106 10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 107 4-((R)-(3-氟苯基)((9aR,10S)-4-羥基-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-10-基)甲基)苯甲脞；
- 108 (9aR,10S)-10-((S)-(4-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 109 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 110 (9aR,10S)-10-((S)-(2-溴苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 111 (9aR,10S)-10-((R)-(2-溴苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；

- 112 (9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 113 (9aR,10S)-10-((S)-(3-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 114 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氯苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 115 (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,7-二甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 116 (9aR,10R)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,7-二甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 117 (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 118 (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 119 (7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 120 (7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二

酮；

- 121 (8S,9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8-甲氧基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 122 (8R,9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8-甲氧基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 123 (10aR,11S)-11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮；
- 124 11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并
A [1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 124 11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并
B [1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 125 11-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并
A [1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 125 11-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并
B [1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 126 11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪
并[2,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮；
- 127 11-二苯甲基-4-羥基-7-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并
[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；
- 128 3-甲基丁酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-
3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基
酯；
- 129 3-甲基丁酸(9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-

3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯；

130 乙酸 (9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯；

131 異丁酸 (9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯；

132 碳酸 (9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯異丙基酯；

133 碳酸 1-(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)乙基酯乙基酯；

134 碳酸(S)-((12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基)氧基)甲基酯乙基酯；

135 碳酸 (((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯(2-甲氧基乙基)酯；

136 碳酸 1-(((9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)乙基酯乙基酯；

- 137 碳酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基酯；
- 138 碳酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯乙基酯；
- 139 碳酸(((9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基酯；
- 140 碳酸(((9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯乙基酯；
- 141 碳酸(((9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯異丙基酯；
- 142 碳酸(((9aR,10S)-10-((R)-(4-氟苯基)(苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基酯；
- 143 新戊酸(((9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯；
- 144 碳酸(S)-((12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基

酯；

- 145 L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯；
- 146 二甲基胺基甲酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯；
- 147 乙基(甲基)胺基甲酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯；
- 148 2-((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)(乙氧基)磷醯基)氧基)乙酸甲基酯；
- 及
- 149 2-((((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙酸甲基酯；

及該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

12. 一種醫藥組合物，其包含如前述實施例中任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑。

13. 一種組合，其包含治療有效量之如實施例1至11中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種治療活性助劑。

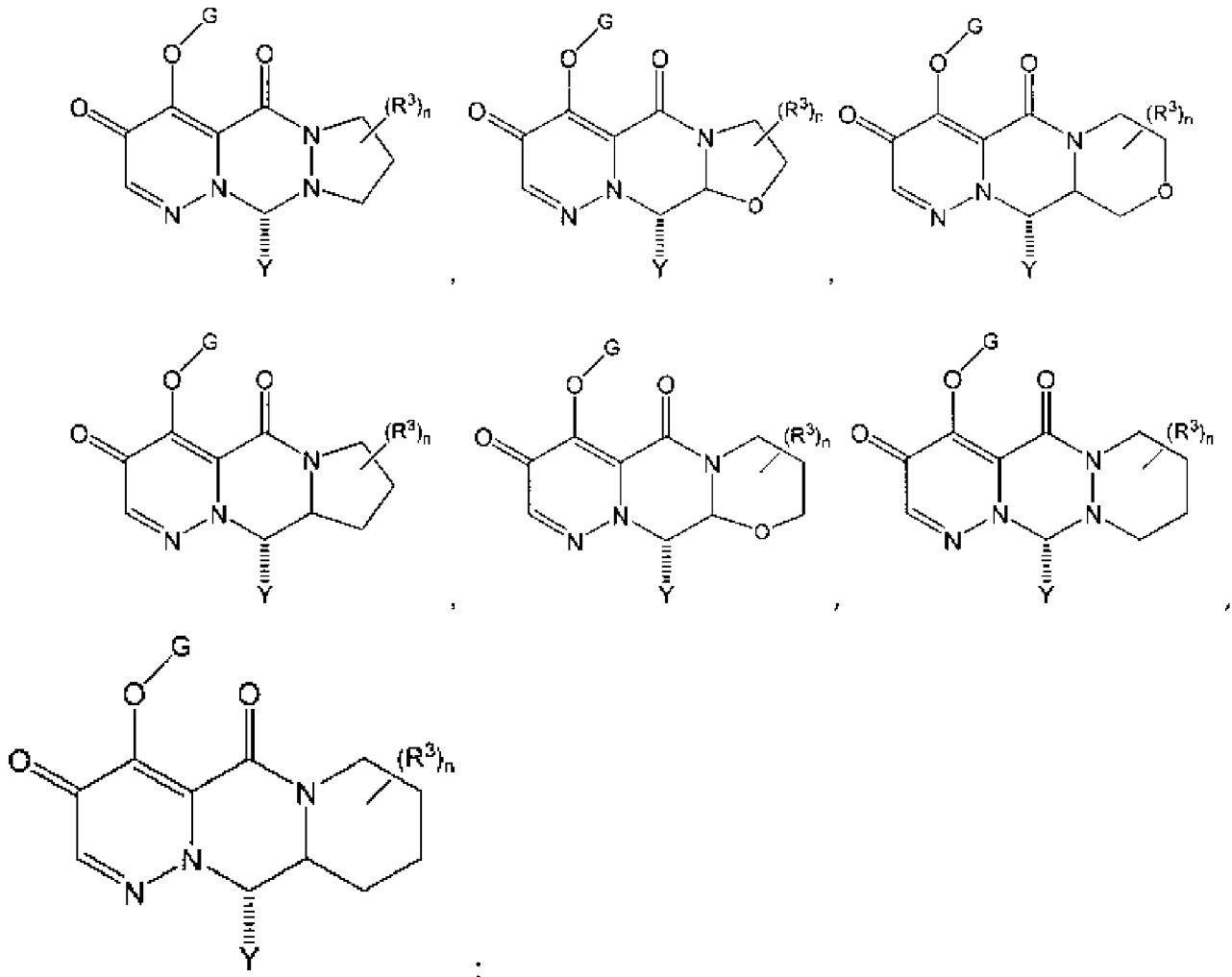
14. 一種治療流感之方法，其包含向有此需要之個體投與治療有效量之如實施例1至11中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

15. 如實施例1至11中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

16. 如實施例1至11中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療流感。

17. 一種如實施例1至11中任一實施例或式(A)之任一實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療流感之藥劑。

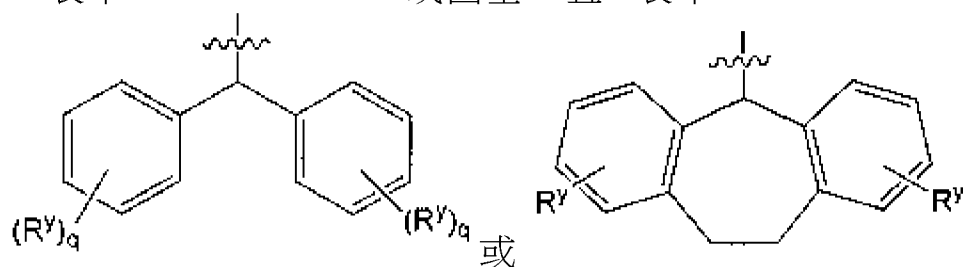
在一些實施例中，式(A)化合物係以下各式之一者之化合物：



其中G係H，或G係選自 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 及 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ ，其中每一 R^0 獨立地係H或 C_1 - C_4 烷基，且每一 R^G 係H或 C_1 - C_4 烷基。在一些該等實施例中，每一 R^G 係H且 R^0 係 C_1 - C_4 烷基；

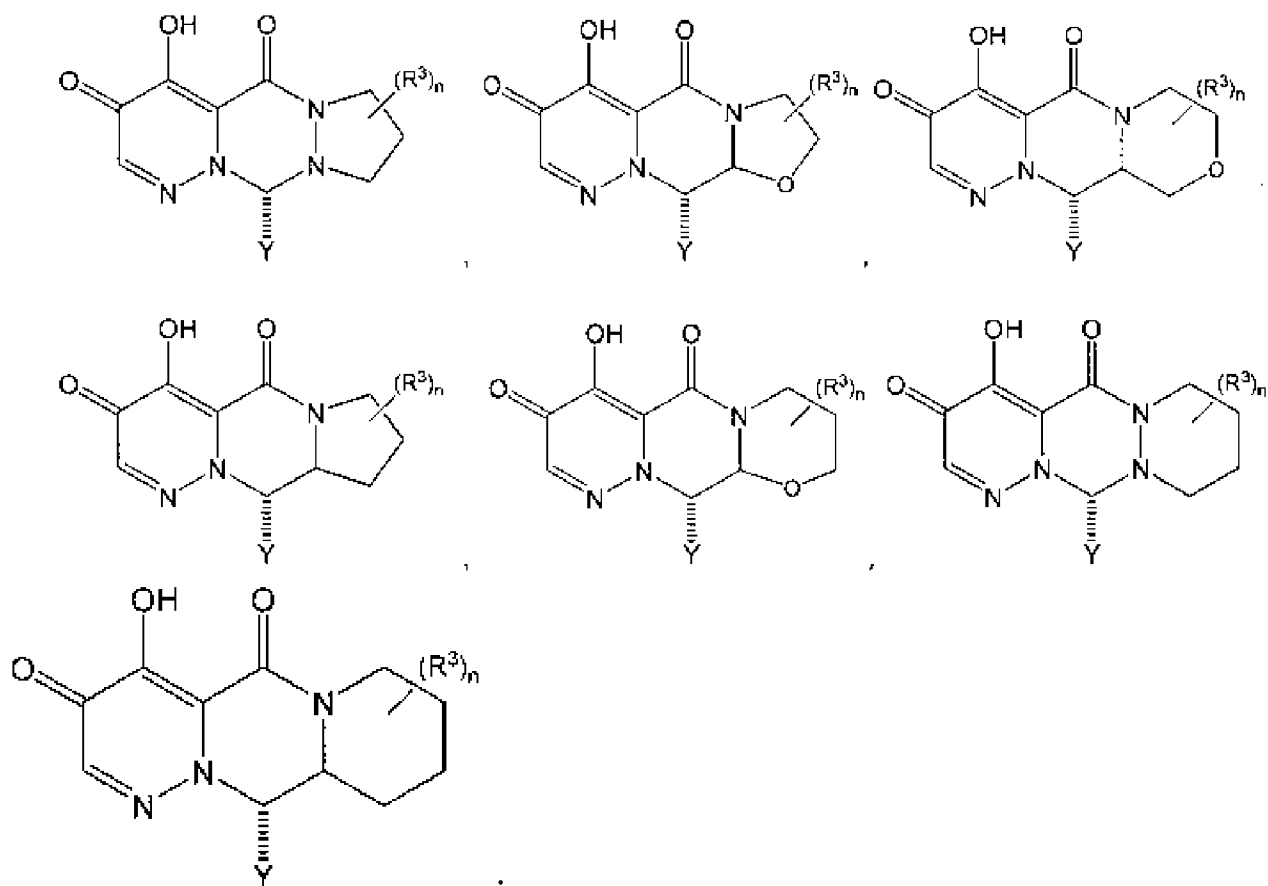
n係0、1或2；

每一 R^3 表示Me、OH、OMe或鹵基；且Y表示



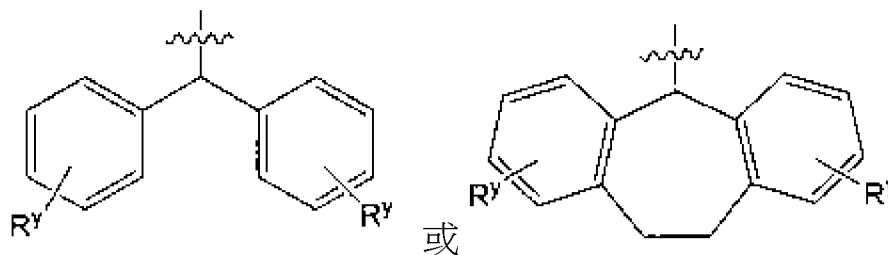
其中每一 R^y 係獨立地選自F、Cl、Me、OMe、 CF_3 、 OCF_3 及CN；且每一q獨立地係0、1或2。

在一些實施例中，式(I)化合物係以下各式之一者之化合物：



其中n係0、1或2；

每一 R^3 表示Me、OH、OMe或鹵基；且Y表示



其中每一 R^Y 係獨立地選自H、F、Cl、Me、OMe、 CF_3 、 OCF_3 及CN。

如本文中所使用，術語「光學異構物」或「立體異構物」係指本發明之給定化合物中可存在之各種立體異構物組態中之任一者且包括幾何異構物。應理解，取代基可附接至碳原子之手性中心。術語「手性」係指具有與其鏡像夥伴不重疊之性質的分子，而術語「非手性」係指與其鏡像夥伴可重疊之分子。因此，本發明包括化合物之鏡像異構物、非鏡像異構物或外消旋物。「異構物」係彼此為非重疊鏡像之立體異構物對。鏡像異構物對之1:1混合物為「外消旋」混合物。若適當，該術語可用於指示外消旋混合物。「非鏡像異構物」係具有至少兩個不對稱原子、但彼此不為鏡像之立體異構物。根據Cahn-Ingold-Prelog「R-S」系統來指定絕對立體化學。當化合物係純淨鏡像異構物時，每一手性碳之立體化學可指定為R或S。絕對組態未知之經拆分化合物可端視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文中所闡述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。

端視起始材料及合成程序之選擇，化合物可以一種可能異構物或其混合物之形式存在，例如純淨光學異構物或異構物混合物，例如外消旋物

及非鏡像異構物混合物，此取決於不對稱碳原子之數量。本發明意欲包括所有此等可能之立體異構物，包括外消旋混合物、非鏡像異構物混合物及光學純形式。可使用手性合成子或手性試劑來製備光學活性(R)-及(S)-異構物或使用習用技術來拆分。除非指定，否則若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。除非另外指定，否則若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。本發明亦欲包括所有互變異構物形式。

在許多情形下，本發明之化合物能夠藉助所存在胺基及/或羧基或其相似基團形成酸式及/或鹼式鹽。如本文中所使用，術語「鹽(salt或salts)」係指本發明之化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。具體而言，「鹽」包括「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明之化合物之生物有效性及性質，且通常不可為生物學上或其他方面不期望之鹽。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽，例如，乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基柳酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。其他適宜鹽之列表可參見(例如)「Remington's

Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company，Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl 及 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

可衍生成該鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。

可衍生成該鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基柳酸及諸如此類。

醫藥上可接受之鹼加成鹽可使用無機或有機鹼形成且可具有無機或有機相對離子。

此等鹼式鹽之無機相對離子包含(例如)銨鹽及來自週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，相對離子係選自鈉、鉀、銨、具有1至4個C1-C4烷基之烷基銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適宜之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、包括天然經取代胺之經取代胺、環胺、鹼性離子交換樹脂及諸如此類。適宜有機胺包括異丙胺、苧星青黴素、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、六氫吡嗪及胺丁三醇。

本發明之醫藥上可接受之鹽可自鹼性或酸性部分藉由習用化學方法來合成。通常，此等鹽可藉由使該等化合物之游離酸形式與化學計量量之適當鹼(例如Na、Ca、Mg或K氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或諸如此類)反應來製備，或藉由使該等化合物之游離鹼形式與化學計量量之適當酸反

應來製備。此等反應通常係在水或有機溶劑、或二者之混合物中實施。通常，若可行，則期望使用非水性介質，例如，醚、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲苯、氯仿、二氯甲烷、甲醇、乙醇、異丙醇或乙腈。

本文中給出之任一式亦意欲表示未經標記之形式(即，其中所有原子係以天然同位素豐度且非同位素富集存在之化合物)以及化合物之同位素富集或標記形式。同位素富集或標記化合物具有由本文中所給出之式繪示之結構，唯化合物之至少一個原子由原子質量或質量數不同於天然原子質量或原子質量分佈之原子代替。可併入至本發明之富集或標記化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。本發明包括如本文中所定義之各種經同位素標記之化合物，例如其中放射性同位素(例如 ^3H 及 ^{14}C)或其中非放射性同位素(例如 ^2H 及 ^{13}C)係以顯著高於該等同位素之天然豐度之含量存在之彼等。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(例如，利用 ^{14}C)、反應動力學研究(利用(例如) ^2H 或 ^3H)、檢測或顯像技術(例如，正電子發射斷層掃描術(positron emission tomography, PET)或單光子發射電腦化斷層顯像(single-photon emission computed tomography, SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言，經 ^{18}F 標記之化合物對於PET或SPECT研究可尤其合意。經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與闡述於隨附實例中之彼等及類似之製程使用適當經同位素標記之試劑代替原本採用之未標記試劑來製備。

此外，使用較重同位素、尤其氘(即， ^2H 或D)取代可提供某些治療優點，此歸因於較大代謝穩定性，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低或

治療指數改良。此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可定義為同位素富集因數。如本文中所使用之術語「同位素富集因數」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間之比率。若本發明之化合物中之取代基表示為氘，則此化合物之每一指定氘原子之同位素富集因數為至少3500 (在每一指定氘原子處併入52.5%氘)、至少4000 (併入60%氘)、至少4500 (併入67.5%氘)、至少5000 (併入75%氘)、至少5500 (併入82.5%氘)、至少6000 (併入90%氘)、至少6333.3 (併入95%氘)、至少6466.7 (併入97%氘)、至少6600 (併入99%氘)或至少6633.3 (併入99.5%氘)。

根據本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包括其中結晶溶劑可經同位素取代之彼等，例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO，以及具有非富集溶劑之溶劑合物。

含有能夠起氫鍵之供體及/或受體作用之基團之本發明之化合物(即式(I)化合物)可能夠利用適宜之共晶體形成劑形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。此等程序包括在結晶條件下在溶液中將式(I)化合物與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸，並分離藉此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包括WO 2004/078163中所闡述之彼等。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之載劑」包括如熟習此項技術者所已知用於投與人類個體之醫藥組合物中之任一及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料及諸如此類及其組合(例

如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第22版)。除任何與活性成分不相容之習用載劑之外，本發明涵蓋其於治療或醫藥組合物中之用途。

術語本發明之化合物之「治療有效量」係指將引發個體中之生物學或醫學反應之本發明之化合物之量，例如，足以降低一或多種症狀、緩和病狀、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等之量。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明之化合物在投與個體時，有效降低一或多種與流感病毒感染相關聯之症狀或縮短流感病毒感染之症狀性階段之持續時間或減緩流感病毒感染之進展或降低或停止由流感病毒感染所致之潛在病狀之惡化之量。

在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明之化合物在投與細胞或組織或非細胞生物材料或介質時有效引起正黏液病毒株之複製或增殖速率統計學上顯著降低之量。

如本文中所使用，術語「個體」係指動物。通常，個體係人類。

如本文中所使用，術語「抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)」係指減少或阻抑給定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一個實施例中，如本文中所使用，術語「治療(treating或treatment)」任一疾病或病症係指改善該疾病或病症(即，減緩或阻止或降低該疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指減輕或改善至少一個物理參數(包括患者可能不識別之彼等)。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指在身體上(例如，穩定可識別之症狀)、生理上(例如，穩

定身體參數)或二者上調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指預防或延遲疾病或病症之發展或進展。

如本文中所使用，若個體可在生物學方面、醫學方面或生活品質方面受益於治療，則該個體「需要」此治療。

除非本文中另外指示或上下文明顯矛盾，否則如本文中所使用，在本發明之上下文(尤其在申請專利範圍之上下文)中所使用之術語「一(a、an)」、「該(the)」及類似術語解釋為涵蓋單數及複數二者。

除非本文中另外指示或上下文另外明顯矛盾，否則本文中所闡述之所有方法均可以任何適宜順序實施。除非另外聲明，否則本文中所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「例如」)之使用僅意欲用於更好地說明本發明且並不對本發明之範圍加以限制。

本發明之化合物之任一不對稱原子(例如，碳或諸如此類)可以外消旋異構物或鏡像異構物富集形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-組態。在某些實施例中，每一不對稱原子具有至少50%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量、至少60%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量、至少70%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量、至少80%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量、至少90%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量、至少95%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量或至少99%之(R)-或(S)-組態鏡像異構過量；即，對於光學活性化合物，通常較佳使用一種鏡像異構物以顯著排除另一鏡像異構物，因此通常至少95%之鏡像異構純度較佳。原子上具有不飽和雙鍵之取代基若可能則可以順式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

因此，如本文中所使用，本發明之化合物可以可能之異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、互變異構物或其混合物中的一種形式存在，例如呈

實質上純淨之幾何(順式或反式)異構物、非鏡像異構物、光學異構物(對映體)、外消旋物或其混合物形式。如本文中所使用，「實質上純淨」或「實質上不含其他異構物」意指相對於較佳異構物之量，產物含有少於5重量%且較佳地少於2重量%之其他異構物。

所得異構物之混合物通常可基於成分之物理化學差異(例如)藉由層析法及/或分級結晶分離成純淨或實質上純淨之幾何或光學異構物、非鏡像異構物、外消旋物。

最終產物或中間體之外消旋物可通常藉由已知方法拆分成光學對映體，例如，藉由分離利用光學活性酸或鹼獲得之其非鏡像異構鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物來實施。具體而言，由此可採用鹼性部分藉由(例如)分級結晶利用光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、苯乙醇酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽將本發明化合物拆分成其光學對映體。外消旋產物亦可使用手性固定相藉由手性層析(例如高效液相層析(HPLC))來拆分。

此外，本發明之化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包括其他用於其結晶之溶劑。本發明之化合物可固有地或經設計與醫藥上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，預計本發明涵蓋溶劑化及未溶劑化之形式二者。術語「溶劑合物」係指本發明之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)與一或多種溶劑分子之分子複合物。此等溶劑分子係在醫藥領域中常用且已知對接受者無害之彼等，例如，水、乙醇及諸如此類。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑。在一些實施例中，

醫藥組合物包含至少兩種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。醫藥上可接受之載劑及其他賦形劑為熟習此項技術者所已知，且可選自(例如)經由類似投與途徑投與之經批准(註冊)之調配治療劑中所使用之載劑及賦形劑。醫藥組合物可經調配用於特定投與途徑，例如經口投與、非經腸投與及經直腸投與及諸如此類。另外，本發明之醫藥組合物可製作為固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經受習用醫藥操作(例如滅菌)及/或可含有習用惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等)。

在一個實施例中，本發明之化合物經調配用於經口遞送。通常，該等醫藥組合物係錠劑或明膠膠囊，其包含活性成分(至少一種式(I)化合物)以及一或多種選自以下各項之賦形劑：

- a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋醣、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；
- b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對錠劑而言，亦包含
- c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉膏糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；若需要則包含
- d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；及/或
- e) 吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。

錠劑可根據業內已知之方法經膜包衣或腸溶包衣。

用於經口投與之適宜組合物包括有效量之呈錠劑、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑形式

之本發明之化合物。意欲用於經口使用之組合物可根據業內已知之用於製造醫藥組合物之任一方法來製備，且此等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群之試劑，以便提供醫藥上美觀且可口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑且醫藥上可接受之無毒賦形劑之混合物。舉例而言，該等賦形劑為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。該等錠劑係無包衣或藉由已知技術包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可採用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之延時材料。用於經口使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土(kaolin))混合；或為軟明膠膠囊，其中活性成分與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

某些可注射組合物係等滲水溶液或懸浮液，且栓劑係有利地自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、促溶劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。該等組合物分別係根據習用混合、造粒或包衣方法來製備，且含有約0.1%-75%或含有約1%-50%之活性成分。

用於經皮施加之適宜組合物包括有效量之本發明之化合物與適宜載劑。適用於經皮遞送之載劑包括可吸收之藥理上可接受之溶劑以有助於穿過宿主之皮膚。舉例而言，經皮裝置係呈繃帶形式，其包含背襯元件、含有該化合物(視情況具有載劑)之儲液器、視情況用於以受控且預定速率經

長時期將該化合物遞送至宿主皮膚之速率控制障壁以及將該裝置固定至皮膚之構件。

用於局部施加(例如，施加至皮膚及眼睛)之適宜組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或(例如)藉由氣溶膠遞送之可噴霧調配物或諸如此類。此等局部遞送系統可係關於吸入或鼻內應用，該吸入或鼻內應用可適用於治療(例如)流感且可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。其可方便地以乾粉形式(單獨，為混合物，例如與乳糖之乾燥摻合物；或為例如與磷脂之混合組分顆粒)自乾粉吸入器遞送，或以氣溶膠噴霧自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器呈遞，其中使用或不使用適宜推進劑。

本發明進一步提供包含本發明之化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促使某些化合物之降解。

可使用無水或含低水分之成分及在低水分或低濕度條件下製備本發明之無水醫藥組合物及劑型。無水醫藥組合物可經製備並儲存使得其無水性質得以維持。因此，使用已知材料包裝無水組合物以防止暴露於水下以便其可納入適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供包含一或多種可降低作為活性成分之本發明之化合物分解速率之試劑的醫藥組合物及劑型。本文中稱為「穩定劑」之此等試劑包括(但不限於)抗氧化劑(例如抗壞血酸)、pH緩衝液或鹽緩衝劑等。

呈游離形式或呈鹽形式之式(I)化合物展現有價值之藥理學性質，例如其抑制或防止正黏液病毒之複製，如以下部分中所提供之測試數據所指示，且因此指示用於療法或用作研究化學品，例如作為(例如)用於研究正

黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感之複製之工具化合物。因此，本發明之化合物可用於治療尤其人類個體中由正黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感所引起之感染。在一些實施例中，欲治療之個體係具有流感病毒感染或處於感染風險之人類。舉例而言，患有可因流感感染極大地惡化之先前存在病狀(例如氣喘或COPD)之個體可在展現流感感染症狀之前經本發明之方法或化合物治療，尤其若個體因與諸如患有流感或似乎患有流感之家族成員之人緊密接觸而處於感染流感之風險下之情形。在其他實施例中，藉由本發明之方法及組合物治療之個體係診斷為具有與流感感染一致之症狀者。在其他實施例中，個體可係已利用已知診斷方法(例如快速流感診斷測試(Rapid Influenza Diagnostic Test, RIDT)或反轉錄酶PCT (RT-PCR)方法)測試以檢測流感病毒之存在且發現受流感感染之人類，而不管是否存在典型流感症狀。

作為另一實施例，本發明提供如本文中所闡述之式(I)化合物或式(I)範圍內之任一實施例用於療法之用途。具體而言，該等化合物適用於治療具有或處於正黏液病毒病毒感染、尤其A型流感、B型流感或C型流感之尤其高風險之個體。

在另一實施例中，本發明提供治療由正黏液病毒引起之疾病之方法，其包含向需要此治療之個體投與治療有效量之如本文中所闡述之式(I)化合物或式(I)範圍內之任一實施例。在一些實施例中，以經口方式投與式(I)化合物。在另一實施例中，疾病係選自A型流感、B型流感及C型流感。方法通常包含向需要此治療之個體投與有效量之如本文中所闡述之化合物或包含有效量之此化合物之醫藥組合物。化合物可藉由任何適宜方法(例如本文中所闡述之彼等)投與，且投與可以一定間隔重複，此可由治

療醫師選擇。在一些實施例中，化合物或醫藥組合物係以經口方式投與。

因此，作為另一實施例，本發明提供式(I)化合物或本文中所闡述之此等化合物之任一實施例之用途，其用於製造藥劑。在具體實施例中，藥劑用於治療正黏液病毒感染，尤其A型流感、B型流感或C型流感。

本發明之化合物可與一或多種治療助劑同時或在其之前或之後投與。本發明之化合物可藉由相同或不同投與途徑分開投與，或在與助劑相同之醫藥組合物中一起投與。用於與本發明之化合物一起使用之適宜助劑包括對流感病毒具有活性之抗病毒劑，例如神經胺酸酶抑制劑，包括奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、紮那米韋(zanamivir)及拉尼米韋(laninamivir)、辛酸拉尼米韋以及金剛烷(例如金剛烷胺(amantadine)及金剛乙胺(rimantadine))。用於該等方法中之其他助劑包括M2蛋白質抑制劑、聚合酶抑制劑、PB2抑制劑、法匹拉韋(favipiravir)、流感酶(fludase)、ADS-8902、貝前列素(beraprost)、Neugene®、利巴韋林(ribavirin)、CAS 登記號 1422050-75-6、VX-787、Flu Mist Quadrivalent®、Fluarix® 四價、Fluzone® 四價、Flucelvax® 及 FluBlok®。

在一個實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及至少一種其他治療助劑之產品，其作為組合製劑，供同時、分開或依序用於療法中。在一個實施例中，療法係治療由正黏液病毒，尤其A型流感、B型流感或C型流感所引起之病毒感染。作為組合製劑提供之產品包括在同一醫藥組合物中一起包含式(I)化合物及至少一種其他治療助劑之組合物或呈分開形式之式(I)化合物及至少一種其他治療助劑(群)，例如呈用於藉由本文中所闡述之方法治療個體之套組形式。

在一個實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及另一治療助劑(群)之醫藥組合物。適宜助劑包括對流感病毒具有活性之抗病毒劑，例如神經胺酸酶抑制劑，包括奧司他韋、帕拉米韋、紮那米韋及拉尼米韋以及金剛烷(例如金剛烷胺及金剛乙胺)。視情況，醫藥組合物可包含醫藥上可接受之載劑，如上文所闡述。

在一個實施例中，本發明提供包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，其中至少一者含有式(I)化合物。另一醫藥組合物可含有適宜助劑中之一者。在一個實施例中，該套組包含分開保留該等組合物之構件，例如容器、分開的瓶子或分開的箔包。此一套組之實例係包裝錠劑、膠囊及諸如此類時常用之泡罩包裝。

本發明之套組可用於投與不同劑型(例如，經口及非經腸)，用於以不同劑量間隔投與單獨組合物，或用於相互滴定分析單獨組合物。為有助於依從性，本發明之套組通常包含關於投藥之說明書。

在本發明之組合療法中，本發明之化合物及治療助劑可由相同或不同製造商來製造及/或調配。此外，本發明之化合物及治療助劑可在以下情形中一起提供於組合療法中：(i) 在釋出組合產品給醫師之前(例如：在包含本發明之化合物及另一治療劑之套組之情形下)；(ii) 在即將投與前由醫師本身實施(或在醫師指導下)；(iii) 在(例如)依序投與本發明之化合物及治療助劑期間由患者本身實施。

因此，本發明提供式(I)化合物之用途，其用於治療由正黏液病毒、尤其可係A型流感、B型流感或C型流感之流感引起之病毒感染，其中藥劑經製備用於與治療助劑一起投與。通常，在使用本發明之化合物之方法中，在治療之前未鑑別流感之血清型。本發明亦提供治療助劑用於治療疾

病或病狀之用途，其中藥劑與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供用於治療由正黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感引起之病毒感染之方法中之式(I)化合物，其中該式(I)化合物經製備用於與治療助劑一起投與。本發明亦提供用於治療由正黏液病毒、尤其諸如A型流感、B型流感或C型流感之流感引起之病毒感染之方法中之另一治療助劑，其中該治療助劑經製備與式(I)化合物一起投與。本發明亦提供用於治療由正黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感引起之病毒感染之方法中之式(I)化合物，其中該式(I)化合物係與治療助劑一起投與。本發明亦提供用於治療由正黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感引起之病毒感染之方法中之治療助劑，其中該治療助劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物用於治療由正黏液病毒、尤其諸如A型流感、B型流感或C型流感之流感引起之病毒感染之用途，其中患者先前(例如24小時內)已經另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑用於治療由正黏液病毒、尤其A型流感、B型流感或C型流感引起之病毒感染之用途，其中患者先前(例如24小時內)已經式(I)化合物治療。

在一個實施例中，治療助劑係選自據稱可用於治療由流感病毒所引起之感染之抗病毒劑，例如神經胺酸酶抑制劑，包括奧司他韋、帕拉米韋、紮那米韋及拉尼米韋以及金剛烷(例如金剛烷胺及金剛乙胺)。

本發明之醫藥組合物或組合可為對於約50-70 kg之人類個體含有約1-1000 mg之活性成分、或約1-500 mg、或約1-250 mg、或約1-150 mg、或約0.5-100 mg、或約1-50 mg之活性成分之單位劑量。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量端視個體種類、體重、年齡及個體病狀、所

治療病症或疾病或其嚴重程度而定。熟習此項技術之醫師、臨床醫師或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所需之各活性成分之有效量。

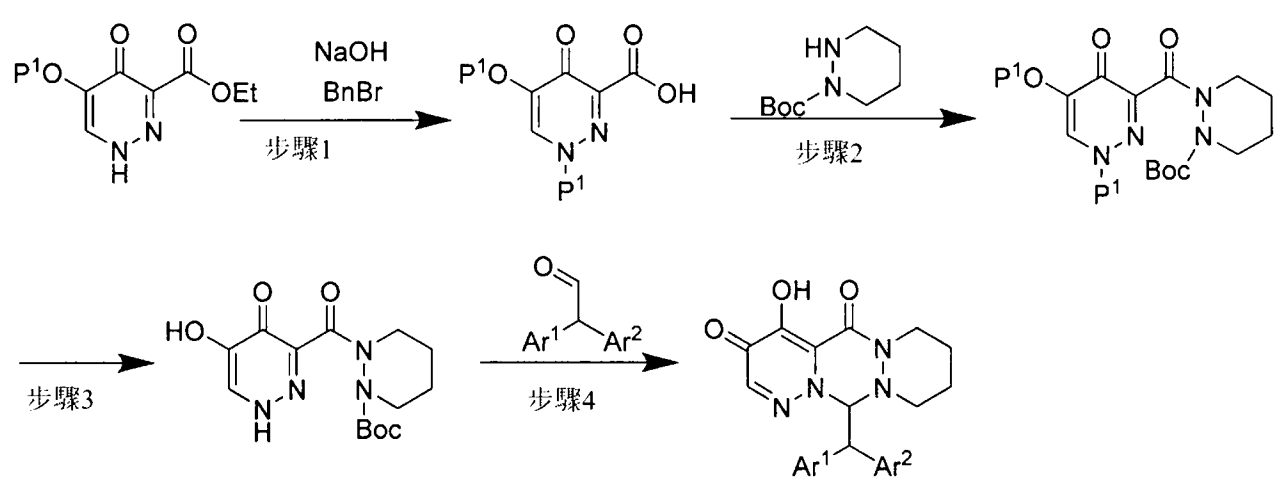
使用有利哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、狗、猴)或其經分離器官、組織及製備物在活體外及活體內測試中可展示上文所引用之劑量性質。本發明之化合物可以溶液(例如，水溶液)形式於活體外施加及以經腸、非經腸、有利地靜脈內之方式(例如)作為懸浮液或水溶液於活體內施加。活體外劑量可在介於約 10^{-3} 莫耳與 10^{-9} 莫耳濃度之間之範圍內。活體內之治療有效量可端視投與途徑在介於約0.1-500 mg/kg之間或介於約0.1-50 mg/kg之間之範圍內。

本發明進一步包括製備如本文中所揭示之式(I)化合物之製程及本發明製程之任何變化形式，其中使用在其任一階段可獲得之中間產物作為起始材料且實施剩餘步驟，或其中起始材料係在反應條件下原位形成，或其中反應組分係以其鹽或光學純材料形式使用。

本發明之化合物及中間體亦可根據熟習此項技術者通常已知之方法彼此轉化。

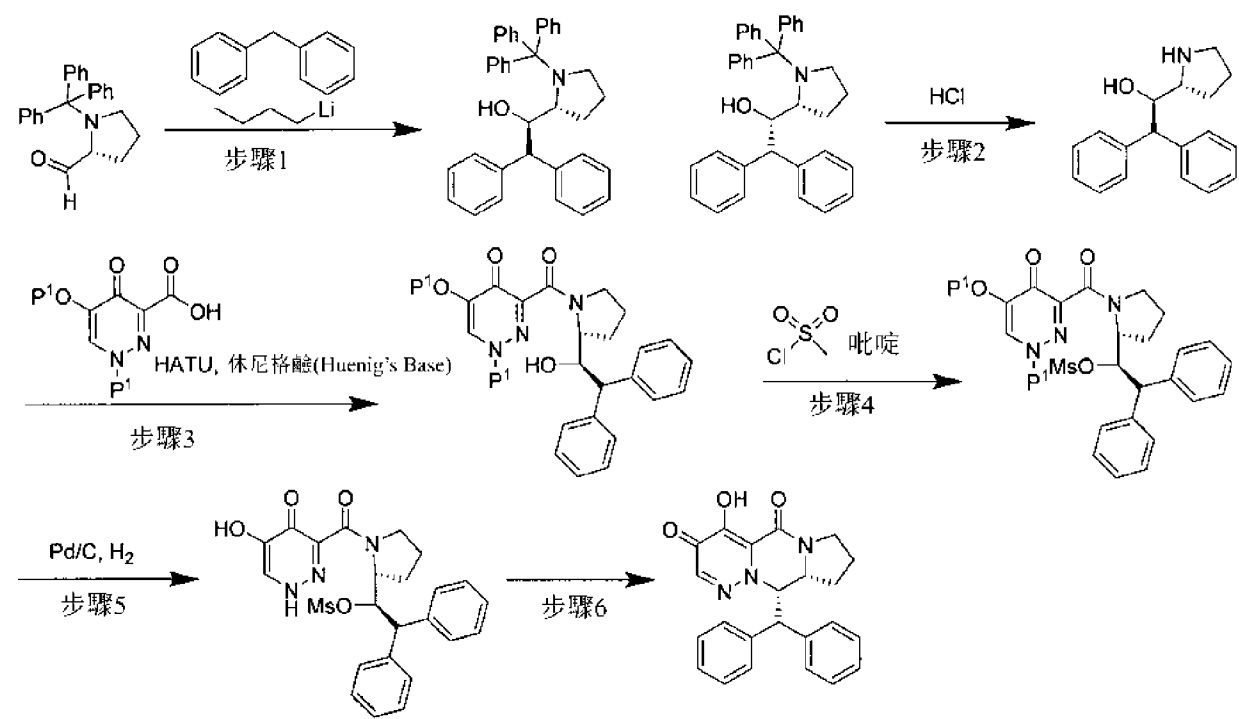
合成式(I)化合物之方法繪示於方案A-C中且藉由本文中之實例說明。方案A繪示製備其中Z1係N，Z2係C(R)₂且Z3係-CR₂-CR₂-之化合物之方式，其亦應使得能夠與其他Z3鏈接體合成化合物。其係以5-羥基噻嗪-4-酮-3-甲酸化合物開始，其中5-羥基及環NH二者均經可容易地去除之適宜保護基團保護。羧酸與環胍鏈接體縮合以提供兩個外環。在將環氮去保護之後，藉由與醛縮合形成中心環。

方案A.

