



(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 I572609 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100147743

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl. : *C07D513/04 (2006.01)* *A61K31/429 (2006.01)*  
*C12Q1/34 (2006.01)* *A61P9/00 (2006.01)*  
*A61P25/00 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*  
*A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2010/12/23 美國 61/426,773  
 2011/05/24 世界智慧財產權組織 PCT/CN2011/074569  
 2011/07/14 美國 61/507,684

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP &amp; DOHME CORP. (US)

美國

艾利特斯治療公司(加拿大) ALECTOS THERAPEUTICS INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：卡爾 雷米旭 KAUL, RAMESH (CA)；麥錫柯恩 爾納斯 MCEACHERN, ERNEST J. (CA)；西爾尼克 哈洛德 SELNICK, HAROLD G. (US)；弗卡多 大衛 VOCADLO, DAVID J. (CA)；周苑西 ZHOU, YUANXI (CA)；朱永寶 ZHU, YONGBAO (CA)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 101595111A

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 177 頁

(54)名稱

選擇性糖苷酶抑制劑及其用途

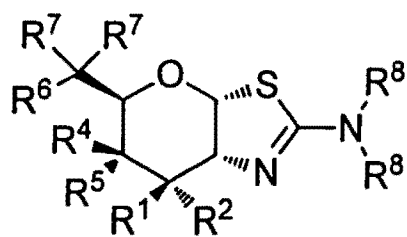
SELECTIVE GLYCOSIDASE INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供用於選擇性抑制糖苷酶之具提高滲透性的化合物，該等化合物的前藥，及包括該等化合物或該等化合物的前藥之醫藥組成物。本發明亦提供治療與 O-GlcNAcase 不足或過度表現、O-GlcNAc 累積或不足有關的疾病和病症之方法。

The invention provides compounds with enhanced permeability for selectively inhibiting glycosidases, prodrugs of the compounds, and pharmaceutical compositions including the compounds or prodrugs of the compounds. The invention also provides methods of treating diseases and disorders related to deficiency or overexpression of O-GlcNAcase, accumulation or deficiency of O-GlcNAc.

特徵化學式：



(I)

## 公告本

## 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100147743

※申請日：100 年 12 月 21 日

※IPC 分類：

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

C12Q 1/34 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

選擇性醣苷酶抑制劑及其用途

Selective glycosidase inhibitors and uses thereof

## 二、中文發明摘要：

本發明提供用於選擇性抑制醣苷酶之具提高滲透性的化合物，該等化合物的前藥，及包括該等化合物或該等化合物的前藥之醫藥組成物。本發明亦提供治療與 O-GlcNAcase 不足或過度表現、O-GlcNAc 累積或不足有關的疾病和病症之方法。

### 三、英文發明摘要：

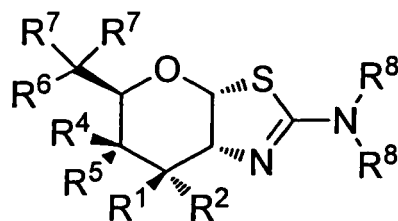
The invention provides compounds with enhanced permeability for selectively inhibiting glycosidases, prodrugs of the compounds, and pharmaceutical compositions including the compounds or prodrugs of the compounds. The invention also provides methods of treating diseases and disorders related to deficiency or overexpression of O-GlcNAcase, accumulation or deficiency of O-GlcNAc.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：(I)



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本申請案關於選擇性抑制醣苷酶的化合物及其用途。

### 【先前技術】

廣泛的細胞蛋白質（核和細胞質兩者）係藉由添加經由 O-醣苷鍵聯連接之單醣 2-乙醯胺基-2-去氧基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷（ $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺）而經轉譯後修飾<sup>1</sup>。此修飾物通常被稱為經 O-鍵聯之 N-乙醯葡萄糖胺或 O-GlcNAc。負責轉譯後鍵聯  $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺（GlcNAc）至許多核細胞質蛋白質的特異性絲胺酸和蘇胺酸殘基之酵素為 O-GlcNAc 轉移酶（OGT）<sup>2-5</sup>。已知為糖蛋白 2-乙醯胺基-2-去氧基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷酶（O-GlcNAcase）<sup>6,7</sup> 之第二酵素移除此轉譯後修飾物，以釋出蛋白質，使得 O-GlcNAc-修飾物在蛋白質壽命期間發生多次動態循環<sup>8</sup>。

經 O-GlcNAc-修飾之蛋白質調節廣泛的生命細胞功能，包括例如轉錄<sup>9-12</sup>、蛋白酶體降解<sup>13</sup>和細胞信號<sup>14</sup>。亦於許多結構蛋白質上發現 O-GlcNAc<sup>15-17</sup>。例如，已發現其於許多細胞骨架蛋白質上，包括神經絲蛋白質<sup>18,19</sup>、突觸蛋白<sup>6,20</sup>、突觸蛋白特異性網格蛋白組合性蛋白質 AP-3<sup>7</sup>和錨定蛋白 G<sup>14</sup>。已發現在腦部中有豐富的 O-GlcNAc 修飾物<sup>21,22</sup>。亦發現其於明確涉及許多疾病致病學的蛋白質上，包括阿滋海默症（Alzheimer's disease）（AD）和癌症。

例如，完全確立的是 AD 和許多相關之 tau 蛋白病（包括唐氏（Down's）症候群、皮克氏症（Pick's disease）、尼曼-皮克氏 C 型症（Niemann-Pick Type C disease）和肌萎縮性側索硬化症（ALS））部分係以神經原纖維纏結（NFT）的發展而特徵化。該等 NFT 為成對的螺旋絲狀體（PHF）之聚集體且由異常形式的細胞骨架蛋白質“tau”所組成。tau 正常係穩定微管的重要細胞網絡，其為神經元內分配蛋白質和營養素所必要的。然而，在 AD 病患中，tau 變得過度磷酸化，擾亂其正常功能，形成 PHF 且最終聚集形成 NFT。在人腦中發現 tau 的 6 種異構重組體。在 AD 病患中，tau 的所有 6 種異構重組體皆在 NFT 中發現且所有 6 種皆顯著地過度磷酸化<sup>23,24</sup>。在健康的腦組織中的 tau 僅攜帶 2 或 3 個磷酸基團，反而在那些 AD 病患之腦中發現攜帶平均 8 個磷酸基團<sup>25,26</sup>。在 AD 病患的腦中之 NFT 水平與癡呆症的嚴重性之間明確的相似性強力支撐 tau 功能障礙在 AD 中的關鍵角色<sup>27,28</sup>。tau 的此過度磷酸化之確切原因仍然難以捉摸。據此，相當大的努力曾致力於：a) 闡明 tau 過度磷酸化的分子生理基礎<sup>29</sup>；及 b) 驗證可能限制 tau 過度磷酸化的策略，希望該等策略可能停止，或甚至逆轉阿滋海默症的進展<sup>30-33</sup>。到目前為止，一些證據跡象暗示許多激酶的向上調節作用可能涉入 tau 的過度磷酸化作用<sup>21,34,35</sup>，雖然最近已提出此過度磷酸化的替代基礎<sup>21</sup>。

特別浮現以 tau 上的 O-GlcNAc 濃度調節 tau 的磷酸

鹽濃度。在 tau 上存在的 O-GlcNAc 激勵 O-GlcNAc 濃度與 tau 磷酸化程度有關聯的研究。在此領域的興趣起源於以下的觀察：已發現 O-GlcNAc 修飾物出現在很多在胺基酸殘基亦經歷磷酸化的蛋白質上<sup>36-38</sup>。與此觀察一致的是發現增加磷酸化程度導致 O-GlcNAc 濃度降低，而相反地，O-GlcNAc 濃度的增加與降低的磷酸化程度有關聯<sup>39</sup>。將 O-GlcNAc 與磷酸化之間的此互惠關係稱為「陰-陽（Yin-Yang）假設」<sup>40</sup>，且藉由酵素 OGT<sup>4</sup> 與見效於從蛋白質移除磷酸基團的磷酸酶形成功能性複合物的發現而得到強力的生化支持<sup>41</sup>。與磷酸化作用一樣，O-GlcNAc 為可在蛋白質壽命期間移除且重建數次的動態修飾物。已將基因編碼之 O-GlcNAcase 經提議標定成與 AD 連結的染色體位點<sup>7,42</sup>。在 AD 人腦中的過度磷酸化之 tau 具有明顯比健康的人腦中所發現的 O-GlcNAc 濃度更低<sup>21</sup>。經證明來自罹患 AD 之人腦的可溶性 tau 蛋白質之 O-GlcNAc 濃度明顯比那些健康的腦部更低<sup>21</sup>。此外，經提議來自患病腦部之 PHF 完全毫無任何 O-GlcNAc 修飾物<sup>21</sup>。不知道 tau 的此低糖化作用之分子基礎，雖然可能起源於增加的激酶活性及／或涉入處理 O-GlcNAc 的酵素中之一的功能障礙。在小鼠的 PC-12 神經細胞和腦組織切片兩者中支持此後者觀點，使用非選擇性 N-乙醯葡胺糖苷酶抑制劑增加 tau O-GlcNAc 濃度，此時觀察到磷酸化程度降低<sup>21</sup>。該等集體結果的含意是藉由維持在 AD 病患中健康的 O-GlcNAc 濃度（諸如藉由抑制 O-GlcNAcase 的作用）應該有可能阻

斷 tau 的過度磷酸化和與 tau 過度磷酸化的所有相關之影響，包括形成 NFT 和下游影響。然而，因為  $\beta$ -胺基己糖苷酶的適當功能化至關重要，所以阻斷 O-GlcNAcase 作用的 AD 治療之任何潛在的治療介入必須要避免伴隨兩種胺基己糖苷酶 A 和 B 的抑制作用。

神經元不儲存葡萄糖，而因此腦部依賴由血液供給的葡萄糖來維持其基本的代謝功能。尤其經證明腦部內的葡萄糖攝取及代謝隨著老化而降低<sup>43</sup>。在 AD 病患的腦部內發生顯著降低的葡萄糖利用性且被認為是神經變性的潛在原因<sup>44</sup>。此降低在 AD 腦部中的葡萄糖供給之基礎<sup>45-47</sup>被認為起源於降低的葡萄糖輸送<sup>48,49</sup>、受損的胰島素信號<sup>50,51</sup>和降低的血流量<sup>52</sup>中之任一者。

按照此受損的葡萄糖代謝，值得注意的是進入細胞中的所有葡萄糖中之 2-5% 被分流至己糖胺生物合成路徑中，從而調節此路徑的最終產物（尿苷二磷酸-N-乙醯葡萄糖胺（UDP-GlcNAc））之細胞濃度<sup>53</sup>。UDP-GlcNAc 為核細胞質酵素 O-GlcNAc 轉移酶（OGT）之基質<sup>2-5</sup>，其係見效於轉譯後添加 GlcNAc 至許多核細胞質蛋白的特異性絲胺酸和蘇胺酸殘基中。OGT 係經由其三十四肽重複（TPR）域<sup>57,58</sup>識別許多其基質<sup>54,55</sup>及結合併<sup>41,56</sup>。如上述，O-GlcNAcase<sup>6,7</sup>移除此轉譯後修飾物，以釋出蛋白質，使得 O-GlcNAc-修飾物在蛋白質壽命期間發生多次動態循環<sup>8</sup>。在數種蛋白質中之已知的磷酸化位置上發現 O-GlcNAc<sup>10,37,38,59</sup>，包括 tau 和神經絲狀體<sup>60</sup>。另外，OGT

顯示不尋常的動力學行爲，使其對細胞內 UDP-GlcNAc 基質濃度極其敏感，而因此供給葡萄糖<sup>41</sup>。

與己糖胺生物合成路徑的已知性質、OGT 的酵素性質及 O-GlcNAc 與磷酸化之間的互惠關係一致的是已證明降低在腦中的葡萄糖利用率造成 tau 過度磷酸化<sup>44</sup>。因此，逐漸受損之葡萄糖輸送和代謝（無論其原因）造成 O-GlcNAc 降低和 tau（及其他的蛋白質）的過度磷酸化。據此，抑制 O-GlcNAcase 應補償在健康的個體以及患有 AD 或相關之神經變性疾病的病患之腦部內與年齡相關之葡萄糖代謝受損。

該等結果暗示調節 tau O-GlcNAc 濃度之機制功能不全在形成 NFT 和相關之神經變性中可能非常重要。阻斷 tau 過度磷酸化作為治療上有用的介入之滿意支持<sup>61</sup>來自最近的研究，其證明當藏匿人類 tau 的轉基因以激酶抑制劑處理時，則該等小鼠未發展出典型的運動缺陷<sup>33</sup>，而在另一例子中<sup>32</sup>證明降低的不可溶之 tau 濃度。該等研究提供在降低 tau 磷酸化程度與減輕此疾病的小鼠模式中之似 AD 的行為徵候之間清晰的線索。事實上，tau 過度磷酸化的藥理調變被廣泛地認定為治療 AD 和其他神經變性病變的有效治療策略<sup>62</sup>。

限制 tau 過度磷酸化的小分子 O-GlcNAcase 抑制劑被考慮用於治療 AD 和有關係的 TAU 蛋白病<sup>63</sup>。O-GlcNAcase 抑制劑（thiamet-G）尤其涉入減少在培養的 PC-12 細胞中之病理相關位置上的 tau 磷酸化<sup>63</sup>。而且，以口服投予

thiamet-G 至健康的 Sprague-Dawley 大鼠涉入減少在大鼠皮質和海馬體兩者中之 Thr231、Ser396 和 Ser422 上的 tau 磷酸化<sup>63</sup>。

亦有大量的證據表明增加的 O-GlcNAc 蛋白質修飾物濃度提供保護在心臟組織中之應激反應的病原效應，包括由缺血性、出血性、失血性休克，和鈣反常所引起的應激反應。例如，由投予葡糖胺的己糖胺生物合成路徑（HBP）之活化作用已證明在缺血性/再灌注<sup>64-70</sup>、創傷性出血<sup>71-73</sup>、失血性休克<sup>74</sup>和鈣反常<sup>64,74</sup>的動物模式中發揮保護效應。而且，強力的證據表明該等心臟保護效應係藉由提升的蛋白質 O-GlcNAc 修飾物濃度而介導<sup>64,65,67,70,72,75-78</sup>。亦有證據是 O-GlcNAc 修飾物在各種神經變性疾病中扮演一角色，包括帕金森氏症和亨廷頓氏症（Huntington's disease）<sup>79</sup>。

人類有三種基因編碼酵素，該等裂解糖共軛物的末端  $\beta$ -N-乙醯葡糖胺殘基。該等酵素的第一種係編碼 O-GlcNAcase。O-GlcNAcase 為糖苷水解酶的家族 84 中的一員，該家族包括來自各種原核生物病原至人類的有機體之酵素（糖苷水解酶的家族分類參見 Coutinho, P.M. & Henrissat, B. (1999) Carbohydrate-Active Enzymes server at URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/><sup>27,28</sup>）。O-GlcNAcase 係見效於水解除去經轉譯後修飾之蛋白質的絲胺酸和蘇胺酸殘基之 O-GlcNAc<sup>1,6,7,80,81</sup>。與 O-GlcNAc 存在於許多細胞內蛋白質上一致的是酵素 O-

GlcNAcase 在數種疾病的致病學中佔有一角色，包括 II 型糖尿病<sup>14,82</sup>、AD<sup>16,21,83</sup> 和癌症<sup>22,84</sup>。雖然有可能在較早前分離 O-GlcNAcase<sup>18,19</sup>，但是在了解其係見效於從蛋白質的絲胺酸和蘇胺酸殘基裂解 O-GlcNAc 的生化角色之前過了約 20 年<sup>6</sup>。最近已將 O-GlcNAcase 選殖<sup>7</sup>、部分特性化<sup>20</sup> 且提議具有作為組織蛋白乙醯轉移酶的額外活性<sup>20</sup>。然而，關於酵素之催化機制的了解很少。

其他兩種基因（HEXA 和 HEXB）編碼用於催化醣共軛物的末端  $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺殘基的水解裂解之酵素。HEXA 和 HEXB 的基因產物主要產生兩種二聚物同功酵素，分別為胺基己醣苷酶 A 和胺基己醣苷酶 B。胺基己醣苷酶 A ( $\alpha\beta$ ) (雜二聚物同功酵素) 係由  $\alpha$ -與  $\beta$ -次單元所組成。胺基己醣苷酶 B ( $\beta\beta$ ) (均二聚物同功酵素) 係由兩個  $\beta$  次單元所組成。兩種次單元  $\alpha$ -和  $\beta$ -攜有高程度的排序相似性。將該兩種酵素分類成醣苷水解酶的家族 20 中之成員且正常係定域在溶酶體內。適當功能化的該等溶酶體  $\beta$ -胺基己醣苷酶對人類發展至關重要，事實係由悲慘的遺傳病（戴薩克斯症 (Tay-Sach's) 和山德霍夫症 (Sandhoff disease) ) 強調，該等遺傳病分別起源於胺基己醣苷酶 A 和胺基己醣苷酶 B 的功能障礙<sup>85</sup>。該等酵素不足引起醣脂質和醣共軛物累積在溶酶體中，導致神經受損和變形。累積在有機體水平下的神經節苷脂之有害影響仍被揭露<sup>86</sup>。

由於該等  $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺醣苷酶的生物學重要性，

所以糖苷酶的小分子抑制劑<sup>87-90</sup>獲得了極大的關注<sup>91</sup>，同時作為闡明該等酵素在生物學方法中及發展潛在的治療應用中之角色的工具。使用小分子控制糖苷酶功能提供數個超越基因剔除研究的優點，包括快速改變劑量或完全撤銷治療的能力。

然而，發展阻斷哺乳動物糖苷酶（包括 O-GlcNAcase）的功能之抑制劑的主要挑戰為大量的功能相關酵素存在於較高等的真核細胞的組織中。據此，使用非選擇性抑制劑研究一種特殊酵素的細胞和有機體生理角色是複雜的，因為複雜的表現型係由伴隨此等功能相關酵素之抑制作用而引起。在  $\beta$ -N-乙醯基葡萄糖胺糖苷酶的例子中，見效於阻斷 O-GlcNAcase 功能的許多化合物具有非特異性且有效地見效於抑制溶酶體  $\beta$ -胺基己糖苷酶。

已用於細胞和組織兩者內的 O-GlcNAc 轉譯後修飾物之研究的  $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺糖苷酶的一些更佳特性化之抑制劑為鏈佐黴素（streptozotocin）（STZ），2'-甲基- $\alpha$ -D-葡萄糖吡喃並[2,1-d]- $\Delta$ 2'-噻唑啉（NAG-噻唑啉）和 N-苯基胺基甲酸 O-（2-乙醯胺基-2-去氧基-D-葡萄糖亞吡喃糖（glucopyranosylidene）胺酯（PUGNAc）<sup>14,92-95</sup>。

STZ 被長期用作為致糖尿病化合物，因為其對  $\beta$ -胰小島細胞具特別有害的影響<sup>96</sup>。STZ 係經由細胞 DNA 的烷基化作用<sup>96,97</sup>以及產生包括氧化氮之基種類<sup>98</sup>兩者而施加其細胞毒效應。所得 DNA 鏈斷裂促進聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP）的活化作用<sup>99</sup>，具有耗損細胞 NAD<sup>+</sup>濃

度及最終導致細胞死亡的淨效應<sup>100,101</sup>。其他的研究者反而提出 STZ 毒性為 O-GlcNAcase 之不可逆抑制作用的結果，其高度表現於  $\beta$ -胰小島細胞內<sup>92,102</sup>。然而，由兩個獨立的研究小組提出此假設的問題<sup>103,104</sup>。因為在蛋白質上的細胞 O-GlcNAc 濃度係回應許多形式的細胞應激反應而增加<sup>105</sup>。似乎有可能是 STZ 係藉由誘發細胞應激反應，而不是經由在 O-GlcNAcase 上的任何特定且直接的作用而導致增加在蛋白質上的 O-GlcNAc-修飾物濃度。事實上，Hanover 和同事們證明 STZ 係作為差且低功能的 O-GlcNAcase 選擇性抑制劑<sup>106</sup>，雖然曾由其他的人提出 STZ 係見效於不可逆抑制 O-GlcNAcase<sup>107</sup>，但是沒有此作用模式的明確論證。最近已證明 STZ 係不可逆地抑制 O-GlcNAcase<sup>108</sup>。

NAG-噻唑啉經發現為家族 20 之胺基己糖苷酶的有效抑制劑<sup>90,109</sup>，且最近發現為家族 84 之 O-GlcNAcases 的有效抑制劑<sup>108</sup>。雖然有效，但是在複雜的生物環境中使用 NAG-噻唑啉的缺點在於其缺乏選擇性且因此擾亂多種細胞過程。

PUGNAc 為遭遇缺乏選擇性之相同問題的另一化合物，但仍享有作為人類 O-GlcNAcase<sup>6,110</sup> 和家族 20 之人類  $\beta$ -胺基己糖苷酶<sup>111</sup> 兩者的抑制劑之用途。由 Vasella 和同事們發展的此分子經發現為來自刀豆，魯氏毛黴 (*Canavalia ensiformis*, *Mucor rouxii*) 的  $\beta$ -N-乙醯葡萄糖胺糖苷酶和來自牛腎的  $\beta$ -胺基己糖苷酶之有效的競爭抑制

劑<sup>88</sup>。經證明在創傷性出血的大鼠模式中投予 PUGNAc 會降低炎前細胞介素 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的循環程度<sup>112</sup>。亦經證明在淋巴細胞活化的以細胞為基礎之模式中投予 PUGNAc 會降低細胞介素 IL-2 的產生<sup>113</sup>。後續的研究表明可將 PUGNAc 用於動物模式中，以減少在左冠狀動脈阻塞之後的心肌梗塞面積<sup>114</sup>。具特殊意義的事實是藉由在創傷性出血的大鼠模式中投予 PUGNAc (O-GlcNAcase 抑制劑) 而提升的 O-GlcNAc 濃度會改進心臟功能<sup>112,115</sup>。另外，藉由在使用新生大鼠心室肌細胞的缺血性/再灌注傷害之細胞模式中以 PUGNAc 治療而提升的 O-GlcNAc 濃度會改進細胞生存力和減少壞死及凋亡，其係與未治療之細胞比較<sup>116</sup>。

最近提議選擇性 O-GlcNAcase 抑制劑 NButGT 在缺血性/再灌注和細胞應激反應（包括氧化應激反應）的以細胞為基礎之模式中展現保護活性<sup>117</sup>。此研究提議使用 O-GlcNAcase 抑制劑提升蛋白質 O-GlcNAc 濃度，且從而預防在心臟組織中的應激反應之病原效應。

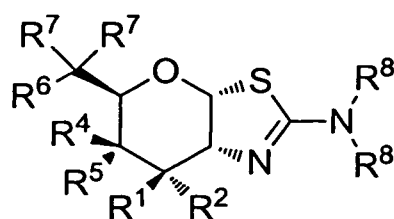
在 2006 年 9 月 8 日以 WO 2006/092049 發表之於 2006 年 3 月 1 日申請之國際專利申請案 PCT/CA2006/000300、在 2008 年 3 月 6 日以 WO 2008/025170 發表之於 2007 年 8 月 31 日申請之國際專利申請案 PCT/CA2007/001554、在 2010 年 2 月 4 日以 WO 2010/012106 發表之於 2009 年 7 月 31 日申請之國際專利申請案 PCT/CA2009/001087、在 2010 年 2 月 4 日以

WO 2010/012107 發表之於 2009 年 7 月 31 日申請之國際專利申請案 PCT/CA2009/001088；及在 2010 年 4 月 8 日以 WO 2010/037207 發表之於 2009 年 9 月 16 日申請之國際專利申請案 PCT/CA2009/001302 說明 O-GlcNAcase 之選擇性抑制劑。

### 【發明內容】

本發明部分提供選擇性抑制醣苷酶之化合物，該等化合物的前藥，該等化合物和該等前藥的用途，包括該等化合物或該等化合物的前藥之醫藥組成物，及治療與 O-GlcNAcase 不足或過度表現，及／或 O-GlcNAc 累積或不足有關的疾病和病症之方法。

在一方面中，本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽：

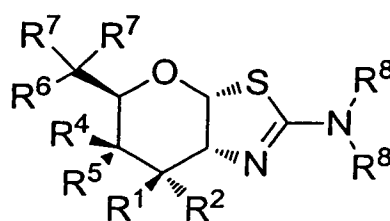


(I)

其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可為 H，或 R<sup>1</sup> 可為 H 和 R<sup>2</sup> 可為 F，或 R<sup>1</sup> 可為 F 和 R<sup>2</sup> 可為 H，或 R<sup>1</sup> 可為 OR<sup>3</sup> 和 R<sup>2</sup> 可為 H；各 R<sup>3</sup> 可獨立為 H 或 C<sub>1-6</sub> 鹵基；R<sup>4</sup> 可為 H 和 R<sup>5</sup> 可為 OR<sup>3</sup>，或 R<sup>4</sup> 可為 OR<sup>3</sup> 和 R<sup>5</sup> 可為 H；R<sup>6</sup> 可為 H、F 或 OR<sup>3</sup>；各 R<sup>7</sup> 可獨立為 H 或 F；各 R<sup>8</sup> 可獨立選自由下列者所組成之群組：H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基及 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，其中該

等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。

在可選擇的具體例中，本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽：

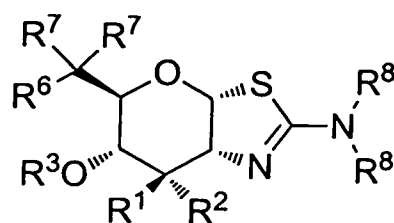


(I)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，及  $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H 或 F；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹵基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ；或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決

條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H。

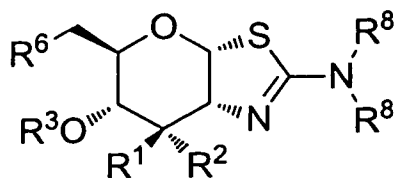
在可選擇的具體例中，本發明提供一種式 (Ia) 化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(Ia)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 F；或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，及  $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 F；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹼基；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H。

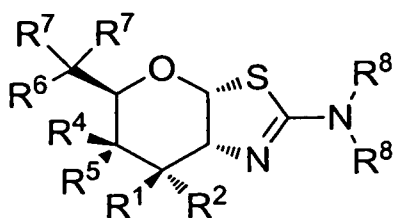
在可選擇的具體例中，本發明提供一種式 (Ib) 化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(Ib)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H 或  $OR^3$ ；或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H，及  $R^6$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  醯基；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代。

在可選擇的具體例中，本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽：



(I)

其中  $R^1$  可為 H、F 或  $OR^3$ ； $R^2$  可為 H 或 F；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  醯基； $R^4$  可為 H； $R^5$  可為  $OR^3$ ； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或

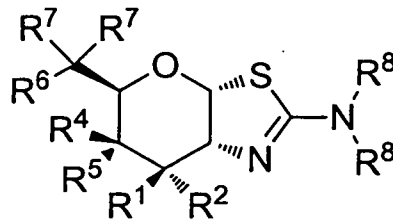
C<sub>1-6</sub> 烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個 R<sup>8</sup> 基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當 R<sup>1</sup> 為 OR<sup>3</sup> 時，則 R<sup>2</sup> 為 H；及先決條件係當 R<sup>6</sup> 為 OR<sup>3</sup>，則各 R<sup>7</sup> 為 H；及先決條件係 R<sup>1</sup> 或 R<sup>6</sup> 不為 OR<sup>3</sup>；及先決條件係 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 不為 F。

在可選擇的具體例中，化合物可為前藥；化合物可選擇性抑制 O-糖蛋白 2-乙醯胺基-2-去氧基-β-D-吡喃葡萄糖苷酶（OGlcNAcase）；化合物可選擇性結合 O-GlcNAcase（例如，哺乳動物 O-GlcNAcase）；化合物可選擇性抑制 2-乙醯胺基-2-去氧基-D-吡喃葡萄糖苷（O-GlcNAc）的裂解；化合物實質上可不抑制哺乳動物 β-胺基己糖苷酶。

在可選擇的具體例中，根據式（Ia）或式（Ib）之化合物可具有提高的滲透性。

在其他方面中，本發明提供一種醫藥組成物，其包括根據本發明的化合物與醫藥上可接受之載劑的組合。

在其他方面中，本發明提供選擇性抑制在需要其之對象中的 O-GlcNAcase 或抑制在需要其之對象中的 O-GlcNAcase，或增加 O-GlcNAc 濃度，或治療在需要其之對象中的神經變性疾病、TAU 蛋白病、癌症或應激反應之方法，其係藉由將有效量之式（I）化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該對象：