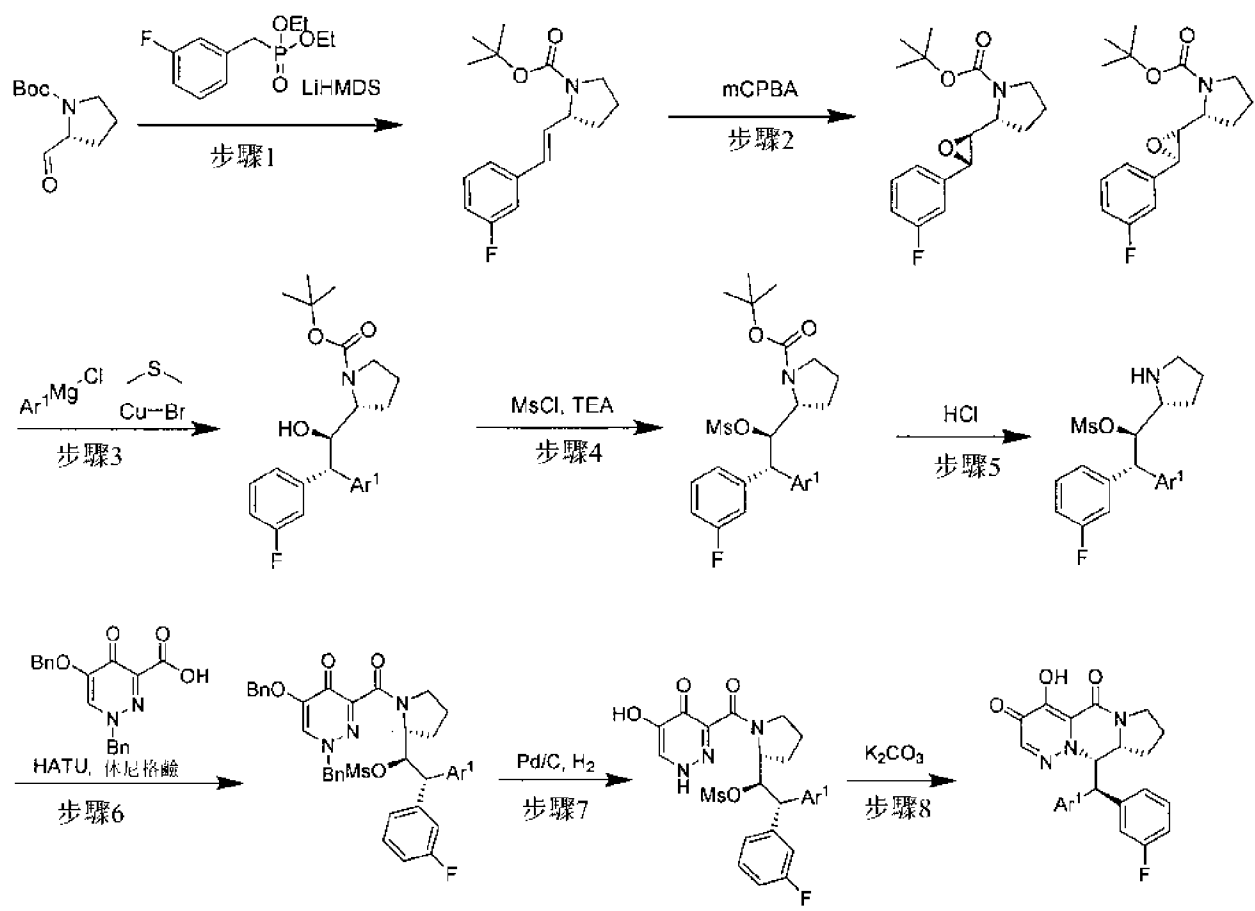


方案B及C繪示製備其中Z¹係CR、Z²係CR₂且Z³係CR₂之式(I)化合物之方法。

方案B.



方案C.



使用該等合成方案及所提供之實例，熟習此項技術者可製備式(I)化合物。

實例

以下實例意欲說明本發明且不應解釋為對其之限制。溫度係以攝氏度給出。若無另外提及，則所有蒸發均係在通常介於約15 mm Hg與100 mm Hg (約20-133毫巴(mbar))之間之減壓下實施。最終產物、中間體及起始材料之結構均係藉由標準分析方法來確認，例如微量分析法及光譜特徵分析法(例如MS、IR、NMR)。所用縮寫係業內習用之彼等。

用於合成本發明之化合物之所有起始材料、構建單元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及觸媒均可購得或可藉由熟習此項技術者已知之有機合

成方法來產生 (Houben-Weyl 第 4 版，1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)。此外，本發明之化合物可藉由熟習此項技術者已知之有機合成方法鑒於以下實例來產生。

縮寫

ATP	5'-三磷酸腺苷
Bn	苄基
BOC	第三丁基羧基
br	寬峰
BSA	牛血清白蛋白
d	雙重峰
dd	雙重峰之雙重峰
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DBAD	偶氮二甲酸二-第三丁基酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIEA	二乙基異丙胺
DME	1,4-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DTT	二硫蘇糖醇
EDTA	乙二胺四乙酸
ESI	電噴霧電離
EtOAc	乙酸乙酯

FCC	急驟管柱層析
h	小時
HBTU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎗六氟磷酸鹽
(1-) 3-氧化物	
HOBt	1-羥基-7-偶氮苯并三唑
HPLC	高效液相層析
IR	紅外光譜
LCMS	液相層析及質譜
MeOH	甲醇
MS	質譜法
MW	微波
m	多重峰
min	分鐘
mL	毫升
m/z	質荷比
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
ppm	百萬份數
PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三吡咯啉基鎗六氟磷酸鹽
rac	外消旋
rt	室溫

s 單峰

SEM (2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基

t 三重峰

TBDMS 第三丁基二甲基矽基

TBDPS 第三丁基二苯基矽基

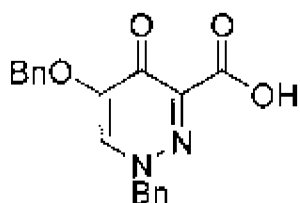
TFA 三氟乙酸

THF 四氫呋喃

Tris·HCl 胺基參(羥基甲基)甲烷鹽酸鹽

實例 1：12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮

中間體 1.1: 1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸

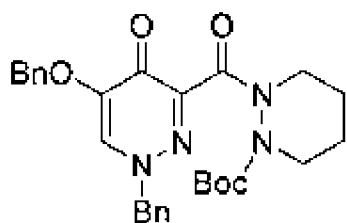


在RT下向5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸乙基酯鹽酸鹽 (1.5 g, 4.83 mmol) 於 MeOH 中之懸浮液添加 NaOH (0.792 g, 19.79 mmol)。在rt下攪拌2 h。添加苄基溴(2.067 ml, 17.38 mmol)，並將混合物攪拌2小時。將反應在旋轉蒸發儀上濃縮，然後添加EtOAc及水。然後利用1 M HCl將混合物酸化至pH 3。在添加HCl的同時固體析出，過濾。用少量EtOAc及水洗滌白色固體。將在過濾器上所收集之白色固體在真空中乾燥，得到1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(1.1 g, 3.27 mmol, 67.7%產率)，其不經進一步純化即使用。MS m/z 337.3 (M+1)。

中間體 1.2：2-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)四氫

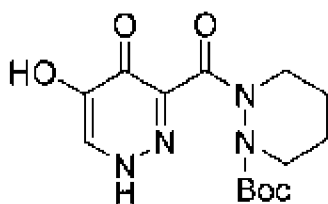
第 59 頁(發明說明書)

噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯



在RT下向1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(850 mg, 2.53 mmol)於DCM (體積：12.600 mL)中之溶液添加休尼格鹼(1.170 mL, 6.70 mmol)及HATU (1249 mg, 3.29 mmol)。將混合物在RT下攪拌30 min，然後添加四氫噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯(518 mg, 2.78 mmol)。將混合物在RT下攪拌16 h，用DCM (10 mL)稀釋並用水(10 mL)、然後鹽水(10 mL)洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在旋轉蒸發儀上濃縮。殘餘物藉由ISCO (40 g 矽膠柱，於庚烷中之40-100% EtOAc)進行純化，得到呈白色泡沫之2-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)四氫噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯(1.22 g, 2.418 mmol, 96%產率)。MS m/z 505.4 (M+1)。

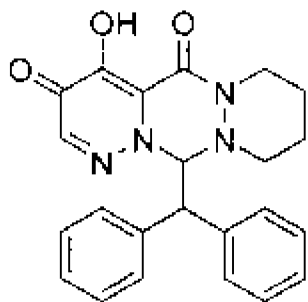
中間體1.3：2-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)四氫噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯



用氮吹掃2-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)四氫噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯(220 mg, 0.436 mmol)於MeOH (體積：21.800 mL)中之溶液。添加一刮勺(spatula tip) Pd-C (10%) (46.4 mg, 0.044 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)，且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌。30 min後，用氮吹掃反應且然後藉助矽藻

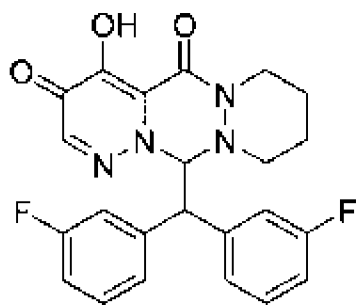
土塞過濾，使用MeOH充分洗滌。將濾液在真空中濃縮且不經進一步純化即使用。MS m/z 325.3 (M+1)。

實例1：12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



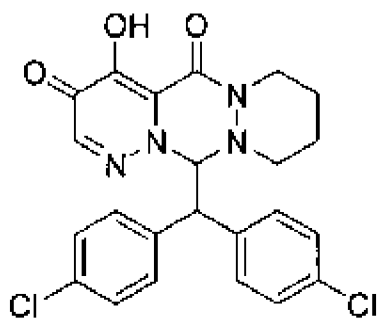
將2,2-二苯基乙醛(77 mg, 0.392 mmol)添加至含有粗製2-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)四氫噻嗪-1(2H)-甲酸第三丁基酯(141 mg, 0.436 mmol)及攪拌棒之小瓶。添加TFA (體積：2 mL)並將混合物在RT下攪拌30 min。將反應在真空中濃縮。殘餘物藉由反相HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/水)進行純化。合併含有產物之級分，冷凍並凍乾，得到呈黃色固體之12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮(19 mg, 0.036 mmol, 8.27% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 4H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 6.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.86 (td, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 1.70 - 1.39 (m, 4H)。MS m/z 403.4 (M+1)。

實例2. 12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



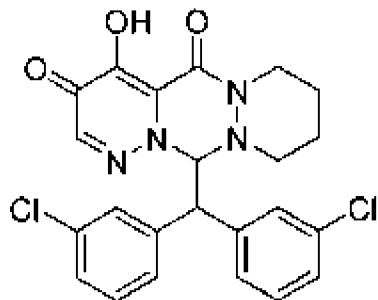
此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 6.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.88 (td, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 2.39 (td, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.51 (dddd, J = 30.2, 15.0, 6.1, 3.3 Hz, 3H)。MS m/z 439.3 (M+1)。

實例3. 12-(雙(4-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



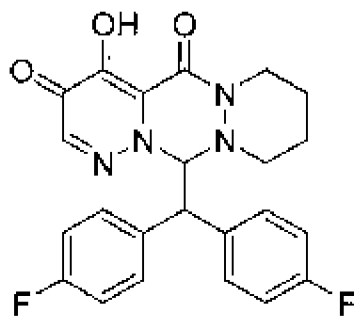
此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.36 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.87 (td, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 3H)。MS m/z 471.2 (M+1)。

實例4. 12-(雙(3-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.88 (td, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.37 (m, 3H)。MS m/z 471.2 (M+1)。

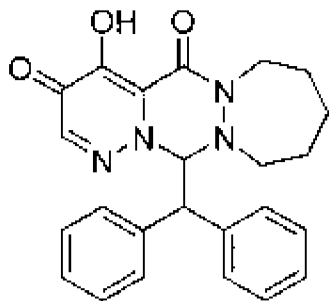
實例5. 12-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, 溶劑) δ ppm 7.52 (s, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.04 - 7.13 (m, 2 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.32 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 4.38 - 4.52 (m, 1 H) 3.23 (dt, J=10.99, 3.26 Hz, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 2.68 (td, J=12.18, 4.16 Hz, 1 H) 1.72 -

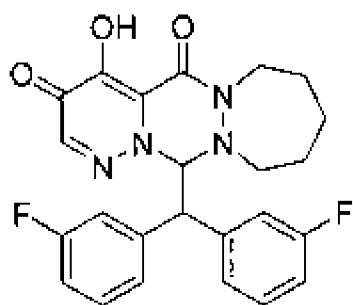
1.83 (m, 2 H) 1.56 - 1.70 (m, 2 H) 。 MS m/z 439.3 (M+1) 。

實例6. 13-二苯甲基-4-羥基-8,9,10,11-四氫噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5(7H,13H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.09 (m, 6H), 6.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 13.4, 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 2.70 (dq, J = 12.6, 3.7 Hz, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 4H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 1H) 。 MS m/z 417.4 (M+1) 。

實例7. 13-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,10,11-四氫噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5(7H,13H)-二酮

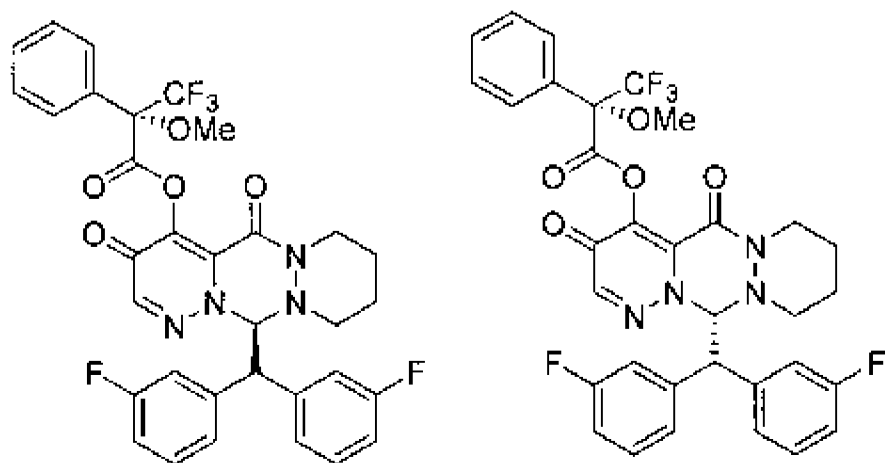


此化合物係藉由用於製備實例1之相同製程來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.02 (ddd,

$J = 13.3, 8.8, 4.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $3.29 \text{ (dt, } J = 10.9, 5.0 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $2.71 \text{ (dddd, } J = 18.7, 10.9, 7.1, 2.9 \text{ Hz}, 2\text{H})$, $1.66 - 1.41 \text{ (m, } 4\text{H})$, $1.26 \text{ (q, } J = 9.4, 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $1.15 - 1.00 \text{ (m, } 1\text{H})$ 。MS m/z 453.3 ($M+1$)。

實例8. (R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮

中間體8.1. (S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基酯及(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(S)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基酯



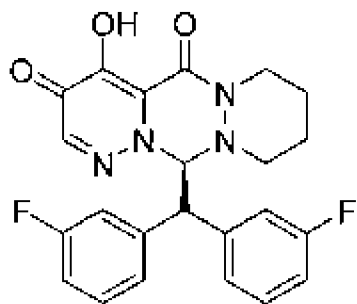
在N2下將12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮(127 mg, 0.290 mmol)攪拌溶解於無水THF (體積：4 mL)中，之後添加TEA (0.081 mL, 0.579 mmol)。逐滴添加(R)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(73.2 mg, 0.290 mmol)。將反應在室溫下攪拌90分鐘，然後分配於EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。相分離並用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物藉由ISCO (24 g矽膠柱，於庚烷中之0-100% EtOAc)進行純化。然後經由手性

HPLC (IC管柱，庚烷/EtOH = 80/20)分離非鏡像異構物以產生：

(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基酯(63 mg, 0.096 mmol, 33%產率, 99%ee)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 4H), 7.19 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.81 (m, 6H), 5.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.46 (m, 4H)。MS *m/z* 655.3 (M+1)。

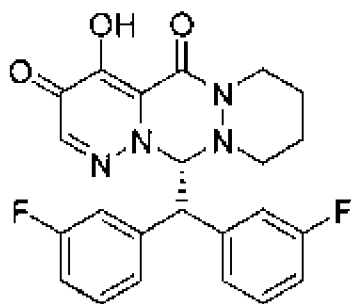
(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(S)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基酯(57 mg, 0.087 mmol, 30%產率, 99%ee)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.66 (td, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.27 (s, 1H)。MS *m/z* 655.3 (M+1)。

實例8. (R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮



向(S)-3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸(R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,7,8,9,10-六氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-4-基酯(50 mg, 0.076 mmol)溶解於MeOH (體積：382 μ l，比率：1.000)及H₂O (體積：382 μ l，比率：1.000)中之溶液添加LiOH.H₂O (32.1 mg, 0.764 mmol)。將混合物在rt下攪拌1 h，然後用EtOAc稀釋，用1N HCl、鹽水洗滌並經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗製品藉由反相HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/水)進行純化。合併含有產物之級分，冷凍並凍乾，得到(R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-3H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5(12H)-二酮(3.7 mg，0.006 mmol，8.33%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (ddd, J = 24.4, 19.0, 9.8 Hz, 3H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 6.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 1.72 - 1.33 (m, 4H)。MS m/z 439.1 (M+1)。

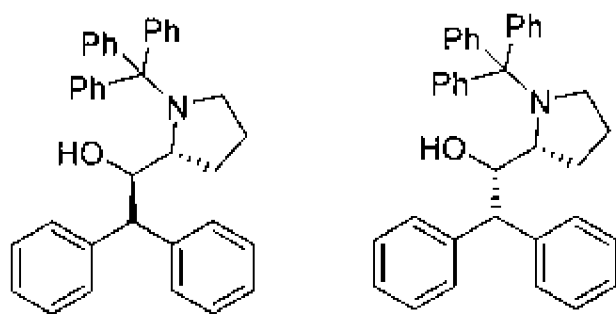
實例9. (S)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮



此化合物係藉由用於製備實例8之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.92 (m, 2H), 6.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 1.70 - 1.35 (m, 4H)。MS m/z 439.1 (M+1)。

實例 10. (9aR,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮

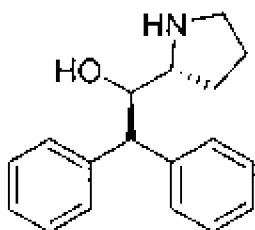
中間體 10.1. (R)-2,2-二苯基-1-((R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇及 (S)-2,2-二苯基-1-((R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇



在RT下向二苯基甲烷(2.155 ml, 12.89 mmol)於THF (體積：58.6 ml)中之溶液添加正丁基鋰溶液(於己烷中2.5 M)(4.69 ml, 11.71 mmol)。10分鐘之後，向混合物添加(R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-甲醛(2 g, 5.86 mmol：參見J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 7562-7563)於THF (6 mL)中之溶液。15分鐘之後，用飽和NH₄Cl水溶液使反應混合物淬滅並用EtOAc

萃取(兩次)。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (220 g矽膠柱，於庚烷中之0-40% EtOAc)進行純化，得到呈黏性白色固體之(R)-2,2-二苯基-1-((R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇(1.64 g, 3.22 mmol, 54.9%產率) (峰1) (^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.50 - 7.43 (m, 6H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.09 (m, 17H), 5.90 (s, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 12.9, 9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 13.3, 8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.76 (ddd, J = 12.1, 8.9, 2.8 Hz, 1H), 0.65 (ddd, J = 13.0, 5.9, 2.6 Hz, 1H), 0.59 - 0.46 (m, 1H))及呈白色固體之(S)-2,2-二苯基-1-((R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇(0.62 g, 1.216 mmol, 20.77%產率) (峰2) (^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.41 (dt, J = 6.2, 1.6 Hz, 6H), 7.30 - 7.01 (m, 17H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 8.9, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 12.1, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 11.6, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.82 (dddd, J = 12.4, 10.0, 8.0, 6.6 Hz, 1H), 1.23 (ddp, J = 14.9, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 1H), -0.01 - -0.15 (m, 1H))。

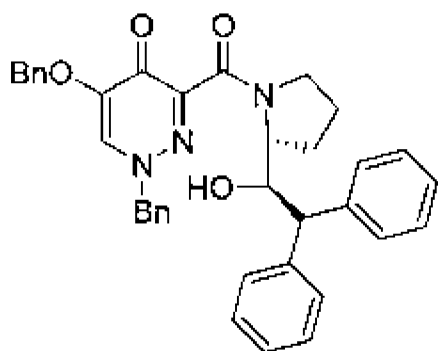
中間體10.2. (R)-2,2-二苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙醇



在RT下向(R)-2,2-二苯基-1-((R)-1-三苯甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇(348 mg, 0.683 mmol)於MeOH (體積：6828 μl)中之懸浮液添加HCl (於

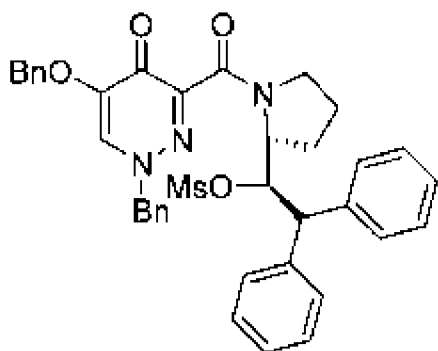
水中3.0 M) (683 μ l, 2.048 mmol)。白色懸浮液最終變得澄清且然後稍後沈澱物再次形成。1小時後，然後將混合物在旋轉蒸發儀上濃縮，得到黃色油狀物。添加甲苯并再將混合物再次在旋轉蒸發儀上濃縮至油性白色固體。不經進一步純化即使用。MS m/z 268.2 (M+1)。

中間體10.3. 1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((R)-1-羥基-2,2-二苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮



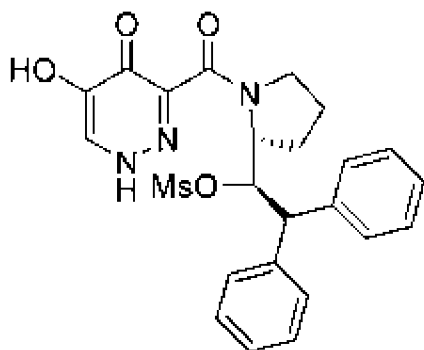
在RT下向1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(253 mg, 0.751 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液添加休尼格鹼(477 μ l, 2.73 mmol)及HATU (338 mg, 0.888 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(R)-2,2-二苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙醇(208 mg, 0.683 mmol)及休尼格鹼(0.4 mL)於DCM (4 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌1 h，用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在旋轉蒸發儀上濃縮。殘餘物藉由ISCO (40 g矽膠柱，於庚烷中之5-100% EtOAc (含有10% MeOH))進行純化，得到呈油狀物之1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((R)-1-羥基-2,2-二苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮(315 mg, 0.538 mmol, 79%產率)。MS m/z 586.4 (M+1)。

中間體10.4. (R)-甲磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2,2-二苯基乙基酯



在0℃下向1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((R)-1-羥基-2,2-二苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮(315 mg, 0.538 mmol)於吡啶(體積：5378 μ l)中之溶液添加MsCl (168 μ l, 2.151 mmol)。去除冰浴並將混合物在RT下攪拌1小時。再添加100 μ L之甲磺醯氯。攪拌30分鐘以上。將反應混合物用DCM稀釋並用水、然後0.5 N HCl水溶液(2次)及再次水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (80 g矽膠柱，於庚烷中之5-100% EtOAc (含有10% MeOH))進行純化，得到呈黃色固體之(R)-甲磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2,2-二苯基乙基酯(120 mg，0.181 mmol，33.6%產率)。MS m/z 664.3 (M+1)。

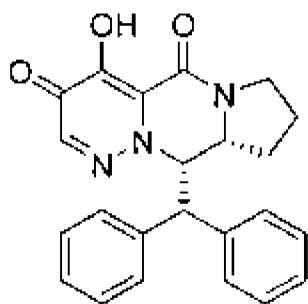
中間體10.5. (R)-甲磺酸1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2,2-二苯基乙基酯



用氮吹掃(R)-甲磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2,2-二苯基乙基酯(102 mg, 0.154 mmol)

於MeOH (體積：5 mL)中之溶液。添加一刮勺10% Pd/C (32.7 mg, 0.031 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌。30 min後，用氮吹掃反應且然後藉助矽藻土塞過濾，使用MeOH充分洗滌。將濾液在真空中濃縮，自甲苯共沸且不經進一步純化即使用。MS m/z 484.3 (M+1)。

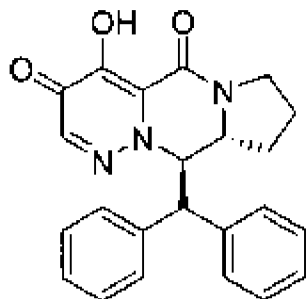
實例 10. (9aR,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



在RT下向粗製(R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2,2-二苯基乙基酯(61.4 mg, 0.127 mmol)於DMF (體積：2 mL)中之溶液添加碳酸鉀(52.7 mg, 0.381 mmol)。在RT下過夜之後，藉助1微米過濾器過濾反應混合物並直接在反相製備型HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/H₂O溶析液)上分2批純化，得到呈灰色固體之(9aR,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(18 mg, 0.036 mmol, 28.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (td, J = 4.9, 2.3 Hz, 3H), 6.95 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 10.1, 5.9, 4.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 1.91 (tdd, J = 9.5, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m,

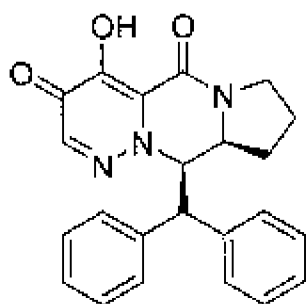
1H)。MS m/z 388.3 (M+1)。

實例 11. (9aR,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例10之相同製程來製備。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 8H), 5.45 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 12.6, 7.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 2H)。MS m/z 388.3 (M+1)。

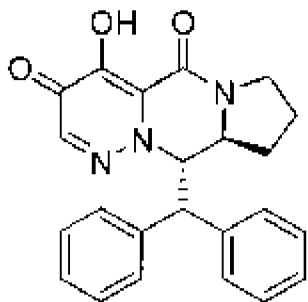
實例 12. (9aS,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例10之相同製程來製備。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 10.3, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.7,

11.0, 7.2 Hz, 1H), 1.91 (tdd, $J = 9.1, 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 1H) 。 MS m/z 388.3 ($M+1$) 。

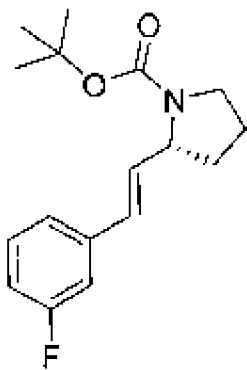
實例 13. (9aR,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例10之相同製程來製備。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 5.8, 3.5$ Hz, 6H), 7.21 (dtd, $J = 7.1, 4.5, 2.1$ Hz, 2H), 5.45 (dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 12.2, 10.0, 7.7$ Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 2H) 。 MS m/z 388.3 ($M+1$) 。

實例 14. (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮

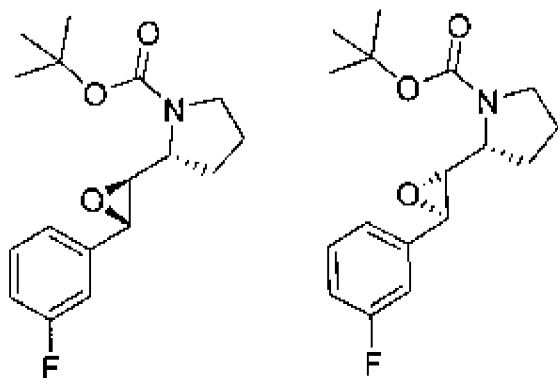
中間體 14.1. (R,E)-2-(3-氟苄烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



在 0°C 下向3-氟苄基膦酸二乙基酯(2.60 g, 10.54 mmol)於THF (體

積：30 mL)中之溶液逐滴添加LHMDS溶液(於THF中1.0 M) (10.44 mL, 10.44 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘，然後逐滴添加(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2 g, 10.04 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在1 h內將反應混合物緩慢升溫至RT且然後在RT下再攪拌1 h。用水使反應淬滅並用EtOAc萃取(兩次)。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (80 g矽膠柱，於庚烷中之0-40% EtOAc)進行純化，得到呈白色固體之(R,E)- 2-(3-氟苯乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2.15 g, 7.23 mmol, 72.0%產率)。MS m/z 292.0 (M+1)。

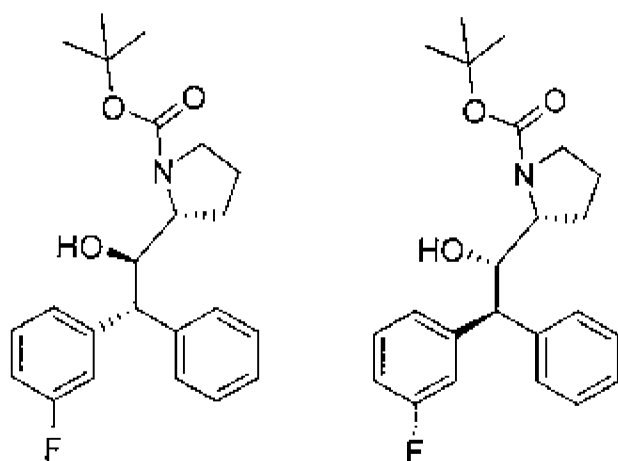
中間體14.2. (R)-2-((2S,3S)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯及(R)-2-((2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



在RT下向(R,E)-2-(3-氟苯乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(640 mg, 2.197 mmol)於DCM (體積：20 mL)中之溶液添加mCPBA (1327 mg, 7.69 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。用水使反應淬滅並用DCM萃取。將合併之有機萃取物用飽和硫代硫酸鈉、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。使有機物經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (40 g矽膠柱，於庚烷中之0-40% EtOAc)進行純化，得到(R)-2-((2S,3S)-3-(3-氟

苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯與(R)-2-((2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之混合物(0.35 g, 1.025 mmol, 46.7%產率)。MS m/z 308.3 ($M+1$)。

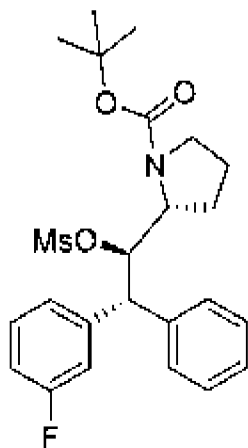
中間體 14.3. (R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯及(R)-2-((1S,2S)-2-(3-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



於定期添加乾冰之丙酮浴中將(R)-2-((2S,3S)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯與(R)-2-((2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(220 mg, 0.716 mmol)及溴化銅(I)-二甲硫錯合物(169 mg, 0.823 mmol)於THF (體積：4 mL)中之混合物冷卻至介於 -20°C 與 -30°C 之間。逐滴添加苯基氯化鎂之溶液(於THF中2.0 M) (2.86 mL, 5.73 mmol)。在此溫度下40 min之後，將反應混合物在30 min內緩慢升溫至 0°C 且在 0°C 下再保持60 min。用飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅並用EtOAc萃取(2次)。使合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (12 g矽膠柱，於庚烷中之0-40% EtOAc)進行純化，得到(R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.104 mmol, 14.50%產率， ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.39 (d, $J=7.73$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 4 H), 6.91 (td, $J=8.84, 2.62$ Hz, 1 H), 4.09 - 4.25 (m, 1 H), 4.01 (d, $J=2.89$ Hz, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.50 (br d, $J=4.84$ Hz, 1 H), 3.19 - 3.34 (m, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 2 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 1.37 - 1.49 (m, 9 H))及(R)-2-((1S,2S)-2-(3-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(85 mg, 0.221 mmol, 30.8% 產率, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (dt, $J=14.71, 7.44$ Hz, 4 H), 7.06 - 7.25 (m, 4 H), 6.77 - 6.96 (m, 1 H), 4.96 (br d, $J=10.03$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J=10.32$ Hz, 1 H), 3.74 (br s, 1 H), 3.55 (br s, 1 H), 3.20 (dt, $J=10.66, 7.46$ Hz, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 1 H), 1.72 - 1.93 (m, 3 H), 1.57 - 1.68 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H))。MS m/z 386.3 (M+1)。

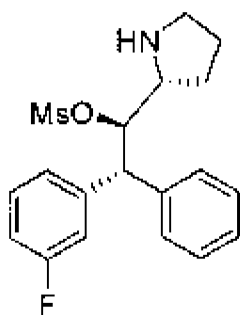
中間體 14.4. (R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下向(R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(85 mg, 0.221 mmol)於DCM (體積: 2 mL)中之溶液添加TEA (0.154 mL, 1.103 mmol)及MsCl (0.052 mL, 0.662 mmol)。在此溫度下10 min之後, 將反應混合物自冰浴取出並在RT下攪拌1H。再添加

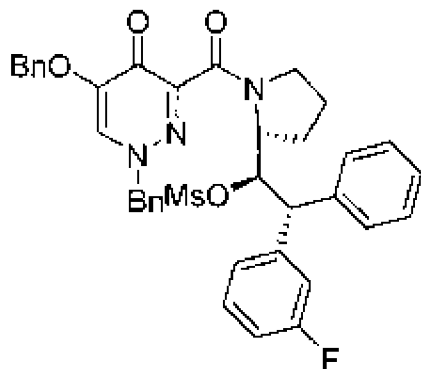
MsCl (0.052 mL, 0.662 mmol)。在rt下再2 h之後，將反應用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使DCM層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由ISCO (12 g 矽膠柱，於庚烷中之0-50% EtOAc)進行純化，得到(R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(10.2 mg, 0.022 mmol, 9.98%產率)。MS m/z 464.2 (M+1)。

中間體14.5. (1R,2R)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯



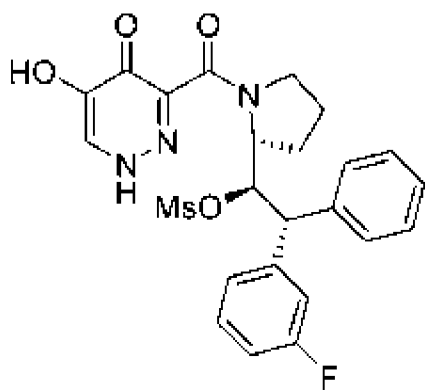
在RT下向(R)-2-((1R,2R)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(10.2 mg, 0.022 mmol)添加HCl (1 mL, 4.0 mmol, 於二噁烷中4.0 M)。在RT下1 h之後，將混合物在真空中濃縮並進行下一步驟。MS m/z 364.3 (M+1)。

中間體14.6. (1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫嘧嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-2-苯基乙基酯



在RT下向1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(8.14 mg, 0.024 mmol)於DCM (體積：1 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.019 mL, 0.110 mmol)及HATU (10.88 mg, 0.029 mmol)。15 min之後，向混合物添加粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯(8 mg, 0.022 mmol)及休尼格鹼(0.05 mL)於DCM (0.5 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌1 h，用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在旋轉蒸發儀上濃縮。殘餘物藉由ISCO (4 g矽膠柱，於庚烷中之0-100% EtOAc (含有10% MeOH))進行純化，得到(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-2-苯基乙基酯(14.2 mg, 0.021 mmol, 95%產率)。MS m/z 682.1 (M+1)。

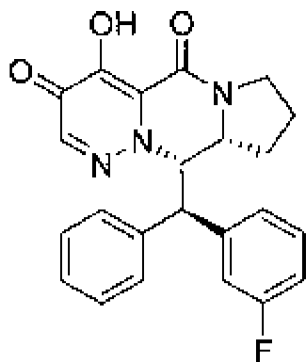
中間體14.7. (1R,2R)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯



用氮吹掃(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-2-苯基乙基酯(14.5 mg, 0.021 mmol)於MeOH (體積：5 mL)中之溶液。添加一刮勺10% Pd/C (4.53 mg, 4.25 μmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌。1H之後，藉助矽藻土過濾反應混合

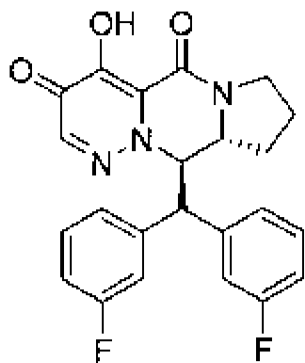
物，用MeOH洗滌。過濾並蒸發。不經進一步純化即進行下一步驟。MS m/z 502.3 (M+1)。

實例14. (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5(7H)-二酮



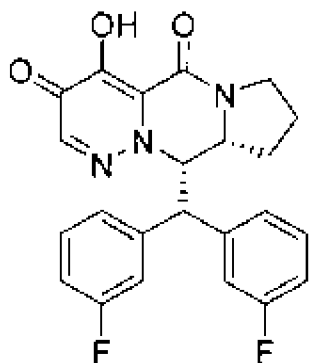
在RT下向粗製(1R,2R)-甲磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯(10.6 mg, 0.021 mmol)於DMF (體積：1 mL)中之溶液添加碳酸鉀(8.76 mg, 0.063 mmol)。將混合物在RT下攪拌4 H，藉助1微米過濾器過濾並直接在反相製備型HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/H₂O溶析液)上分2批進行純化。合併含有產物之級分並凍乾，得到呈灰白色固體之(9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5(7H)-二酮(3.9 mg, 7.36 μ mol, 34.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 4H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 12.6, 6.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 2H), 1.40 (qd, J = 11.5, 6.9 Hz, 1H)。MS m/z 406.2 (M+1)。

實例15. (9aR,10R)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例14之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.64 (s, 1 H), 7.26 - 7.40 (m, 2 H), 7.08 - 7.22 (m, 3 H), 6.94 - 7.07 (m, 3 H), 5.40 (dd, $J=10.78, 6.09$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H), 4.09 (td, $J=10.51, 5.87$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 1 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H)。MS m/z 424.3 ($M+1$)。

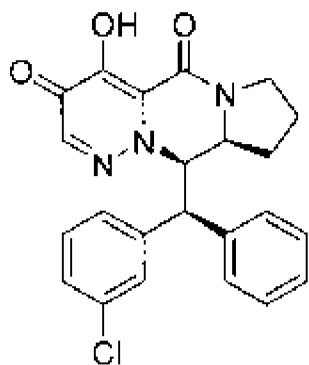
實例16. (9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



此化合物係藉由用於製備實例14之相同製程來製備。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 - 7.52 (m, 4 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 6.70 - 6.86 (m, 3 H), 5.76 (dd, $J=9.59, 3.62$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H), 4.51 (dt, $J=10.20, 5.12$ Hz, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.67 (td, $J=11.16$,

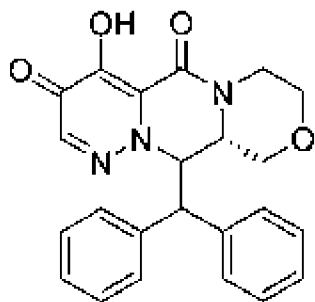
7.56 Hz, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 1.54 - 1.67(m, 1 H) 。 MS m/z 424.3 (M+1) 。

實例17. (9a*S*,10*R*)-10-((*S*)-(3-氯苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3*H*-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-*b*]噻嗪-3,5(7*H*)-二酮



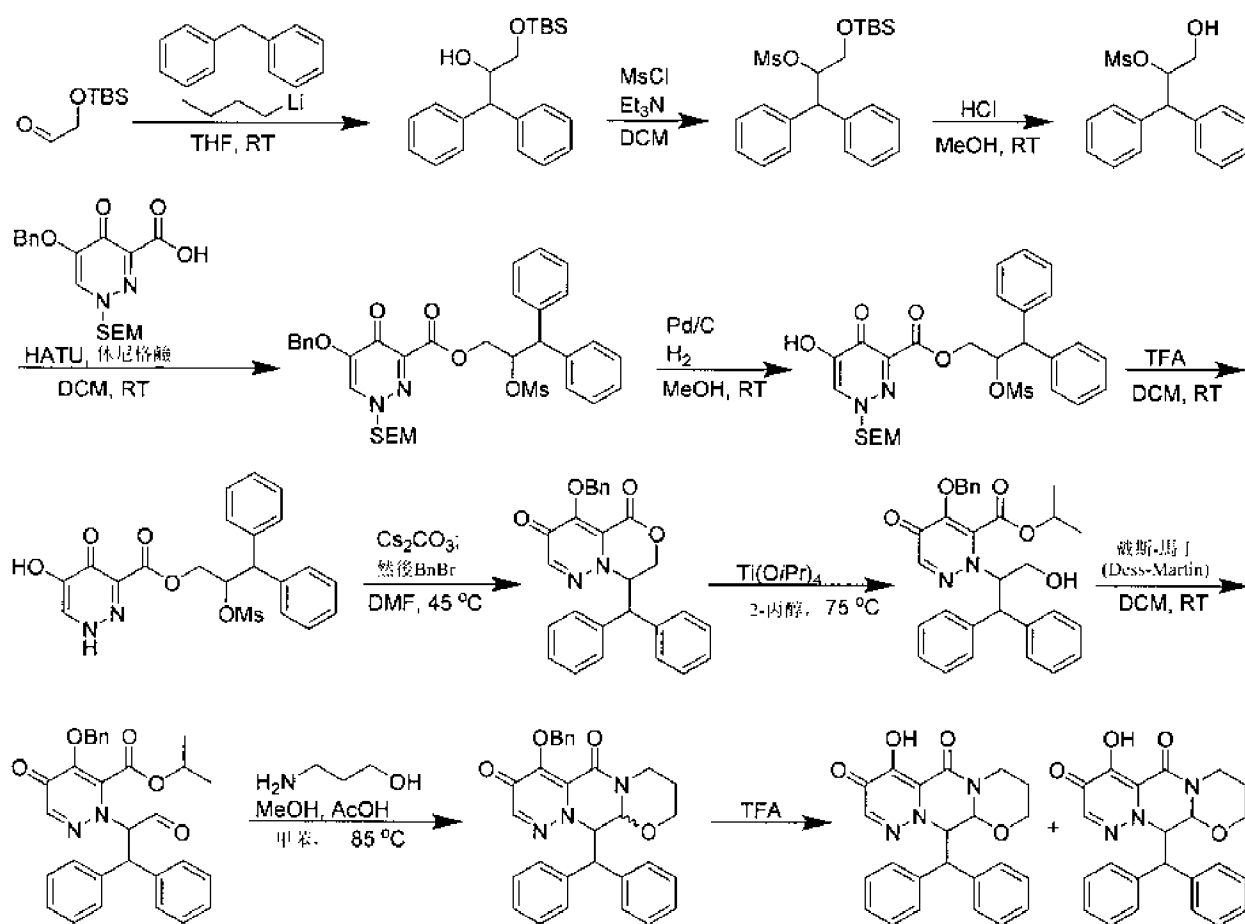
此化合物係藉由用於製備實例14之相同製程來製備。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.69 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 10.2, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (td, *J* = 11.7, 11.0, 7.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.44 (qd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H) 。 MS m/z 422.3 (M+1) 。

實例18. (10a*S*)-11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10*H*-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3,5-二酮



此化合物係藉由用於製備實例14之相同製程來製備，唯以(R)-3-甲醯基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯起始。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (q, J = 6.1 Hz, 3H), 5.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 1H)。MS m/z 404.3 (M+1)。

實例19A及19B.



中間體19.1. 3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-醇

在RT下在氮氣氛下向二苯基甲烷(8.69 g, 51.6 mmol)於THF (258 mL)中之溶液添加正丁基鋰溶液(於己烷中2.5 M, 19.6 mL, 49.0

mmol)。將紅色溶液在RT下攪拌3分鐘，然後藉由注射器快速添加2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛(5.00, 25.8 mmol)。將混合物再攪拌5分鐘，然後用飽和NH₄Cl水溶液淬滅並用水稀釋。用EtOAc萃取混合物(兩次)，並用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。矽膠管柱層析(於庚烷中之0-20% EtOAc)提供3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-醇(4.7 g，無色油狀物，53%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 8H), 4.42 (ddd, J = 9.3, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.03 - 0.01 (m, 6H)。

中間體19.2. 甲烷磺酸3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-基酯

在0°C下向3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-醇(4.70 g, 13.7 mmol)及三乙胺(3.8 mL, 27.4 mmol)於DCM (137 mL)中之溶液逐滴添加甲磺醯氯(1.4 mL, 17.8 mmol)。將溶液攪拌30分鐘，且然後用DCM稀釋並用水進行洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之粗製甲烷磺酸3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-基酯。不經進一步純化即使用。MS m/z 421.4 (M+1)。

中間體19.3. 甲烷磺酸3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基酯

在RT下向粗製甲烷磺酸3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1,1-二苯基丙-2-基酯(5.8 g, 13.7 mmol)於甲醇(137 mL)中之溶液添加鹽酸溶液(於二噁烷中4.0 M，5.2 mL，20.6 mmol)。將混合物攪拌1 h，且然後在真空中濃縮。矽膠管柱層析(於庚烷中之25-80% EtOAc)提供甲烷磺酸3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基酯(3.81 g，無色油狀物，91%產率)。¹H NMR (400

MHz, 氯仿-d) δ 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 6H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.46 (ddd, $J = 10.2, 5.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 12.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

中間體19.4. 5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯

在0°C下向5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸(700 mg, 1.86 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液添加休尼格鹼(812 μ l, 4.65 mmol)及HATU (848 mg, 2.23 mmol)。攪拌15 min, 然後添加甲磺酸3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基酯(854 mg, 2.79 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌過夜, 用DCM稀釋並用水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。矽膠管柱層析(於庚烷中之5-80% EtOAc)提供5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯(878 mg, 白色泡沫, 71%產率)。MS m/z 665.2 (M+1)。

中間體19.5. 5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯

用氮吹掃5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯(1.0 g, 1.5 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液。添加10%碳載鈦(160 mg, 0.15 mmol)且將燒瓶抽真空並用來自氣球之氫重新填充(3次)。將混合物在氫氣氛下劇烈攪拌30分鐘。然後用氮吹掃燒瓶並藉助矽藻土塞過濾混合物, 使用甲醇洗滌濾餅。將濾液在真空中濃縮, 得到粗製5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三

基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯，其不經進一步純化即使用。MS m/z 575.4 (M+1)。

中間體19.6. 5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯

在RT下將三氟乙酸(20 mL)添加至粗製5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯(864 mg, 1.50 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。將混合物攪拌5 h且然後在真空中濃縮，得到粗製5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯，其不經進一步純化即使用。MS m/z 445.3 (M+1)。

中間體19.7. 8-二苯甲基-4-(苄基氧基)-7,8-二氫噻嗪并[6,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮

在RT下將碳酸鉍(5.39 g, 16.5 mmol)添加至粗製5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸2-((甲基磺醯基)氧基)-3,3-二苯基丙基酯(840 mg, 1.50 mmol)於DMF中之溶液。然後將混合物在45°C下攪拌3 h。然後添加苄基溴(1 mL)並將混合物在45°C下再攪拌1小時。然後將混合物冷卻至RT並過濾以去除固體。將濾液在真空中濃縮並藉由反相製備型HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/H₂O溶析液)分批純化殘餘物，在凍乾後得到8-二苯甲基-4-(苄基氧基)-7,8-二氫噻嗪并[6,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮(91 mg, 白色固體，11%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 - 7.07 (m, 16H), 5.63 (ddd, J = 11.7, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.1, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.2, 1.3 Hz, 1H)。MS m/z 439.2 (M+1)。

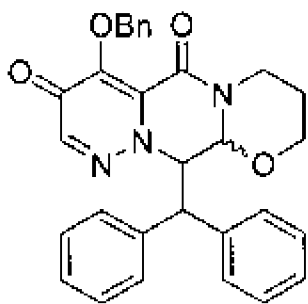
中間體19.8. 4-(苄基氧基)-2-(3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基)-5-側氧基-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯

將異丙氧基鈦(0.11 mL, 0.37 mmol)添加至8-二苯甲基-4-(苄基氧基)-7,8-二氫噻嗪并[6,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮(34 mg, 0.062 mmol)於2-丙醇(6 mL)中之懸浮液。將混合物在75°C下加熱3 h且然後冷卻至RT。將混合物用EtOAc及鹽水進行稀釋。分離各層並用EtOAc萃取水層(兩次)，且使合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到白色殘餘物。將殘餘物用DCM研磨且將DCM層移液出並在真空中濃縮，得到起始材料及粗製4-(苄基氧基)-2-(3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基)-5-側氧基-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯之混合物，其不經進一步純化即使用。MS m/z 499.3 (M+1)。

中間體19.9. 4-(苄基氧基)-5-側氧基-2-(3-側氧基-1,1-二苯基丙-2-基)-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯

在RT下將戴斯-馬丁過碘烷(37 mg, 0.087 mmol)添加至粗製4-(苄基氧基)-2-(3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基)-5-側氧基-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯於DCM (1 mL)中之溶液。將混合物攪拌1 h，且然後用DCM稀釋並依序用飽和硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，得到粗製4-(苄基氧基)-5-側氧基-2-(3-側氧基-1,1-二苯基丙-2-基)-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯，其不經進一步純化即使用。MS m/z 497.2 (M+1)。

中間體 19. 12-二苯甲基-7-(苄基氧基)-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮

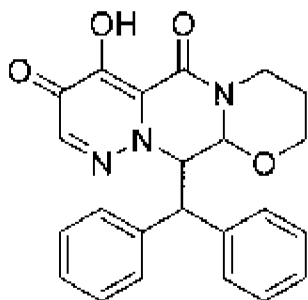


在RT下將甲醇(2.4 mL, 60 mmol)、3-胺基-1-丙醇(1.8 mL, 24 mmol)及乙酸(1.15 mL, 20.1 mmol)小心地添加至甲苯(9 mL) (放熱)。攪動混合物並移除5 mL之混合物且添加至於小瓶中之粗製4-(苄基氧基)-5-側氧基-2-(3-側氧基-1,1-二苯基丙-2-基)-2,5-二氫噻嗪-3-甲酸異丙基酯(0.1 g, 0.2 mmol)。將小瓶加蓋並將混合物在85°C下加熱5 h。使反應冷卻至RT並用EtOAc及水進行稀釋。分離各層並用EtOAc萃取水層。使合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中並藉由反相製備型HPLC (具有0.1% TFA之MeCN/水溶析液)進行純化，得到12-二苯甲基-7-(苄基氧基)-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮之兩種非鏡像異構物(白色固體)。

非鏡像異構物1：LCMS Rt 0.91/1.50 min, m/z 494.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 7H), 7.16 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 5.45 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.00 (td, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 17.0, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H)。

非鏡像異構物2：LCMS Rt 0.92/1.50 min, m/z 494.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 5H), 5.61 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 13.4, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.13 (ddd, J = 13.2, 11.7, 4.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H)。

實例 19A 及 19B. 12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮



在RT下將三氟乙酸(5 mL)添加至粗製12-二苯甲基-7-(苄基氧基)-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮(非鏡像異構物之混合物)並將混合物攪拌20分鐘。然後將反應在真空中濃縮並將殘餘物溶解於DMSO中。藉由反相製備型HPLC (具有0.1% TFA MeCN/H₂O之溶析液)進行純化，在凍乾後得到12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮之兩種非鏡像異構物之三氟乙酸鹽(白色固體)。

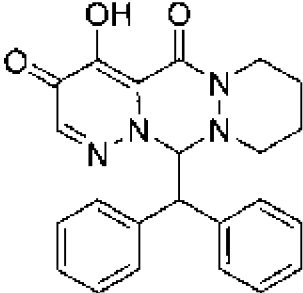
實例 19A. LCMS Rt 0.80/1.50 min, m/z 404.2 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 7H), 7.13 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 5.50 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J =

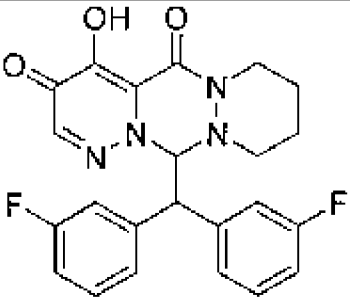
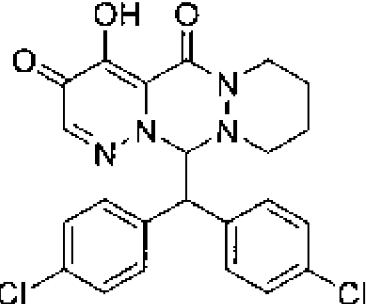
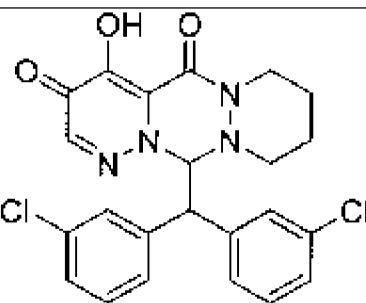
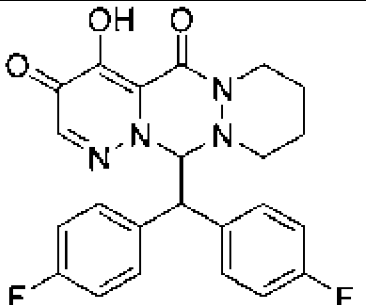
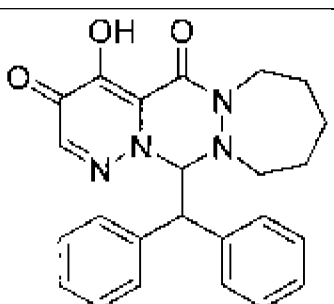
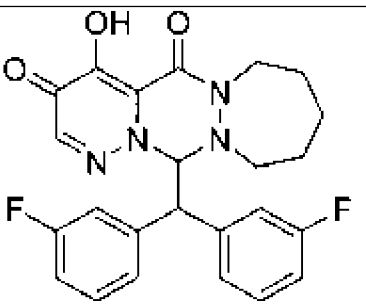
1.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.12 (td, $J = 12.8, 3.1$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H)。

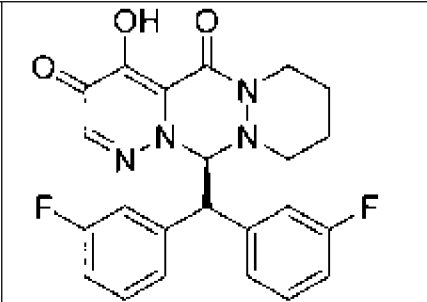
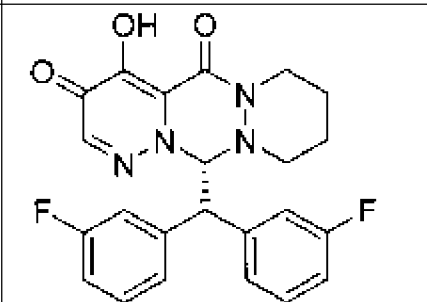
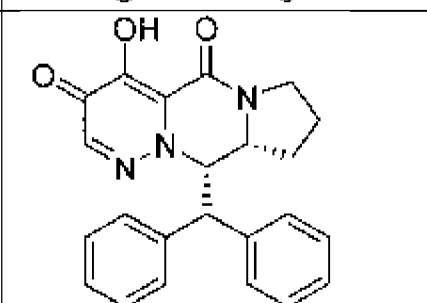
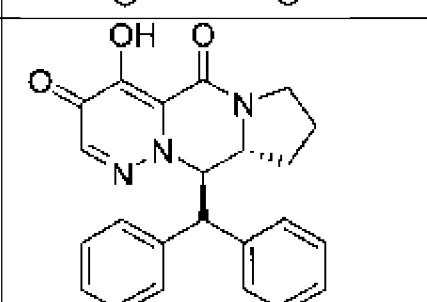
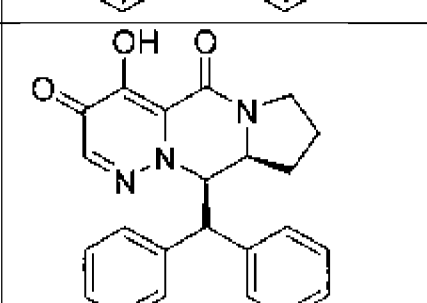
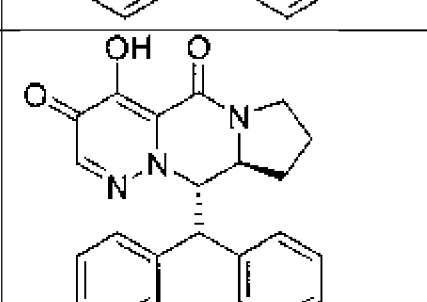
實例 19B. LCMS R_t 0.82/1.50 min, m/z 404.2 ($M+1$)。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.38 - 7.02 (m, 8H), 5.64 (dd, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.28 (qd, $J = 7.1, 6.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.93 (dddd, $J = 12.5, 9.0, 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.68 (ddd, $J = 14.1, 4.0, 2.1$ Hz, 1H)。

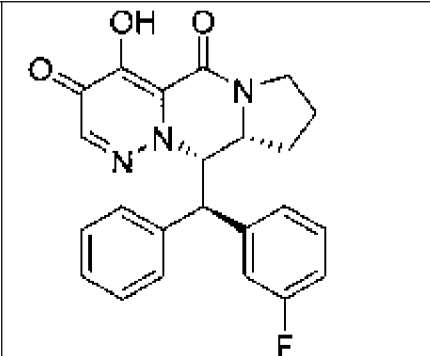
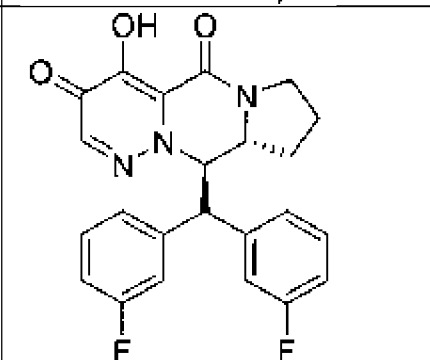
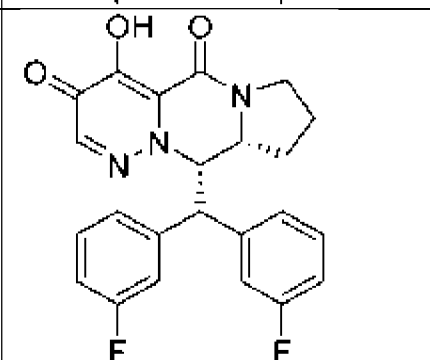
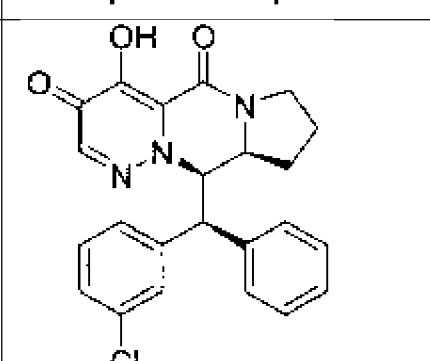
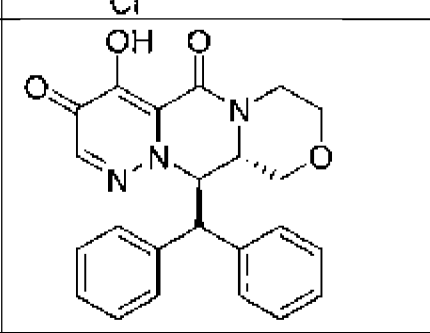
注意，實例 19A 及 19B 及其他包括 A 或 B 之實例編號係作為個別異構物分離並測試，並報告每一經分離異構物之生物學活性。然而，由於兩種異構物之絕對立體化學未經確定，因此對於該等實例所顯示之結構並不繪示立體化學，因此 A 結構與 B 結構看起來相同，但每一者表示單一非鏡像異構物。

表 1a. 前述實例之化合物。

實例 編號	結構	名稱
1		12-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻 嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮

2		12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
3		12-(雙(4-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
4		12-(雙(3-氯苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
5		12-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
6		13-二苯甲基-4-羥基-8,9,10,11-四氫-7H,13H-噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5-二酮
7		13-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,10,11-四氫-7H,13H-噻嗪并[1',6':4,5][1,2,4]三嗪并[1,2-a][1,2]二氮呋-3,5-二酮

8		(R)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
9		(S)-12-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10-四氫-12H-二噻嗪并[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]三嗪-3,5-二酮
10		(9aR,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
11		(9aR,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
12		(9aS,10R)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
13		(9aS,10S)-10-二苯甲基-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

14		(9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
15		(9aR,10R)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
16		(9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
17		(9aS,10R)-10-((S)-(3-氯苯基)(苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
18		(10aS,11R)-11-二苯甲基-4-羟基-7,8,10a,11-四氢-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-3,5-二酮

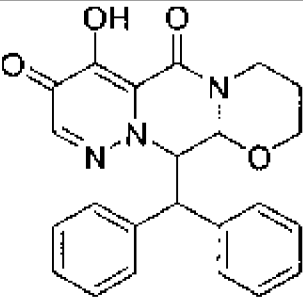
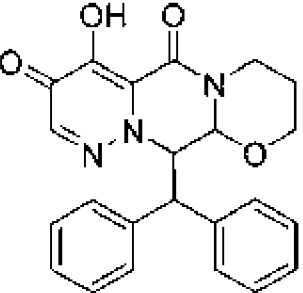
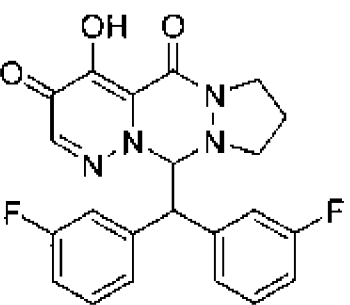
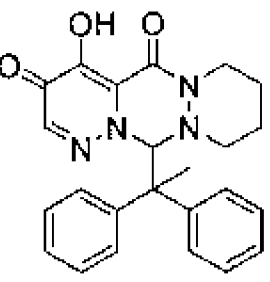
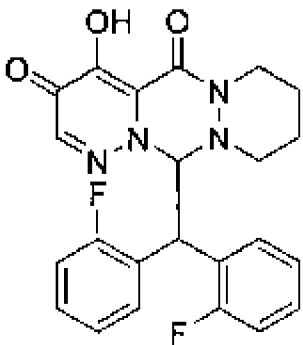
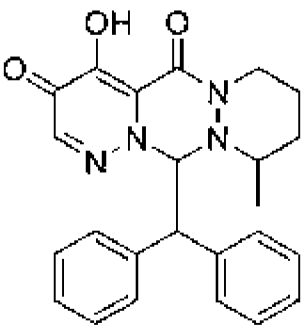
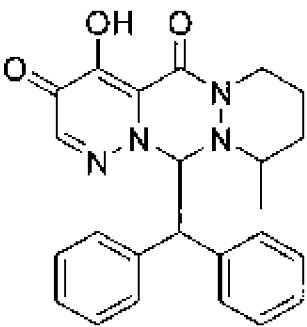
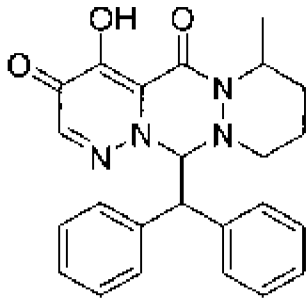
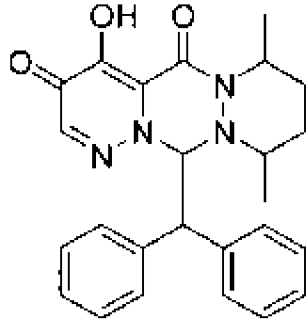
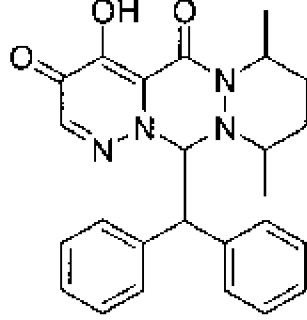
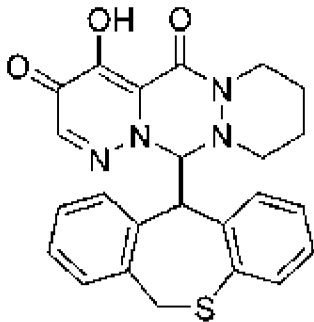
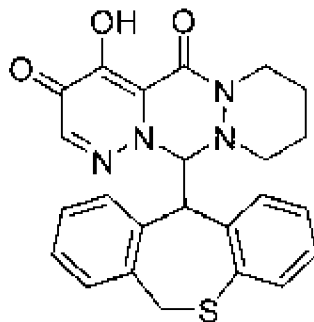
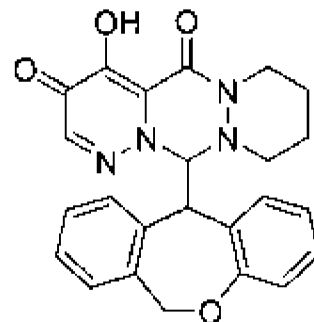
19A		12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮
19B		12-二苯甲基-7-羥基-3,4,12,12a-四氫-2H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]噁嗪-6,8-二酮

表1b. 藉由實例1之方法所製得之其他實例。

20		425.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (dt, J = 10.8, 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 6.95 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.03 (dt, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.83 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 3H)
21		417.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (s, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 8H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.89 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.44 - 1.24 (m, 1H)

22		439.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 12.1, 9.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.59 - 1.33 (m, 3H)
23A		417.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55-7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 7.6, 4.1 Hz, 4H), 7.26 - 7.06 (m, 4H), 6.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 1.71 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
23B		417.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 6.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.91 (ddt, J = 12.4, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 15.8, 8.3, 5.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.54 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 4H)

24		417.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 7.10 (dp, J = 30.0, 7.0 Hz, 5H), 6.34 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.13 (m, 1H), 2.80 (td, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.57 (tt, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.43 (dt, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
25A		431.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 6H), 6.52 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 4H), 3.73 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 2H), 1.33 - 1.02 (m, 2H), 0.69 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 6H)
25B		431.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 4H), 6.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 11.2, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.66 (ddd, J = 14.3, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.26 - 1.11 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

26A		447.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (s, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 4H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 15.4, 10.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (d, J = 14.7 Hz, 4H)
26B		447.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.16 (q, J = 7.4, 6.8 Hz, 3H), 6.95 (td, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 15.3, 10.4 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 1.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 9.2 Hz, 3H)
27A		431.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 2H), 5.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.2, 8.4 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 2H), 1.72 - 1.39 (m, 4H)