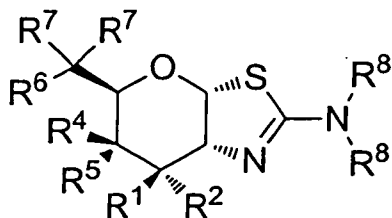


(I)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹵基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ，或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。該等病況可為阿滋海默症、肌萎縮性側索硬化症（ALS）、帶有認知功能障礙的肌萎縮性側索硬化症（ALS<sub>ci</sub>）、嗜銀性顆粒癡呆症、布魯伊特症（Bluit disease）、皮質基底退化（CBD）、拳擊手型癡呆症、伴隨鈣化之瀰漫性神經纖維纏結側索硬化症、唐氏症候群、家族性英國型癡呆症、家族性丹麥型癡呆症、與染色體 17 有關的伴隨帕金森氏症之額顳葉癡呆症（FTDP-17）、葛茲曼-史特勞塞-史蔡克症（Gerstmann-Straussler-Scheinker disease）、瓜

德羅普 (Guadeloupean) 帕金森氏症、哈勒沃登-施帕茨症 (Hallevorden-Spatz disease) (伴隨腦鐵堆積型 1 之神經變性)、多系統萎縮、強直性肌營養不良症、尼曼-皮克氏症 (C 型)、蒼白球-腦橋-黑質變性 (pallido-ponto-nigral degeneration)、關島複合型帕金森氏症-癡呆症、皮克氏症 (PiD)、腦炎後帕金森氏症 (PEP)、普粒子 (Prion) 疾病 (包括庫賈氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease) (CJD)、變異性庫賈氏症 (vCJD)、致死性家族性失眠症和克魯症 (Kuru))、進行性超皮質 (supercortical) 神經膠質細胞增生、進行性核上眼神經麻痺症 (PSP)、理查森氏症候群 (Richardson's syndrome)、亞急性硬化全腦炎、唯神經纏結性癡呆症 (Tangle-only dementia)、亨廷頓氏症、帕金森氏症、精神裂解症、輕度認知障礙 (MCI)、神經病變 (包括末梢神經病變、自主神經病變、神經炎和糖尿病性神經病變) 或青光眼。應激反應可為心臟病症，例如缺血，出血，低血容積休克，心肌梗塞、介入性心臟病學程序、心臟繞道手術，血栓溶解療法，血管成形術，或支架置入術。

在其他方面中，本發明提供一種治療在需要其之對象中的經 O-GlcNAcase 介導之病況的方法，該病況不包括神經變性疾病、TAU 蛋白病、癌症或應激反應，該方法係藉由將有效量之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該對象：



(I)

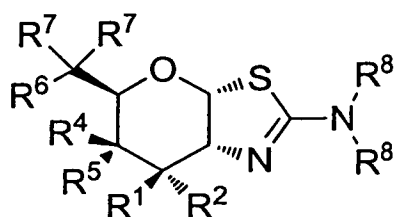
其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹵基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ，或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。在一些具體例中，該等病況可為發炎性或過敏性疾病，諸如哮喘，過敏性鼻炎，過敏性肺疾病，過敏性肺炎，嗜伊紅性肺炎，遲發型過敏反應，動脈粥樣硬化症，間質性肺疾病（ILD）（例如，特發性肺纖維化，或與類風濕性關節炎相關之 ILD，全身性紅斑狼瘡，強直性脊柱炎，全身性硬化症，薛格連氏（Sjogren's）症候群，多發性肌炎或皮膚炎），全身性過敏或過敏反應，藥物過敏，昆蟲螫過敏，自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎，乾癬性關節炎，

多發性硬化症，格巴二氏（Guillain-Barre）症候群，全身性紅斑狼瘡，重症肌無力（myastenia gravis），腎小球腎炎，自體免疫性甲狀腺炎，移植排斥，包括同種異體移植排斥或移植物抗宿主疾病，發炎性腸病，諸如克隆氏症和潰瘍性結腸炎，脊椎關節病變，硬皮病，牛皮癬（包括 T-細胞介導之牛皮癬）和發炎性皮膚病，諸如皮膚炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸皮膚炎、蕁麻疹，血管炎（例如，壞死性、皮膚性和過敏性血管炎），嗜伊性肌炎（eosinphilic myotitis）和嗜伊性筋膜炎，移植排斥，特別為但不限於實體器官移植，諸如心臟、肺、肝、腎和胰移植（例如，腎和肺同種異體移植），癲癇，疼痛，纖維肌痛，中風，例如在中風後的神經保護作用。

在可選擇的具體例中， $R^1$  和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹼基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ，或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係

$R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。投予可增加對象中的 O-GlcNAc 濃度。該對象可為人類。

在其他方面中，本發明提供有效量之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽的化合物用於製造藥劑之用途：

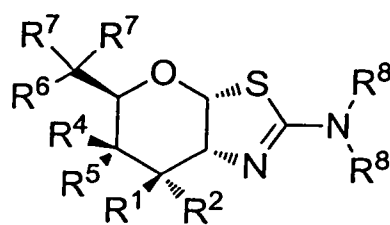


(I)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  鹵基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ，或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。藥劑可用於選擇性抑制 O-GlcNAcase，增加 O-GlcNAc 濃度，治療由 O-GlcNAcase 調變之病況，治療神經變性疾病、TAU 蛋白病、癌症或應激反應。

在可替換的觀點中，本發明提供一種篩選 O-

GlcNAcase 之選擇性抑制劑的方法，該方法係藉由 (a) 將第一樣品與試驗化合物接觸；(b) 將第二樣品與式 (I) 化合物接觸；



(I)

其中  $R^1$  和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為 H 和  $R^2$  可為 F，或  $R^1$  可為 F 和  $R^2$  可為 H，或  $R^1$  可為  $OR^3$  和  $R^2$  可為 H；各  $R^3$  可獨立為 H 或  $C_{1-6}$  醯基； $R^4$  可為 H 和  $R^5$  可為  $OR^3$ ，或  $R^4$  可為  $OR^3$  和  $R^5$  可為 H； $R^6$  可為 H、F 或  $OR^3$ ；各  $R^7$  可獨立為 H 或 F；各  $R^8$  可獨立選自由下列者所組成之群組：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基及  $C_{1-6}$  烷氧基，其中該等  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ ；c) 測定在該第一和第二樣品中的 O-GlcNAcase 抑制程度，其中若該試驗化合物與式 (I) 化合物比較時展現相同或更大的 O-GlcNAcase 抑制作用，則該試驗化合物為 O-GlcNAcase 之選擇性抑制劑。

本發明的概述並不需要說明本發明的所有特點。

## 詳細說明

本發明部分提供能夠抑制 O-糖蛋白 2-乙醯胺基-2-去氧基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷酶 (O-GlcNAcase) 之新穎化合物。在一些具體例中，O-GlcNAcase 為哺乳動物 O-GlcNAcase，諸如大鼠、小鼠或人類 O-GlcNAcase。

在一些具體例中，根據本發明的化合物中之一或多者展現提高的滲透性。滲透性可使用各種標準的實驗技術評定，包括（非限制）原位灌注、活體外組織擴散、活體外細胞單層（例如，Caco-2 細胞、MDCK 細胞、LLC-PK1 細胞）及人造細胞膜（例如，PAMPA 檢定法）；適合於測量有效的滲透性 ( $P_{eff}$ ) 或視滲透性 ( $P_{app}$ ) 之方法檢閱例如 Volpe in The AAPS Journal, 2010, 12 (4), 670-678。在一些具體例中，當在用於測定  $P_{eff}$  或  $P_{app}$  的該等檢定法中之一或多者中測試時，根據本發明的化合物中之一或多者顯示提高的滲透性。在一些具體例中，展現提高的滲透性之化合物展現較大的口服吸收性。在一些具體例中，展現提高的滲透性之化合物在活體內投予時展現較大的腦部穿透性。在一些具體例中，展現提高的滲透性之化合物在活體內投予時達成較高的腦部濃度。在一些具體例中，展現提高的滲透性之化合物在活體內投予時展現較高的腦部/血漿濃度比。在一些具體例中，“提高的滲透性”意謂所測量之  $P_{eff}$  或  $P_{app}$  與例如在 WO 2006/092049 或 WO 2008/025170 中所揭示之適合的參考化合物比較以介

於 10% 與 100% 之間的任何值或以介於 10% 與 100% 之間的任何整數值增加，例如 10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80%，90%，100%，或超過 100%，或增加 1 倍、2 倍或 3 倍或更多倍。適合的參考化合物可為例如 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -5- ( 羥甲基 ) -2- 丙基 -5,6,7,7a- 四氫 -3aH- 吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6,7- 二醇，或 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- ( 乙胺基 ) -5- ( 羥甲基 ) -5,6,7,7a- 四氫 -3aH- 吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6,7- 二醇，或 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- ( 二甲胺基 ) -5- ( 羥甲基 ) -5,6,7,7a- 四氫 -3aH 吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6,7- 二醇。在一些具體例中，“提高的滲透性”意謂在以下所述用於測定 LLC-PK1 細胞中的  $P_{app}$  之檢定法中的可測出之  $P_{app}$  值（亦即大於 0 之值）。在一些具體例中，“提高的滲透性”意謂在以下所述用於測定在 LLC-PK1 細胞中的  $P_{app}$  之檢定法中的  $P_{app}$  值大於  $2 \times 10^{-6}$  公分/秒。在一些具體例中，“提高的滲透性”意謂在以下所述用於測定在 LLC-PK1 細胞中的  $P_{app}$  之檢定法中的  $P_{app}$  值大於  $1 \times 10^{-6}$  公分/秒。在可替換的具體例中，“提高的滲透性”意謂在以下所述用於測定在 LLC-PK1 細胞中的  $P_{app}$  之檢定法中的  $P_{app}$  值在  $2 \times 10^{-6}$  公分/秒至  $30 \times 10^{-6}$  公分/秒之範圍內。

在一些具體例中，根據本發明的化合物在抑制 O-GlcNAcase 中展現卓越的選擇性。在一些具體例中，根據本發明的化合物中之一或多者對 O-GlcNAcase 比  $\beta$ -胺基己糖苷酶更具選擇性。在一些具體例中，化合物中之一或

多者選擇性抑制哺乳動物 O-GlcNAcase 的活性超越哺乳動物  $\beta$ -胺基己糖苷酶。在一些具體例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑實質上不抑制  $\beta$ -胺基己糖苷酶。在一些具體例中， $\beta$ -胺基己糖苷酶為哺乳動物  $\beta$ -胺基己糖苷酶，諸如大鼠、小鼠或人類  $\beta$ -胺基己糖苷酶。＂選擇性＂抑制 O-GlcNAcase 的化合物為抑制 O-GlcNAcase 之活性或生物學功能的化合物，但實質上不抑制  $\beta$ -胺基己糖苷酶之活性或生物學功能。例如，在一些具體例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑選擇性抑制 2-乙醯胺基-2-去氧基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (O-GlcNAc) 從多肽裂解。在一些具體例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑選擇性結合 O-GlcNAcase。在一些具體例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑抑制 tau 蛋白質的過度磷酸化及／或抑制 NFT 的形成。藉由＂抑制＂ (＂inhibits＂，＂inhibition＂或＂inhibiting＂) 意謂以介於 10% 與 90% 之間的任何值，或以介於 30% 與 60% 之間的任何整數值降低，或降低超過 100%，或降低 1 倍，2 倍，5 倍，10 倍或更多倍。應了解抑制不需要完全的抑制作用。在一些具體例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑提升或提高 O-GlcNAc 濃度，例如在細胞、組織或器官中 (例如，腦、肌肉或心 (心臟) 組織中) 和動物中的經 O-GlcNAc-修飾之多肽或蛋白質濃度。藉由＂提升＂或＂提高＂意謂以介於 10% 與 90% 之間的任何值，或以介於 30% 與 60% 之間的任何整數值增加，或增加超過 100%，或增加 1 倍，2 倍，5 倍，10

倍，15 倍，25 倍，50 倍，100 倍或更多倍。在一些具體  
例中，O-GlcNAcase 的選擇性抑制劑展現在 10 至 100000  
之範圍內，或在 100 至 100000 之範圍內，或在 1000 至  
100000 之範圍內，或至少 10，20，50，100，200，500，  
1000，1500，2000，2500，3000，3500，4000，4500，  
5000，6000，7000，10,000，25,000，50,000，75,000，  
或在上述範圍內或約上述範圍的任何值之如本文所述之選  
擇性比。

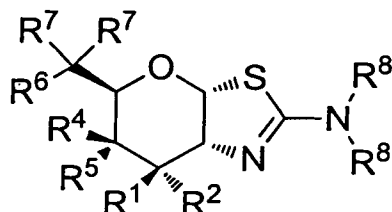
本發明化合物中之一或多者尤其經由與 O-GlcNAcase  
酵素之交互作用而於活體內提升在經 O-GlcNAc-修飾之多  
肽或蛋白質上的 O-GlcNAc 濃度，且有效於治療需要或回  
應 O-GlcNAcase 活性抑制的病況。

在一些具體例中，本發明化合物中之一或多者用作為  
引起 tau 磷酸化降低和 NFT 形成之劑。在一些具體例中，  
化合物中之一或多者因此有用於治療阿滋海默症和相關之  
TAU 蛋白病。在一些具體例中，化合物中之一或多者因此  
能夠藉由增加 tau O-GlcNAc 濃度而降低 tau 磷酸化和減  
少 NFT 形成來治療阿滋海默症和相關之 TAU 蛋白病。在  
一些具體例中，化合物中之一或多者引起經 O-GlcNAc-修  
飾之多肽或蛋白質上的 O-GlcNAc 修飾物濃度增加，而因  
此有用於治療回應此等 O-GlcNAc 修飾物增加之病症；該  
等病症包括（非限制）神經變性、發炎、心血管和免疫調  
節疾病。在一些具體例中，化合物亦由於與抑制糖苷酶酵  
素活性之能力有關的其他生物活性而有用。在可替換的具

體例中，本發明化合物中之一或多者為研究 O-GlcNAc 在細胞和有機體水平下的生理角色之有價值的工具。

在可替換的具體例中，本發明提供提高或提升在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的蛋白質 O-GlcNAc 修飾物濃度之方法。在可替換的具體例中，本發明提供選擇性抑制在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的 O-GlcNAcase 酵素之方法。在可替換的具體例中，本發明提供抑制在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的 tau 多肽磷酸化或抑制 NFT 形成之方法。

在特定的具體例中，本發明提供以式（I）概述之化合物和其鹽、前藥及鏡像異構物形式：



(I)