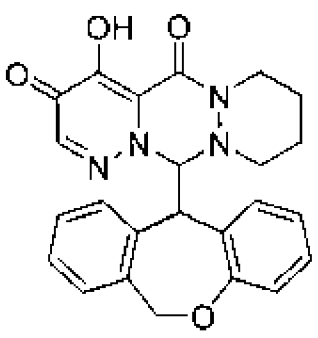
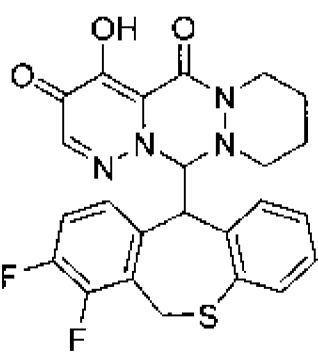
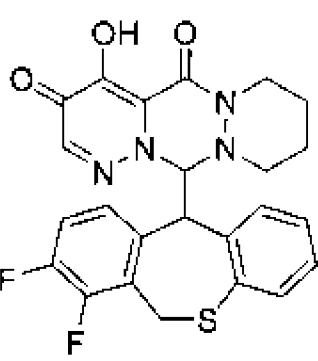
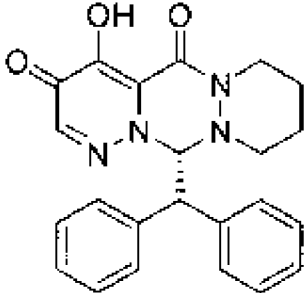
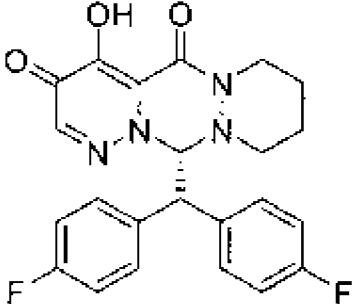
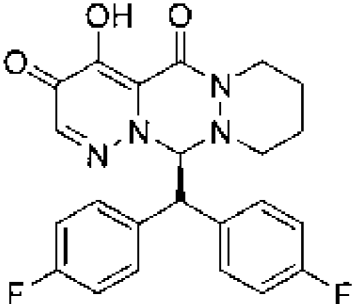
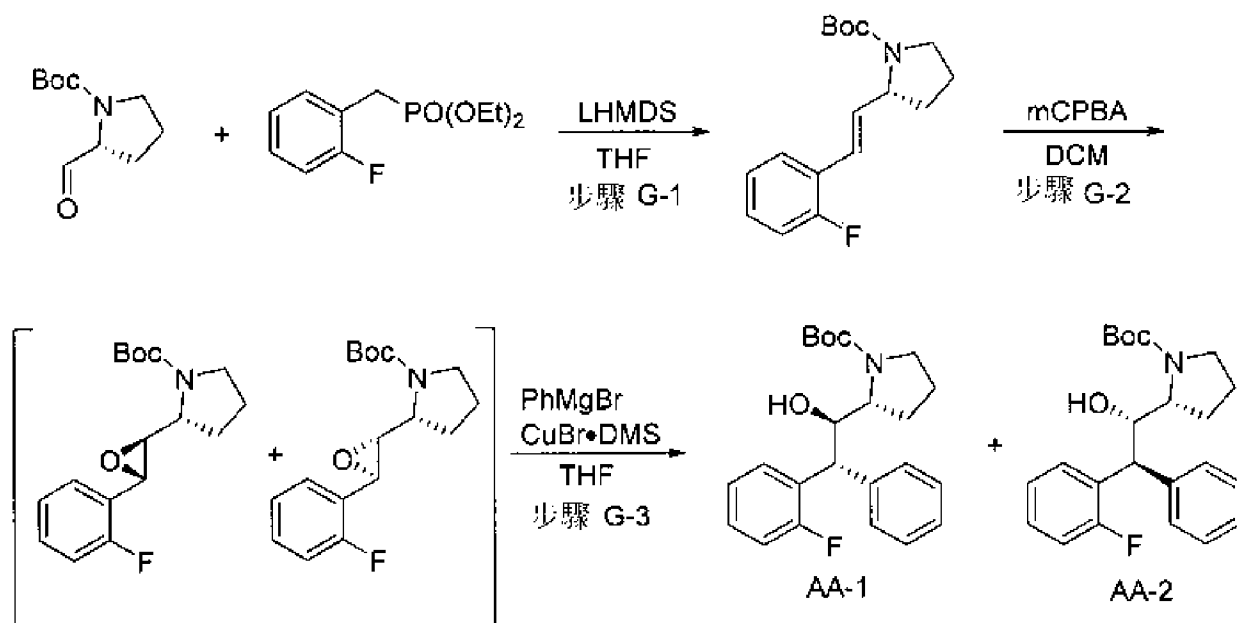
27B		431.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27 (ddd, J = 7.5, 5.0, 2.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 19.1, 7.7 Hz, 3H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 3H)
28A		483.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.32 (td, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.70 (m, 2H), 4.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 2H)
28B		483.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (s, 1H), 7.32 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.88 (td, J = 7.3, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 15.8, 2.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 1.67 - 1.34 (m, 4H)

表1c. 藉由實例8-9之方法所製備之其他化合物。

實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
29		403.1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 6.32 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 3.23 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.33 (m, 3H)
30		439.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.13 (m, 1H), 3.20 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 12.3, 9.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 37.6, 12.3 Hz, 3H)
31		439.4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 12.3, 9.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.37 (m, 3H)

手性N-Boc胺基醇之一般合成



步驟G-1：(R,E)-2-(2-氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在0℃下向2-氟苄基膦酸二乙基酯(9.08 g, 36.9 mmol)於THF (80 mL)中之溶液逐滴添加雙(三甲基矽基)胺基鋰之溶液(於THF中1.0 M, 36.5 mL, 36.5 mmol)。在0℃下攪拌20分鐘，然後逐滴添加(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(7 g, 35.1 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。將反應混合物在冰浴中攪拌1 h且然後經1 h緩慢升溫至RT，且然後在RT下再攪拌1 h。用水使反應淬滅並用EtOAc萃取(兩次)。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R,E)-2-(2-氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(6.5 g, 白色固體, 64%產率)。MS m/z 236.3 (M-tBu+H)。

步驟G-2：(R)-2-((2S,3S)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯及(R)-2-((2R,3R)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

向於DCM (60 mL)中之(R,E)-2-(2-氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

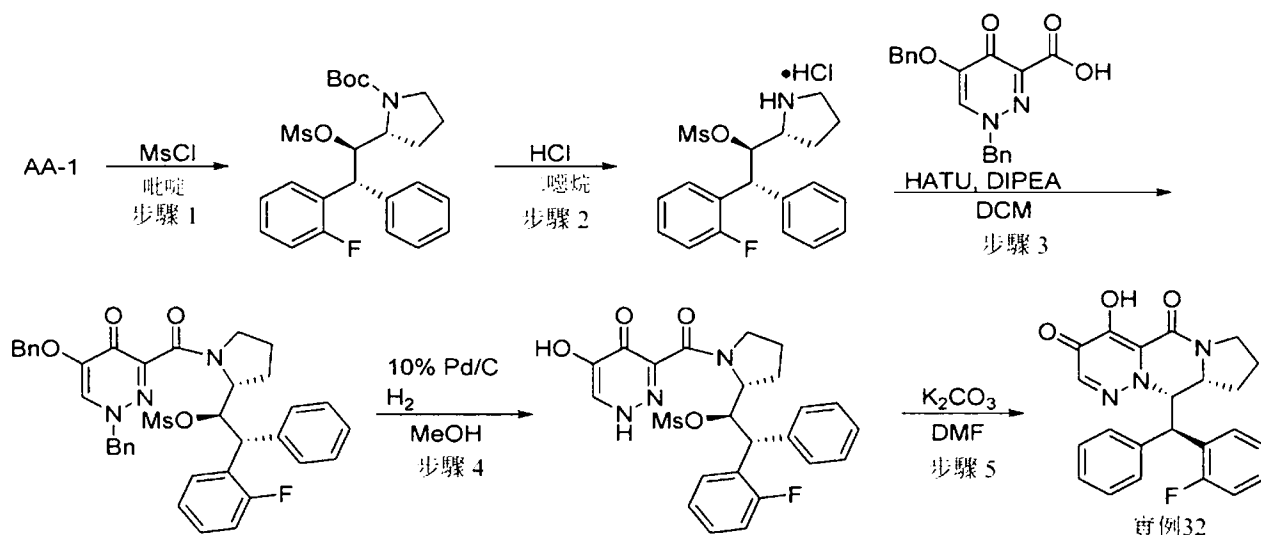
基酯(1.85 g, 6.35 mmol)添加mCPBA (7.83 g, 31.7 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 H。用水使反應淬滅並用DCM進行萃取(兩次)。將合併之有機萃取物依序用飽和Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。然後使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((2S,3S)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯與(R)-2-((2R,3R)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯之不可分離之混合物(1.6 g，無色油狀物，41%產率)。該混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟G-3：(R)-2-((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯及(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在RT下將溴化銅(I)-二甲硫錯合物(0.495 g, 2.408 mmol)添加至(R)-2-((2S,3S)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯與(R)-2-((2R,3R)-3-(2-氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(0.74 g, 2.41 mmol)於THF (30 mL)中之混合物。在定期添加乾冰之丙酮浴中冷卻至介於-20°C與-30°C之間。逐滴添加苯基溴化鎂之溶液(於THF中1.0 M，9.63 mL，9.63 mmol)。攪拌15 min且使溫度升溫至0°C。添加2當量多之苯基溴化鎂且再攪拌20 min。再添加2當量之苯基溴化鎂且再攪拌20 min。用飽和NH₄Cl水溶液使反應淬滅並用EtOAc進行萃取(2次)。使合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(353 mg，無色油狀物，首先溶析，38%產率)及(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(300 mg，白色

泡沫，第二個溶析，32%產率)。MS m/z 286.2 ($MH^+ - Boc$)。

實例32. (9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟1：(R)-2-(((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在0℃下向(R)-2-(((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(470 mg, 0.914 mmol)於吡啶(9 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(1.069 mL, 13.72 mmol)。5 min之後去除冰浴並將反應在RT下攪拌2 h。然後將反應混合物分配於DCM與水之間。分離DCM層並用飽和NaHCO₃水溶液、然後鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-(((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(350 mg，白色泡沫，83%產率)。MS m/z 408.4 ($MH^+ - tBu$)。

步驟2：(1R,2R)-甲磺酸2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽

向(R)-2-((1R,2R)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.755 mmol)添加HCl (於二噁烷中4.0 M, 5 ml, 20 mmol)。在RT下攪拌1 h。然後將反應濃縮，得到(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 364.5 (MH⁺)。

步驟3：(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯

在RT下向1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸(275 mg, 0.817 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.519 mL, 2.97 mmol)及HATU (367 mg, 0.966 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽(270 mg, 0.743 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液及2當量休尼格鹼。將混合物在RT下攪拌1 H。然後將反應用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯(470 mg, 93%產率)。MS m/z 682.5 (MH⁺)。

步驟4：(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯

用氮吹掃(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯(470 mg, 0.689 mmol)於甲醇(12 mL)中之溶液。添加10%碳載鈀(220 mg, 0.207 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)且然後在RT下

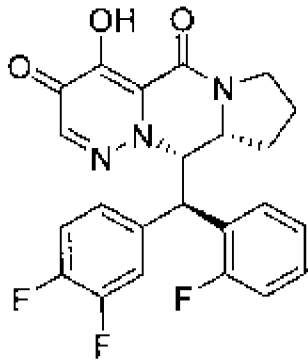
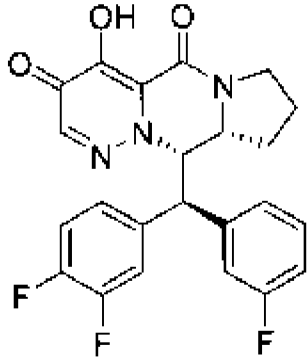
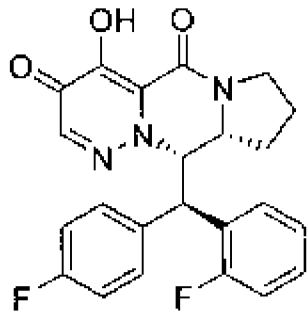
在氫氣囊下劇烈攪拌6 h。藉助矽藻土過濾反應混合物並用MeOH洗滌濾餅。濃縮濾液以提供粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 502.4 (MH^+)。

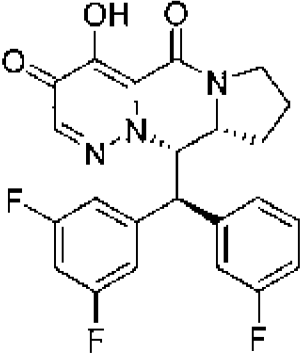
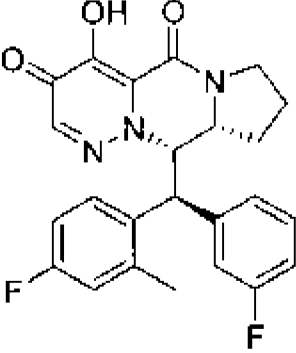
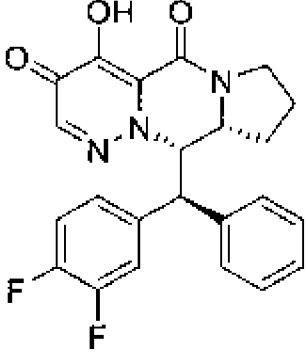
步驟5：(9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5-二酮

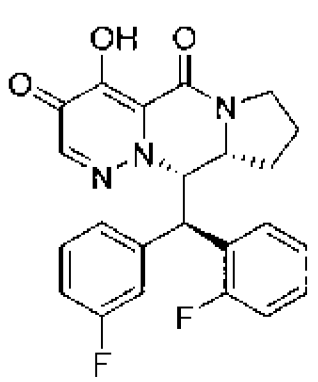
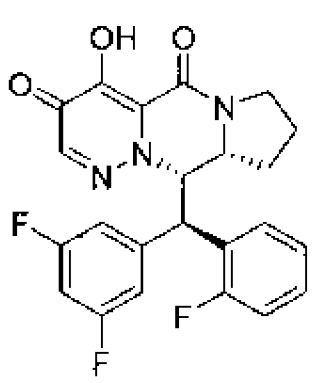
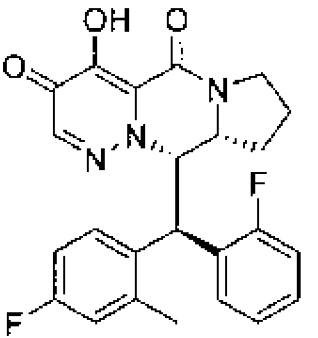
向粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯(345 mg, 0.619 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加碳酸鉀(342 mg, 2.476 mmol)，並將混合物在RT下攪拌過夜。藉助1微米過濾器過濾反應並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，經兩步得到(9aR,10S)-10-((R)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5-二酮之甲酸鹽(125 mg, 0.275 mmol, 白色固體, 44%產率)。

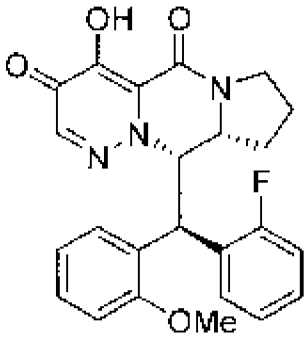
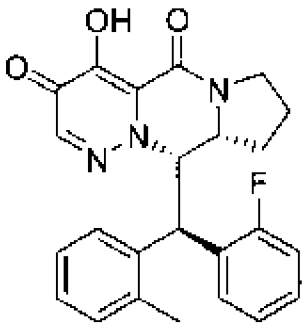
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.91 (td, $J=7.36, 2.01$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 3 H) 7.02 - 7.17 (m, 4 H) 6.96 (dd, $J=6.38, 2.96$ Hz, 2 H) 5.79 (dd, $J=9.56, 3.59$ Hz, 1 H) 4.69 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 4.52 (dt, $J=9.96, 5.12$ Hz, 1 H) 3.84 - 3.99 (m, 1 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 1.78 - 1.91 (m, 1 H) 1.55 (qd, $J=11.56, 6.80$ Hz, 1 H)。MS m/z 406.4 (MH^+)。

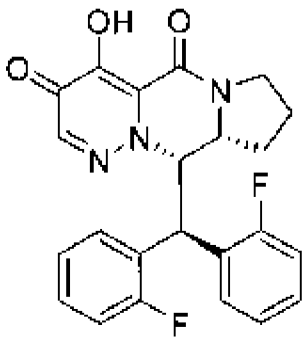
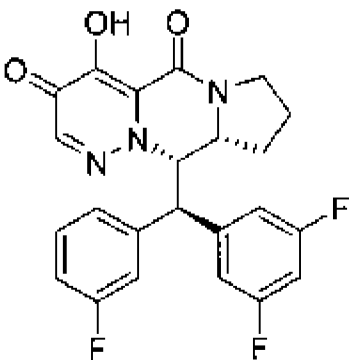
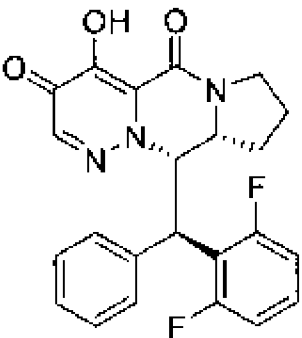
表1d. 藉由實例32之方法所製備之其他化合物。

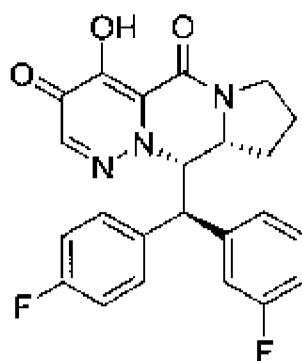
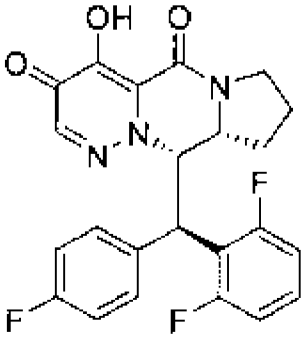
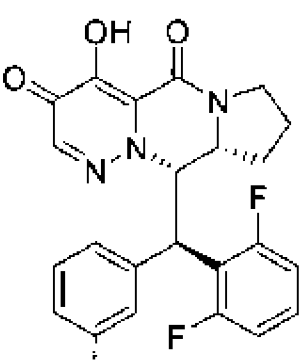
實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
33		442.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.84 - 7.96 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.29 - 7.43 (m, 2 H) 7.08 - 7.20 (m, 1 H) 6.90 - 7.06 (m, 2 H) 6.78 (br d, J=8.46 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=9.95, 3.64 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.52 (dt, J=10.12, 5.11 Hz, 1 H) 3.82 - 3.96 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.20, 7.43 Hz, 1 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 1.75 - 1.97 (m, 2 H) 1.47 (qd, J=11.61, 6.70 Hz, 1 H)
34		442.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47 - 1.62 (m, 1 H) 1.74 - 1.95 (m, 2 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.08, 7.38 Hz, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 1H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 4.62 (d, J=9.83 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=9.83, 3.57 Hz, 1 H) 6.70 - 6.84 (m, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.33- 7.53 (m, 4 H)
35		424.2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 3 H) 7.07 - 7.17 (m, 1 H) 7.01 (dd, J=8.58, 5.31 Hz, 2 H) 6.82 (t, J=8.71 Hz, 2 H) 5.79 (dd, J=9.78, 3.57 Hz, 1 H) 4.70 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 4.52 (dt, J=10.20, 4.98 Hz, 1 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.19, 7.31 Hz, 1 H) 2.00

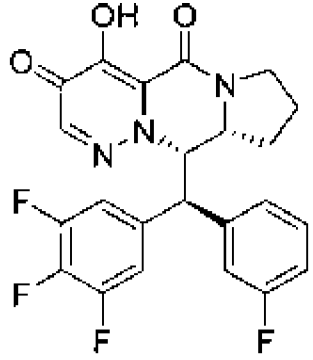
			- 2.10 (m,1 H) 1.77 - 1.99 (m, 2 H) 1.51 (qd, J=11.52, 6.63 Hz, 1 H)
36		442.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.54 (qd, J=11.62, 7.14 Hz, 1 H) 1.73 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.08, 7.53 Hz, 1 H) 3.81- 3.94 (m, 1 H) 4.45 - 4.57 (m, 1 H) 4.66 (d, J=9.88 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=9.85, 3.55 Hz, 1 H) 6.57 - 6.79 (m, 3 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 7.35 - 7.54(m, 4 H)
37		438.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.56 (qd, J=11.84, 6.46 Hz, 1 H) 1.76 - 2.11 (m, 3 H) 2.13 - 2.40 (m, 3 H) 3.66 (td, J=11.33, 7.36 Hz, 1 H) 3.82- 3.99 (m, 1 H) 4.48 - 4.65 (m, 1 H) 5.88 (br s, 1 H) 6.60 - 6.82 (m, 2 H) 6.95 - 7.12 (m, 1 H) 7.21 (br s, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 3 H)
38		424.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.56 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 6.85 - 7.05 (m, 2 H) 6.77 (dt, J=4.36, 2.05Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=9.93, 3.62 Hz, 1 H) 4.45 - 4.64 (m, 2 H) 3.87 (br dd, J=12.86, 7.83 Hz, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H) 1.70 -1.91 (m, 2

			H) 1.46 - 1.64 (m, 1 H)
39		424.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.82 - 7.99 (m, 1 H) 7.26 - 7.47 (m, 3 H) 7.01 - 7.20 (m, 2 H) 6.69 - 6.92 (m, 3 H) 5.81 (dd, J=9.78, 3.57 Hz, 1H) 4.73 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 4.52 (dt, J=10.04, 5.08 Hz, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.16, 7.36 Hz, 1 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 1.76 - 1.99(m, 2 H) 1.51 (qd, J=11.53, 6.63 Hz, 1 H)
40		442.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.81 - 7.96 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.31 - 7.44 (m, 2 H) 7.06 - 7.21 (m, 1 H) 6.52 - 6.79 (m, 3 H) 5.83 (dd,J=9.98, 3.62 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.52 (dt, J=10.36, 4.97 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.21, 7.36 Hz, 1 H) 1.98 - 2.08 (m,1 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.73 - 1.88 (m, 1 H) 1.47 (qd, J=11.59, 6.70 Hz, 1 H)
41		438.4	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 2 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 6.61 - 6.78 (m, 2 H) 5.89 (br d,J=9.05 Hz, 1 H) 5.02 (br d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.51 - 4.61 (m, 1

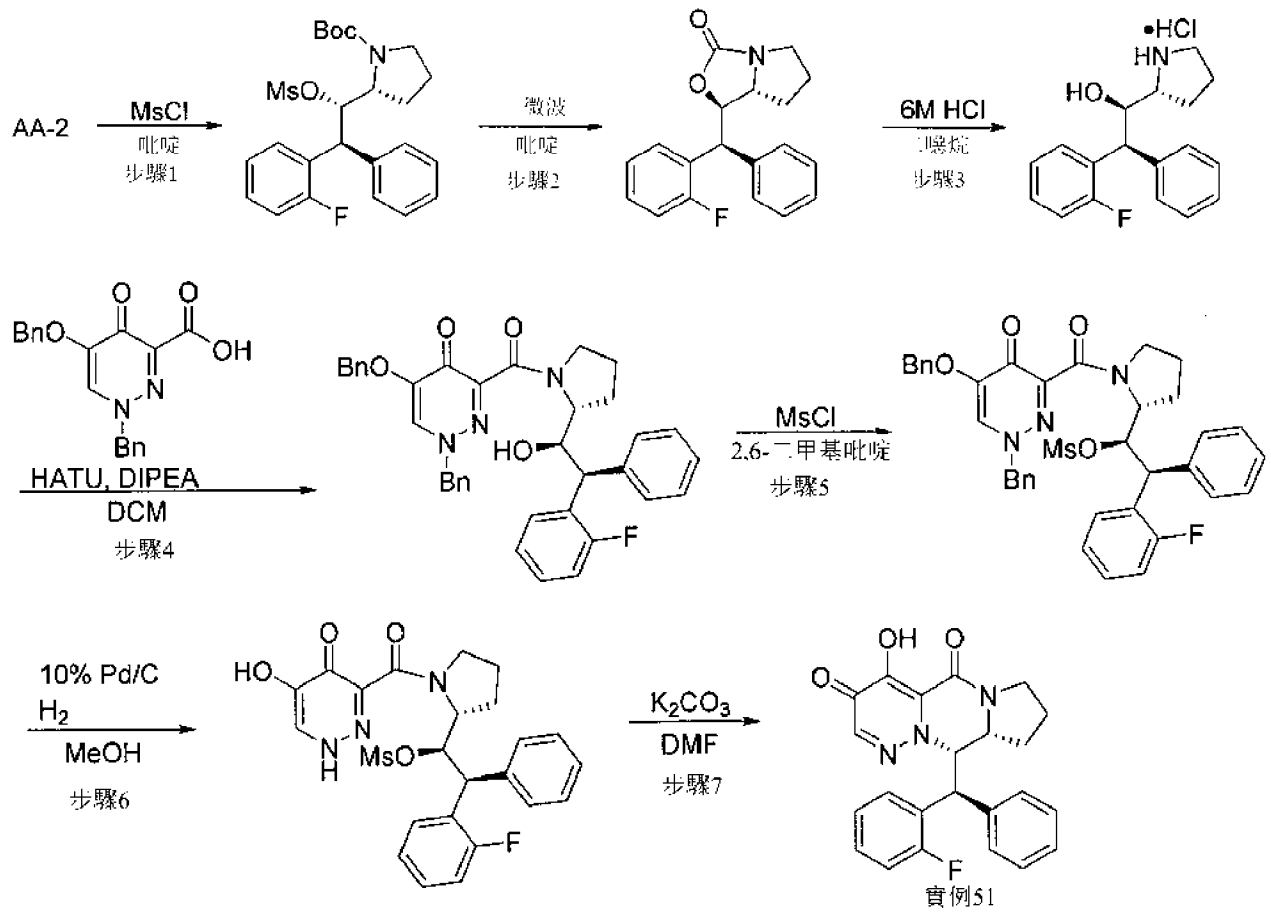
			H)3.84 - 3.98 (m, 1 H) 3.60 (td, J=11.25, 7.34 Hz, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 1.94(dt, J=11.99, 5.91 Hz, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.36 - 1.54 (m, 1 H)
42		438.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 3 H) 6.98 - 7.15 (m, 2 H) 6.93 (dd, J=7.65, 1.30 Hz, 1 H) 6.57 - 6.77 (m, 2 H) 5.71(dd, J=10.05, 3.59 Hz, 1 H) 5.46 (d, J=10.03 Hz, 1 H) 4.49 (br dd, J=10.07, 5.04 Hz, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 4 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.80 -1.96 (m, 2 H) 1.44 - 1.60 (m, 1 H)
43		420.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.88 - 8.04 (m, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 3 H) 7.22 (br d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 1 H) 6.87 - 7.02 (m, 3 H) 5.90 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 5.06 (br d, J=10.51 Hz, 1 H) 4.55 (dt, J=10.29, 5.07 Hz, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 3.61 (td, J=11.35, 7.43 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.00 - 2.11(m, 1 H) 1.76 - 1.99 (m, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 1 H)

44		424.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.95 (br t, $J=7.87$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 3 H) 7.04 - 7.15 (m, 3 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 6.80 - 6.88 (m, 1 H) 5.76 - 5.92(m, 1 H) 5.17 (d, $J=9.88$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.80 - 1.99 (m, 2 H) 1.47 - 1.59 (m, 1 H)
45		442.4	(500 MHz , 氘仿-d) δ ppm 7.38 (s, 1 H) 7.09 (td, $J=7.98, 5.91$ Hz, 1 H) 6.97 (d, $J=6.52$ Hz, 2 H) 6.80 - 6.88 (m, 2 H) 6.68 (d, $J=10.11$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=7.66$ Hz, 1 H) 5.33 (dd, $J=9.52, 3.61$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.47 (m, 1 H) 4.28 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.94 - 4.01 (m, 1 H) 3.66 (td, $J=11.41, 7.21$ Hz, 1 H) 2.09 - 2.29 (m, 1 H) 1.86 - 2.09 (m, 2 H) 1.58 (qd, $J=11.88, 6.80$ Hz, 1 H)
46		424.3	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 7H), 6.00 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 1H)

47		423.4	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 2.06 (dt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H)
48		442.2	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H)
49		442.4	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (t, J = 9.5 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H)

50		460.4	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.51 (s, 1H), 7.47 (q, J = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 5.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 2.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.50 (dd, J = 11.6, 6.9 Hz, 1H)
----	---	-------	---

實例51. (9aR,10S)-10-((S)-2-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟1：(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在0℃下向(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.778 mmol)於吡啶(9 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(0.910 mL, 11.67 mmol)。5 min之後，移除冰浴，並將反應在RT下攪拌2 h。將反應混合物分配於DCM與水之間。分離DCM層並依序用1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(325 mg，白色泡沫，90%產率)。MS m/z 408.3 (MH⁺-tBu)。

步驟2：(1R,7aR)-1-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮

在微波反應器中在120℃下將(R)-2-((1S,2S)-2-(2-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)-2-苯基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(325 mg, 0.701 mmol)於吡啶(4 mL)中之溶液加熱2 h。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(1R,7aR)-1-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(150 mg，69%產率)。MS m/z 312.4 (MH⁺)。

步驟3：(1R,2S)-2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙-1-醇鹽酸鹽

向(1R,7aR)-1-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(150 mg, 0.482 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液添加6N HCl水溶液並將混合物於密封小瓶中在90℃下加熱2天直至反應完成為止。然後將反應濃縮，得到粗製(1R,2S)-2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙-1-醇鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 286.4 (MH⁺)。

步驟4：1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-

苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮

在RT下向1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(175 mg, 0.520 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.331 mL, 1.892 mmol)及HATU (234 mg, 0.615 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(1R,2S)-2-(2-氟苯基)-2-苯基-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙-1-醇鹽酸鹽(135 mg, 0.473 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液及休尼格鹼(0.331 mL, 1.892 mmol)。將混合物在RT下攪拌30 min。然後將混合物用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮(270 mg，泡沫狀固體，95%產率)。MS m/z 604.7 (MH⁺)。

步驟5：(1R,2S)-甲磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯

於冰浴中向1-苄基-5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-氟苯基)-1-羥基-2-苯基乙基)吡咯啉-1-羰基)噻嗪-4(1H)-酮(270 mg, 0.447 mmol)於2,6-二甲基吡啶(6 mL, 51.5 mmol)中之溶液添加甲磺醯氯(0.697 mL, 8.95 mmol)。5 min之後，將浴移除並將反應混合物在RT下攪拌3 h。LC-MS顯示主峰，[M+H]⁺ 682.5/1.07 min對應於期望產物。然後將反應混合物分配於DCM與水之間。分離DCM層，並依序用1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。然後使DCM層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(1R,2S)-甲磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯(245 mg，棕色固體，80%產率)。MS m/z 682.6 (MH⁺)。

步驟6：(1R,2S)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯

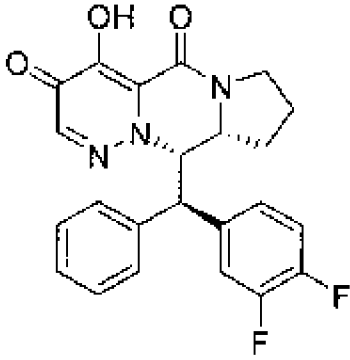
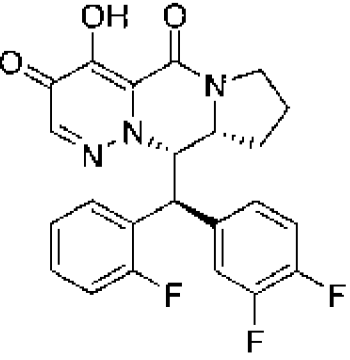
向(1R,2S)-甲烷磺酸1-((R)-1-(1-苄基-5-(苄基氧基)-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(2-氟苯基)-2-苯基乙基酯(245 mg, 0.359 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液添加HCl (於二噁烷中4.0 M, 0.180 mL, 0.719 mmol), 然後用氮吹掃該溶液。添加10%碳載鈀(115 mg, 0.108 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氮重新填充(3次), 且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌2 h。添加更多之碳載鈀(115 mg, 0.108 mmol)且在RT下再攪拌2 h。藉助矽藻土過濾反應混合物並用MeOH洗滌濾餅。濃縮濾液, 得到粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 502.3 (MH⁺)。

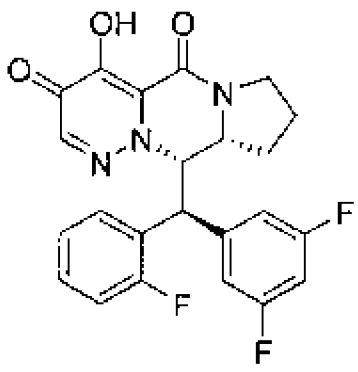
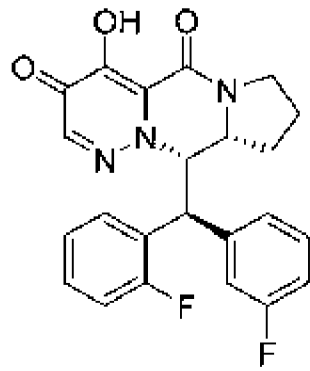
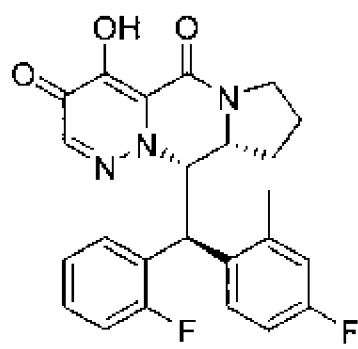
步驟7：(9aR,10S)-10-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

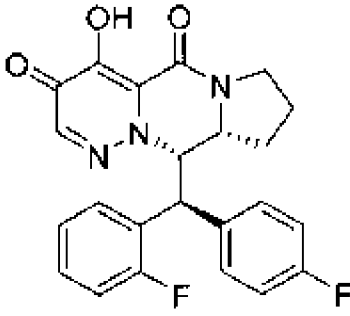
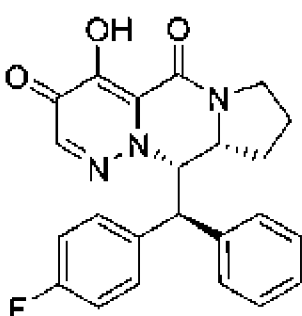
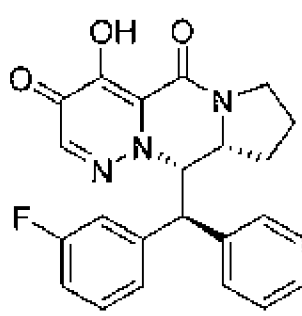
向粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(2-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-苯基乙基酯(180 mg, 0.341 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加碳酸鉀(188 mg, 1.364 mmol), 並將混合物在RT下攪拌過夜。藉助1微米過濾器過濾反應並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併, 冷凍並凍乾, 經兩步得到(9aR,10S)-10-((S)-(2-氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮之甲酸鹽(69 mg, 0.151 mmol, 白色固體, 44%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.55 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H)

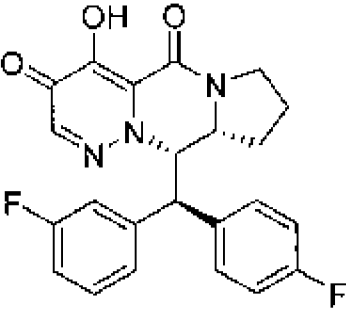
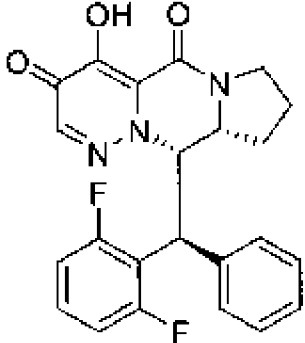
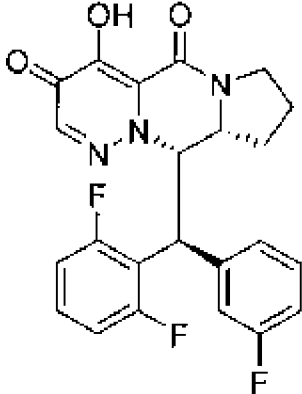
6.88 -6.95 (m, 1 H) 6.83 (dd, J=10.37, 8.31 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=9.88, 3.57 Hz, 1 H) 4.92 (br d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 1 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 1.77 - 1.94 (m, 2 H) 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 。 MS m/z 406.4 (MH⁺) 。