如式（I）中所提及：R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可為H，或R<sup>1</sup>可為H和R<sup>2</sup>可為F，或R<sup>1</sup>可為F和R<sup>2</sup>可為H，或R<sup>1</sup>可為OR<sup>3</sup>和R<sup>2</sup>可為H；各R<sup>3</sup>可獨立為H或C<sub>1-6</sub>鹼基；R<sup>4</sup>可為H和R<sup>5</sup>可為OR<sup>3</sup>，或R<sup>4</sup>可為OR<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>可為H；R<sup>6</sup>可為H、F或OR<sup>3</sup>；各R<sup>7</sup>可獨立為H或F；各R<sup>8</sup>可獨立選自由下列者所組成之群組：H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基及C<sub>1-6</sub>烷氧基，其中該等C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基或C<sub>1-6</sub>烷氧基可隨意經一或多個氟、OH或甲基以一個至最大數量之取代基所取代，或兩個R<sup>8</sup>基團可與彼等所

連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代；先決條件係當  $R^6$  為  $OR^3$  時，則各  $R^7$  為 H；及先決條件係  $R^1$  或  $R^6$  不為  $OR^3$ 。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^1$  可為 H、F、OH 或  $OC(O)R^9$ ，其中  $R^9$  可為 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些具體例中， $R^1$  可為 H、F 或 OH。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^2$  可為 H 或 F。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^3$  可為 H 或  $C(O)R^9$ ，其中  $R^9$  可為 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些具體例中， $R^3$  可為 H。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^4$  可為 H、OH 或  $OC(O)R^9$ ，其中  $R^9$  可為 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些具體例中， $R^4$  可為 H 或 OH。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^5$  可為 H、OH，或  $OC(O)R^9$ ，其中  $R^9$  可為 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些具體例中， $R^5$  可為 H 或 OH。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之  $R^6$  可為 H、F、OH 或  $OC(O)R^9$ ，其中  $R^9$  可為 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在一些具體例中， $R^6$  可為 H、F 或 OH。

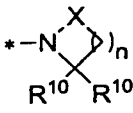
在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之各  $R^7$  可獨立為 H 或 F。

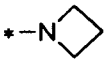
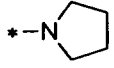
在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之各  $R^8$  可獨立

為 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，其中該等 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基可隨意經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代。在一些具體例中，各 R<sup>8</sup> 可獨立為 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>C=CH。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之兩個 R<sup>8</sup> 基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環，該環隨意獨立地經一或多個氟、OH 或甲基以一個至最大數量之取代基所取代。

在一些具體例中，如式 (I) 中所提及之 NR<sup>8</sup><sub>2</sub> 可為隨

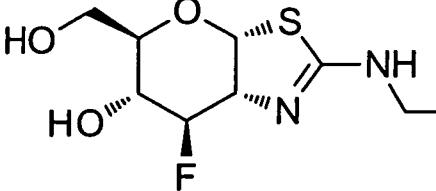
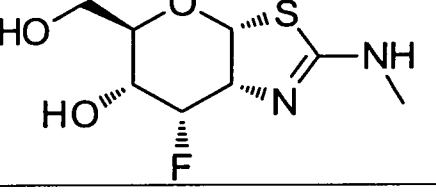
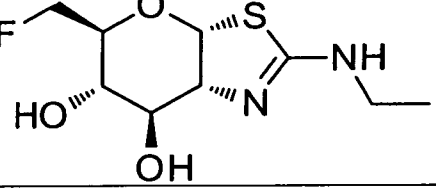
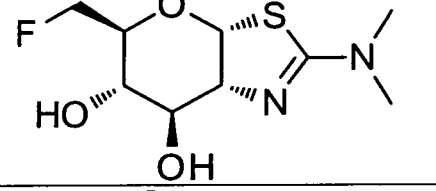
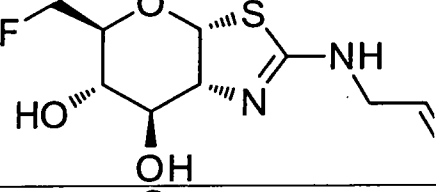
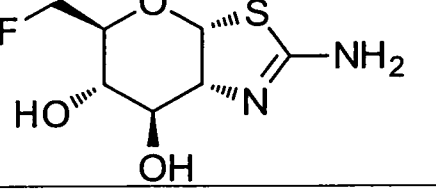
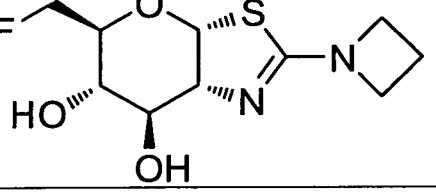
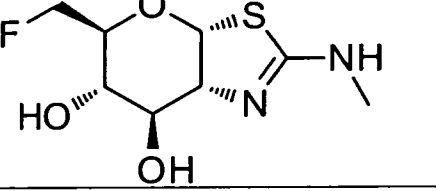
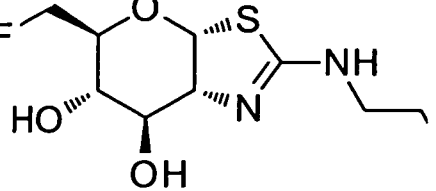
意地經取代之 ，其中 X 可為 CR<sup>10</sup><sub>2</sub>、NR<sup>10</sup>、O、C=O、O(C=O)、(C=O)O、NR<sup>10</sup>(C=O) 或 (C=O)NR<sup>10</sup>；其中各 R<sup>10</sup> 可獨立為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基；及 n 可為介於 0 與 3 之間的整數。在一些具體例中，NR<sup>8</sup><sub>2</sub> 可為隨意地經取代之 1-氮丙啶基、1-氮呋基、1-吡咯啶基、1-哌啶基、嗎啉-4-基、1-哌啶基、氮呋-2-酮-1-基、吡咯啶-2-酮-1-基或哌啶-

2-酮-1-基。在一些具體例中，NR<sup>8</sup><sub>2</sub> 可為  或 。

在本發明特定的具體例中，根據式 (I) 的化合物包括表 1 中所述之化合物。

表 1

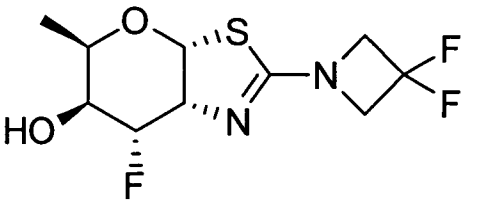
| 實例 | 名稱                                                                       | 結構 |
|----|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1  | (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(乙胺基)-5-甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇      |    |
| 2  | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(乙胺基)-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇         |    |
| 3  | (3aR,5R,6S,7aR)-5-(羥甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇         |    |
| 4  | (3aR,5R,6S,7aR)-2-(二甲胺基)-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇        |    |
| 5  | (3aR,5R,6S,7aR)-2-胺基-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇            |    |
| 6  | (3aR,5R,6S,7aR)-5-(羥甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇         |    |
| 7  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(乙胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇  |    |
| 8  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(二甲胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |    |
| 9  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇  |    |

|    |                                                                           |                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇   |    |
| 11 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇   |    |
| 12 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(乙胺基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇    |    |
| 13 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(二甲胺基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇   |   |
| 14 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(烯丙基胺基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇  |  |
| 15 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-胺基-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇       |  |
| 16 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(氮坦-1-基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 |  |
| 17 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇    |  |
| 18 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇    |  |

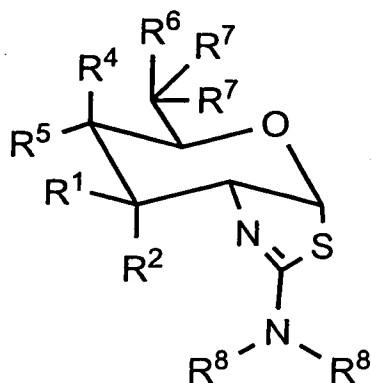
|    |                                                                                 |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|--|
| 19 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(乙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇         |  |
| 20 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(二甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇        |  |
| 21 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(烯丙基胺基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇       |  |
| 22 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-胺基-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇            |  |
| 23 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(丙-2-炔-1-基胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 |  |
| 24 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(氮坦-1-基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇      |  |
| 25 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇         |  |

|    |                                                                          |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------|--|
| 26 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇  |  |
| 27 | (3aR,5S,6S,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇        |  |
| 28 | (3aR,5S,6S,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(二甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇       |  |
| 29 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(乙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇  |  |
| 30 | (3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇  |  |
| 31 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-氟-5-(氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇  |  |
| 32 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-7-氟-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |  |
| 33 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(二氟甲基)-7-氟-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |  |

|    |                                                                                        |  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 34 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(乙胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                |  |
| 35 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(二甲胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇               |  |
| 36 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                |  |
| 37 | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(異丁胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇               |  |
| 38 | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-7-氟-(((E)-3-氟-2-甲基烯丙基)胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |  |
| 39 | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-((4-羥丁-2-炔-1-基)胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇    |  |
| 40 | (3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-二氟甲氧基)地甲基)胺基]-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇        |  |
| 41 | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-氟-2-(3-氟氮坦-1-基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇          |  |

|    |                                                                               |                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-二氟氮坦-1-基)-7-氟-5-甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

如那些熟諳本技藝者所察知，上述式（I）亦可另選擇以下式代表：



如本文所使用之單數形式“a”、“and”和“the”包括複數指稱，除非上下文另有明確的規定。例如，“a compound”係指此等化合物中之一或多者，及“the enzyme”包括特定酵素，以及如那些熟諳本技藝者已知的其他家族成員和其同等物。

在整個申請案中，所涵蓋的術語“化合物”或“化合物類”係指本文所討論之化合物且包括化合物的前驅物和衍生物（包括經醯基保護之衍生物），及化合物、前驅物和衍生物的醫藥上可接受之鹽。本發明亦包括化合物的前藥，包括化合物與醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物，及包括化合物的前藥與醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且因此出現消旋物和消旋性混合物、單鏡像異構體、非鏡像異構性混

合物及個別的非鏡像異構體。額外的不對稱中心可取決於分子上的各種取代基本性而存在。每個該等不對稱中心將獨立產生兩種光學異構物，且意欲使混合物中及以純或部分純化之化合物的所有可能光學異構物和非鏡像異構體皆包括在本發明的範圍內。在本說明書中所述而未指明特定的立體化學性之化合物的任何化學式、結構或名稱意味著包含任何與所有如上述存在的異構物及其以任何比例之混合物。當指明立體化學性時，則本發明意味著包含以純形式或作為與其他異構物以任何比例之混合物的一部分之特定異構物。

某些基團可隨意地經取代，如本文所述。適合的取代基包括：H、烷基（ $C_{1-6}$ ）、烯基（ $C_{2-6}$ ）或炔基（ $C_{2-6}$ ），每個該等基團可隨意地含有一或多個選自 O、S、P、N、F、Cl、Br、I 或 B 之雜原子，且每個該等基團可經進一步取代，例如以 =O；或隨意地經取代之醯基、烷基-、烯基-或炔基-形式及其在烷基、烯基或炔基部分中含有雜原子之形式。其他適合的取代基包括 =O、=NR、鹵基、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $NO_2$ 、OR、SR、 $NR_2$ 、 $N_3$ 、COOR 和  $CONR_2$ ，其中 R 為 H 或烷基、環烷基、烯基或炔基。當經取代之原子為 C 時，則取代基可包括除了上述列舉之取代基以外的鹵基、OOCR、NROCR，其中 R 為 H 或上述提及之取代基。

例如，在上述式（I）中，各  $C_{1-6}$  醯基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可獨立隨意地經一或多

個取代基取代。在一些具體例中，式 (I) 中的各  $C_{1-6}$  鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經一或多個以下的取代基取代：無機取代基；磷基；鹵基； $=O$ ； $=NR^9$ ； $OR$ ；隨意地含有一或多個  $P$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  或  $B$  且隨意地經鹵基取代之  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基； $CN$ ；隨意地經取代之羰基； $NR^9_2$ ； $C=NR^9$ ；隨意地經取代之碳環狀或雜環狀環，其中  $R^9$  可為  $H$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基。在可替換的具體例中，各  $C_{1-6}$  鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可隨意經一或多個氟、 $OH$  或甲基以一個至最大數量之取代基所取代。在可替換的具體例中，在式 (I) 中的各隨意地經取代之  $C_{1-6}$  鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  烷氧基可獨立包括一或多個選自  $P$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  或  $B$  之雜原子。

“烷基”係指只由碳和氫原子所組成，不含有不飽和且包括例如從 1 至 10 個碳原子（諸如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個碳原子）及以單鍵與分子的其餘部分連接之直鏈或支鏈烴鏈基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，烷基可隨意地以一或多個如本文所述之取代基取代。除非本文另有其他具體的陳述，應了解取代可發生在烷基的任何碳上。

“烯基”係指只由碳和氫原子所組成，含有至少一個雙鍵且包括例如從 2 至 10 個碳原子（諸如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個碳原子）及以單鍵或雙鍵與分子的其

餘部分連接之直鏈或支鏈烴鏈基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，烯基可隨意地以一或多個如本文所述之取代基取代。除非本文另有其他具體的陳述，應了解取代可發生在烯基的任何碳上。

“炔基”係指只由碳和氫原子所組成，含有至少一個參鍵且包括例如從 2 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烴鏈基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，炔基可隨意地以一或多個如本文所述之取代基取代。

“芳基”係指苯基，包括 6 個碳原子之芳族環。除非本文另有其他具體的陳述，術語“芳基”意味著包括經一或多個如本文所述之取代基隨意地取代之芳基。

“雜芳基”係指含有一或多個雜原子（例如，N、O、S）在環中的單芳族環基團，包括例如 5-6 員，諸如 5 或 6 員。雜芳基的實例包括呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-噻二唑、四唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、1,3,5-三嗪、咪唑。除非本文另有其他具體的陳述，術語“雜芳基”意味著包括經一或多個如本文所述之取代基隨意地取代之雜芳基。

“醯基”係指式  $-C(O)R_a$  之基團，其中  $R_a$  為  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{3-15}$  環烷基，如本文所述。烷基或環烷基可如本文所述而隨意地經取代。

“烷氧基”係指式  $-OR_b$  之基團，其中  $R_b$  為  $C_{1-10}$  烷基，如本文所述。烷基可如本文所述而隨意地經取代。

“環烷基”係指只由碳和氫原子所組成，具有例如從 3 至 15 個碳原子及為飽和且以單鍵與分子的其餘部分連接之穩定的單價單環、雙環或三環烴基團。除非在說明書中另有其他具體的陳述，術語“環烷基”意味著包括如本文所述而隨意地經取代之環烷基。