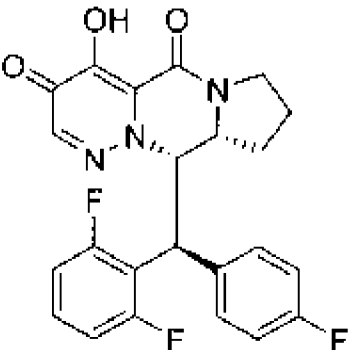
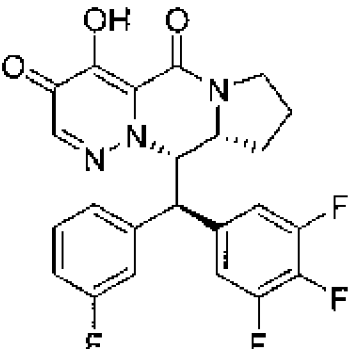
表1e. 藉由實例51之方法所製備之其他化合物。

實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
52		424.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.51 - 7.62 (m, 1 H) 7.25 - 7.47 (m, 3 H) 7.00 - 7.12 (m, 3 H) 6.90 - 6.96 (m, 2 H) 5.67 - 5.76 (m, 1 H) 4.56 (d, J=9.24 Hz, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.05, 7.48 Hz, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 1.57 - 1.73 (m, 1 H)
53		442.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.52 - 7.64 (m, 1 H) 7.37 (s, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 6.81 - 6.89 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=9.63, 3.57 Hz, 1 H) 4.91 (br s, 1 H) 4.52 (dt, J=10.40, 5.04 Hz, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.24, 7.26 Hz, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 1.77 - 2.02 (m, 2 H) 1.60 (qd, J=11.71, 6.68 Hz, 1 H)

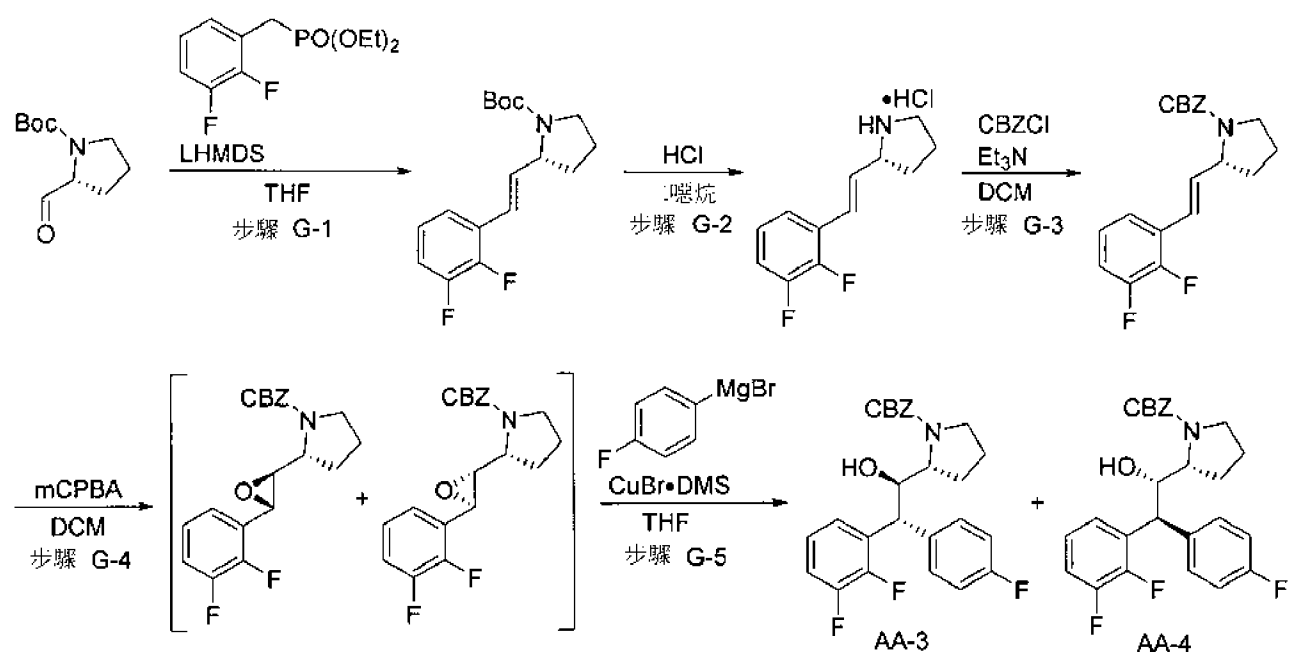
54		442.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 7.26 (br d, J=6.70 Hz, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.98 (m, 3 H) 5.84(dd, J=9.56, 3.55 Hz, 1 H) 4.94 (br d, J=9.73 Hz, 1 H) 4.48 - 4.59 (m, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.65 (td, J=11.22, 7.29 Hz, 1 H) 1.97 - 2.13 (m, 2H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.61 (qd, J=11.79, 6.77 Hz, 1 H)
55		424.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 - 7.51 (m, 4 H) 7.00 - 7.18 (m, 3 H) 6.90 - 6.98 (m, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 1 H) 5.83 (dd, J=9.73, 3.57 Hz, 1H) 4.94 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 4.53 (dt, J=10.37, 4.99 Hz, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.65 (td, J=11.30, 7.48 Hz, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.78 -2.00 (m, 2 H) 1.61 (qd, J=11.65, 6.77 Hz, 1 H)
56		438.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.93 (dd, J=8.61, 5.58 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 6.91 - 7.20 (m, 5 H) 6.79 - 6.88 (m, 1 H) 5.84 (dd, J=9.93, 3.42Hz, 1 H) 4.97 (br d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.47 - 4.60 (m, 1 H) 3.87 - 4.01 (m, 1 H) 3.54 - 3.67 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m,2 H) 1.30 - 1.43 (m, 1 H)

57		424.2	(400 MHz, DMSO) δ ppm 7.62 (dd, $J=8.39, 5.50$ Hz, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 3 H) 7.06 - 7.14 (m, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 6.82 - 6.96 (m, 2H) 5.78 (dd, $J=10.15, 3.45$ Hz, 1 H) 4.82 (d, $J=10.17$ Hz, 1 H) 4.48 (dt, $J=9.99, 4.96$ Hz, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 3.55 (td, $J=10.92, 7.31$ Hz, 1 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 1 H) 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 1.33 (qd, $J=11.59, 6.80$ Hz, 1 H)
58		406.4	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7.59 (d, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.36 (t, $J=7.18$ Hz, 2 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 6.94 - 7.03 (m, 2 H) 6.88 (t, $J=8.83$ Hz, 2 H) 5.67 (dd, $J=9.76, 3.55$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.53 (m, 1 H) 3.65 - 3.89 (m, 1 H) 3.44 - 3.64 (m, 1 H) 1.80 - 1.96 (m, 1 H) 1.59 - 1.80 (m, 2 H) 1.30 - 1.46 (m, 1 H)
59		406.4	(500 MHz, 氘仿-d) δ ppm 7.34 - 7.49 (m, 5 H) 7.29 (s, 2 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 6.80 (br t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.73 (br d, $J=9.81$ Hz, 1 H) 6.65 (br d, $J=7.68$ Hz, 1 H) 5.42 - 5.46 (m, 1 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.31 (br d, $J=9.81$ Hz, 1 H) 3.91 - 3.97 (m, 1 H) 3.60 - 3.68 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 1.79 - 1.92

			(m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H)
60		424.3	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7.81 (m, 1 H) 7.3 - 7.15 (m, 3 H) 7.1 (m, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 6.9-6.8 (m, 2H) 5.75 (dd, J=8, 4 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=8 Hz) 4.5 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 3.6 (m, 1H) 1.95 (m, 1H) 1.8 (m, 1H) 1.7 (m, 1H) 1.35 (m, 1H)
61		424.3	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.76 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 1.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H)
62		442.4	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.46 (s, 1H)

63		442.4	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.53 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.45 (s, 1H)
64		460.9	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H)

手性N-CBZ胺基醇之一般合成



步驟G-1：(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在0℃下向2,3-二氟苄基膦酸二乙基酯(7.13 g, 25.1 mmol)於THF (84

mL)中之溶液逐滴添加雙(三甲基矽基)胺基鋰之溶液(於THF中1.0 M, 26.3 mL, 26.3 mmol)。在0°C下攪拌1 h, 然後逐滴添加(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(5.0 g, 25.1 mmol)。將反應混合物在冰浴中攪拌1 h且然後經1 h緩慢升溫至RT, 且然後在RT下再攪拌2 h。用水使反應淬滅並用EtOAc萃取(兩次)。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(6.87 g, 白色固體, 88%產率)。MS m/z 254.3 (M-tBu+H)。

步驟G-2: (R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉鹽酸鹽

在RT下向(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(6.07 g, 19.6 mmol)添加HCl溶液(於二噁烷中4.0 M, 19.6 ml, 78 mmol)並攪拌1 h。然後將反應混合物濃縮, 得到粗製(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉鹽酸鹽, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 210.2 (MH⁺)。

步驟G-3: (R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯

在0°C下向三乙胺(6.84 ml, 49.1 mmol)及(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉鹽酸鹽(4.11 g, 19.6 mmol)於DCM (98 ml)中之溶液逐滴添加氯甲酸苄基酯(3.1 ml, 21.6 mmol), 並使混合物升溫至RT且攪拌過夜。然後用額外DCM稀釋反應, 相繼用水、然後鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)經兩步提供(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(6.67 g, 無色油狀物, 99%產率)。MS m/z 344.3 (MH⁺)。

步驟G-4: (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸

苄基酯及(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯

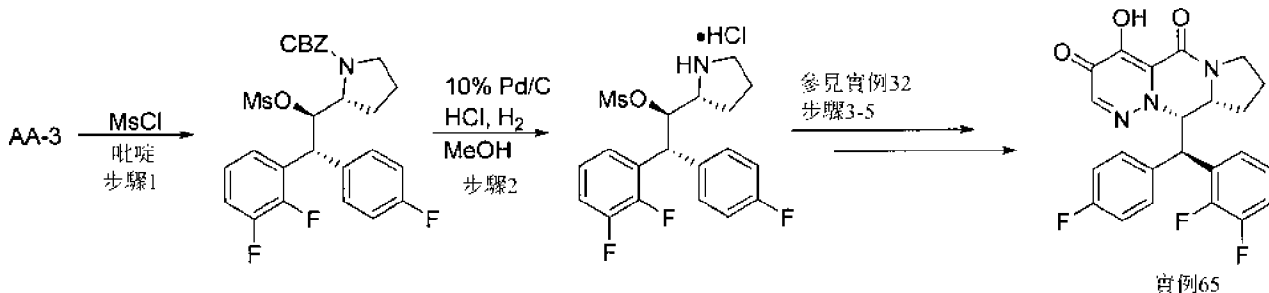
向於DCM (286 mL)中之(R,E)-2-(2,3-二氟苯乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(5.9 g, 17.2 mmol)添加mCPBA (21.2 g, 86 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。用水使反應淬滅並用DCM進行萃取(兩次)。將合併之有機萃取物依序用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。然後使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯及(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯之不可分離之混合物(5.16 g，無色油狀物，84%產率)。混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟G-5：(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯及(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯

在RT下向(R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯及(R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-二氟苯基)環氧乙烷-2-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(500 mg, 1.39 mmol)於THF (8 mL)中之混合物添加溴化銅(I)-二甲硫錯合物(286 mg, 1.39 mmol)。在定期添加乾冰之丙酮浴中冷卻至介於 -20°C 與 -30°C 之間。逐滴添加(4-氟苯基)溴化鎂溶液(於THF中1.0 M，8.35 mL，8.35 mmol)。攪拌10 min且使溫度升溫至 0°C 。添加2當量多之(4-氟苯基)溴化鎂且再攪拌30 min。用飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅並用EtOAc萃取(2次)。使合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-羥基

乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(88 mg, 無色油狀物, 首先溶析, 14%產率)及 (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(350 mg, 第二個溶析, 55%產率)。MS m/z 456.4 (MH⁺)。

實例 65. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟 1：(R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯

在 0°C 下向 (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(88 mg, 0.19 mmol)於吡啶(2.5 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(0.23 mL, 2.9 mmol)。5 min 之後, 移除冰浴, 並將反應在 RT 下攪拌 2 h。將反應混合物分配於 DCM 與水之間。分離 DCM 層, 並依序用 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。使有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供 (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(85 mg, 82%產率)。MS m/z 534.5 (MH⁺)。

步驟 2：(1R,2R)-甲磺酸 2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽

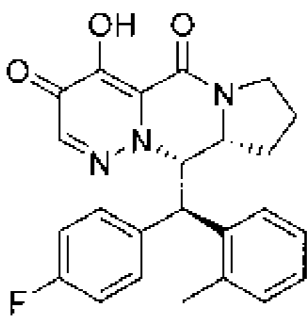
用氮吹掃 (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(85 mg, 0.16 mmol)於甲醇(4 mL)

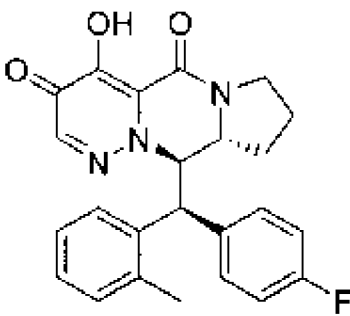
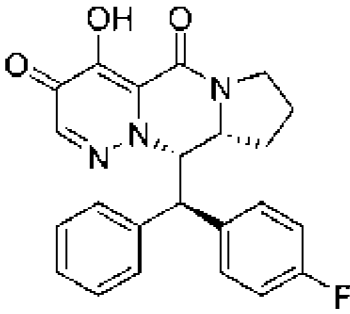
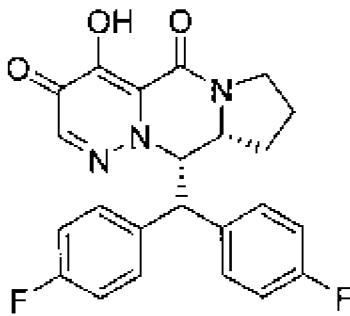
及HCl (於二噁烷中4.0 M，0.080 mL，0.32 mmol)中之溶液。添加10%碳載鈀(68 mg, 0.064 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌。2H之後，藉助矽藻土過濾反應混合物，並用MeOH洗滌濾餅。濃縮濾液，得到粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 400.4 (MH⁺)。

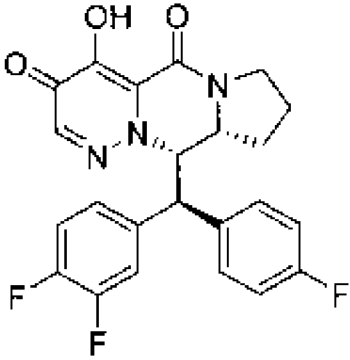
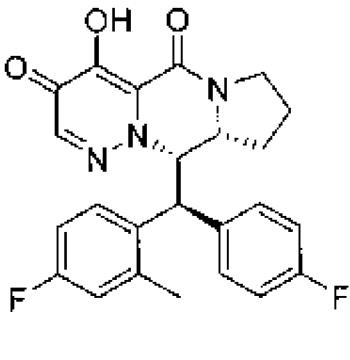
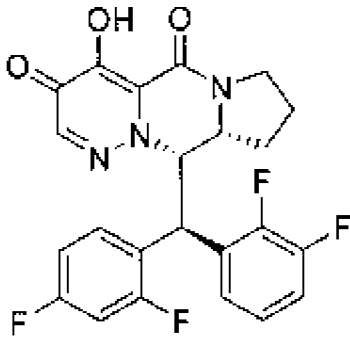
實例 65. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

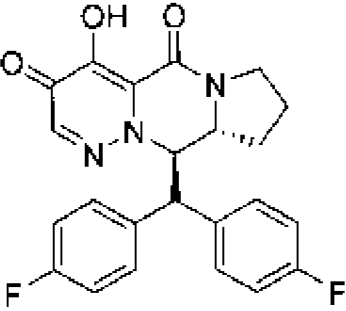
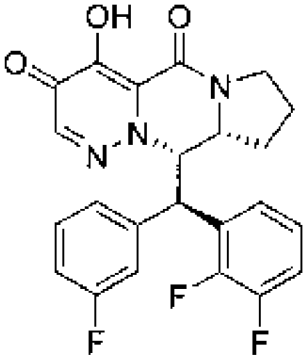
藉由實例32，步驟3-5之方法自(1R,2R)-甲烷磺酸2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (ddt, J = 38.5, 18.2, 6.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.51 (qd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H)。MS m/z 442.4 (MH⁺)。

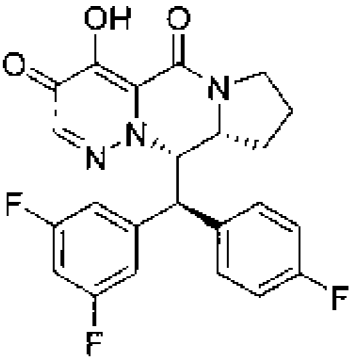
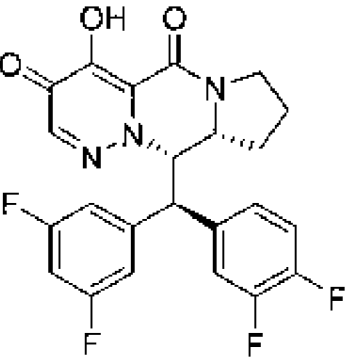
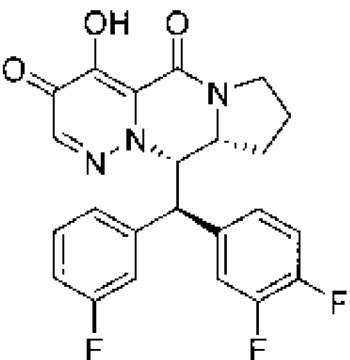
表1f. 藉由實例65之方法所製備之其他化合物。

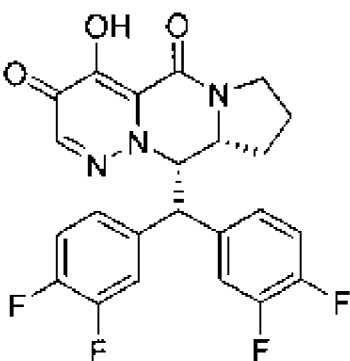
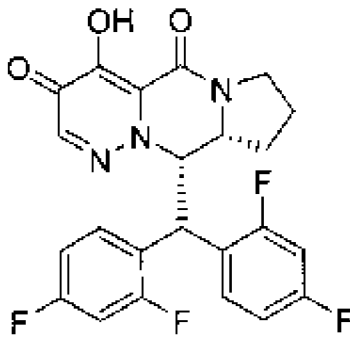
實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
66		420.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.84 (br dd, J=13.01, 7.97 Hz, 1 H) 7.35 (br t, J=12.79 Hz, 2 H) 7.07 - 7.26 (m, 2 H) 6.94 (br s, 2 H) 6.67 -6.84 (m, 2 H) 5.79 (br t, J=10.00 Hz, 1 H) 4.48 (br d, J=10.07 Hz, 2

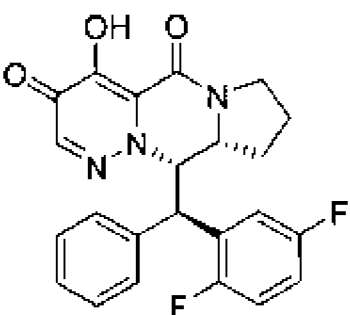
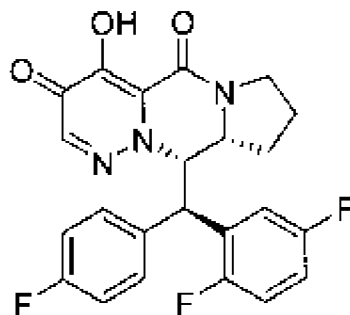
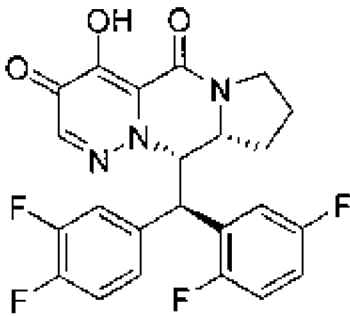
			H) 3.90 (br d, J=8.41 Hz, 1 H) 3.60 (br s, 1 H) 2.14 (br d, J=13.60 Hz, 3 H)1.73 - 2.04 (m, 3 H) 1.36 - 1.38 (m, 1 H) 1.31 (br s, 1 H)
67		420.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.60 (br d, J=16.24 Hz, 1 H) 7.05 - 7.35 (m, 6 H) 6.97 (dt, J=16.93, 8.53 Hz, 2 H) 5.28 - 5.45 (m, 2 H) 4.30 (brs, 1 H) 3.53 - 3.73 (m, 2 H) 2.26 (br d, J=16.77 Hz, 3 H) 1.91 (br d, J=16.82 Hz, 1 H) 1.73 (br s, 1 H) 1.39 (ddd, J=17.15, 11.11, 5.97 Hz, 2 H)
68		406.2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.59 (dd, J=8.63, 5.26 Hz, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.14 (t, J=8.71 Hz, 2 H) 7.02 - 7.09 (m, 3 H) 6.93 (dd, J=6.55, 2.84 Hz, 2 H) 5.72 (dd, J=9.39, 3.62 Hz, 1 H) 4.42 - 4.60 (m, 2 H) 3.80 - 3.93 (m, 1 H) 3.68 (td, J=10.99, 7.46 Hz, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.77 - 1.96 (m, 2 H) 1.57 - 1.72 (m, 1 H)
69		424.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.54 - 1.68 (m, 1 H) 1.77 - 1.96 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 3.59 - 3.76 (m, 1 H) 3.80 - 3.95 (m, 1 H) 4.44 - 4.65 (m, 2 H) 5.72 (dd, J=9.59, 3.62 Hz, 1 H) 6.80 (t, J=8.71 Hz,

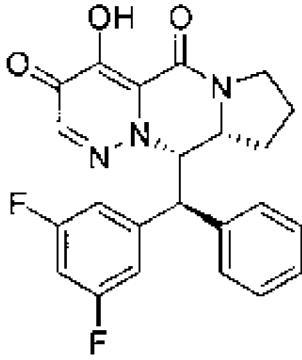
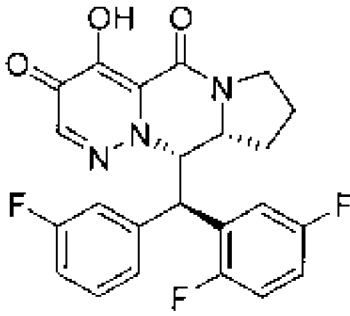
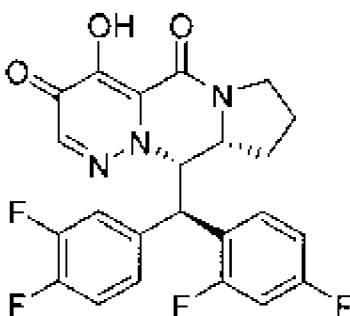
			2 H) 6.97 (dd, J=8.61, 5.33 Hz, 2 H) 7.15 (t, J=8.71 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.58(dd, J=8.63, 5.26 Hz, 2 H)
70		442.2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.59 (dd, J=8.63, 5.21 Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.16 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 6.88 - 7.03 (m, 2 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 5.73 (dd, J=9.81, 3.55 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=9.83 Hz, 1 H) 4.49 (br dd, J=10.25, 5.01 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.58 - 3.73 (m, 1 H) 1.98 - 2.10(m, 1 H) 1.73 - 1.94 (m, 2 H) 1.46 - 1.65 (m, 1 H)
71		438.2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.54 (br s, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.00 - 7.29 (m, 3 H) 6.54 - 6.83 (m, 2 H) 5.86 (br s, 1 H) 4.82 (br s, 1 H) 4.44 -4.65 (m, 1 H) 3.76 - 3.99 (m, 1 H) 3.65 (td, J=11.29, 7.36 Hz, 1 H) 2.23 (br s, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 1.71 - 1.99 (m, 2 H) 1.45 - 1.67 (m, 1 H)
72		460.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.76 (br t, J=6.92 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.21 - 7.41 (m, 2 H) 7.04 - 7.18 (m, 1 H) 6.65 - 6.87 (m, 2 H) 5.86 (dd, J=9.81, 3.55 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=9.88 Hz, 1 H) 4.54 (dt, J=10.39,

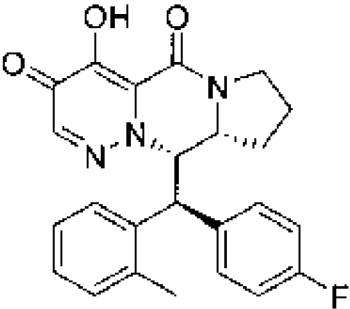
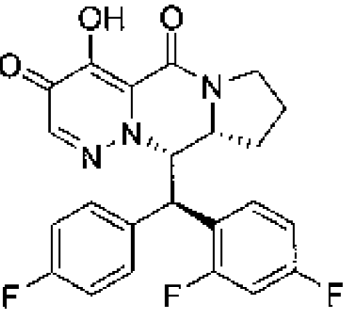
			4.98 Hz, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 3.61 (td, J=11.29, 7.26 Hz, 1 H) 2.04 - 2.13 (m, 1 H) 1.96 - 2.03(m, 1 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.48 (qd, J=11.83, 6.72 Hz, 1 H)
73		424.4	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm δ ppm 1.61 - 1.88 (m, 3 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 3.55 - 3.80 (m, 2 H) 4.10 (td, J=10.59, 5.72 Hz, 1H) 5.17 (d, J=5.53 Hz, 1 H) 5.34 (dd, J=10.78, 5.60 Hz, 1 H) 7.04 (td, J=8.64, 6.43 Hz, 4 H) 7.23 - 7.43 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H)
74		442.4	(400 MHz, MeOD) δppm 7.74 (br t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.37 (br s, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 6.82 - 6.91(m, 1 H) 6.72 - 6.81 (m, 2 H) 5.81 (dd, J=9.61, 3.59 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 3.65(td, J=11.25, 7.38 Hz, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 1.95 - 2.03 (m, 1 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.50 (qd, J=11.67, 6.80 Hz, 1 H)

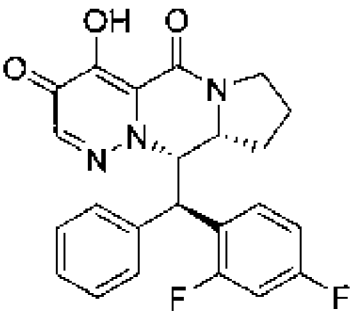
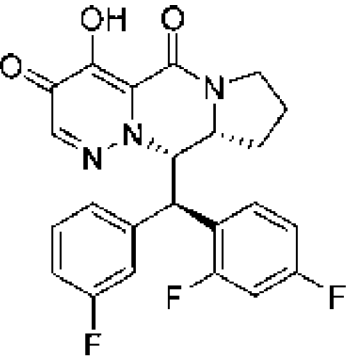
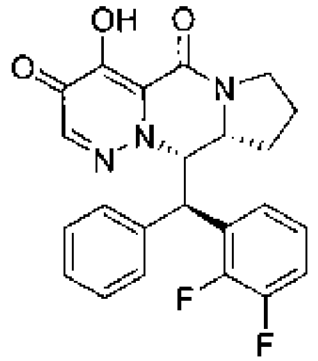
75		442.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (tt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 5.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.27 (qd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H)
76		460.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.97 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.53 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.24 (qd, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H)
77		442.5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz,

			1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.31 (qd, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H) °
78		460.5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.70 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.77 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 1H) °
79		460.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.31 - 1.11 (m, 1H)

80		424.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.29 - 7.42 (m, 2 H) 6.90 - 7.13 (m, 8 H) 5.34 (dd, J=9.17, 3.55 Hz, 1 H) 4.57 (d, J=9.15 Hz, 1 H) 4.32 - 4.50 (m, 1 H) 3.81 - 4.02 (m, 1 H) 3.57 - 3.81 (m, 1 H) 2.08 - 2.22 (m, 1 H) 1.82 - 2.07 (m, 3 H) 1.59 (qd, J=11.72, 6.85 Hz, 1 H)
81		442.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 6.88 - 7.14 (m, 4 H) 6.80 - 6.91 (m, 2 H) 5.34 (dd, J=9.49, 3.52 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.23 - 4.49 (m, 1 H) 3.79 - 4.03 (m, 1 H) 3.54 - 3.79 (m, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 1 H) 1.81 - 2.07 (m, 1 H) 1.53 (qd, J=11.76, 6.77 Hz, 1 H)
82		460.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.43 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 7.0-6.95 (m, 2H) 6.94 (m, 1H) 5.35 (dd, J=9.81, 3.43 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=10.17 Hz, 3 H) 4.42 (m, 1H) 3.95 (m, 1H) 3.63 (m, 1H) 2.13 (m, 1H) 1.99 (s, 3 H) 1.88 (m, 1H) 1.48 (m, 1H)

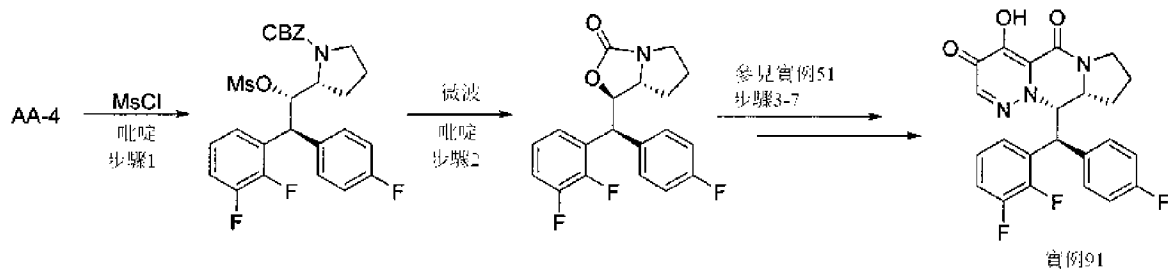
83		424.4	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 3H), 5.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 1H)。
84		443.4	(500 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H)。
85		460.4	(500 MHz, 氯仿-d) δ 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (td, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H),

			1.98 (dt, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.50 (qd, J = 11.6, 6.6 Hz, 1H) °
86		420.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 2H), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.74 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 10.7, 10.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.38 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H) °
87		442.4	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 3H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.78 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 19.2, 10.7 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.55 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H) °

88		424.4	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 3H), 7.01 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 4.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H)。
89		442.3	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 21.3, 7.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.66 (q, J = 11.0, 10.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.55 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H)。
90		424.4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (ddt, J = 16.0, 13.4, 8.1 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H),

			3.73 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 2H), 1.92 (ddt, J = 30.6, 12.3, 6.1 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 11.6, 6.6 Hz, 1H)。
--	--	--	---

實例 91. (9aR,10S)-10-((S)-(2,3- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟 1：(R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯

在 0℃ 下向 (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3- 二 氟 苯 基)-2-(4- 氟 苯 基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯 (350 mg, 0.77 mmol) 於吡啶 (2.5 mL) 中之溶液添加甲磺醯氯 (0.90 mL, 11.5 mmol)。5 min 之後，移除冰浴，並將反應在 RT 下攪拌 2 h。將反應混合物分配於 DCM 與水之間。分離 DCM 層，並依序用 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。使有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析 (EtOAc/庚烷) 提供 (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯 (370 mg，90% 產率)。MS m/z 534.5 (MH⁺)。

步驟 2：(1R,7aR)-1-((S)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮

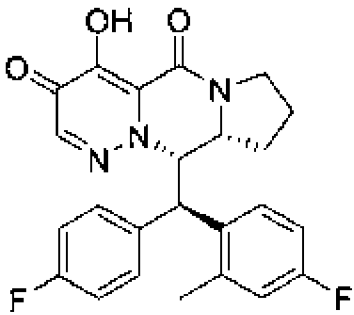
在微波反應器中將 (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3- 二 氟 苯 基)-2-(4- 氟 苯 基)-1-

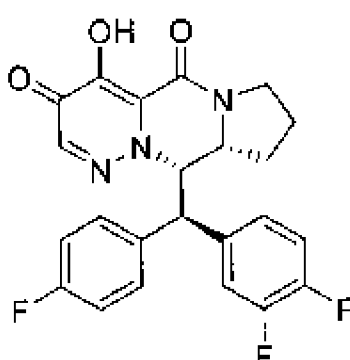
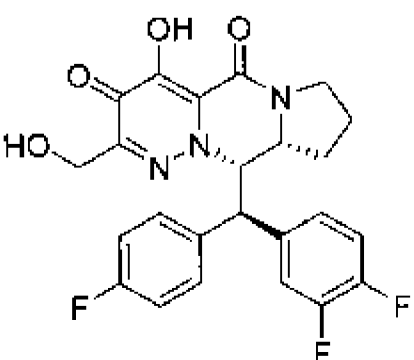
((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(370 mg, 0.693 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液在150℃下加熱3 h。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(1R,7aR)-1-((S)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(200 mg, 83%產率)。MS m/z 348.4 (MH+)。

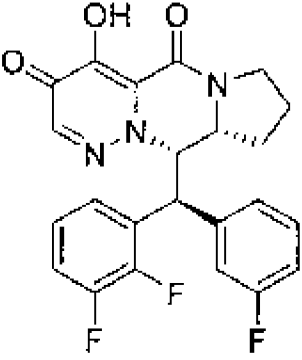
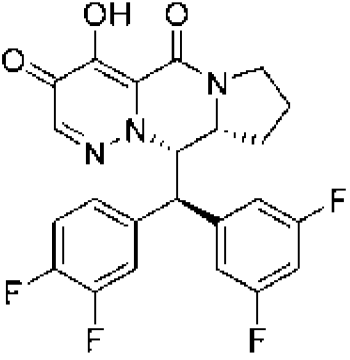
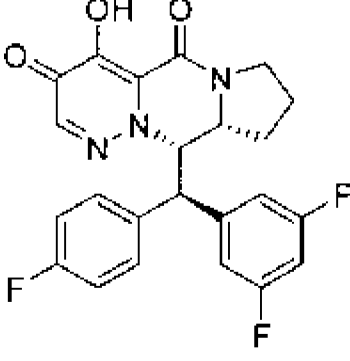
實例 91. (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

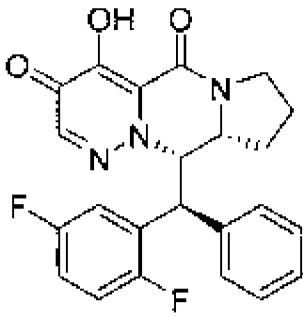
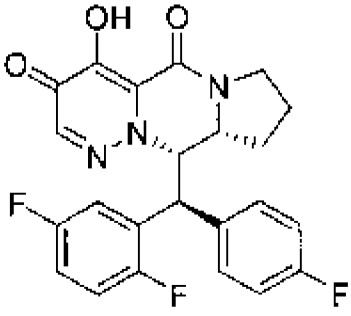
藉由實例51，步驟3-7之方法自(1R,7aR)-1-((S)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮製備。¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.61 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (dtd, J = 9.9, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 5.85 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.5, 8.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 2.04 (qd, J = 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (qd, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H)。MS m/z 442.4 (MH+)。

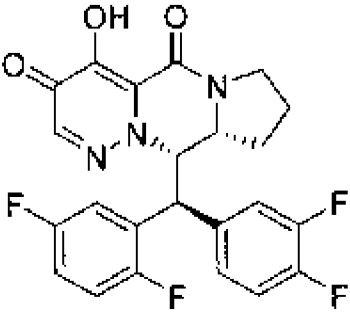
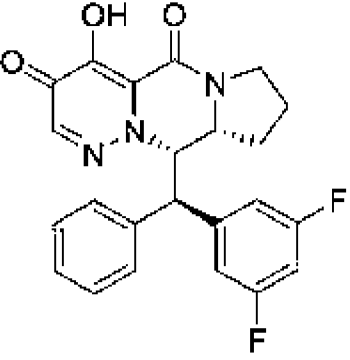
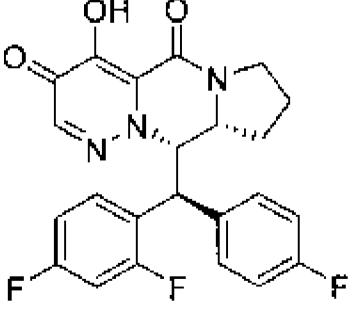
表1g. 藉由實例91之方法所製備之其他化合物。