“鹵基”係指溴、氯、氟、碘等。在一些具體例中，適合的鹵素包括氟或氯。

在一些具體例中，兩個如式 (I) 中所提及之  $R^8$  基團可與彼等所連接之氮原子一起連接而形成環。在該等具體例中，該“環”係指具有 3 至 6 員可為飽和或單不飽和之穩定的含氮單環基團。在可替換的具體例中，該環可包括 C、H 和 N 原子。在其他的具體例中，該環可包括雜原子，例如 O 和 S。在該等具體例中之環的實例包括 1-氮丙啶基、1-氮呋基、1-吡咯啶基、2,5-二氫-1H-吡咯-1-基、1-哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、1-哌嗪基、氮呋-2-酮-1-基、吡咯啶-2-酮-1-基、哌啶-2-酮-1-基、1,2-氧氮呋-2-基、異噁唑啶-2-基和 1,2-氧氮雜環己烷 (oxazinan)-2-基。在該等具體例中之環可如本文所述而隨意地經取代。

“隨意的”或“隨意地”意謂隨後說明的情況事件可能會或可能不會發生，且說明包括其中該事件或情況發生一或多次之事例及其中不發生的事例。例如，“隨意地經取代之烷基”意謂烷基可經取代或可不經取代且說明包括經取代之烷基和不具有取代基之烷基兩者，且該烷基可經

一或多次取代。隨意地經取代之烷基的實例包括（非限制）甲基、乙基、丙基等，及包括環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等；隨意地經取代之烯基的實例包括烯丙基、巴豆基、2-戊烯基、3-己烯基、2-環戊烯基、2-環己烯基、2-環戊烯基甲基、2-環己烯基甲基等。在一些具體例中，隨意地經取代之烷基和烯基包括 C<sub>1-6</sub> 烷基或烯基。

### 治療適應症

本發明提供治療以 O-GlcNAcase 酵素或以經 O-GlcNAc-修飾之蛋白質濃度直接或間接調變之病況的方法，例如，藉由抑制 O-GlcNAcase 酵素或藉由提升經 O-GlcNAc-修飾之蛋白質濃度而受惠之病況。此等病況包括（非限制）青光眼、精神分裂症、TAU 蛋白病，諸如阿滋海默症、神經變性疾病、心血管疾病、與發炎有關的疾病、與免疫抑制有關的疾病和癌症。本發明化合物中之一或多者亦有用於治療與 O-GlcNAcase 不足或過度表現或 O-GlcNAc 累積或耗損有關的疾病或病症，或回應醣苷酶抑制療法的任何疾病或病症。此等疾病和病症包括（但不限於此）青光眼、精神分裂症、神經變性病，諸如阿滋海默症（AD）、或癌症。此等疾病和病症亦可包括與酵素 OGT 累積或不足有關的疾病或病症。亦包括保護或治療表現以 O-GlcNAc 殘基修飾之蛋白質的標的細胞之方法，其中修飾導致疾病或病變之失調。如本文所使用之術語“

治療”包括治療、預防及改善。

在可替換的具體例中，本發明提供提高或提升在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的蛋白質 O-GlcNAc 修飾物濃度之方法。此提升 O-GlcNAc 濃度可有用於預防或治療阿滋海默症；預防或治療其他的神經變性疾病（例如，帕金森氏症、亨廷頓氏症）；提供神經保護效應；預防心臟組織損傷，及治療與發炎或免疫抑制有關的疾病。

在可替換的具體例中，本發明提供選擇性抑制在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的 O-GlcNAcase 酵素之方法。

在可替換的具體例中，本發明提供抑制在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的 tau 多肽磷酸化或抑制在動物對象中（諸如獸醫或人類對象）的 NFT 形成之方法。據此，本發明化合物可用於研究及治療 AD 及其他的 TAU 蛋白病。

本發明方法通常係藉由將根據本發明的化合物投予需要其之對象，或藉由將細胞或樣品與根據本發明的化合物（例如，包含有效量之根據式（I）的化合物之醫藥組成物）接觸而實現。該方法更特別有用於治療其中涉入 O-GlcNAc 蛋白質修飾物調節之病症，或任何如本文所述之病況。有興趣的疾病狀態包括阿滋海默症（AD）和相關之神經變性 TAU 蛋白病，其中微管相關蛋白質 tau 的異常過度磷酸化涉入疾病的病原機制。在一些具體例中，化合物可藉由維持在 tau 上提升的 O-GlcNAc 濃度而用於阻

斷 tau 的過度磷酸化，從而提供治療效益。

治療與毒性 tau 物種累積相關之病變（例如，阿滋海默症和其他的 TAU 蛋白病）之化合物的有效性可藉由測試化合物在疾病的確立細胞中<sup>118-120</sup>及／或轉基因動物模式中<sup>32,33</sup>阻斷毒性 tau 物種形成的能力來確認。

可以本發明化合物治療的 TAU 蛋白病包括：阿滋海默症、肌萎縮性側索硬化症（ALS）、帶有認知功能障礙的肌萎縮性側索硬化症（ALS<sub>ci</sub>）、嗜銀性顆粒癡呆症、布魯伊特症、皮質基底退化（CBD）、拳擊手型癡呆症、伴隨鈣化之瀰漫性神經纖維纏結側索硬化症、唐氏症候群、家族性英國型癡呆症、家族性丹麥型癡呆症、與染色體 17 有關的伴隨帕金森氏症之額顳葉癡呆症（FTDP-17）、葛茲曼-史特勞塞-史蔡克症、瓜德羅普帕金森氏症、哈勒沃登-施帕茨症（伴隨腦鐵堆積型 1 之神經變性）、多系統萎縮、強直性肌營養不良症、尼曼-皮克氏症（C 型）、蒼白球-腦橋-黑質變性、關島的複合型帕金森氏症-癡呆症、皮克氏症（PiD）、腦炎後帕金森氏症（PEP）、普粒子疾病（包括庫賈氏症（CJD）、變異性庫賈氏症（vCJD）、致死性家族性失眠症和克魯症）、進行性超皮質神經膠質細胞增生、進行性核上眼神經麻痺症（PSP）、理查森氏症候群、亞急性硬化全腦炎、唯神經纏結性癡呆症和青光眼。

本發明化合物中之一或多者亦有用於治療與組織損傷或應激反應、刺激細胞或促進細胞分化相關之病況。據此

，在一些具體例中，本發明化合物可用於在各種病況或醫療程序（包含心臟組織中的應激反應）中提供治療效益，該等病況或醫療程序包括（但不限於此）缺血，出血，低血容積休克，心肌梗塞，介入性心臟病學程序，心臟繞道手術，血栓溶解療法，血管成形術和支架置入術。

治療與細胞應激反應（包括缺血，出血，低血容積休克，心肌梗塞和其他心血管病症）相關之病變的化合物之有效性可藉由測試化合物在建立之細胞應激反應檢定法<sup>105,116,117</sup>中預防細胞損傷及在缺血性-再灌注<sup>70,114</sup>和創傷性出血<sup>72,112,115</sup>之動物疾模式中預防細胞損傷及促進功能恢復的能力來確認。

選擇性抑制 O-GlcNAcase 活性的化合物可用於治療與發炎相關之疾病，該疾病包括（但不限於此）發炎性或過敏性疾病，諸如哮喘，過敏性鼻炎，過敏性肺疾病，過敏性肺炎，嗜伊紅性肺炎，遲發型過敏反應，動脈粥樣硬化症，間質性肺疾病（ILD）（例如，特發性肺纖維化，或與類風濕性關節炎相關之ILD，全身性紅斑狼瘡，強直性脊柱炎，全身性硬化症，薛格連氏症候群，多發性肌炎或皮膚炎），全身性過敏或過敏反應，藥物過敏，昆蟲螫過敏，自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎，乾癬性關節炎，多發性硬化症，格巴二氏症候群，全身性紅斑狼瘡，重症肌無力，腎小球腎炎，自體免疫性甲狀腺炎，移植排斥，包括同種異體移植排斥或移植物抗宿主疾病，發炎性腸病，諸如克隆氏症和潰瘍性結腸炎，脊椎關節病變，硬皮

病，牛皮癬（包括 T-細胞介導之牛皮癬）和發炎性皮膚病，諸如皮膚炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸皮膚炎、蕁麻疹，血管炎（例如，壞死性、皮膚性和過敏性血管炎），嗜伊性肌炎，嗜伊性筋膜炎，和癌症。

另外，影響蛋白質 O-GlcNAc 修飾物濃度的化合物可用於治療與免疫抑制（諸如在進行化療法、放射療法之個體），提高創傷痊癒和燒傷治療，自體免疫疾病療法或其他藥物療法（例如，皮質類固醇療法），或在治療自體免疫疾病和接枝/移植排斥中所使用之常規藥物的組合（其引起免疫抑制）；或由於受體功能先天不足或其他原因的免疫抑制相關之疾病。

本發明化合物中之一或多者可用於治療神經變性疾病，包括帕金森氏症和亨廷頓氏症。可治療的其他病況為該等觸發，影響，或以任何其他方式與 O-GlcNAc 轉譯後蛋白質修飾物濃度相關之病況。預計本發明化合物中之一或多者可用於治療此等病況及特別但不限於與蛋白質上的 O-GlcNAc 濃度已確立關聯之後的病況：移植排斥，特別為但不限於實體器官移植，諸如心臟、肺、肝、腎和胰移植（例如，腎和肺同種異體移植）；癌症，特別但不限於乳癌、肺癌、攝護腺癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、膀胱癌、腎臟癌、卵巢癌，以及非霍奇金（non-Hodgkin's）淋巴瘤和黑色素瘤；癲癇，疼痛，纖維肌痛或中風，例如用於中風後的神經保護作用。

## 醫藥 & 獸醫藥組成物，劑量及投藥

包括根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物之醫藥組成物被涵蓋於本發明的範疇內。在一些具體例中提供包括有效量之式 (I) 化合物的醫藥組成物。

式 (I) 化合物和其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物、溶劑化物及衍生物是有用的，因為彼等在動物中（包括人類）具有藥理活性。在一些具體例中，根據本發明的化合物中之一或多者在投予對象時於血漿中具有穩定性。

在一些具體例中，可提供根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物與任何其他活性劑或醫藥組成物組合，其中此組合療法有用於調變 O-GlcNAcase 活性，例如，治療神經變性、發炎、心血管或免疫調節疾病，或本文所述之任何病症。在一些具體例中，可提供根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物與一或多種有用於預防或治療阿滋海默症之劑組合。此等劑之實例包括（非限制）：

- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑 (AChEI)，諸如 Aricept®（多奈哌齊 (Donepezil)）、Exelon®（卡巴拉汀 (Rivastigmine)）、Razadyne®（Razadyne ER®、Reminyl®、Nivalin®、加蘭他敏 (Galantamine)）、Cognex®（他克林 (Tacrine)）、地美朋 (Dimebon)、石杉鹼 (Huperzine) A、苯基絲胺酸 (Phenserine)、Debio-9902 SR (ZT-1 SR)、蘭奈哌齊 (Zanapezil) (TAK0147)、甘斯替敏 (

- ganstigmine) 、 NP7557 等 ;
- NMDA 受體拮抗劑，諸如 Namenda® ( Axura® 、 Akatinol® 、 Ebixa® 、 憶必佳 ( Memantine ) ) 、 地美朋 、 SGS-742 、 奈拉美生 ( Neramexane ) 、 Debio-9902 SR ( ZT-1 SR ) 等 ;
  - $\gamma$  -分泌酶抑制劑及 / 或調變劑，諸如 Flurizan™ ( 泰利福比 ( Tarenflurbil ) 、 MPC-7869 、 R-氟比洛芬 ( flurbiprofen ) ) 、 LY450139 、 MK 0752 、 E2101 、 BMS-289948 、 BMS299897 、 BMS-433796 、 LY-411575 、 GSI-136 等 ;
  - $\beta$  -分泌酶抑制劑，諸如 ATG-Z1 、 CTS-21 166 等 ;
  - $\alpha$  -分泌酶活化劑，諸如 NGX267 等 ;
  - 類澱粉蛋白 -  $\beta$  聚集及 / 或纖維化抑制劑，諸如 Alzhemed™ ( 3APS 、 崔米波賽 ( Tramiprosate ) 、 3-胺基 -1-丙烷磺酸 ) 、 AL-1 08 、 AL-208 、 AZD-1 03 、 PBT2 、 舍瑞艾克特 ( Cereact ) 、 ONO-2506PO 、 PPI-558 等 ;
  - tau 聚集抑制劑，諸如亞甲藍等 ;
  - 微管穩定劑，諸如 AL-108 、 AL-208 、 紫杉醇 ( paclitaxel ) 等 ;
  - RAGE 抑制劑，諸如 TTP488 等 ;
  - 5-HT<sub>1a</sub> 受體拮抗劑，諸如扎利羅登 ( Xaliproden ) 、 利可斯坦 ( Leco-zotan ) 等 ;
  - 5-HT<sub>4</sub> 受體拮抗劑，諸如 PRX-03410 等 ;

- 激酶抑制劑，諸如 SRN-003-556、安福因阿麥德（amfurindamide）、LiCl、AZD1080、NP031112、SAR-502250 等；
- 人性化單克隆抗-A $\beta$ 抗體，諸如賓皮紐蘇美（Bapineuzumab）（AAB-001）、LY2062430、RN1219、ACU-5A5 等；
- 類澱粉蛋白疫苗，諸如 AN-1792、ACC-001 等；
- 神經保護劑，諸如施普善（Cerebrolysin）、AL-108、AL-208、石杉鹼 A 等；
- L-型鈣通道拮抗劑，諸如 MEM-1003 等；
- 菸鹼受體拮抗劑，諸如 AZD3480、GTS-21 等；
- 菸鹼受體促效劑，諸如 MEM 3454、奈非西坦（Nefiracetam）等；
- 過氧小體增生劑活化之受體（PPAR） $\gamma$ 促效劑，諸如 Avandia®（羅利泰宗（Rosglitazone））等；
- 磷酸二酯酶 IV（PDE4）抑制劑，諸如 MK-0952 等；
- 激素替代療法，諸如雌激素（普力馬（Premarin））等；
- 單胺氧化酶（MAO）抑制劑，諸如 NS2330、雷沙吉蘭（Rasagiline）（Azilect®）、TVP1012 等；
- AMPA 受體調變劑，諸如安帕電（Ampalex）（CX516）等；
- 神經生長因子或 NGF 強化劑，諸如 CERE-110（AAV-NGF）、T-588、T817MA 等；