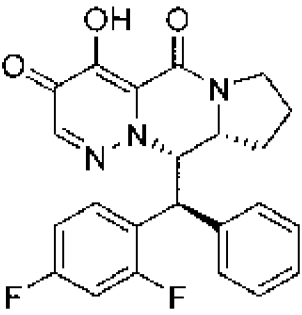
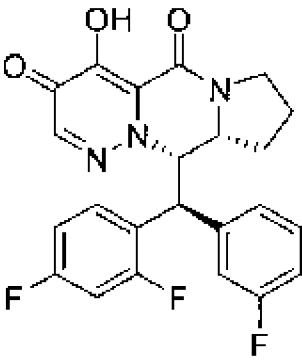
實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
92		438.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.90 (dd, J=8.63, 5.60 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.12 (td, J=8.46, 2.64 Hz, 1 H) 6.89 - 7.04 (m, 3 H) 6.82 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 5.79 (dd, J=9.90, 3.59 Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 2 H) 3.87 - 4.00 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H)

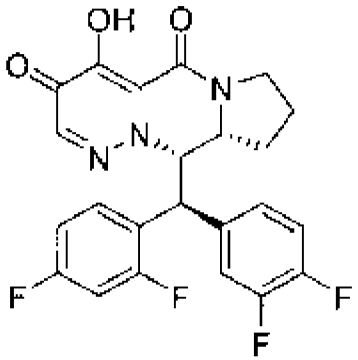
			2.01 - 2.07 (m, 1 H)1.75 - 1.94 (m, 2 H) 1.25 - 1.38 (m,1 H)
93		442.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.52 - 7.62 (m, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 6.97 (br dd, J=8.46, 5.23 Hz, 2 H) 6.77 - 6.90 (m, 2 H) 5.65- 5.76 (m, 1 H) 4.59 (br d, J=9.39 Hz, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 1.79 - 1.99 (m, 2 H) 1.53 - 1.68 (m, 1 H)
94 *在實 例93之 純化期 間分離		472.2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.57 - 7.68 (m, 1 H) 7.42 (br d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 1 H) 6.98 (dd, J=8.44, 5.31 Hz, 2 H) 6.78 (t, J=8.66 Hz, 2H) 5.67 (dd, J=9.29, 3.37 Hz, 1 H) 4.44 - 4.61 (m, 3 H) 4.17 (d, J=14.18 Hz, 1 H) 3.80 - 3.93 (m, 1 H) 3.63 - 3.75 (m, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 2.02 - 2.15 (m, 1 H)1.78 - 1.98 (m, 2 H) 1.54 - 1.70 (m, 1 H)

95		442.4	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 7.26 - 7.48 (m, 4 H) 6.98 - 7.13 (m, 2 H) 6.82 - 6.96 (m, 2 H) 5.88 (dd, J=9.83, 3.57 Hz, 1 H) 4.93 (br d, J=9.98Hz, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 1 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 1.95 (dt, J=12.20, 5.98 Hz, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.57 (qd, J=11.69, 6.60 Hz, 1 H)
96		460.4	(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 1.90 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.25 (tq, J = 11.5, 6.2 Hz, 1H)
97		442.4	(500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.38 (br s, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 7.16 (br s, 1 H) 6.97 (br s, 1 H) 6.77 - 6.92 (m, 3 H) 6.48 (br s, 1 H) 5.37 (br 1 H) 4.44 (br s, 1 H) 4.21 - 4.36 (m, 1 H) 3.96 (br s, 1 H) 3.65

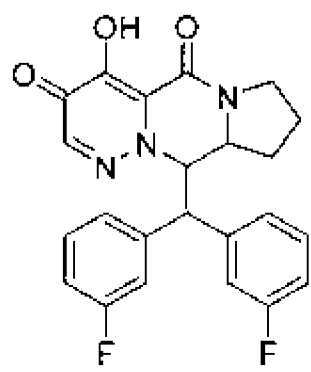
			(br s, 1 H) 2.15 (br s, 1 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 1.90 (br s, 1 H) 1.47 - 1.67 (m, 1 H)
98		424.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.31 - 7.51 (m, 6 H) 6.66 - 6.84 (m, 3 H) 5.44 (dd, J=9.71, 3.40 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=9.73 Hz, 1 H) 4.39 (br dd, J=10.10, 4.96 Hz, 1 H) 3.80 - 4.01 (m, 1 H) 3.56 - 3.78 (m, 1 H) 1.96 - 2.20 (m, 1 H) 1.72 - 1.96 (m, 2 H) 1.48 - 1.72 (m, 1 H)
99		442.4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.14 (t, J=8.49 Hz, 2 H) 6.70 - 6.86 (m, 2 H) 6.66 (ddd, J=8.75, 5.80, 2.86 Hz, 1 H) 5.39 (dd, J=9.56, 3.50 Hz, 1 H) 4.78 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.40 (br dd, J=10.07, 4.99 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 1 H) 2.04 - 2.27 (m, 1 H) 1.74 - 1.97 (m, 2 H) 1.48 - 1.71 (m, 1 H)

100		460.4	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7.80 (br dd, $J=11.98, 7.73$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.47 (m, 3 H) 6.89 - 7.06 (m, 3 H) 5.82 (dd, $J=10.42, 3.37$ Hz, 1 H) 4.86 (d, $J=10.42$ Hz, 1 H) 4.48 (dt, $J=10.14, 4.93$ Hz, 1 H) 3.63 - 3.88 (m, 1 H) 3.54 (td, $J=11.03, 7.19$ Hz, 1 H) 1.75 - 1.92 (m, 2 H) 1.51 - 1.75 (m, 1 H) 1.25 (qd, $J=11.64, 6.75$ Hz, 1 H)
101		424.4	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H)。
102		442.2	(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (q, $J = 10.5, 9.4$ Hz, 2H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m,

			1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H) °
103		424.4	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.62 (s, 1H) °
104		442.3	(500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.10 (dt, J = 16.5, 8.0 Hz, 2H), 6.77 (q, J = 9.6, 8.8 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H) °

105		460.3	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 11.7, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (h, J = 11.6 Hz, 1H), 1.31 (qd, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H) °.
-----	---	-------	--

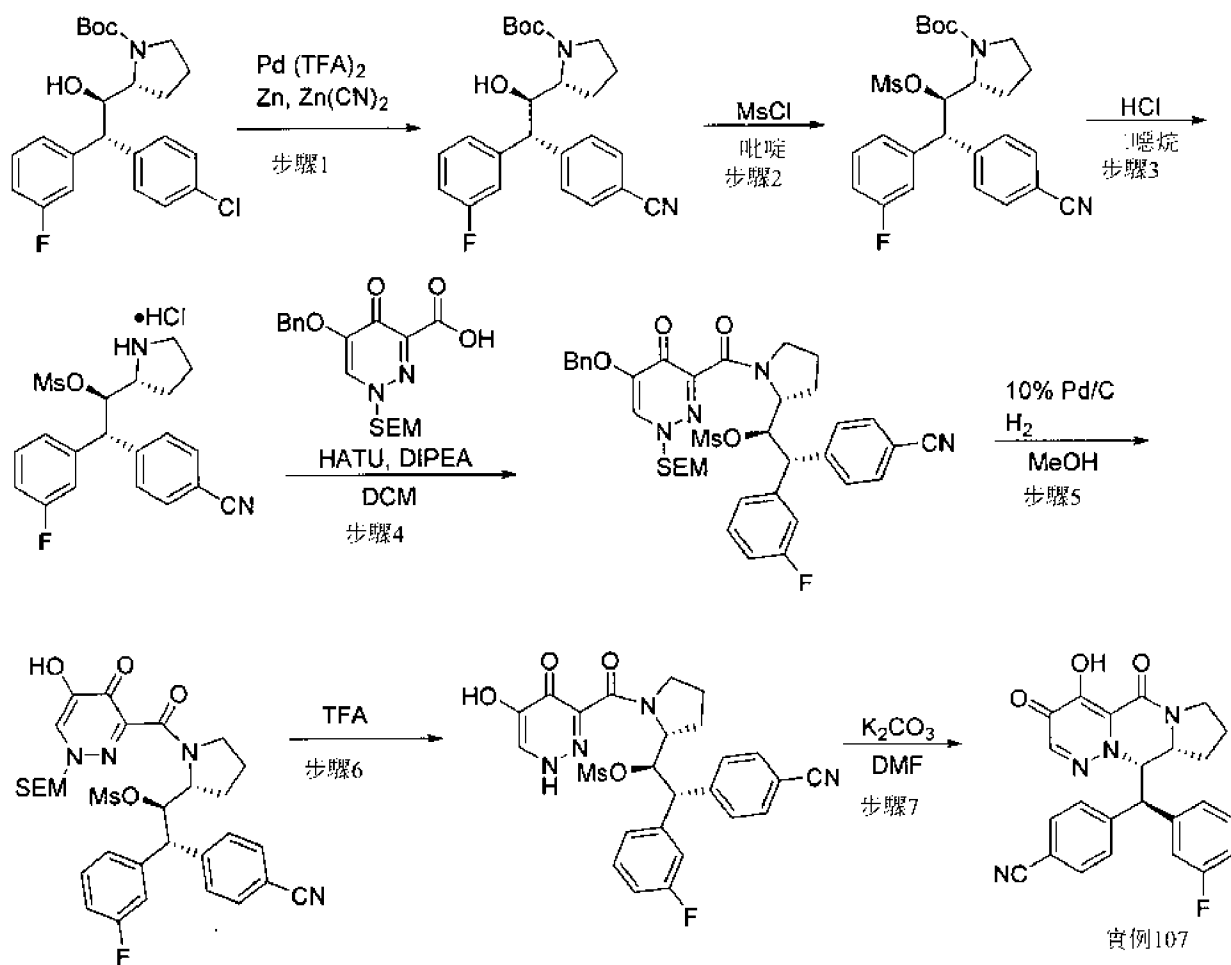
實例 106. 10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



藉由實例32之方法自2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。
LCMS m/z 424.3 (MH⁺), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (td, J = 8.2, 6.1 Hz, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H),

4.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.36 (td, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 1H)。

實例 107. 4-((R)-(3- 氟 苯 基)((9aR,10S)-4- 羥 基 -3,5- 二 側 氧 基 -3,5,8,9,9a,10-六 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 噻 嗪 -10-基) 甲 基) 苯 甲 腈



步驟 1：(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在 RT 下向配備有攪拌棒之微波小瓶添加 (R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 (190 mg, 0.362 mmol, 藉由 AA-1 之一般方法製備)、Zn 粉末 (23.67 mg, 0.362 mmol)、氰

化鋅(85 mg, 0.724 mmol)、外消旋-2-(二-第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(28.8 mg, 0.072 mmol)及雙(2,2,2-三氟乙醯基)鈹(10.88 mg, 0.036 mmol)。將蓋密封並使N₂通過5 min。藉助注射器添加DMA (體積：4 mL)，並使N₂再通過5 min。將微波小瓶置於加熱塊中並在95°C下加熱1H。將反應混合物用DCM稀釋並藉助矽藻土過濾。用DCM洗滌矽藻土並將濾液濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(110 mg, 74%產率)。MS m/z 411.2 (MH⁺)。

步驟2：(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在0°C下向(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.268 mmol)於吡啶(4 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(0.251 mL, 3.22 mmol)。5 min之後去除冰浴並將反應在RT下攪拌2 h。然後將反應混合物分配於DCM與水之間。將DCM層用飽和NaHCO₃水溶液、然後鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(105 mg, 80%產率)。MS m/z 489.3 (MH⁺)。

步驟3：(1R,2R)-甲磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽

向(R)-2-((1R,2R)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((甲基磺醯基)氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(105 mg, 0.215 mmol)添加HCl (於二噁烷中4.0 M, 2 ml, 8 mmol)。在RT下攪拌1H。然後將反應濃縮，得到

(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 389.3 (MH⁺)。

步驟4：(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯

在RT下向5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸(84 mg, 0.223 mmol：參見US 2015/0072982 A1)於DCM (1 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.142 mL, 0.812 mmol)及HATU (100 mg, 0.264 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(1R, 2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙基酯鹽酸鹽(83 mg, 0.203 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液及2當量之休尼格鹼。將混合物在RT下攪拌1 H。然後將反應用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯(130 mg，86%產率)。MS m/z 747.4 (MH⁺)。

步驟5：(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯

用氮吹掃(1R,2R)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯(70 mg, 0.094 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液。

添加10%碳載鈀(29.9 mg, 0.028 mmol)並附接氫氣囊。將燒瓶抽真空並用氫重新填充(3次)，且然後在RT下在氫氣囊下劇烈攪拌1 h。藉助矽藻土過濾反應混合物並用MeOH洗滌濾餅。濃縮濾液以提供粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 657.4 (MH⁺)。

步驟6：(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯

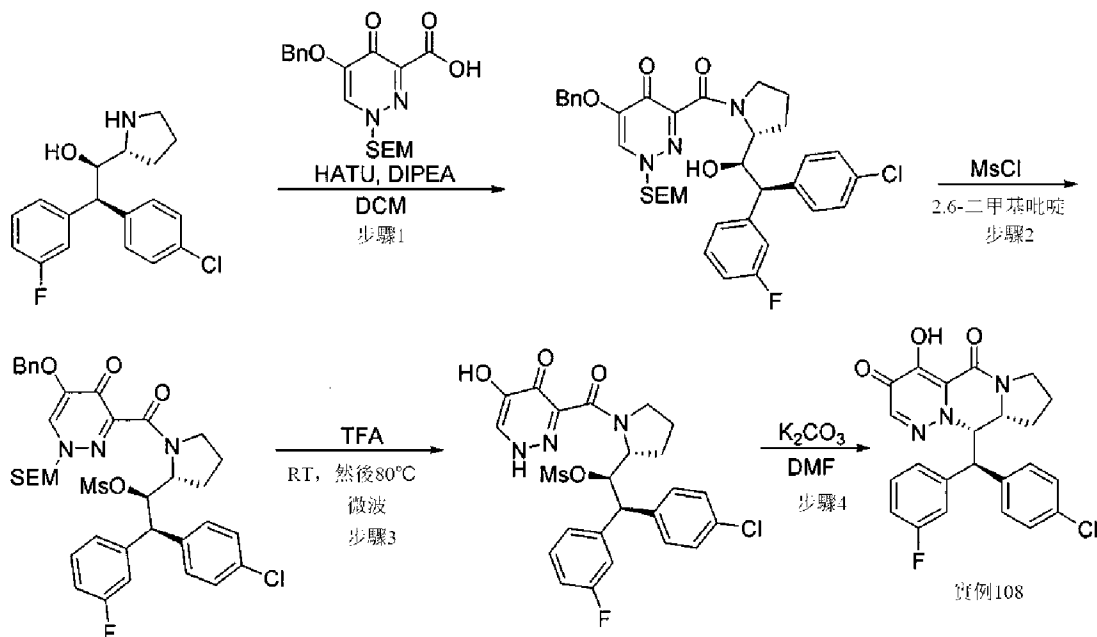
向粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯(61 mg, 0.088 mmol)添加TFA (1.2 ml, 15.58 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 H。將溶劑濃縮並使殘餘物與甲苯一起共沸以提供粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 527.3 (MH⁺)。

步驟7：4-((R)-(3-氟苯基))((9aR,10S)-4-羥基-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-10-基)甲基)苯甲腈

向粗製(1R,2R)-甲烷磺酸2-(4-氰基苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯(49 mg, 0.084 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加碳酸鉀(46.3 mg, 0.335 mmol)，並將混合物在RT下攪拌過夜。藉助1微米過濾器過濾反應並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，經三步得到4-((R)-(3-氟苯基))((9aR,10S)-4-羥基-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并

[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-10-基)甲基)苯甲腈之TFA鹽(15.2 mg, 0.027 mmol, 白色固體, 32.7%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.36 - 7.53 (m, 5 H) 7.22 (d, J=8.27 Hz, 2 H) 7.00 - 7.14 (m, 1 H) 5.83 (dd, J=9.93, 3.62 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=9.93 Hz, 1 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 3.78 - 3.94 (m, 1 H) 3.68 (td, J=11.09, 7.51 Hz, 1 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 1.73 - 1.96 (m, 2 H) 1.49 - 1.65 (m, 1 H)。MS m/z 431.2 (MH⁺)。

實例 108. (9aR,10S)-10-((S)-(4-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟1：5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮

在RT下向5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(214 mg, 0.568 mmol：參見US 2015/0072982 A1)於DCM (3 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.360 mL, 2.064 mmol)及HATU (255 mg, 0.671 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(1R,2R)-2-

(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)乙醇(165 mg, 0.516 mmol, 藉由實例51, 步驟1-3之方法所製備)於DCM (3 mL)中之溶液及2當量之休尼格鹼。將混合物在RT下攪拌1 h。然後將反應用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮(280 mg, 80%產率)。MS m/z 678.6 (MH⁺)。

步驟2: (1R,2S)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯

在0℃下向5-(苄基氧基)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮(280 mg, 0.413 mmol)於2,6-二甲基吡啶(4 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(0.643 mL, 8.26 mmol)。5 min之後, 去除冰浴並將反應在RT下攪拌3 h。然後將反應混合物分配於DCM與水之間。分離DCM層, 並用1N HCl、飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供(1R,2S)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯(280 mg, 90%產率)。MS m/z 756.6 (MH⁺)。

步驟3: (1R,2S)-甲烷磺酸2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯

向(1R,2S)-甲烷磺酸1-((R)-1-(5-(苄基氧基)-4-側氧基-1-((2-(三甲基

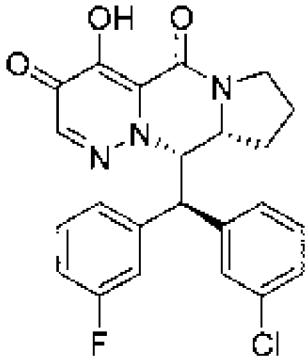
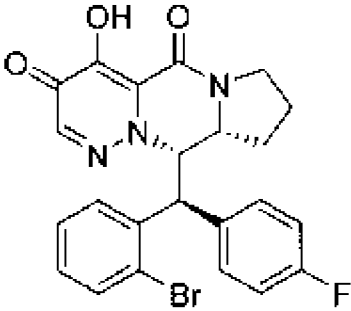
矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)乙基酯(240 mg, 0.286 mmol)添加TFA (4 mL, 51.9 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h，然後在微波反應器中在80°C下加熱20 min。將溶劑濃縮，並使殘餘物與甲苯一起共沸以提供粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 536.2 (MH⁺)。

步驟4：(9aR,10S)-10-((S)-(4-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5-二酮

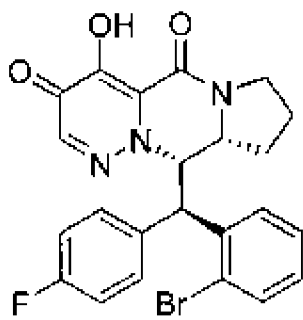
向粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(4-氯苯基)-2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)乙基酯(175 mg, 0.327 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液添加碳酸鉀(181 mg, 1.306 mmol)，並將混合物在RT下攪拌過夜。藉助1微米過濾器過濾反應並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，得到(9aR,10S)-10-((S)-(4-氯苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噁嗪-3,5-二酮之甲酸鹽(33.5 mg, 0.068 mmol, 白色固體, 29% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.57 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.35 - 7.48 (m, 3 H) 7.02 - 7.13 (m, 1 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 6.68 - 6.77 (m, 2 H) 5.74 (dd, J=9.59, 3.52 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=9.59 Hz, 1 H) 4.50 (br dd, J=10.47, 5.18 Hz, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.00, 7.58 Hz, 1 H) 2.01 - 2.13 (m, 1 H) 1.75 - 1.97 (m, 2 H) 1.51 - 1.64 (m, 1 H)

MS m/z 440.3 (MH⁺)。

表1h. 藉由實例108之方法所製備之其他化合物。

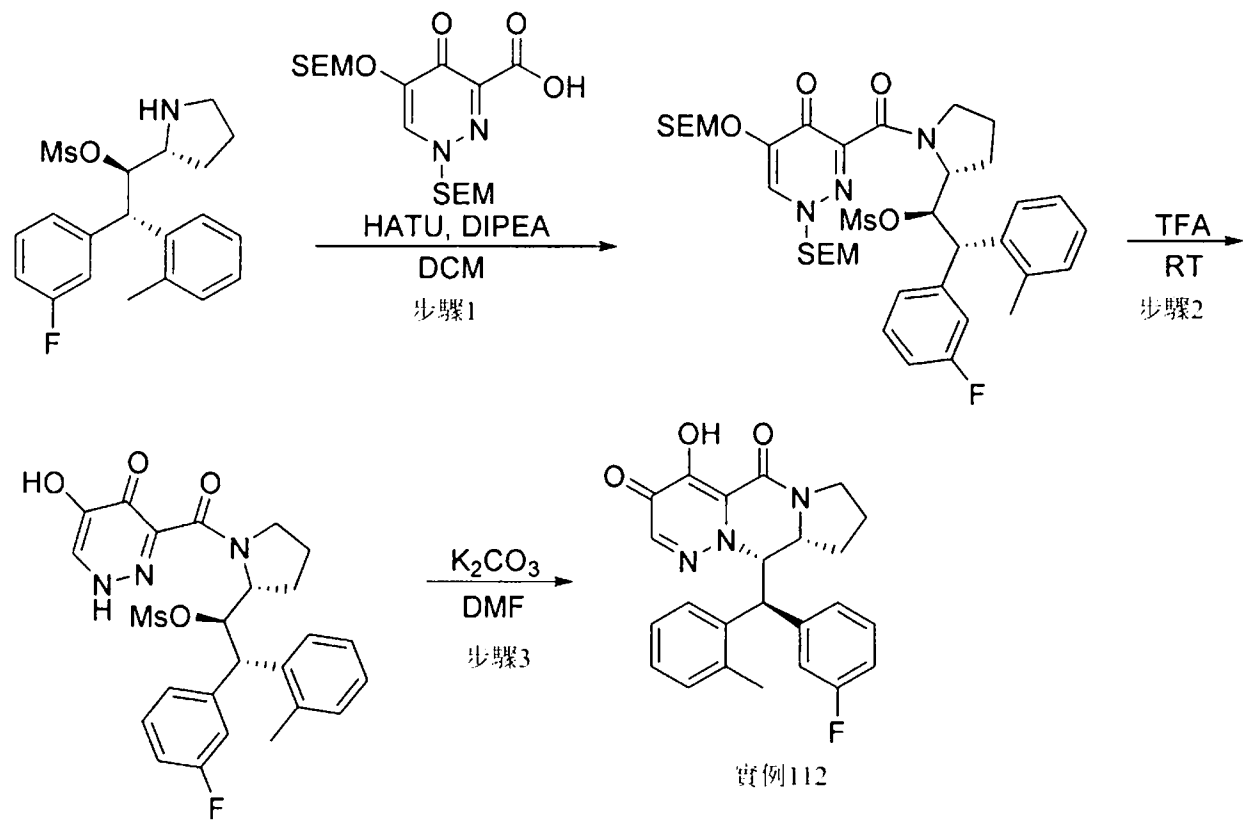
實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
109		440.4	(400 MHz, MeOD) δppm 7.62 (s, 1 H) 7.55 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 1 H) 6.64 - 6.91(m, 3 H) 5.78 (dd, J=9.54, 3.62 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.51 (dt, J=10.26, 4.97 Hz, 1 H) 3.78 - 3.95 (m, 1 H) 3.68 (td, J=11.09, 7.51 Hz, 1H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.79 - 1.97 (m, 2 H) 1.50 - 1.70 (m, 1 H)
110		484.1	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7.58 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 6.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.90 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H)

實例 111. (9aR,10S)-10-((R)-(2- 溴 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



藉由實例107 (步驟2-4)及實例108 (步驟3-4)之方法製備。LCMS m/z 484.1 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.83 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.38 (s, 1H)。

實例 112. (9aR,10S)-10-((S)-(3- 氟 苯 基)(鄰 甲 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 - 8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟1：(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(4-側氧基-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯

在RT下向4-側氧基-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-甲酸(66.8 mg, 0.160 mmol：參見US 2015/0072982 A1)於DCM (1 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.102 mL, 0.583 mmol)及HATU (72 mg, 0.189 mmol)。在RT下攪拌15 min，然後添加粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯(55 mg, 0.146 mmol，藉由實例32步驟1-2之方法製備)於DCM (1 mL)中之溶液及2當量之休尼格鹼。將混合物在RT下攪拌1 h。然後將反應用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/EtOH/庚烷)提供(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(4-側氧基-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯(48 mg, 42%產率)。MS m/z 776.5 (MH⁺)。

步驟2：(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯

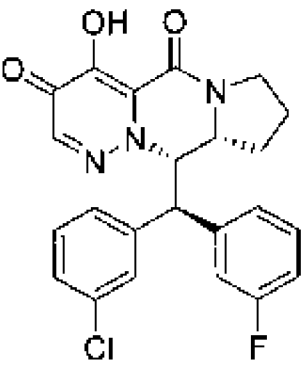
向(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(4-側氧基-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯(48 mg, 0.062 mmol) 添加TFA (1.2 mL, 15.6 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1.5 hr。將溶劑濃縮，並使殘餘物與甲苯一起共沸以提供粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噁嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基

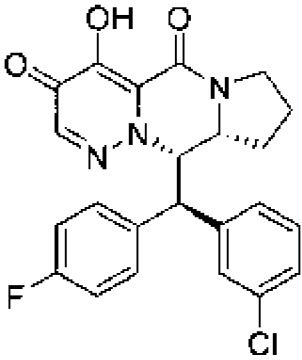
酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 516.3 (MH⁺)。

步驟3：(9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

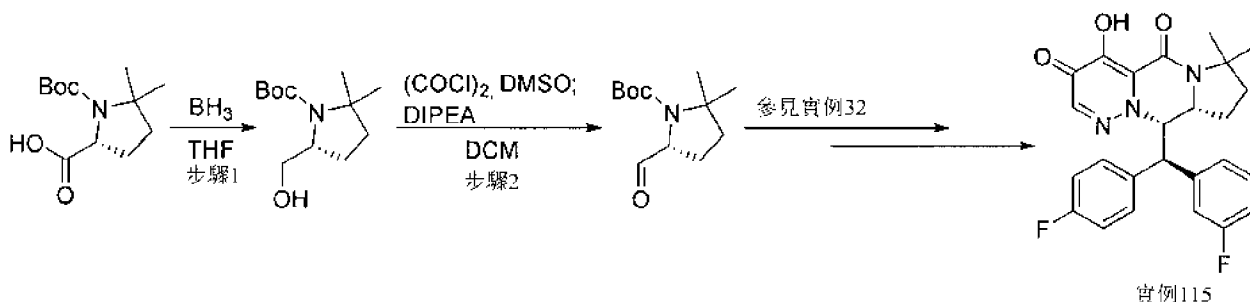
向粗製(1R,2S)-甲烷磺酸2-(3-氟苯基)-1-((R)-1-(5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫噻嗪-3-羰基)吡咯啉-2-基)-2-(鄰甲苯基)乙基酯(32 mg, 0.062 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加碳酸鉀(30 mg, 0.217 mmol)，並將混合物在RT下攪拌過夜。藉助1微米過濾器過濾反應並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，經兩步得到(9aR,10S)-10-((S)-(3-氟苯基)(鄰甲苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮之TFA鹽(3 mg, 0.005 mmol，白色固體，21%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.49 - 1.68 (m, 1 H) 1.76 - 2.11 (m, 4 H) 2.14 - 2.39 (m, 3 H) 3.66 (td, J=11.36, 7.12 Hz, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 1H) 4.46 - 4.64 (m, 1 H) 5.74-6.02 (m, 1 H) 6.84-7.09 (m, 4 H) 7.16 (br s, 1 H) 7.25-7.55 (m, 4 H), MS m/z 420.3 (MH⁺)。

表1i. 藉由實例112之方法所製備之其他化合物。

實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
113		440.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 1 H) 1.75 - 1.97 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 3.68 (td, J=11.11, 7.46 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 4.61 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=9.54, 3.62 Hz, 1 H) 6.90 (br d, J=6.99 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.01 - 7.14 (m, 3 H) 7.30 - 7.53 (m, 4 H)

114		440.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.55 - 1.68 (m, 1 H) 1.80 - 1.99 (m, 2 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 4.46 - 4.64 (m, 2 H) 5.76 (dd, $J=9.49, 3.57$ Hz, 1 H) 6.82 (t, $J=8.68$ Hz, 2 H) 6.98 (dd, $J=8.53, 5.31$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.54(br d, $J=7.68$ Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H)
-----	---	-------	--

實例115. (9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,7-二甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二酮



步驟1：(R)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

在氮氣氛下將硼烷四氫呋喃複合物(於THF中1 M) (15.41 ml, 15.41 mmol)逐滴添加至0℃之(R)-1-(第三丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-甲酸(2.2 g, 9.04 mmol)於THF中之溶液，並將該混合物在RT下攪拌3小時。將溶液冷卻，添加2.5 mL之水、然後碳酸鈉(1.960 g, 18.50 mmol)，並將混合物在RT下劇烈攪拌30分鐘。將混合物用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮以提供呈無色油狀物之(R)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2.1 g, >99%產率)，其不經進一步純化

即用於下一步驟中。LCMS [MH⁺] 230.1 / 0.91 min。

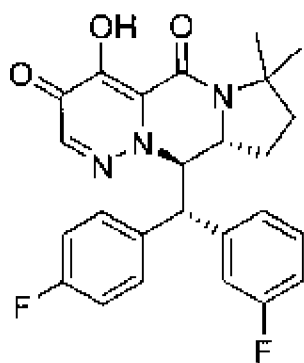
步驟2：(R)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

將DMSO (1.431 ml, 20.15 mmol)逐滴添加至-78℃之草醯氯(0.942 ml, 10.99 mmol)於DCM (體積：41.6 ml，比率：10)中之溶液，並將該溶液攪拌15分鐘。然後添加(R)-5-(羥基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯於DCM (體積：4.16 ml，比率：1.000)中之溶液，並將溶液在-78℃下攪拌1小時。然後添加DIPEA (6.40 ml, 36.6 mmol)，並將溶液升溫至室溫。然後將混合物依序用1 M HCl、水、然後鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到呈黃色油狀物之(R)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1.9 g，91%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS [MH⁺] 228.2 / 0.82 min。

實例115：(9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,7-二甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

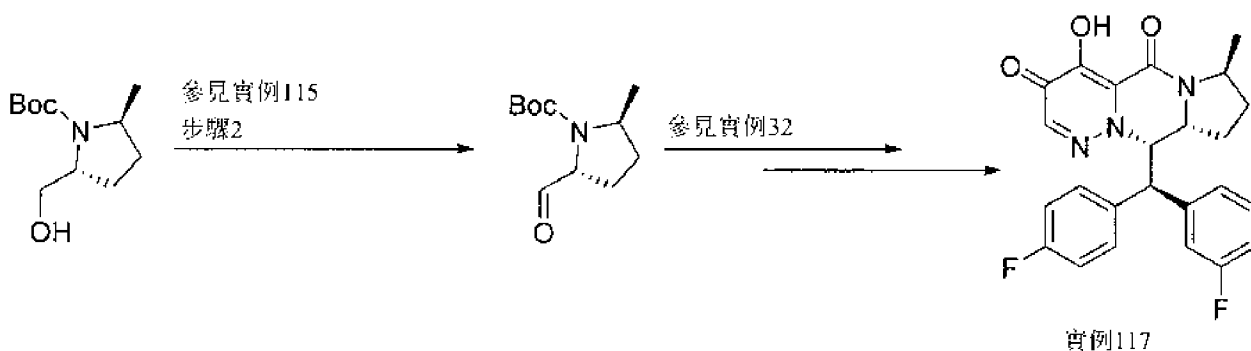
藉由實例32之方法自(R)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 452.3 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.45 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)。

實例116. (9aR,10R)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,7-二甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



藉由實例32之方法自(R)-5-甲醯基-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 452.3 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 6.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.3$, 3.9 Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.93 (q, $J = 9.9$, 8.9 Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

實例117. (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮
(2R,5S)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯：

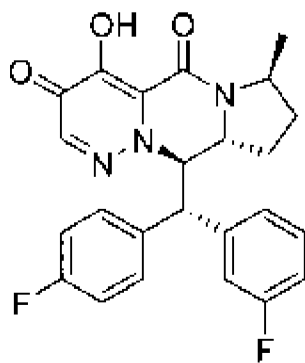


藉由實例115步驟2之方法自(2R,5S)-2-(羥基甲基)-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS $[M+Na]^+$ 236.2 / 0.70 min。

實例117：(7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

藉由實例32之方法自(2R,5S)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 438.5 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.70 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

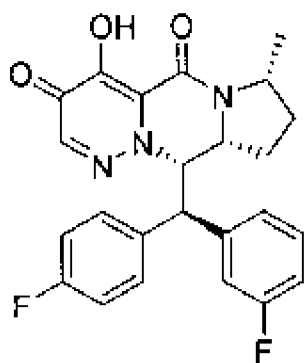
實例118. (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



藉由實例32之方法自(2R,5S)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 438.4 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J = 19.7, 11.8, 7.8 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

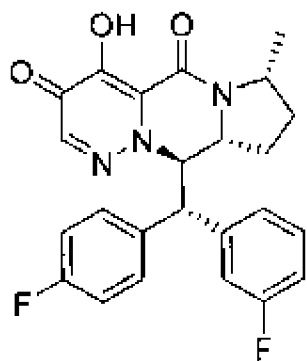
實例119. (7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲

基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



藉由實例32之方法，自(2R,5R)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(對於合成，參見US 20120195857，使用(2R,5R)-2-(羥基甲基)-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯)製備。LCMS m/z 438.4 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.46 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74 (dd, $J = 10.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

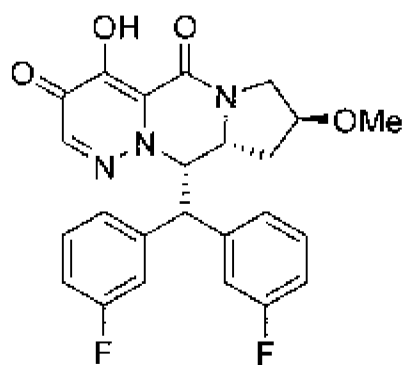
實例120. (7R,9aR,10R)-10-((S)-((3-氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-7-甲基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



藉由實例32之方法，自(2R,5R)-2-甲醯基-5-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(對於合成，參見US 20120195857，使用(2R,5R)-2-(羥基甲基)-5-

甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯)製備。LCMS m/z 438.4 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.30 (td, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.73 (dd, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

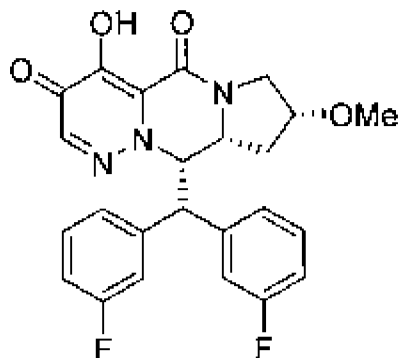
實例 121. (8S,9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8-甲氧基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮



藉由實例32之方法，自(2R,4S)-2-甲醯基-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(對於合成，參見WO 2014046441 A1，使用(2R,4S)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯)製備。LCMS m/z 454.3 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.82 (td, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (dt, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz,

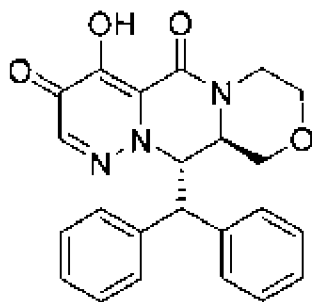
1H), 1.62 (td, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 1H)。

實例 122. (8R,9aR,10S)-10-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8-甲氧基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



藉由實例32之方法，自(2R,4R)-2-甲醯基-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(對於合成，參見WO 2014046441 A1，使用(2R,4R)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯)製備。LCMS m/z 454.3 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.79 (dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 1.80 (s, 1H)。

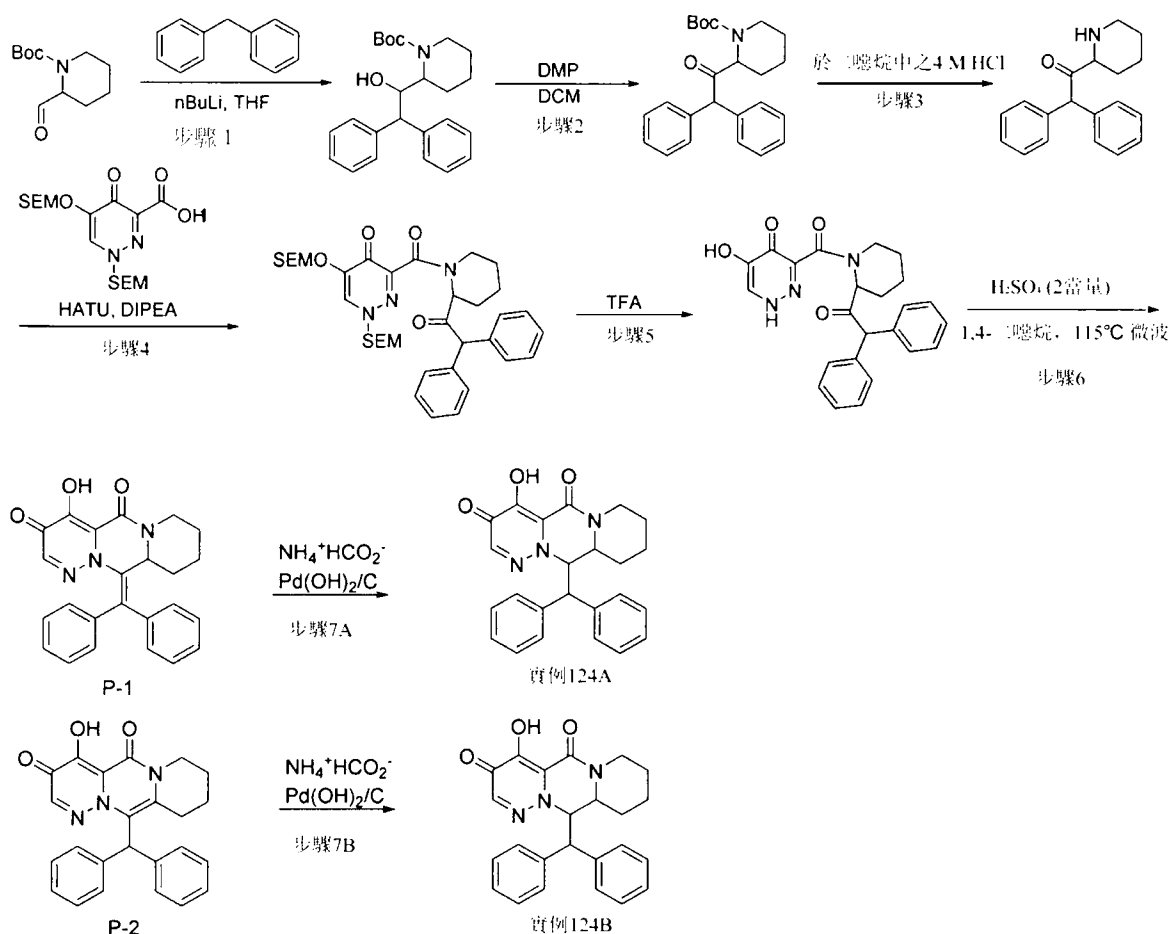
實例123. (10aR,11S)-11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮



藉由實例32之方法，自(S)-3-甲醯基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯製備。

LCMS m/z 404.2 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 5.50 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H)。

實例124A及124B.