- 預防由腦下垂體釋放促黃體激素（LH）之劑，諸如柳培林（leuoprolide）（VP-4896）等；
- GABA 受體調變劑，諸如 AC-3933、NGD 97-1、CP-457920 等；
- 苯並二氮平（benzodiazepine）受體反向促效劑，諸如 SB-737552（8-8510）、AC-3933 等；
- 去甲腎上腺素釋出劑，諸如 T-588、T-817MA 等。

應了解根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物與阿滋海默症用劑的組合不限於本文所述之實例，但包括與有用於治療阿滋海默症之任何劑的組合。根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物與其他阿滋海默症用劑的組合可單獨或聯合投予。一種劑的投予可在其他劑的投予之前、同時或之後。

在可替換的具體例中，可將化合物以“前藥”或經保護之形式供給，其在投予對象之後釋出化合物。例如，化合物可攜帶藉由在體液中（例如，在血液中）水解而分裂的保護基，因此釋出活性化合物，或在體液中氧化或還原，以釋出化合物。據此，“前藥”意味著表明可在生理條件下或以溶劑分解而轉化成本發明的活性化合物之化合物。因此，術語“前藥”係指本發明化合物的代謝前驅物，其為醫藥上可接受的。前藥可在投予需要其之對象之前不具活性，但在活體內轉化成本發明的活性化合物。前藥典型地於活體快速轉變，得到本發明的親體化合物，例如藉由在血液中水解。前藥化合物常在對象中提供溶解度、組

織相容性或延遲釋出的優點。

術語“前藥”亦意味著包括任何共價鍵結之載劑，其在此等前藥投予對象時於活體內釋出本發明的活性化合物。本發明化合物的前藥可藉由修改存在於本發明化合物中的官能基而製備，以此方式使修改物以慣例操作或於活體內裂解成本發明的親體化合物。前藥包括其中羥基、胺基或巯基與任何基團鍵結的本發明化合物，當本發明化合物的前藥投予哺乳動物對象時，前藥裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥的實例包括（但不限於此）在本發明化合物中之一或多者中的醇之乙酸鹽、甲酸鹽和苯甲酸鹽衍生物，及胺官能基乙醯胺、甲醯胺和苯甲醯胺衍生物，及類似物。

前藥的討論可見於"Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design," H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth 等人之 Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T.等人之 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; 或 in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987 中，將全部完整併入以供本文參考。

本發明化合物中之一或多者之適合的前藥形式包括其中如式 (I) 中所提及之一或多個  $R^3$  為  $(CO)R$  之具體例，其中  $R$  為隨意地經取代之烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基。在該等例子中，酯基團可於活體內（例如，體液中）水解，釋出其中各  $R^3$  為  $H$  之活性化合物。本發明較佳的前藥具體例包括其中一或多個  $R^3$  為  $C(O)CH_3$  之式 (I) 化合物。

根據本發明的化合物或根據本發明使用的化合物可在脂質體、佐劑或任何醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的存在下以適合投予對象（諸如哺乳動物，例如人類、牛、綿羊等）的形式單獨或與其他化合物的組合提供。若必要時，以根據本發明的化合物治療可與更多常規且現存用於本文所述之治療適應症的治療法組合。根據本發明的化合物可以長期或間歇地提供。“長期”投予係指與急性模式相反的連續模式投予化合物，以便維持延伸期的最初治療效果（活性）。“間歇”投予為不連續進行而不中斷的治療，反而是自然循環的治療。應了解如本文所使用之術語“投予”（“administration”，“administrable”或“administering”）係意謂提供本發明化合物至需要治療之對象。

“醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑”包括（非限制）例如已由美國食品和藥物管理局（the United

States Food and Drug Administration) 或其他政府機構證實為可接受用於人類或家畜的任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、保存劑、染料/著色劑、調味劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

可將本發明化合物以醫藥上可接受之鹽形式投予。在此等例子中，依照本發明的醫藥組成物可包含此一化合物之鹽，較佳為本技藝中已知的生理上可接受之鹽。在一些具體例中，如本文所使用之術語“醫藥上可接受之鹽”意謂包含以其鹽形式使用的式 I 化合物之活性成分，與活性成分或其他先前所揭示之鹽形式相比，其中鹽形式特別賦予活性成分經改進之藥物動力學性質。

“醫藥上可接受之鹽”包括酸及鹼加成鹽兩者。“醫藥上可接受之酸加成鹽”係指那些保留游離鹼之生物有效性與性質之鹽類，其不是生物學或在其他方面不希望的鹽類，且由無機酸，諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和類似物，及有機酸，諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸和類似物所形成。

“醫藥上可接受之鹼加成鹽”係指那些保留游離酸之生物有效性與性質之鹽類，其不是生物學或在其他方面不希望的鹽類。該等鹽係從添加無機鹼或有機鹼至游離酸而製備。從無機鹼所衍生之鹽類包括（但不限於此）鈉、鉀

、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽和類似物。較佳的無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣和鎂鹽。從有機鹼所衍生之鹽類包括（但不限於此）一級、二級和三級胺，經取代之胺（包括自然發生的經取代之胺），環胺和鹼性離子交換樹脂之鹽，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、賴胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因（procaine）、哈胺（hydrabamine）、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌啶、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂和類似物。特別佳的有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼和咖啡因。

因此，術語“醫藥上可接受之鹽”包含所有可接受之鹽，包括但不限於乙酸鹽、乳糖酸鹽、苯磺酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、蘋果酸鹽、碳酸氫鹽、馬來酸鹽、硫酸氫鹽、扁桃酸鹽、酒石酸氫鹽、甲磺酸鹽、硼酸鹽、甲基溴化物、溴化物、甲基亞硝酸鹽、乙二胺四乙酸鈣、甲基硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、黏酸鹽、碳酸鹽、萘磺酸鹽、氯化物、硝酸鹽、克拉維酸鹽（clavulanate）、N-甲基葡糖胺、檸檬酸、銨鹽、二鹽酸鹽、油酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、草酸鹽、乙二磺酸鹽（edisylate）、雙羥萘酸鹽（雙羥萘酸鹽（embonate））、艾托酸鹽（estolate）、棕櫚酸鹽、乙烷磺酸鹽（esylate）、泛酸鹽、富馬酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、葡萄糖甲酸鹽（gluceptate）、多半乳糖醛酸鹽

( polygalacturonate ) 、 葡萄糖酸、水楊酸、麩胺酸鹽 ( glutame ) 、 硬脂酸鹽、乙醇醯基苯砷酸鹽 ( glycollylarsanilate ) 、 硫酸鹽、己基間苯二酚鹽、次乙酸鹽、hydradamine、琥珀酸鹽、氫溴酸鹽、鞣酸鹽、鹽酸鹽、酒石酸鹽、羥基萘甲酸鹽、綠茶鹼鹽 ( teoclale ) 、 碘化物、甲苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽 ( isothionate ) 、 三乙碘化物 ( triethiodide ) 、 乳酸鹽、質子酸鹽 ( panoate ) 、 戊酸鹽和類似物。

本發明化合物的醫藥上可接受之鹽可用作為修改溶解度或水解特性之劑型，或用於持續釋出型或前藥調配物中。本發明化合物的醫藥上可接受之鹽亦可包括那些從陽離子，諸如鈉、鉀、鋁、鈣、鋰、鎂、鋅，及從鹼，諸如氨、乙二胺、N-甲基麩醯胺酸、賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苯甲基苯乙胺、二乙胺、哌啶、參(羥甲基)胺基甲烷和氫氧化四甲基銨所形成之鹽。

醫藥調配物典型地包括一或多種製劑投予模式可接受之載劑，該投予模式為注射、吸入、局部投予、灌洗或適合於所選擇之治療的其他模式。適合的載劑為那些熟諳本技藝者已知用於此等投予藥模式之載劑。

適合的醫藥組成物可以本技藝中已知的方式調配且其投予模式及劑量係由熟練的醫師來決定。可將用於非經腸投予之化合物溶解在無菌水中或食鹽水中或用於投予非水溶性化合物之醫藥上可接受之媒劑中，諸如那些用於維生

素 K 之媒劑。可將用於經腸投予之化合物以錠劑、膠囊或溶解呈液體形式投予。錠劑或膠囊可經腸衣包膜或在用於持續釋放之調配物中。已知許多適合的調配物，包括封裝欲釋出之化合物的聚合物或蛋白質微粒、軟膏、凝膠、水凝膠或可局部或區域性使用以投予化合物的溶液。可使用持續釋出型貼片或植入物提供經延長期之釋出。由熟練的醫師已知的許多技術說明於 Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins, (2000) 中。用於非經腸投予之調配物可含有例如賦形劑、聚伸烷二醇 (polyalkylene glycol) (諸如聚乙二醇)、植物來源之油或氫化萘。可使用生物可相容、生物可降解之乳酸交酯聚合物、乳酸交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物控制化合物釋出。用於調制的化合物之其他潛在有用的非經腸輸送系統包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、滲透泵、可植入之輸液系統和脂質體。用於吸入之調配物可含有例如乳糖或可為含有例如聚氧乙烯-9-月桂醚、甘膽酸鹽 (glycocholate) 和去氧膽酸鹽 (deoxycholate) 之水溶液，或可為以鼻滴液或凝膠形式投予之油溶液。

根據本發明的化合物或醫藥組成物可經口或非口投予，例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、腦池內注射或輸液、皮下注射、穿透皮膚或穿透黏膜路徑。在一些具體例中，依照本發明或用於本發明的化合物或醫藥組成物可利用醫療設備或器具而投予，諸如植入物、移植、義肢、支架等。

可設計意欲含有且釋出此等化合物或組成物之植入物。實例可為由適合使化合物經一段時間釋出之聚合物材料製成植入物。可將化合物單獨投予或與醫藥上可接受之載劑成為混合物投予，例如成為固體調配物，諸如錠劑、膠囊、粒劑、粉劑等；液體調配物，諸如糖、注射液等；注射液、滴劑、栓劑、陰道藥栓。在一些具體例中，依照本發明或用於本發明的化合物或醫藥組成物可以吸入噴霧、鼻、陰道、直腸、舌下或局部路徑投予，且可單獨調配或一起調配成含有適合於各投予路徑之常規的醫藥上可接受之無毒性載劑、佐劑和媒劑之適合的單位劑量調配物。

本發明化合物可用於治療動物，包括小鼠，大鼠，馬，綿羊，羊，狗，貓和猴子。然而，本發明化合物亦可用於其他的有機體中，諸如鳥類物種（例如，雞）。本發明化合物中之一或多者亦可有效用於人類。意欲以術語“對象”或在本文另外稱為“病患”述及成為治療、觀察或實驗目標的動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。然而，本發明的化合物中之一或多者、方法和醫藥組成物可用於治療動物。據此，如本文所使用之“對象”可為人類、非人類的靈長類動物、大鼠、小鼠、牛、馬、豬、綿羊、山羊、狗、貓等。對象可能被懷疑具有需要調變 O-GlcNAcase 活性之病況或具有該病況之風險。

根據本發明的化合物之“有效量”包括治療有效量或預防有效量。“治療有效量”係指在劑量下且經必要的期間而有效的量，以達到所欲治療結果，諸如抑制 O-

GlcNAcase、提升 O-GlcNAc 濃度、抑制 tau 磷酸化或本文所述之任何病況。治療有效量之化合物可根據諸如個體的疾病狀態、年齡、性別和體重，及化合物在個體中引出所欲反應之能力的因素而改變。劑量制度可經調整以提供最優的治療回應。治療有效量亦為其中化合物的任何毒性或有害效應被治療上有利的效應壓過之量。“預防有效量”係指在劑量下且經必要的期間而有效的量，以達到所欲治療結果，諸如抑制 O-GlcNAcase、提升 O-GlcNAc 濃度、抑制 tau 磷酸化或本文所述之任何病況。預防劑量典型地係用於疾病之前或疾病的早期階段的對象中，所以預防有效量可能低於治療有效量。化合物的治療或預防有效量之適合範圍可為從 0.1 nM-0.1 M，0.1 nM-0.05 M，0.05 nM-15  $\mu$  M 或 0.01 nM-10  $\mu$  M 之任何整數。

在可替換的具體例中，在其中需要調變 O-GlcNAcase 活性之病況的治療或預防中，適當的劑量水平通常為每天每公斤對象體重計約 0.01 至 500 毫克，且可以單一或多重劑量投予。在一些具體例中，劑量水平係以每天約 0.1 至約 250 毫克/公斤。應了解特殊病患的特定劑量水平和劑量頻率可改變且取決於許多因素，包括所使用之特定化合物的活性、化合物的代謝穩定性和作用長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投予模式和時間、分泌速率、藥物組合、特殊病況的嚴重性及病人接受的治療法。

應注意劑量值可隨欲減輕之病況的嚴重性而改變。用

於任何特殊對象的特定劑量制度可根據個體需要及管理或監督投予組成物之人士的專業判斷而隨時間調整。本文所提及之劑量範圍僅為示例而已且不限制可由醫師選擇的劑量範圍。在組成物中的活性化合物量可根據諸如對象的疾病狀態、年齡、性別和體重的因素而改變。劑量制度可經調整以提供最優的治療回應。例如，可投予單一丸劑，可隨時間分多次劑量投予，或可將劑量按比例減少或增加，如依治療情況的迫切需要之指示。可能有利得是調配單位劑量形式的非經腸組成物，以便容易投予及劑量均勻。通常應使用本發明化合物而不引起實質的毒性，且如本文所述，化合物中之一或多者展現適合於治療用途的安全輪廓。本發明化合物的毒性可使用標準技術測定，例如藉由在細胞培養物或實驗動物中測試且測定治療指數，亦即介於LD50（劑量致命至50%之動物總數）與LD100（劑量致命至100%之動物總數）之間的比值。然而，在一些情況中，諸如在嚴重的疾病狀況中，可能需要投予實質上過量的組成物。

在通式（I）化合物中，原子可展現彼此自然的同位素豐度，或原子中之一或多者可以人為方式富含具有相同的原子數，但原子量或質量數與自然界中主要發現的原子量或質量數不同的特殊同位素。本發明意味著包括通式（I）化合物的所有適合的同位素變型。例如，氫（H）之不同的同位素形式包括氕（ $1\text{H}$ ）、氘（ $2\text{H}$ ）和氚（ $3\text{H}$ ）。氕為自然界中發現之主要的氫同位素。富含氘可供給特定

的治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量要求，或可提供化合物用作為生物學樣品特性化之標準物。富含同位素之通式 (I) 化合物可以那些熟諳本技藝者熟知的常規技術或以類似於那些在流程和實例中所述之方法使用適當的富含同位素之試劑及／或中間物製備而沒有不當的實驗。

### 其他用途和檢定法

式 (I) 化合物可用於調變醣苷酶酵素活性（較佳為 O-GlcNAcase 酵素）之化合物的篩選檢定法中。試驗化合物抑制從模型基質的 O-GlcNAc 之 O-GlcNAcase-依賴性裂解的能力可使用如本文所述或一般熟諳本技藝者已知的任何檢定法予以測量。例如，可使用本技藝中已知的螢光或 UV 為基礎之檢定法。“試驗化合物”為任何自然發生或人為衍生之化學化合物。試驗化合物可包括（非限制）肽、多肽、經合成之有機分子、自然發生之有機分子和核酸分子。試驗化合物可與已知的化合物（諸如式 (I) 化合物）“競爭”，例如藉由干擾 O-GlcNAc 之 O-GlcNAcase-依賴性裂解的抑制作用或藉由干擾由式 (I) 化合物所誘發之任何生物回應。

當與式 (I) 化合物或其他參考化合物比較時，試驗化合物通常可展現介於 10% 與 200% 之間或超過 500% 之任何調變值。例如，試驗化合物可展現至少從 10% 至 200% 之任何正或負整數調變值，或至少從 30% 至 150% 之任

何正或負整數調變值，或至少從 60% 至 100% 之任何正或負整數調變值，或超過 100% 之任何正或負整數調變值。負調變劑的化合物通常相對於已知化合物會降低調變作用，而正調變劑的化合物通常相對於已知化合物會增加調變作用。

試驗化合物通常係從天然產物或合成（或半合成）萃取物兩者的大型庫或根據本技藝中的已知方法之化學庫鑑證。那些熟諳藥物發明及發展領域者應了解試驗萃取物或化合物的確切來源對本發明的方法非至關重要。據此，實際上任何數量的化學萃取物或化合物皆可使用本文所述之示例方法篩選。此等萃取物或化合物的實例包括（但不限於此）以植物-、真菌-、原核生物-或動物-為基礎之萃取物，發酵液和合成化合物，以及現有化合物的修飾物。許多方法亦可有效產生隨機或指示合成（例如，半合成或全合成）之任何數量的化學化合物，包括（但不限於此）以醣-、脂質-、肽-和核酸-為基礎之化合物。合成化合物庫係於市場上取得。另一選擇地，以細菌、真菌、植物和動物萃取物形式的天然化合物庫於市場上從許多來源取得，包括 Biotics (Sussex, UK)、Xenova (Slough, UK)、Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, USA) 和 PharmaMar, MA, USA。另外，若必要時，天然或合成生產庫係根據本技藝中的已知方法生產，例如以標準的萃取和分餾方法。此外，若必要時，任何庫或化合物可使用標準的化學、物理或生化方法輕易地修改。

當發現粗萃取物調變 O-GlcNAc 之 O-GlcNAcase-依賴性裂解的抑制作用或由式 (I) 化合物所誘發之任何生物回應時，則有必要進一步分餾正引導萃取物，以分離負責所觀察之效果的化學成分。因此，萃取、分餾和純化法的目標為仔細特性化及鑑證在具有 O-GlcNAcase-抑制活性之粗萃取物內的化學實體。本文所述用於偵測化合物之混合物中的活性之相同的檢定法可用於純化活性組份及測試其衍生物。此等不勻萃取物的分餾和純化方法為本技藝中所知。若必要時，顯示為有用於治療之劑的化合物係根據本技藝中的已知方法修改。經鑑證具有治療、預防、診斷或其他價值的化合物隨後可使用如本文所述於本技藝中已知適合的動物模式進行分析。

在一些具體例中，化合物中之一或多者有用於以動物模式發展中研究與 O-GlcNAcase 不足、O-GlcNAcase 過度表現，O-GlcNAc 累積、O-GlcNAc 耗損有關的疾病或病症，及研究與 O-GlcNAcase 不足或過度表現，或 O-GlcNAc 累積或耗損有關的疾病或病症之治療。此等疾病和病症包括神經變性疾病，包括阿滋海默症和癌症。

本文說明各種可替代之具體例和實例。該等具體例和實例為例證，而不應解釋為限制本發明的範疇。

### 【實施方式】

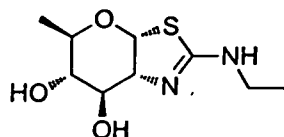
以下的實例意欲例證本發明的具體例，而不意欲以限制方式解釋。

縮寫

|                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| ABCN               | = 1,1'-偶氮雙 ( 環己烷-甲腈 )       |
| AcCl               | = 乙醯基氯                      |
| AcOH               | = 乙酸                        |
| BCl <sub>3</sub>   | = 三氯化硼                      |
| BnBr               | = 苯甲基溴                      |
| Boc <sub>2</sub> O | = 二碳酸二-第三丁酯                 |
| BzCl               | = 苯甲醯基氯                     |
| DAST               | = 三氟化二乙胺基硫                  |
| DCM                | = 二氯甲烷                      |
| DIPEA              | = 二異丙基乙胺                    |
| DMAP               | = 4-二甲胺基吡啶                  |
| DMF                | = N,N-二甲基甲醯胺                |
| DMP                | = 迪斯-馬丁 ( Dess-Martin ) 過碘烷 |
| Et <sub>3</sub> N  | = 三乙胺                       |
| Et <sub>2</sub> O  | = 二乙醚                       |
| TBDMSCl            | = 第三丁基二甲基矽基氯                |
| TBAF               | = 氟化四-正丁基銨                  |
| TFA                | = 2,2,2-三氟乙酸                |
| THF                | = 四氫呋喃                      |
| Thio-CDI           | = 1,1'-硫羰基二咪唑               |

實例 1

(3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(乙胺基) -5-甲基 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑 -6,7-二醇



將 DIPEA ( 6.0 毫升 ) 、  $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 61.5 公克 , 282 毫莫耳 ) 及 MeOH ( 6.0 毫升 ) 添加至冷卻在  $15^\circ\text{C}$  之 DMF ( 300 毫升 ) 中的 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(乙胺基) -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二醇 ( 35.0 公克 , 141 毫莫耳 ) 之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌 16 小時且接著添加 MeOH ( 50 毫升 ) 。將反應混合物在  $\sim 35^\circ\text{C}$  之減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 1 之 EtOAc/己烷 , 接著 1 : 5 之 MeOH/DCM ) 純化 , 接著從 EtOAc/己烷再結晶 , 以供給成為白色固體的 ( (3aR,5R,6S,7R,7aR) -6,7-二羥基 -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑 -2-基 ) (乙基) 胺基甲酸第三丁酯 ( 31.5 公克 , 64% 產率 ) 。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H, OH), 1.53 (s, 9H), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) 。

將咪唑 ( 1.57 公克 , 23.1 毫莫耳 ) 及 TBDMSCl ( 2.82 公克 , 18.7 毫莫耳 ) 添加至 DMF ( 25 毫升 ) 中的上述材料 ( 5.0 公克 , 14.4 毫莫耳 ) 之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 小時 , 以 EtOAc ( 100 毫升 ) 稀釋。

將有機物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、食鹽水清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：1 之  $\text{EtOAc}$ /己烷）純化，以供給成為白色固體的（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（乙基）胺基甲酸第三丁酯（5.08 公克，76%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

將  $\text{NaH}$ （60%，0.3 公克，7.5 毫莫耳）添加至  $0^\circ\text{C}$  下之  $\text{DMF}$ （25 毫升）中的上述材料（1.15 公克，2.5 毫莫耳）、碘化四丁基銨（0.092 公克，0.25 毫莫耳）之溶液中，接著添加對-甲氧基苯甲基氯（1.02 毫升，7.5 毫莫耳）。接著將反應混合物在室溫下攪拌 6 小時，以  $\text{Et}_2\text{O}$ （50 毫升）稀釋且以水（5 毫升）中止。將醚層以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、食鹽水進一步清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將分別以 1：2 之比的兩種產物之混合物分離：（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-6（（第三丁基二甲基矽基）氧基）-7-（（4-甲氧基苯甲基）氧基）-5-（（4-甲氧基苯氧基）甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（乙基）胺基甲酸第三丁酯與（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（

(第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6,7-雙((4-甲氧基苯甲基)氧基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.6公克, 66%), 如以  $^1\text{H}$ NMR 所表明。

將 1M TBAF 溶液(4.0毫升, 4毫莫耳)在  $0^\circ\text{C}$  下添加至 THF(15毫升)中的上述混合物(1.58公克, 2.26毫莫耳)之溶液中且接著將混合物在室溫下攪拌 2 小時。以 EtOAc(50毫升)稀釋, 將有機層以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  清洗, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將粗殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術(1:2之 EtOAc/己烷)純化, 以供給成為黏性固體的((3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(羥甲基)-6,7-雙((4-甲氧基苯甲基)氧基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁基乙酯(0.75公克, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.15 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 6.88-6.80 (m, 4H), 6.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.37-4.34 (ddd,  $J = 6.8$ , 3.6, 1.28 Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 11.2$ , 1H), 4.24-4.23 (dd,  $J = 1.8$ , 1.76 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59-3.56 (dt,  $J = 9.0$ , 1.44 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.41-3.37 (ddd,  $J = 8.5$ , 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.78 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

將碘（0.145 公克，0.57 毫莫耳）、吡啶（0.1 毫升，1.2 毫莫耳）及預溶解在甲苯（3 毫升）中的上述材料（0.210 公克，0.357 毫莫耳）之溶液添加至無水甲苯（5 毫升）中的三苯膦（0.179 公克，0.68 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在 65°C 下攪拌 3.5 小時。將不可溶之黃色材料濾除且將濾液以 EtOAc（50 毫升）稀釋，以 1N HCl（20 毫升）、飽和 NaHCO<sub>3</sub>（20 毫升）及食鹽水清洗。將 EtOAc 層分離，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮成粗產物，將其在矽膠上以快速管柱層析術（3：7 之 EtOAc/己烷）純化，以供給成爲白色固體的（（3aR,5S,6S,7R,7aR）-5-（碘甲基）-6,7-雙（（4-甲氧基苯甲基）氧基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）胺基甲酸第三丁基乙酯（0.23 公克，92.4%）。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, J = 8.4, 2H), 7.18 (d, J = 8.4, 2H), 6.89-6.82 (m, 4H), 6.07 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.19 (t, J = 2.64 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.50-3.48 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

將 Pd/C（10 重量%，0.060 公克）添加至乙醇（4 毫升）及 Et<sub>3</sub>N（0.1 毫升）中上述材料（0.120 公克，0.172 毫莫耳）之溶液中。將混合物在 50 psi 及室溫下氫化 24

小時。以過濾移除觸媒且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物以 3 : 7 之 EtOAc/己烷洗提之矽膠管柱層析術純化，得到成爲白色固體的 ( ( 3aR,5R,6R,7R,7aR ) -6,7-雙 ( ( 4-甲氧基苯甲基 ) 氧基 ) -5-甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-2-基 ) ( 乙基 ) 胺基甲酸第三丁酯 ( 0.077 公克，78.4% )。

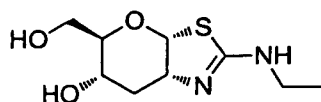
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 6.8$ , 2H), 7.17 (d,  $J = 6.8$ , 2H), 6.87-6.81 (m, 4H), 6.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 1.10 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H)。

將上述材料 ( 0.075 公克，0.131 毫莫耳 ) 溶解在 30 % TFA/DCM 溶液 ( 10 毫升 ) 中且在室溫下攪拌 2.5 小時。將反應混合物濃縮且與  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 20 毫升 ) 共蒸發。將 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  溶液 ( 3 毫升 ) 添加至殘餘物中且在減壓下濃縮。將所獲得的產物在矽膠上以 DCM 中的 5% MeOH 及 94 : 4 : 2 之 DCM-MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28% 水性 ) 洗提之快速管柱層析術純化，得到成爲白色固體的 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -2 ( 乙胺基 ) -5-甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 0.021 公克，68.7% )。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.60 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (t,  $J$  = 7.04 Hz, 1H), 3.77 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.44-3.38 (dddd,  $J$  = 14.6, 7.28, 2.08 Hz, 2H), 3.25-3.20 (dd,  $J$  = 7.7, 1.12 Hz, 1H), 1.33 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  160.40, 90.08, 75.69, 75.66, 74.21, 66.27, 55.65, 18.91, 14.51; MS,  $m/z$  = 233 ( $M$  + 1)。

## 實例 2

(3aR,5R,6S,7aR) -2-(乙胺基) -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇



將  $\text{BzCl}$  (1.33 公克, 9.50 毫莫耳) 緩慢添加至  $0^\circ\text{C}$  下之  $\text{DCM}$  (50 毫升) 中的 ((3aR,5R,6S,7R,7aR) -6,7-二羥基-5-(羥甲基) 5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基) (乙基) 胺基甲酸第三丁酯 (1.64 公克, 4.73 毫莫耳)、 $\text{DIPEA}$  (1.34 公克, 10.4 毫莫耳) 及  $\text{DMAP}$  (0.010 公克, 0.082 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (50 毫升) 且收集有機層。將水層以  $\text{DCM}$  (2×40 毫升) 進一步萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:4 至 1:2 之  $\text{EtOAc}$ /己烷) 分離, 以供給成為白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR) -6(苯醯氧基

) -2- ( ( 第三丁氧基羰基 ) ( 乙基 ) 胺基 ) -7- 羥基 -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 ( 0.67 公克 , 26% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.57-7.35 (m, 6H), 6.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) 。

將無水甲苯中 ( 10 毫升 ) 中的上述材料 ( 0.346 公克 , 0.623 毫莫耳 ) 與 thio-CDI ( 90% 技術級 , 0.20 公克 , 1.0 毫莫耳 ) 之混合物在  $95^\circ\text{C}$  下攪拌 4 小時。在冷卻之後 , 在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 ( 2 : 3 之 EtOAc/己烷 ) 純化 , 以供給成爲黃色固體的苯甲酸 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -7- ( ( 1H-咪唑-1-肼硫羰基 ( carbonothioyl ) ) 氧基 ) -5- ( ( 苯醯氧基 ) 甲基 ) -2- ( ( 第三丁氧基羰基 ) ( 乙基 ) 胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-酯 ( 0.343 公克 , 83% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (dd,  $J = 1.9, 3.7$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.54 (td,  $J = 1.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.60 (dd,  $J = 3.2, 12.1$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 5.1, 12.2$  Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) 。