步驟1：2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在RT下將BuLi溶液(於己烷中2.5 M) (6.47 mL, 16.18 mmol)以逐滴方式添加至二苯基甲烷(2.86 g, 16.99 mmol)於THF (體積：35 mL)中之溶液。所得溶液變為紅色且再攪拌10分鐘。在-78°C下藉由注射器將該溶液

滴定至2-甲醯基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.45 g, 16.18 mmol)於THF (體積：21 mL)中之溶液中。將反應攪拌15分鐘，之後藉由LCMS完成。藉由添加飽和氯化銨水溶液使反應淬滅。用二乙醚萃取水層(3×)，用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷)提供2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.80 g, 45%產率)。MS m/z 382.4 (MH⁺)。

步驟2：2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

在5°C -10°C 下向2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.80 g, 7.34 mmol)於DCM (體積：73.4 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(DMP) (6.23 g, 14.68 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌4 h。在反應完成後，用亞硫酸鈉水溶液(20 mL)使其淬滅並攪拌1 h。然後用二氯甲烷(2 × 20 mL)萃取產物。用水(20 mL)洗滌合併之有機層並濃縮。矽膠層析(EtOAc/庚烷)提供2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.76 g, 63%產率)。MS m/z 380.4 (MH⁺)。

步驟3：2,2-二苯基-1-(六氫吡啶-2-基)乙酮

將鹽酸溶液(於二噁烷中4.0 M) (23.19 ml, 93 mmol)添加至2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.76 g, 4.64 mmol)，並在室溫下攪拌1.5小時。然後將混合物濃縮並放置在高真空下過夜以提供2,2-二苯基-1-(六氫吡啶-2-基)乙酮之鹽酸鹽(1.37 g, 白色粉末, 94%產率)。MS m/z 280.3 (MH⁺)。

步驟4：3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮

在RT下將DIPEA (4.27 mL, 24.52 mmol)及HATU (2.424 g, 6.37

mmol)添加至4-側氧基-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫噻嗪-3-甲酸(2.247 g, 5.39 mmol：參見US 2015/0072982 A1)於DCM (體積：50 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌15 min，然後添加粗製2,2-二苯基-1-(六氫吡啶-2-基)乙酮鹽酸鹽(1.37 g, 4.90 mmol)及DIPEA (2 mL)於DCM (體積：25)中之溶液。將混合物在RT下攪拌過夜，之後將其用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(EtOAc/庚烷/MeOH)提供3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮(1.85 g，56%產率)。MS m/z 678.5 (MH⁺)。

步驟5：3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-羥基噻嗪-4(1H)-酮

將3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)噻嗪-4(1H)-酮(83.4 mg, 0.123 mmol)於TFA (1.5 ml, 19.47 mmol)中之溶液在RT下攪拌2天。將反應濃縮並使殘餘物自苯共沸(3×)以提供粗製3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-羥基噻嗪-4(1H)-酮(產率51 mg)，其不經純化即用於下一步驟中。MS m/z 418.3 (MH⁺)。

步驟6：11-(二苯基亞甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮及11-二苯基-4-羥基-7,8,9,10-四氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

向3-(2-(2,2-二苯基乙醯基)六氫吡啶-1-羰基)-5-羥基噻嗪-4(1H)-酮(867 mg, 2.077 mmol)於1,4-二噁烷(體積：29.7 ml)中之溶液添加濃硫酸(221 μ l, 4.15 mmol)。在微波反應器中將混合物加熱至115℃持續90

min。將反應過濾並藉由反相HPLC純化濾液。將產物級分合併，冷凍並凍乾，得到11-(二苯基亞甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(峰1，MS m/z 400.3 (MH^+))及11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(峰2，MS m/z 400.3 (MH^+))。

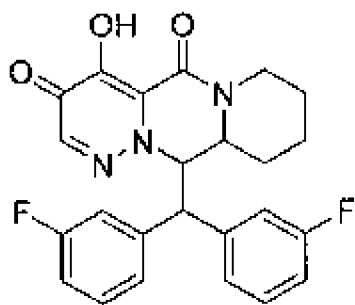
步驟7A：11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

向11-(二苯基亞甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(22.8 mg, 0.044 mmol)於MeOH (體積：1 mL)中之溶液添加碳載氫氧化鈣(20%) (31.2 mg, 0.044 mmol)及甲酸銨(28.0 mg, 0.444 mmol)。將小瓶密封並將反應加熱至70℃持續2 h。藉助矽藻土過濾反應並濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMF中並藉由反相HLPC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，得到11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮之TFA鹽(4.1 mg，白色固體，17%產率)。 ^1H NMR (500 MHz，甲醇- d_4) δ 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.05 (s, 6H), 5.58 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.37 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H)。MS m/z 402.2 (MH^+)。

步驟7B：11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

向11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10-四氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(8.3 mg, 0.016 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液添加碳載氫氧化鈣 (20%) (11.35 mg, 0.016 mmol) 及 甲酸銨 (10.19 mg, 0.162 mmol)。將小瓶密封並將反應加熱至70°C持續2 h。藉助矽藻土過濾反應並濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMF中並藉由反相HLPC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，得到11-二苯甲基-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮之TFA鹽(1.5 mg, 17%產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (tt, J = 5.5, 2.6 Hz, 5H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.48 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 1.92 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 4H)。MS m/z 402.1 (MH⁺)。

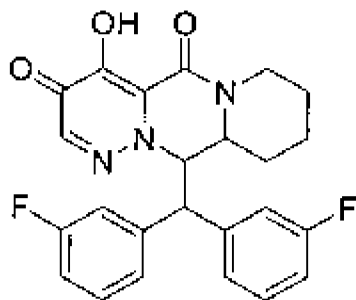
實例125A. 11-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



藉由實例124A之方法自雙(3-氟苯基)甲烷製備。LCMS m/z 438.0 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 5.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H),

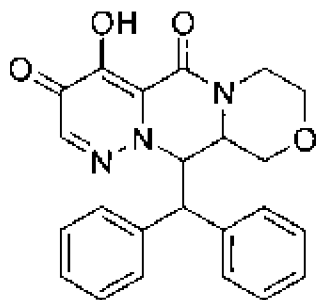
3.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.67 (q, $J = 11.7, 10.0$ Hz, 4H)。

實例125B. 11-(雙(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



藉由實例124B之方法自雙(3-氟苯基)甲烷製備。LCMS m/z 438.0 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.22 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 5.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H)。

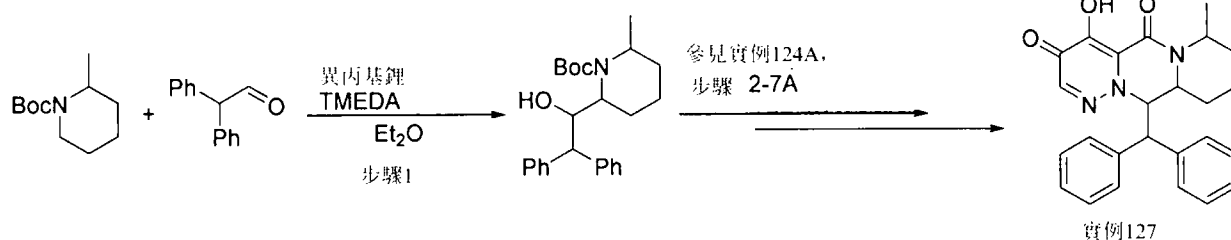
實例126. 11-二苯甲基-4-羥基-7,8,10a,11-四氫-10H-噻嗪并[1',6':4,5]吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3,5-二酮



藉由實例124A之方法，自3-甲醯基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 404.2 (MH⁺), ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz,

1H), 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 2H), 5.61 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.47 (dt, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.63 (td, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H)。

實例 127. 11-二苯甲基-4-羥基-7-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮



步驟 1：2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)-6-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

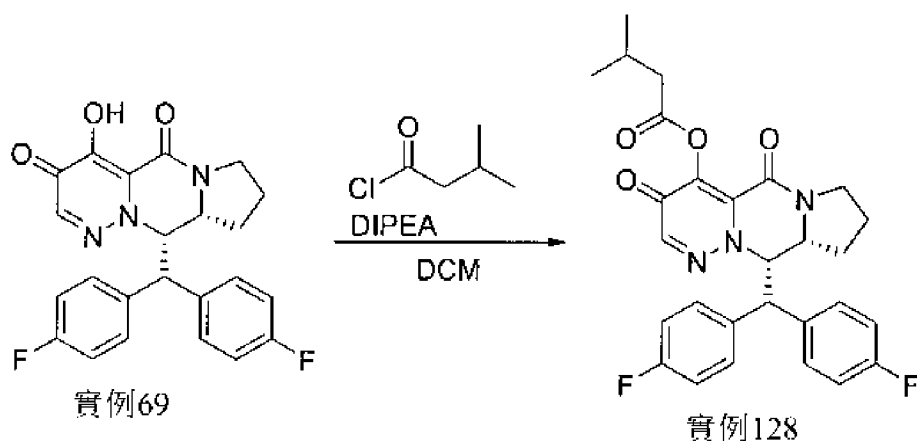
向 2-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (1 mL, 4.70 mmol) 及 TMEDA (0.745 mL, 4.94 mmol) 於冷卻至 -78°C 之無水 Et_2O (10 mL) 中之溶液逐滴添加異丙基鋰 (於戊烷中 0.7 M) (8.06 mL, 5.64 mmol)。將反應混合物攪拌 15 min，逐漸升溫至 -20°C ，在此溫度下攪拌 60 min 且然後冷卻至 -72°C 。將 2,2-二苯基乙醛 (1.251 mL, 7.05 mmol) 添加至反應混合物，隨後將該反應混合物攪拌 30 min 且然後藉由添加飽和氯化銨水溶液 (40 mL) 淬滅。使混合物升溫至室溫，並用醚 (100 mL) 及水 (50 mL) 稀釋。用醚 (2 × 25 mL) 萃取水相。使合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。矽膠管柱層析 (EtOAc /庚烷) 提供 2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)-6-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (711 mg, 38% 產率)。MS m/z 396.4 (MH^+)。

實例 127. 11-二苯甲基-4-羥基-7-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫吡啶并

[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮

藉由實例124A步驟2-7A之方法，自2-(1-羥基-2,2-二苯基乙基)-6-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯製備。LCMS m/z 416.4 (MH^+), ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 5.2, 2.1 Hz, 4H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.32 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例128. 3-甲基丁酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯

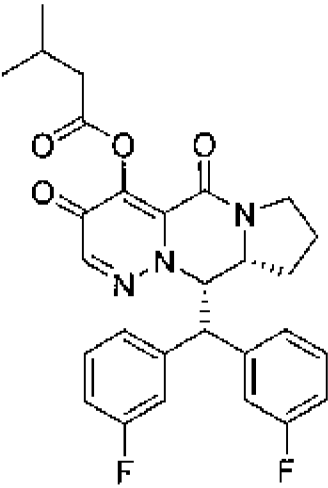


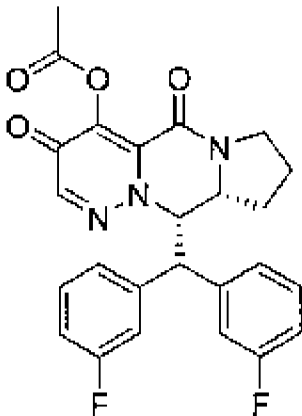
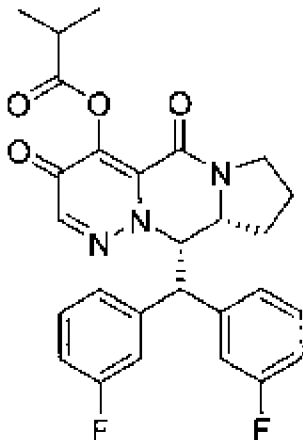
向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(60 mg, 0.128 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液添加休尼格鹼(0.054 mL, 0.307 mmol)，之後添加3-甲基丁酸氯(0.019 mL, 0.160 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h，用DCM稀釋並用 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。使有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於DMSO中，並藉由反相HPLC進行純化。將產物級分合併，冷凍並凍乾，得到3-甲基丁酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲

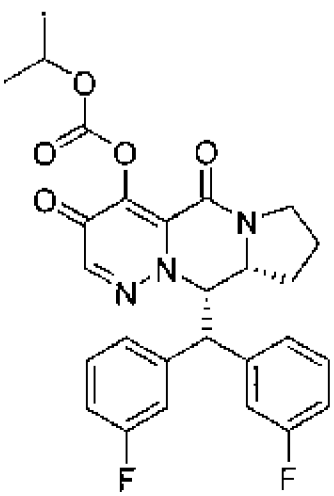
基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯之甲酸鹽(55.5 mg，0.099 mmol，白色固體，76%產率)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.44 - 7.66 (m, 3 H) 7.16 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 6.88 - 7.01 (m, 2 H) 6.77 - 6.90 (m, 2 H) 5.71 (br dd, J=9.85, 2.91 Hz, 1 H) 4.43 - 4.58 (m, 2 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.14, 7.02 Hz, 1 H) 2.54 (d, J=6.94 Hz, 2 H) 2.21 (dquin, J=13.39, 6.65, 6.65, 6.65, 6.65 Hz, 1 H) 1.94 -2.05 (m, 1 H) 1.85 - 1.93 (m, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 1.48 - 1.63 (m, 1 H) 0.98 - 1.18 (m, 6 H) 。 MS m/z 508.3 (MH⁺) 。

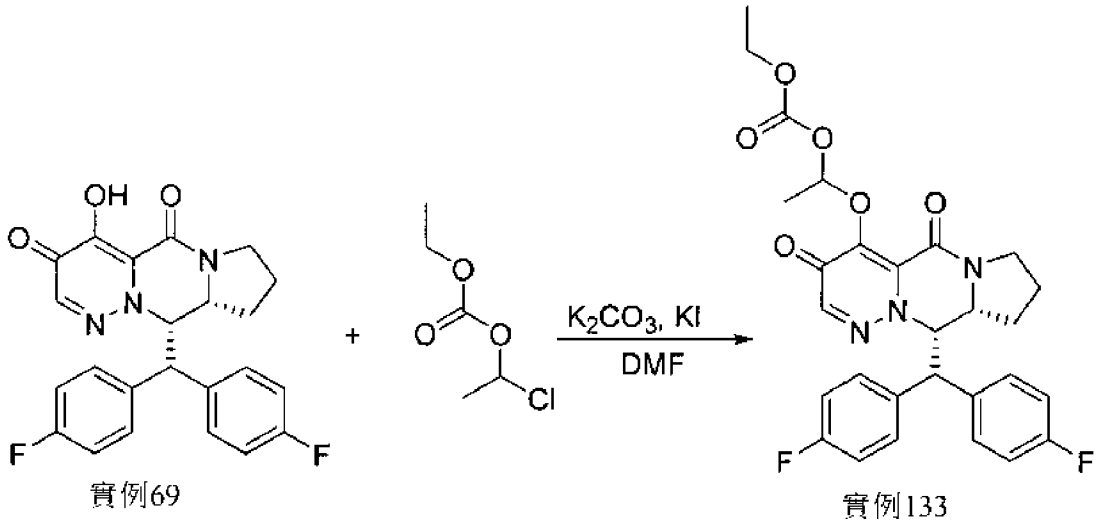
表1j. 藉由實例128之方法所製備之其他化合物。

實例編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
129		508.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 0.96 - 1.18 (m, 6 H) 1.48 - 1.65 (m, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 1.94 - 2.01 (m, 1 H) 2.20 (tt, J=13.43, 6.74 Hz, 1 H) 2.52 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 3.64 (td, J=11.21, 6.92 Hz, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.43 - 4.60 (m, 2 H) 5.77 (br dd, J=9.93, 3.03 Hz, 1 H) 6.75 (br d, J=7.92 Hz, 2 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 7.10 (td, J=14.44, 7.90 Hz, 2 H) 7.35 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 2 H) 7.54 (s, 1 H)

130		466.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.12 (tt, J = 10.2, 5.1 Hz, 2H), 6.90 (td, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 9.9, 6.1, 3.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.41 - 1.25 (m, 1H) °
131		494.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.59 (p, J = 12.3, 11.7 Hz, 2H), 2.79 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.24 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 7H) °

132		510.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.97 - 6.84 (m, 4H), 5.69 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.86 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 10.0, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.9, 6.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.32 (t, J = 6.5 Hz, 7H)。
-----	---	-------	--

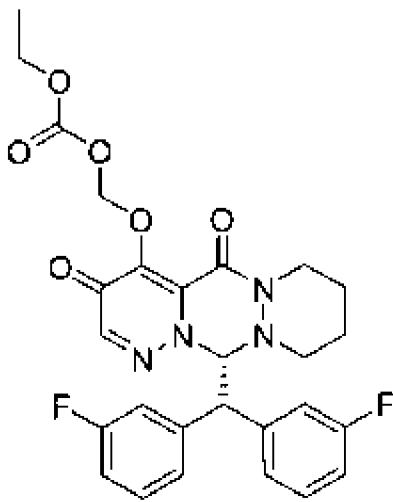
實例 133. 碳酸 1-(((9aR,10S)-10-(雙(4- 氟 苯 基) 甲 基)-3,5- 二 側 氧 基 -3,5,8,9,9a,10- 六 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 噻 嗪 -4- 基) 氧 基) 乙 基 酯 乙 基 酯

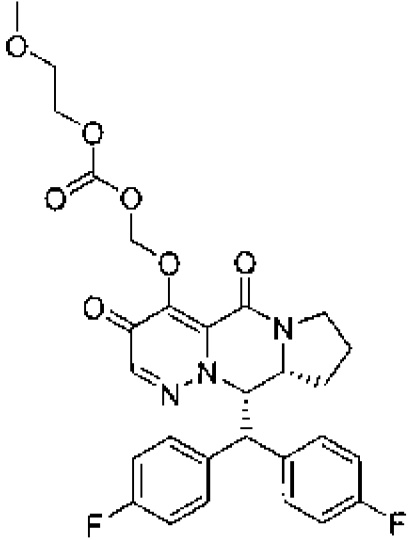
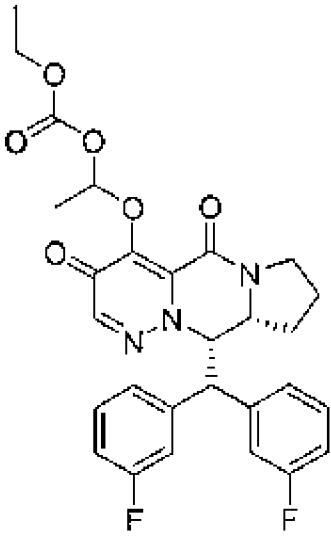


在RT下向(9aR,10S)-10-(雙(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -8,9,9a,10- 四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 噻 嗪 -3,5- 二 酮(90 mg, 0.167 mmol)於DMF (體 積 : 3.3 mL)中 之 溶 液 添 加K₂CO₃ (93 mg, 0.670 mmol)、KI (111 mg, 0.670 mmol)及碳酸1-氯乙基酯乙基酯(90 μ l, 0.670 mmol)。在

60°C 下攪拌4小時，此時反應完成。然後藉助燒結漏斗過濾反應混合物並藉由SFC (CO₂/MeOH)進行純化以提供碳酸1-(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)乙基酯乙基酯(17 mg，19%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.90 (ddt, *J* = 27.1, 8.7, 4.6 Hz, 3H), 6.68 (dq, *J* = 15.4, 5.2 Hz, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 9.4, 8.0, 3.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (dq, *J* = 14.3, 7.1, 2.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 1.91 - 1.58 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.18 (dt, *J* = 11.7, 7.1 Hz, 3H)。MS *m/z* 540.6 (M+1)。

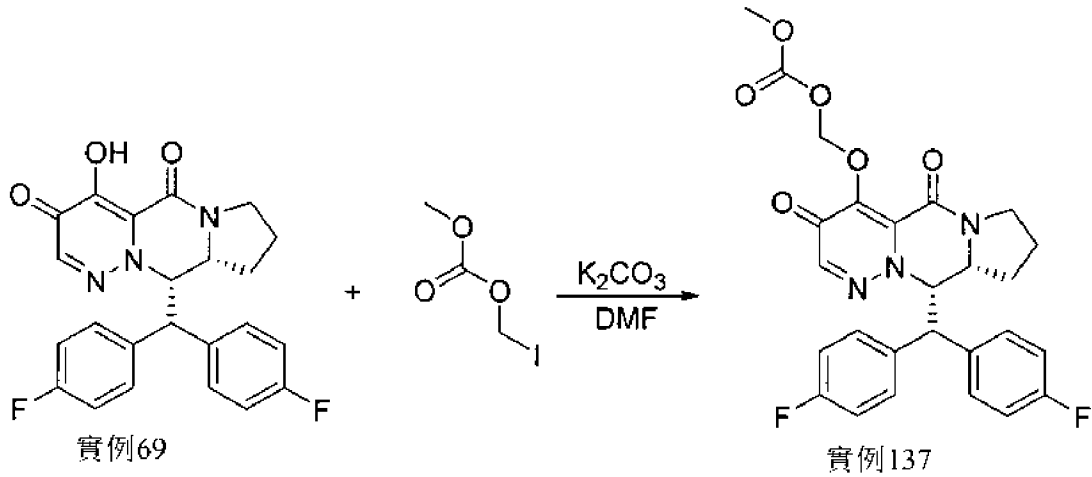
表1k. 藉由之實例133方法所製備之其他化合物。

實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
134		541.2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.47 (dt, <i>J</i> = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.12 (m, 5H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.25 (td, <i>J</i> = 11.5, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 4.10 (qd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.65 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 2.28 (td, <i>J</i> = 12.5, 11.3, 3.7 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> =

			12.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
135		556.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 - 6.83 (m, 4H), 5.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 27.0, 9.6 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 11.9, 4.7 Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.67 (dd, J = 18.0, 8.7 Hz, 1H), 1.36 (p, J = 10.6 Hz, 1H)
136		540.5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.09 (dt, J = 14.1, 7.4 Hz, 4H), 6.85 (q, J = 8.3, 7.6 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 6.71 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 6.62 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 5.78 (dt, J = 8.4, 3.9 Hz, 3H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.19 - 4.00 (m, 4H), 3.73

			- 3.51 (m, 5H), 3.31 (s, 50H), 1.82 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (t, J = 4.7 Hz, 5H), 1.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.19 (dt, J = 11.2, 7.1 Hz, 7H) 。
--	--	--	--

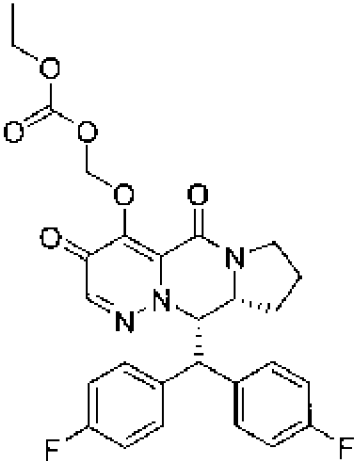
實例 137. 碳酸 (((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基酯

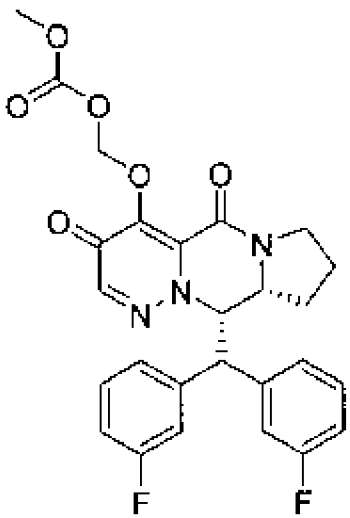
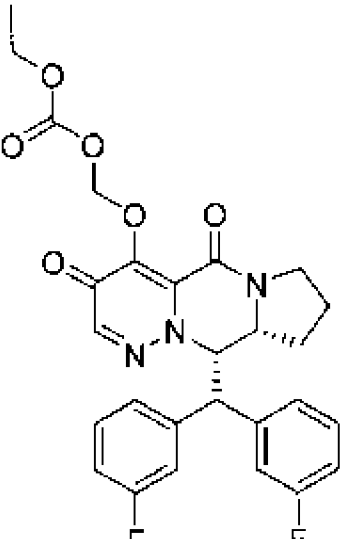


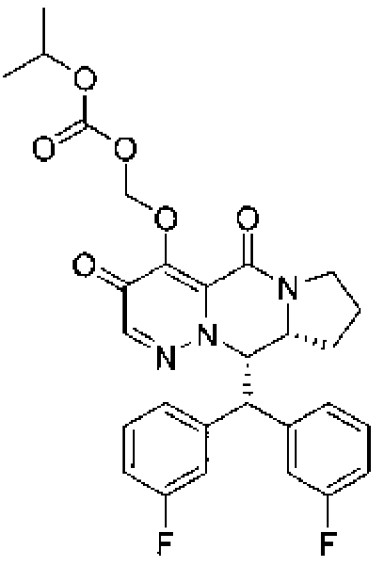
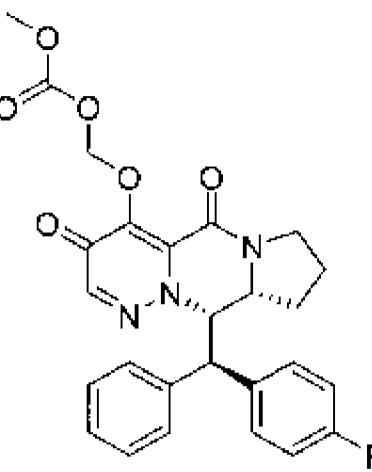
在0℃下向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(55 mg, 0.117 mmol)於DMF (體積：586 μl)中之溶液添加碳酸鉀(48.6 mg, 0.351 mmol)及碳酸碘甲基酯甲基酯(50.6 mg, 0.234 mmol)。在0℃下攪拌1小時且然後在RT下再攪拌1小時。將反應過濾以去除固體並藉由SFC (CO₂/MeOH)進行純化以提供碳酸 (((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯甲基酯(41 mg，白色固體，68%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.98 - 6.85

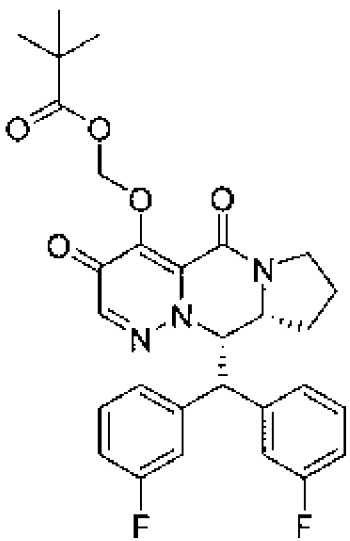
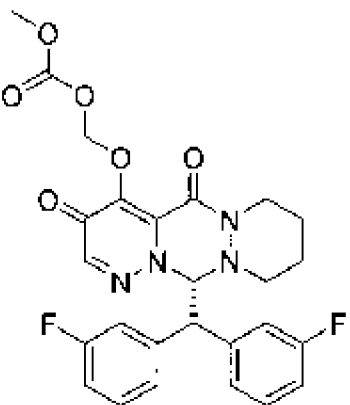
(m, 4H), 5.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.68 (p, J = 9.5, 8.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H) 。 MS m/z 512.3 (M+1) 。

表11. 藉由實例137之方法所製備之其他化合物。

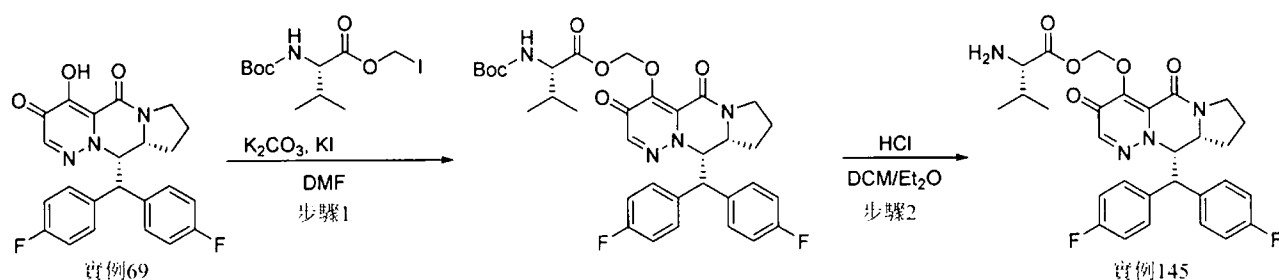
實例 編號	結構	質量 M+H	¹ H NMR
138		526.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 5.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 10.0, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.17 (qq, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.17 (qq, J = 6.9, 3.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (p, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 1.39 (qd, J = 11.2, 6.7Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H) 。

139		512.2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (dt, <i>J</i> = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 7.44 (td, <i>J</i> = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.91 (td, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 2H), 5.54 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (ddd, <i>J</i> = 10.1, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 1.36 (qd, <i>J</i> = 11.2, 6.6 Hz, 1H) °
140		526.4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (dt, <i>J</i> = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.91 (td, <i>J</i> = 7.9, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 2H), 5.54 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.60 (dt, <i>J</i> = 9.2, 4.8 Hz, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.66 (q, <i>J</i> = 10.2, 9.6 Hz, 1H), 1.36 (dt, <i>J</i> = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H) °

141		540.5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.57 (dt, <i>J</i> = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.13 (td, <i>J</i> = 7.8, 5.9 Hz, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.79 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.44 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.36 (qd, <i>J</i> = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H) °.
142		494.4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (qd, <i>J</i> = 7.7, 6.7, 3.6 Hz, 3H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.73 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 17.5, 9.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 1H) °.

143		538.5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.90 (td, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 2H), 5.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.59 (ddd, <i>J</i> = 21.1, 11.8, 8.2 Hz, 2H), 1.82 (dq, <i>J</i> = 19.5, 6.4 Hz, 2H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 1H), 1.11 (s, 9H) °
144		527.1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 2H)

實例 145. L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯



步驟1. (第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯

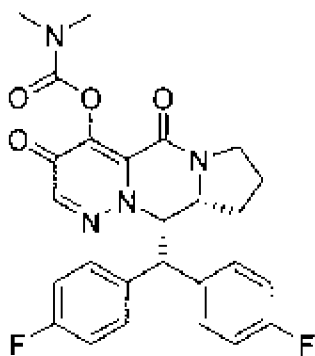
向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮(50 mg, 0.093 mmol)於DMF (1.8 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (51.4 mg, 0.372 mmol)及KI (15.44 mg, 0.093 mmol)。將混合物冷卻至0°C並添加(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸碘甲基酯(133 mg, 0.372 mmol)。將反應在rt下攪拌2h且然後用EtOAc稀釋。將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。矽膠管柱層析(DCM/MeOH)提供(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯(38 mg, 63%產率)。MS m/z 653.7 (MH⁺)。

步驟2. L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯

在0°C下向(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯(38 mg, 0.058 mmol)於DCM (體積：582 μl)中

之溶液逐滴添加HCl (於Et₂O中1.0 M, 2.9 mL, 2.9 mmol)。將混合物在0°C下攪拌5 h並維持在0°C下過夜。將反應濃縮並用Et₂O研磨殘餘物。將固體過濾並在高真空下乾燥以提供L-纈胺酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯之鹽酸鹽(15 mg, 46%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 4H), 5.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.60 (d, J = 33.1 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 19.1, 8.7 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS m/z 553.4 (M+1)。

實例146. 二甲基胺基甲酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯

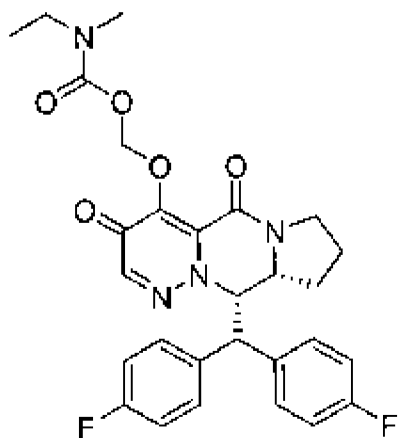


在0°C下向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(25 mg, 0.047 mmol)於1.5 mL無水CH₂Cl₂中之溶液添加三甲胺(0.1 mL)、2滴N,N-二甲基胺甲醯氯及催化量之DMAP。將混合物在rt下攪拌過夜。再添加0.1 mL Et₃N及3滴N,N-二甲基胺甲醯氯(×3)並攪拌直至完成為止。用5%

第 178 頁(發明說明書)

NaHCO₃水溶液使反應淬滅並用鹽水洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。SFC純化(CO₂/MeOH)提供二甲基胺基甲酸(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基酯(12 mg, 50%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.50 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 - 6.71 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.36 (d, J = 58.5 Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.59 (dq, J = 11.8, 7.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 73.7 Hz, 6H), 1.89 (d, J = 50.3 Hz, 3H), 1.48 (s, 1H)。MS m/z 495.1 (MH⁺)。

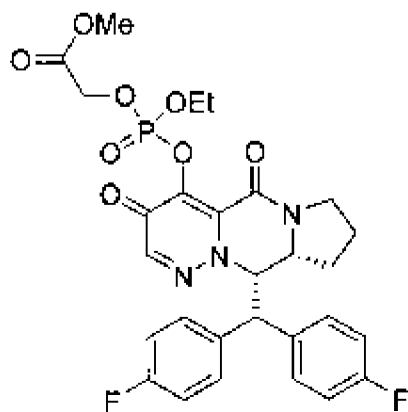
實例147. 乙基(甲基)胺基甲酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯



在RT下向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(50 mg, 0.093 mmol)於DMF (體積: 0.5 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (77 mg, 0.558 mmol)、KI (61.8 mg, 0.372 mmol)及乙基(甲基)胺基甲酸氯甲基酯(56.4 mg, 0.372 mmol)。將混合物在rt下攪拌4小時。用2.5 ml DMSO稀釋反應並過濾以去除固體。SFC純化(CO₂/MeOH)及矽膠管柱層析(DCM/MeOH)

提供乙基(甲基)胺基甲酸(((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲基酯(9 mg, 17%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (d, J = 25.3 Hz, 3H), 7.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.95 - 6.71 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.25 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.91 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.80 (d, J = 29.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 3H)。MS m/z 539.2 (MH⁺)。

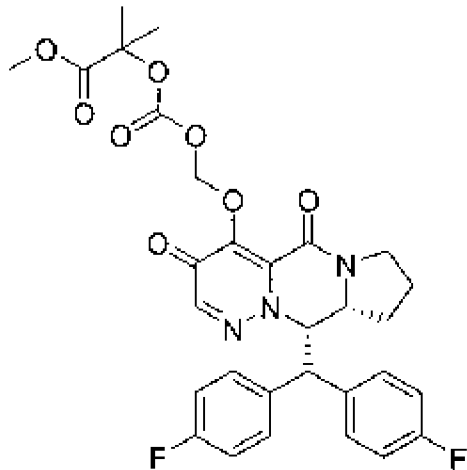
實例 148. 2-((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)(乙氧基)磷醯基)氧基)乙酸甲基酯



在-78℃下向二氯磷酸乙酯(45 mg, 0.279 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液添加三乙胺(0.078 mL, 0.558 mmol)且逐滴添加2-羥基乙酸甲基酯(35 mg, 0.279 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。在將反應混合物在室溫下攪拌2小時之後，添加(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(50 mg, 0.093 mmol)及三乙胺(3當量)於DCM (1 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌3 h，過濾並濃縮。SFC純化(CO₂/MeOH)提供2-

((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-3,5,8,9,9a,10-六氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)(乙氧基)磷醯基)氧基)乙酸甲基酯(27 mg, 46%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (dt, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.60 - 4.40 (m, 3H), 4.27 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 3.62 (dq, J = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 4H)。MS m/z 604.2 (MH⁺)。

實例 149. 2-((((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙酸甲基酯



在RT下向(9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5(7H)-二酮(50 mg, 0.093 mmol)於DMF (體積: 0.5 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (77 mg, 0.558 mmol)、KI (61.8 mg, 0.372 mmol)及2-(((氯甲氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙酸甲基酯(78mg, 0.372 mmol)。將混合物在rt下攪拌4小時。用2.5 ml

DMSO稀釋反應並過濾以去除固體。SFC純化(CO₂/MeOH)及矽膠管柱層析(庚烷/EtOAc)提供2-((((((9aR,10S)-10-(雙(4-氟苯基)甲基)-3,5-二側氧基-5,7,8,9,9a,10-六氫-3H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-4-基)氧基)甲氧基)羰基)氧基)-2-甲基丙酸甲基酯(12 mg, 20%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.42 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 4H), 6.01 - 5.80 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.61 (dq, J = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 2.02 -1.92 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.67 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 1H)。MS m/z 598.3 (MH⁺)。

生物學分析及數據

根據本發明之化合物之活性可藉由以下活體外及活體內方法來評價。使用本文中所闡述之測試分析，本發明之化合物展現表2及表3之抑制效能。

流感病毒神經胺酸酶分析(NA分析)

對於流感NA分析，將MDCK細胞以 1.8×10^4 個細胞/孔之細胞密度以384孔格式平鋪於補充有2 mM L-麩醯胺酸、1%丙酮酸鈉(Cellgro, Manassas, VA)及0.1% BSA之不含酚紅之DMEM (Gibco)中。在感染前2小時將化合物添加至細胞。以MOI 0.005實施感染並將板在37°C、5% CO₂下培育48小時。培育後，利用NA分析套組(ThermoFisher, Carlsbad, CA)評估神經胺酸酶活性。對於細胞毒性量測，根據製造商說明書將CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI)添加至經處理之細胞。

流感病毒微型基因體分析(RNP分析)

對於A型流感病毒微型基因體報導基因分析，利用編碼PB2、PB1、PA、NP蛋白質及A型流感螢光素酶報導基因質體之表現載體轉染293T細胞。在減去酚紅且補充有10%熱不活化FBS (胎牛血清)、1%丙酮酸鈉及1% L-麩醯胺酸(Cellgro, Manassas, VA)之杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium，DMEM)中收穫細胞。於OptiMEM® (Gibco, Carlsbad, CA)中利用Fugene 6轉染試劑(Promega, Madison, WI)以1:3比率之DNA (μg):Fugene 6 (μl)共轉染五種質體。轉染係以 1.8×10^4 個細胞/孔之細胞密度以384孔格式實施。轉染後2小時添加化合物，並將板在37℃、5% CO₂下培育48小時。培育後，將細胞溶解並藉由添加Britelite Plus® (Perkin-Elmer, Waltham, MA)量化螢光素酶產生。對於細胞毒性量測，遵循製造商之說明，將CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI)添加至經處理之細胞。

表2. NA分析中所選擇之化合物對多種流感毒株之活性。

實例 編號	NA_VIR_H1N1 EC ₅₀ (μM)	NA_VIR_H3N2 EC ₅₀ (μM)	NA_Hubei EC ₅₀ (μM)
1	0.22	1.0	0.61
2	0.085	0.55	0.27
3	0.66	1.5	0.57
4	0.084	0.38	0.15
5	0.19	0.79	0.27
6	0.82	2.1	0.77
7	0.59	1.6	0.42
8	0.27	1.6	0.66
9	0.033	0.17	0.057
10	0.091	0.47	0.082
11	7.3	35	1.6

12	>50	>50	>50
13	0.35	1.1	0.34
14	0.084	0.45	0.092
15	17	30	0.88
16	0.11	0.44	0.067
17	0.25	1.5	0.29
18	4.4	21	9.1
19B	0.40	1.9	0.49

表3. 使用RNP分析，所選擇之化合物對多種流感毒株之活性

實例 編號	RNP_Alaska EC ₅₀ (μM)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (μM)	RNP_Hubei EC ₅₀ (μM)
1	0.42	0.13	0.20
2	0.22	0.087	0.094
3	1.4	1.1	0.79
4	0.16	0.27	0.10
5	0.086	0.18	0.030
6	1.3	0.56	0.51
7	1.3	0.50	0.30
8	0.65	2.2	0.58
9	0.051	0.045	0.026
10	0.13	0.13	0.035
11	7.3	9.3	3.5
12	3.5	6.9	26
13	0.32	0.47	0.18
14	0.15	0.13	0.048
15	7.0	3.5	1.2
16	0.12	0.059	0.038
17	0.16	0.32	0.036

18	7.8	2.6	10
19A	0.24	0.22	0.33
19B	0.98	0.63	0.40
20	0.22	0.18	0.11
21	0.89	0.49	0.36
22	0.14	0.12	0.21
23A	0.28	0.25	0.29
23B	0.34	0.093	0.76
24	0.37	0.17	0.51
25A	0.35	0.14	0.39
25B	0.91	0.44	2.6
26A	0.075	0.026	0.16
26B	0.13	0.058	0.15
27A	0.24	0.052	0.12
27B	0.082	0.063	0.14
28A	0.30	0.25	0.27
28B	0.086	0.046	0.35
29	0.11	0.093	0.18
30	0.068	0.034	0.089
31	5.3	1.8	8
32	0.11	0.093	0.061
33	0.10	0.097	0.046
34	0.098	0.079	0.043
35	0.098	0.088	0.066
36	0.29	0.12	0.033
37	0.093	0.035	0.028
38	0.024	0.30	0.11
39	0.091	0.074	0.049
40	0.30	0.25	0.12
41	0.073	0.088	0.043

42	0.28	0.31	0.10
43	0.082	0.075	0.035
44	0.15	0.16	0.10
45	0.13	0.12	0.043
46	0.068	0.069	0.061
47	0.093	0.068	0.032
48	0.095	0.094	0.078
49	0.065	0.058	0.044
50	0.43	0.36	0.081
51	0.30	0.33	0.13
52	0.087	0.072	0.046
53	0.078	0.051	0.033
54	0.14	0.15	0.067
55	0.15	0.16	0.073
56	0.059	0.048	0.064
57	0.092	0.11	0.080
58	0.20	0.21	0.099
59	0.18	0.18	0.069
60	0.080	0.052	0.032
61	0.34	0.37	0.23
62	0.17	0.21	0.079
63	0.17	0.20	0.16
64	0.071	0.096	0.033
65	0.031	0.034	0.022
66	0.038	0.030	0.052
67	3.8	2.5	3.8
68	0.062	0.044	0.046
69	0.084	0.058	0.052
70	0.082	0.077	0.049
71	0.085	0.060	0.033

72	0.037	0.046	0.025
73	2.7	1.1	1.2
74	0.030	0.034	0.016
75	0.24	0.28	0.11
76	0.11	0.14	0.046
77	0.038	0.049	0.030
78	0.045	0.059	0.031
79	0.083	0.079	0.079
80	0.087	0.097	0.065
81	0.098	0.099	0.057
82	0.092	0.15	0.061
83	0.36	0.47	0.21
84	0.093	0.069	0.036
85	0.054	0.047	0.041
86	0.072	0.066	0.034
87	0.058	0.052	0.061
88	0.042	0.053	0.050
89	0.039	0.061	0.042
90	0.037	0.041	0.020
91	0.079	0.090	0.058
92	0.040	0.031	0.036
93	0.073	0.070	0.045
94	0.52	0.50	0.12
95	0.13	0.12	0.055
96	0.14	0.15	0.06
97	0.15	0.18	0.074
98	0.28	0.29	0.12
99	0.10	0.13	0.067
100	0.085	0.11	0.034
101	0.099	0.097	0.050

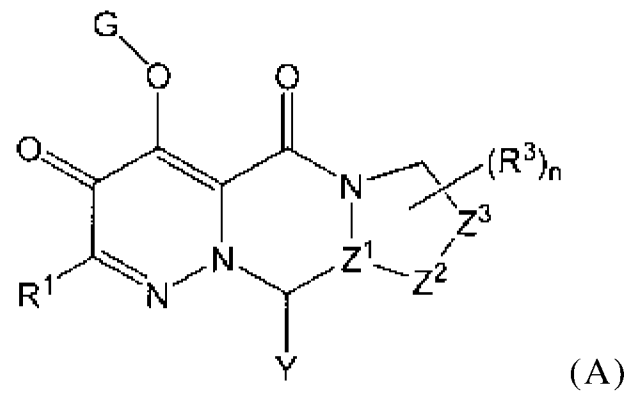
102	0.14	0.14	0.16
103	0.30	0.32	0.22
104	0.14	0.15	0.075
105	0.095	0.12	0.081
106	0.27	0.19	0.076
107	0.81	0.16	0.42
108	0.16	0.089	0.045
109	0.12	0.11	0.045
110	0.075	0.059	0.032
111	0.073	0.050	0.072
112	0.17	0.081	0.022
113	0.052	0.030	0.032
114	0.094	0.077	0.028
115	0.12	0.064	0.14
116	4.7	3.6	2.9
117	0.10	0.068	0.081
118	5.5	6.2	2.6
119	0.12	0.068	0.076
120	4.6	4.5	6.2
121	0.15	0.20	0.098
122	0.88	2.1	0.17
123	0.34	0.27	0.45
124A	0.18	0.077	0.16
124B	0.071	<0.016	0.18
125B	0.53	0.19	0.19
126	0.47	0.23	0.25
127	0.41	0.19	0.66
128	0.085	0.060	0.048
129	0.095	0.021	0.026
130	0.10	0.021	0.031

131	0.077	0.066	0.025
132	0.15	0.15	0.079
133	0.097	0.070	0.068
134	0.076	0.062	0.071
135	0.11	0.16	0.11
136	0.18	0.11	0.052
137	0.076	0.042	0.071
138	0.11	0.18	0.11
139	0.18	0.051	0.065
140	0.11	0.096	0.050
141	0.10	0.060	0.038
142	0.14	0.17	0.061
143	0.12	0.19	0.045
144	0.084	0.036	0.083
145	0.12	0.083	0.14
146	>5	>5	>5
147	>5	>5	>5
148	0.093	0.098	0.13
149	0.49	0.49	0.70

【發明申請專利範圍】

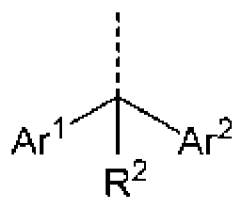
【請求項1】

一種具式(A)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，



其中：

Y係下式之基團



其中虛線表示將此基團連結至式(A)之鍵；

G係H或選自以下各項之基團： $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^0)_2$ 、 $-(\text{CR}^G)_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 及 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ，

其中每一R⁰獨立地係H或選自以下各項之基團：C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基、C₃-C₇環烷基及含有一或兩個選自N、O及S之雜原子作為環成員之3至6員雜環；且每一不為H之R⁰視情況經一或兩個選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、-OH、胺基、C₁₋₄烷基、COOR、苯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷基及C₁₋₄鹵代烷氧基；

且每一R^G係獨立地選自H及C₁₋₄烷基；

R^1 係H、鹵基、CN、COOR*、-CONR*₂或視情況經一或兩個選自鹵基、-OR*及-NR*₂之基團取代之C₁-C₆烷基；

R*在每次出現時獨立地係H或視情況經-OR或-NR₂取代之C₁-C₆烷基；

Z^1 係CH，且 Z^2 係CH₂；

Z^3 係CH₂；

每一 R^3 係視情況存在於含 Z^2 及 Z^3 之環之任一碳原子上之取代基，且係獨立地選自鹵基、-OR、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄鹵代烷氧基、側氧基、CN、-NR₂及C₁₋₄烷基，該C₁₋₄烷基視情況經最多三個獨立地選自以下各項之基團取代：鹵基、CN、C₁₋₄烷基、-OR、C₁₋₄鹵代烷氧基、-NR₂及C₁₋₄鹵代烷基；

n係0至2；

Ar¹及Ar²各自獨立地表示苯基，其中Ar¹及Ar²中之一者為視情況經一個選自鹵基及C₁₋₄烷基之額外基團取代之二氟苯基，且Ar¹及Ar²中之另一者為視情況經最多三個選自以下之基團取代之苯基：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₂₋₄炔烴及CN；及

R在每次出現時獨立地係H或C₁-C₄烷基，該C₁-C₄烷基視情況經最多三個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、OH、側氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基及C₁₋₄鹵代烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中G係H。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中G係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 及 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ，其中每一 R^0 獨立地係H或視情況經一或兩個選自以下各項之基團取代之 C_1 - C_4 烷基：鹵基、CN、 $-\text{OH}$ 、胺基、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 C_{1-4} 鹵代烷氧基。

【請求項4】

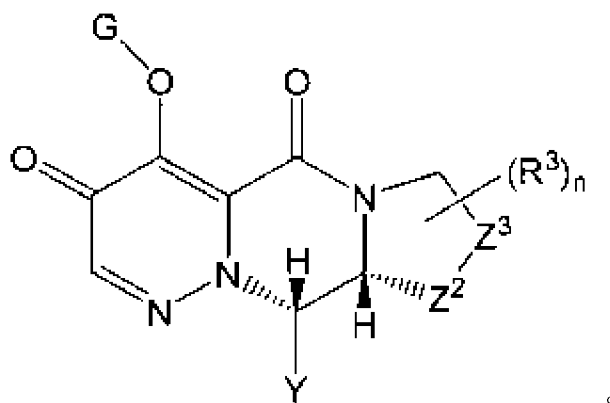
如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中G係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 及 $-\text{C}(\text{R}^G)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ ，其中每一 R^0 獨立地係H或選自 C_1 - C_4 烷基之基團，且每一 R^G 係H或 C_1 - C_4 烷基。

【請求項5】

如請求項1或3至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中G係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^0$ ，其中每一 R^0 係 C_1 - C_4 烷基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中該化合物具有下式：



【請求項7】

如請求項6之化合物其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中 Z^2 係 CH_2 ， Z^3 係 CH_2 ， n 係0、1或2，且每一 R^3 係Me。

【請求項8】

如請求項1至5或7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中 R^1 係H。

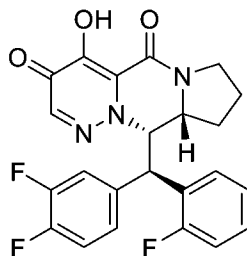
【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物，其中 Ar^1 及 Ar^2 二者均係苯基，其中 Ar^1 及 Ar^2 中之一者為視情況經一個選自鹵基及 C_{1-4} 烷基之額外基團取代之二氟苯基，且 Ar^1 及 Ar^2 中之另一者獨立地視情況經一或兩個獨立地選自F、Cl及 C_1-C_4 烷基之基團取代之苯基。

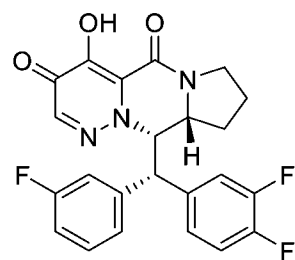
【請求項10】

一種選自下列之化合物之互變異構物或水合物，

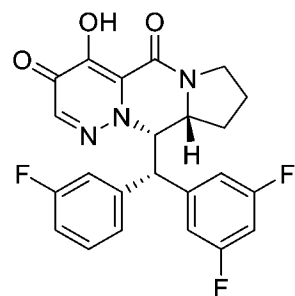
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(2-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



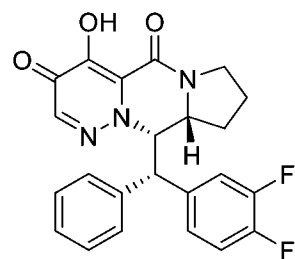
(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



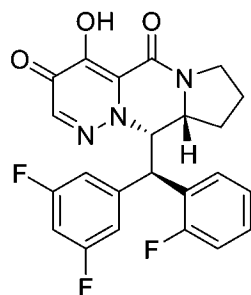
(9aR,10S)-10-((S)-(3,5- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



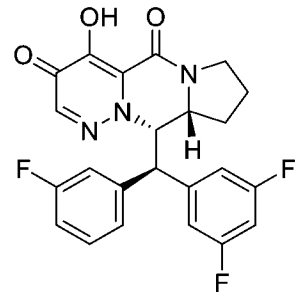
(9aR,10S)-10-((S)-(3,4- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



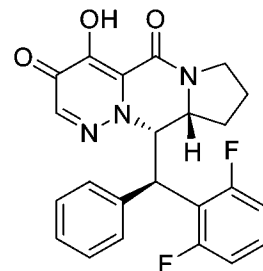
(9aR,10S)-10-((R)-(3,5- 二 氟 苯 基)(2- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



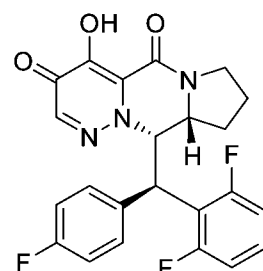
(9aR,10S)-10-((R)-(3,5- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



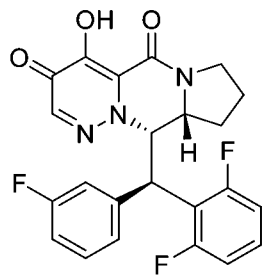
(9aR,10S)-10-((R)-(2,6- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



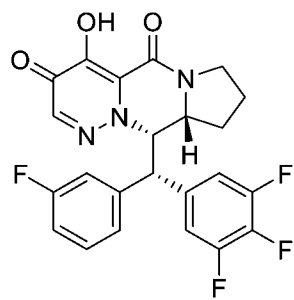
(9aR,10S)-10-((R)-(2,6- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



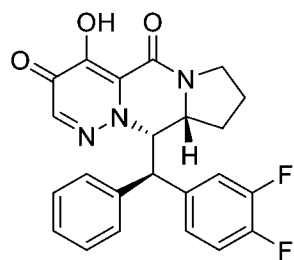
(9aR,10S)-10-((R)-(2,6- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



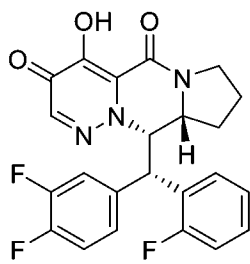
(9aR,10S)-10-((S)-(3- 氟 苯 基)(3,4,5- 三 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10- 四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



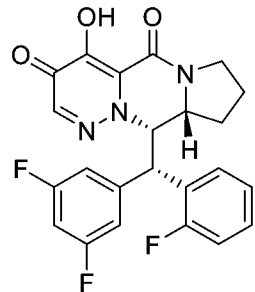
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10- 四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



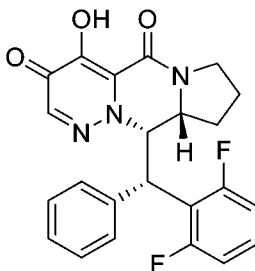
(9aR,10S)-10-((S)-(3,4- 二 氟 苯 基)(2- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10- 四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



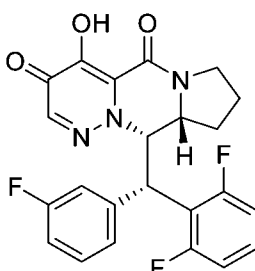
(9aR,10S)-10-((S)-(3,5- 二 氟 苯 基)(2- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



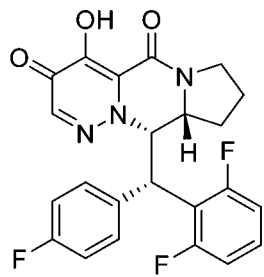
(9aR,10S)-10-((S)-(2,6- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



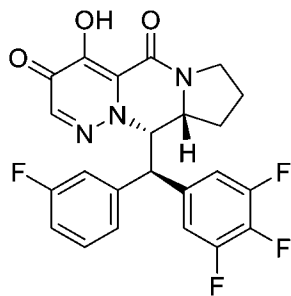
(9aR,10S)-10-((S)-(2,6- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



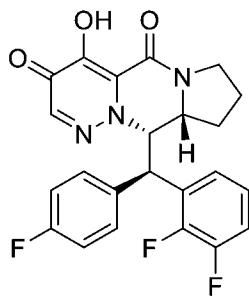
(9aR,10S)-10-((S)-(2,6- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



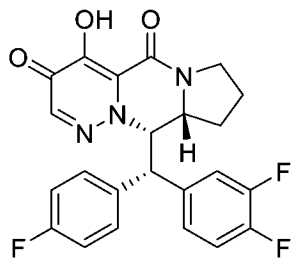
(9aR,10S)-10-((R)-(3-氟苯基)(3,4,5-三氟苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹喏-3,5-二酮；



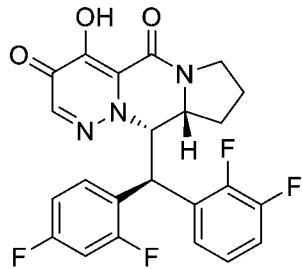
(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹喏-3,5-二酮；



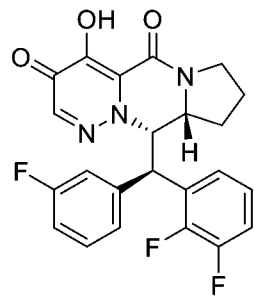
(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羟基-8,9,9a,10-四氢-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹喏-3,5-二酮；



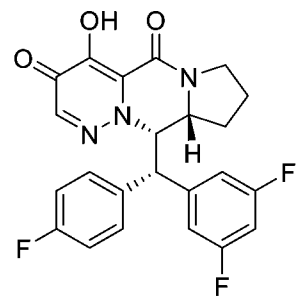
(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(2,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



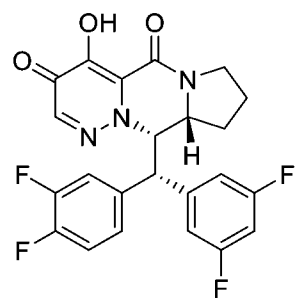
(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



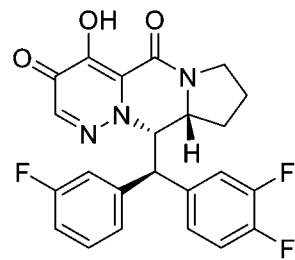
(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



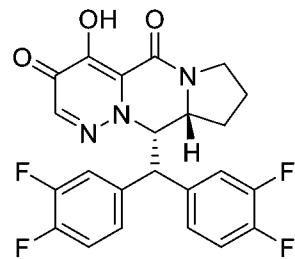
(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-二氟苯基)(3,5-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



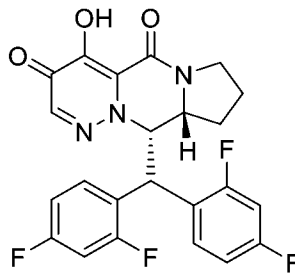
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



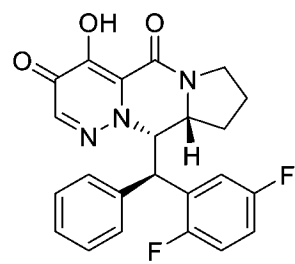
(9aR,10S)-10-(雙(3,4- 二 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -8,9,9a,10-四氫-
7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二酮；



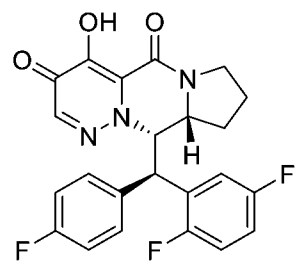
(9aR,10S)-10-(雙(2,4- 二 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -8,9,9a,10-四氫-
7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二酮；



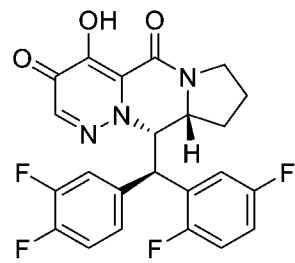
(9aR,10S)-10-((R)-(2,5- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



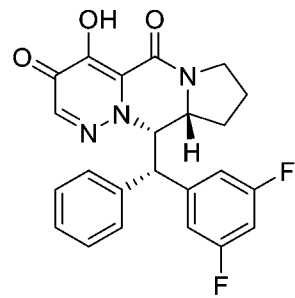
(9aR,10S)-10-((R)-(2,5- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-二 氟 苯 基)(3,4- 二 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；

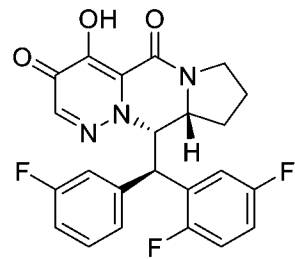


(9aR,10S)-10-((S)-(3,5- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；

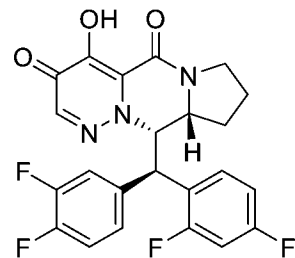


(9aR,10S)-10-((R)-(2,5- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -

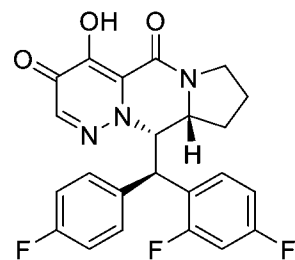
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



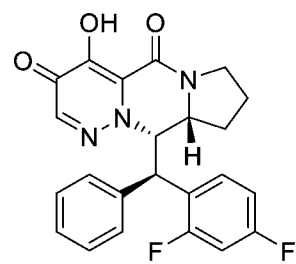
(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



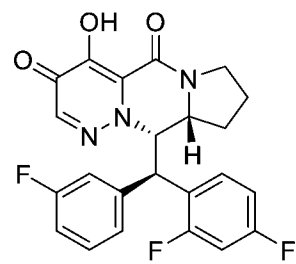
(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



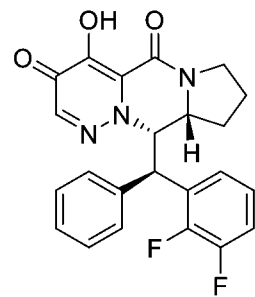
(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二
酮；



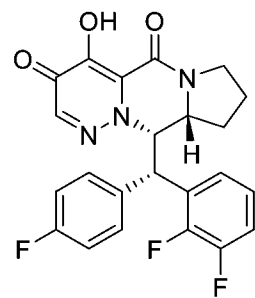
(9aR,10S)-10-((R)-(2,4- 二 氟 苯 基)(3- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



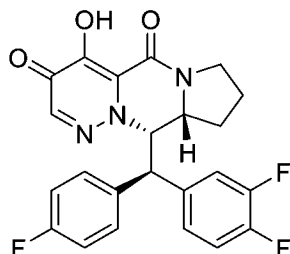
(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



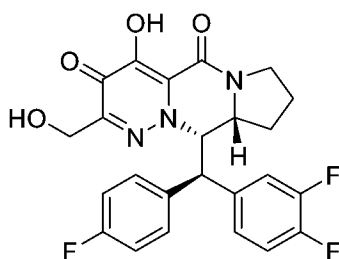
(9aR,10S)-10-((S)-(2,3- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二
酮；



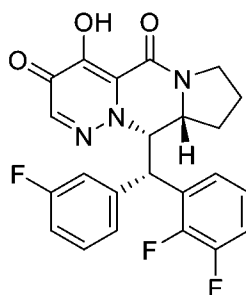
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



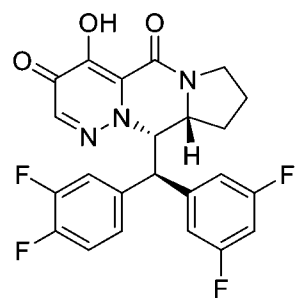
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-2-(羥基甲基)-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



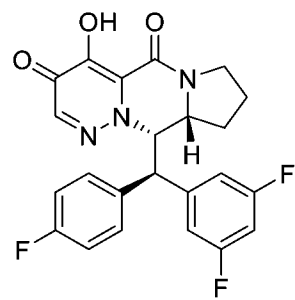
(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



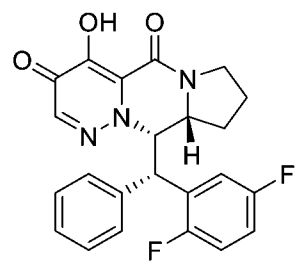
(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-二氟苯基)(3,5-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



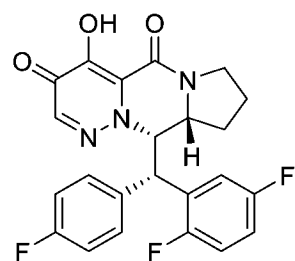
(9aR,10S)-10-((R)-(3,5- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



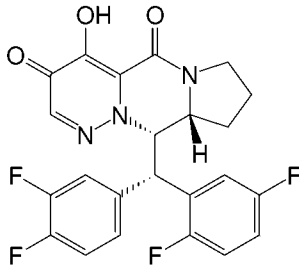
(9aR,10S)-10-((S)-(2,5- 二 氟 苯 基)(苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



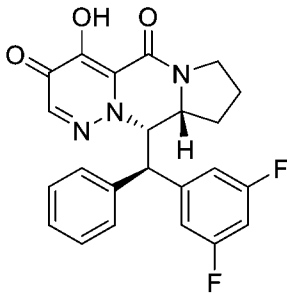
(9aR,10S)-10-((S)-(2,5- 二 氟 苯 基)(4- 氟 苯 基) 甲 基)-4- 羥 基 -
8,9,9a,10-四 氫 -7H-吡 咯 并 [1',2':4,5] 吡 嗪 并 [1,2-b] 喹 啉 -3,5- 二
酮 ；



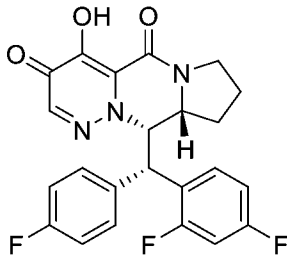
(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



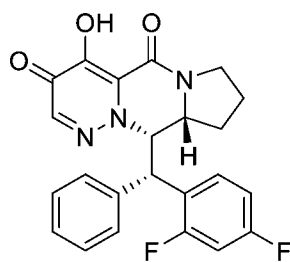
(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



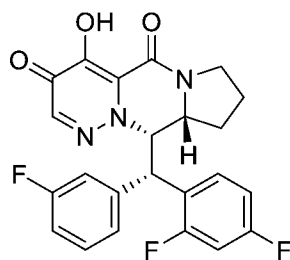
(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(4-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



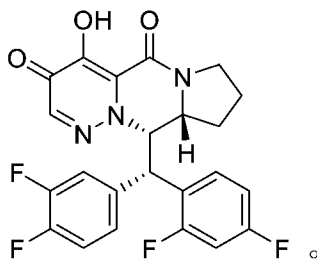
(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]噻嗪-3,5-二酮；



(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二酮；及



(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-二氟苯基)(3,4-二氟苯基)甲基)-4-羥基-8,9,9a,10-四氫-7H-吡咯并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,5-二酮；



【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物、或如請求項10之化合物之互變異構物或水合物，及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【請求項12】

一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物、或如請求項10

之化合物之互變異構物或水合物，及一或多種治療活性助劑。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物、或如請求項10之化合物之互變異構物或水合物，其用作藥劑。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物、或如請求項10之化合物之互變異構物或水合物，其用於治療流感。

【請求項15】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或水合物、或如請求項10之化合物之互變異構物或水合物之用途，其用於製造用於治療流感之藥劑。