將在無水甲苯中（10 毫升）中的上述材料（0.343 公克，0.515 毫莫耳）、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ （0.291 公克，1.00 毫莫耳）與 ABCN（8.0 毫克，0.033 毫莫耳）之混合物在  $90^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時。在冷卻之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：4 之 EtOAc/己烷）純化，以供給成爲白色固體的苯甲酸（（3aR,5R,6S,7aR）-6-（苯醯氧基）-2-（（第三丁氧基羰基）（乙基）胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基）甲酯（0.141 公克，51%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-7.94 (m, 4H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 6.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

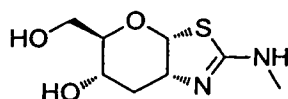
將無水 MeOH（6 毫升）中的上述材料（0.140 公克，0.260 毫莫耳）與  $\text{K}_2\text{CO}_3$ （0.030 公克，0.22 毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（EtOAc）純化，以供給白色固體。將固體溶解在 MeOH（3 毫升）中，將 HCl（氣體）於其中起泡 30 秒。接著將溶液在室溫下攪拌 3 小時。移除溶劑且將殘餘物以 MeOH 中的 1.0M  $\text{NH}_3$  中和且接著在矽膠上以快速管柱層析術（1：8 之 MeOH/DCM 中的 1.0M  $\text{NH}_3$ ）純化，以供給成爲灰白色固體的（3aR,5R,6S,7aR）-2-（乙胺基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四

氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 ( 0.044 公克 , 73% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 2.6, 14.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 6.4, 14.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.18 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163.24, 91.35, 77.13, 69.15, 65.79, 63.36, 39.60, 34.75, 14.87; MS,  $m/z = 233$  ( $M + 1$ ) 。

### 實例 3

(3aR,5R,6S,7aR) -5-( 羥甲基 ) -2-( 甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇



將氯甲酸苯甲酯 ( 1.70 公克 , 10.0 毫莫耳 ) 添加至 THF/水 ( 40 毫升 , 1 : 3 ) 中的 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -5-( 羥甲基 ) -2-( 甲胺基 ) 5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 1.50 公克 , 6.40 毫莫耳 ) 及  $\text{NaHCO}_3$  ( 1.01 公克 , 12.0 毫莫耳 ) 之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌 4 天。在減壓下移除有機溶劑, 得到沉澱物。將沉澱之固體以過濾收集, 以  $\text{Et}_2\text{O}$  清洗且在真空下乾燥, 以供給成為白色固體的 ( (3aR,5R,6S,7R,7aR) -6,7-二羥基 -5-( 羥甲基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-2-基 ) ( 甲基 ) 胺基甲酸苯甲酯 ( 1.72 公克 , 73% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44-7.32 (m, 5H), 6.13 (d,

$J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.14 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.02 (t,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.74 (dd,  $J = 2.4, 12.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.63 (dd,  $J = 6.1, 12.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.53 (dd,  $J = 4.5, 9.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.39 (s, 3H)。

將 DMF (10 毫升) 中的上述材料 (1.50 公克, 4.08 毫莫耳)、苯甲醛二甲基縮醛 (3 毫升) 與對-甲苯磺酸單水合物 (0.058 公克, 0.30 毫莫耳) 之混合物在  $50^{\circ}\text{C}$  之輕度中空下攪拌隔夜。在冷卻之後, 將溶液以固體  $\text{NaHCO}_3$  中和且接著在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (2:4:1 之 EtOAc/DCM/己烷) 純化, 以供給成為白色固體的 ((3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-9-羥基-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫-[1,3]戴奧辛并 (dioxino) [4',5':5,6]吡喃並 [3,2-d]噻唑-2-基) (甲基) 胺基甲酸苯甲酯 (0.91 公克, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.47 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 8H), 6.28 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.78 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.34 (dd,  $J = 5.1, 10.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.76 (t,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.58 (t,  $J = 9.4$ , 1H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H)。

將無水 DMF (20 毫升) 中的上述材料 (0.700 公克, 1.54 毫莫耳) 與 thio-CDI (90% 技術級, 0.80 公克, 4.04 毫莫耳) 之混合物在  $90^{\circ}\text{C}$  下攪拌隔夜。在冷卻之後, 在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (2:1 之 EtOAc/DCM) 純化, 以供給成為黃色固體的 1H-

咪唑-1-硫苯甲酸 O-((3aR,4aR,8aS,9R,9aR)-2-((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫[1,3]戴奧辛并[4',5':5,6]吡喃並[3,2-d]噻唑-9-基)酯(0.71 公克, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 7H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 7.1, 8.6$  Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J = 5.1, 10.4$  Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.93 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.79 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H)。

將無水 THF (20 毫升) 中的上述材料 (0.560 公克, 1.00 毫莫耳)、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.87 公克, 3.0 毫莫耳) 與 ABCN (24 毫克, 0.10 毫莫耳) 之混合物在回流下攪拌 3 小時。在冷卻之後, 在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:3:1 之 EtOAc/己烷/DCM) 純化, 以供給成為白色固體的 ((3aR,4aR,8aS,9aR)-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫[1,3]戴奧辛并[4',5':5,6]吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)胺基甲酸苯甲基甲酯 (0.32 公克, 73%)。

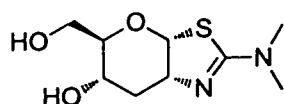
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 8H), 6.21 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.29-5.20 (m, 2H), 4.52-4.25 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.72 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H)。

將 DCM 中的三氯化硼 ( 1.0M, 2.0 毫升, 2.0 毫莫耳 ) 添加至 -78°C 及 N<sub>2</sub> 下冷卻之無水 DCM ( 10 毫升 ) 中的上述材料 ( 0.20 公克, 0.45 毫莫耳 ) 之溶液中。將混合物攪拌 3 小時, 同時使反應溫度逐漸來到 ~0°C。接著將混合物再在 -78°C 下冷卻且小心添加 MeOH ( 5 毫升 )。在室溫下攪拌 30 分鐘之後, 將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物以 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub> 中和且接著在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 7 之 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub> : DCM ) 純化, 以供給成爲灰白色固體的 ( 3aR,5R,6S,7aR ) -5- ( 羥甲基 ) -2- ( 甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6-醇 ( 0.070 公克, 72% )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.99, 91.81, 77.11, 69.31, 65.82, 63.32, 34.93, 30.49; MS, m/z = 219 (M + 1)。

#### 實例 4

( 3aR,5R,6S,7aR ) -5- ( 羥甲基 ) -2- ( 二甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6-醇



將苯甲醛（5 毫升）中的（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（二甲胺基）-5-（羥甲基）5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇（0.800 公克，3.23 毫莫耳）及無水  $\text{ZnCl}_2$ （1.00 公克，7.35 毫莫耳）之懸浮液在室溫下攪拌隔夜。添加 DCM（50 毫升）及飽和水性  $\text{NaHCO}_3$ （50 毫升）且將混合物攪拌 20 分鐘。將固體濾除且從濾液收集有機層。將水層以 DCM（2×50 毫升）萃取且將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（以 3：100 之 MeOH 中的 1.0M  $\text{NH}_3/\text{DCM}$ ）純化，以供給成為淡黃色固體的（3aR,4aR,8aS,9R,9aR）-2-（二甲胺基）-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫-[1,3]戴奧辛并[4',5'：5,6]吡喃並[3,2-d]噻唑-9-醇（0.76 公克，70%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.48 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.31 (dd,  $J = 5.1, 10.4$  Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J = 8.2, 9.5$  Hz, 1H), 3.76 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.59 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.00 (s, 6H)。

將無水 DMF（20 毫升）中的上述材料（0.67 公克，2.0 毫莫耳）與 thio-CDI（90% 技術級，1.6 公克，8.0 毫莫耳）之混合物在 95℃ 下攪拌隔夜。在冷卻之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：100 至 5：100 之 MeOH/DCM）純化，以供給含有 1H-咪唑-1-硫苯甲酸 O-（（3aR,4aR,8aS,9R,9aR）-2-（二甲

胺基)-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫-[1,3]戴奧辛并[4',5':5,6]吡喃並[3,2-d]噻唑-9-基)酯之混合物。將此混合物溶解在無水 THF (30 毫升) 中, 添加 Bu<sub>3</sub>SnH (1.0 公克, 3.4 毫莫耳) 及 ABCN (0.060 毫克, 0.24 毫莫耳) 且將混合物在回流下攪拌隔夜。接著在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (3:100 之 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub>: DCM) 純化, 以供給含有 (3aR,4aR,8aS,9aR)-N,N-二甲基-7-苯基-3a,4a,5,8a,9,9a-六氫-[1,3]戴奧辛并[4',5':5,6]吡喃並[3,2-d]噻唑-2-胺的淡黃色固體 (0.17 公克, 不純)。將固體在室溫下以 MeOH 中的 2% HCl (10 毫升) 處理 2 小時且接著在減壓下移除溶劑。將殘餘物以 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub> 中和且接著在矽膠上以快速管柱層析術 (3:10 之 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub>: DCM) 純化, 以供給成爲灰白色固體的純 (3aR,5R,6S,7aR)-5-(羥甲基)-2-(二甲胺基)5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 (0.050 公克, 11% 總產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.60, 92.43, 77.19, 69.67, 65.79, 63.27, 40.15, 34.93; MS, m/z = 255 (M + 23)。

以下的實例係根據類似於上述概論之流程和實例的程

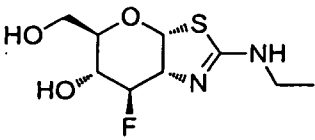
序而合成。

表2

| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 結構 | 名稱                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    | (3aR,5R,6S,7aR)-2-胺基-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇    |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 2.5, 12.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 6.4, 12.1 Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 172.80, 87.98, 77.53, 63.91, 63.25, 59.96, 32.33; MS, m/z = 205 (M + 1).                                                                                                          |    |                                                                  |
| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 結構 | 名稱                                                               |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    | (3aR,5R,6S,7aR)-5-(羥甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 2.1, 11.8 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 6.3, 11.8 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 163.32, 91.40, 77.17, 69.28, 65.94, 63.36, 46.81, 34.81, 23.67, 11.72; MS, m/z = 269 (M + 23). |    |                                                                  |

實例 7

( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( 乙 胺 基 ) - 7 - 氟 - 5 - ( 羥 甲 基 ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - 四 氫 - 3 a H - 吡 喃 並 [ 3 , 2 - d ] 噻 唑 - 6 - 醇



將 DAST ( 1.0 公克 , 6.2 毫莫耳 ) 添加至 - 40 ° C 及 N<sub>2</sub> 下 之 無 水 DCM ( 3 毫 升 ) 中 的 苯 甲 酸 ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( 苯 醯 氧 基 ) - 2 - ( ( 第 三 丁 氧 基 羰 基 ) ( 乙 基 ) 胺 基 ) - 7 - 羥 基 - 5 , 6 , 7 , 7 a - 四 氫 - 3 a H - 吡 喃 並 [ 3 , 2 - d ] 噻 唑 - 5 - 基 ) 甲 酯 ( 0.49 公 克 , 0.88 毫 莫 耳 ) 之 溶 液 中 。 在 添 加 之 後 , 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 隔 夜 。 將 反 應

混合物再在  $-40^{\circ}\text{C}$  下冷卻之後，將其以 DCM (20 毫升) 稀釋且接著藉由逐滴添加飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  而中止。收集有機層且將水層以 DCM (2x15 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:5 至 2:7 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成為白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR) -6- (苯醯氧基) -2- ((第三丁氧基羰基) (乙基) 胺基) -7-氟 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -5-基) 甲酯 (0.14 公克，不純，~28%)。

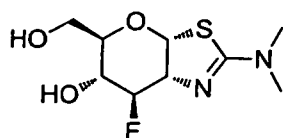
上述材料轉化成標題化合物係經由實例 2 所述之程序藉由分別使用 MeOH 中的  $\text{K}_2\text{CO}_3$  及 MeOH 中的飽和 HCl 來移除苯甲酸酯基團及 Boc 保護基而完成。在矽膠上以快速管柱層析術 (以 1:7 之 MeOH 中的 1.0M  $\text{NH}_3$ /DCM) 純化之後，獲得成為灰白色固體的 ((3aR,5R,6R,7R,7aR) -2- (乙胺基) -7-氟 -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6-醇) (0.051 公克，23% 總產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.33 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (td,  $J$  = 5.0, 48.2 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J$  = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 5.7, 12.0 Hz, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163.40, 96.25 (d,  $J$  = 177.7 Hz), 90.55 (d,  $J$  = 3.9 Hz), 75.26 (d,  $J$  = 4.6 Hz), 73.58 (d,  $J$  = 24.5 Hz), 68.91 (d,  $J$  = 22.8 Hz), 62.85, 39.54, 14.82; MS,  $m/z$  =

251 (M + 1)。

# 實例 8

(3aR,5R,6R,7R,7aR) -2-(二甲胺基) -7-氟 -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑 -6-醇



將 TBDMSCl (15.0 公克，99.5 毫莫耳) 添加至 DMF (60 毫升) 中的 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(二甲胺基) -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑 -6,7-二醇 (5.20 公克，21.0 毫莫耳) 及咪唑 (12.0 公克，176 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 24 小時且接著以食鹽水 (200 毫升) 稀釋。將混合物以 Et<sub>2</sub>O ((3 × 100 毫升) 萃取。將合併的萃取物以食鹽水 (100 毫升) 和水 (100 毫升) 清洗且接著經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:4 至 1:1 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成爲白色固體的 (3aR,5R,6R,7R,7aR) -7-((第三丁基二甲基矽基) 氧基) -5-((第三丁基二甲基矽基) 氧基) 甲基) -2-(二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑 -6-醇 (5.95 公克，60%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.48 (s, br., 2H), 3.01 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s,

9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 6H)。

將 BzCl (3.00 公克, 21.3 毫莫耳) 緩慢添加至 0°C 下之吡啶 (50 毫升) 中的上述材料 (5.95 公克, 12.5 毫莫耳) 及 DMAP (0.12 公克, 0.98 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 24 小時。添加飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100 毫升) 且將混合物以 EtOAc (3×100 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:9 至 1:3 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成爲澄清油的苯甲酸 (3aR,5R,6R,7R,7aR) -7- ( (第四丁基二甲基矽基) 氧基) -5- ( ( (第三丁基二甲基矽基) 氧基) 甲基) -2- (二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6-酯 (6.85 公克, 94%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 2.2, 3.8 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (3H)。

將 HCl 起泡至無水 MeOH (100 毫升) 中的上述材料 (9.30 公克, 16.8 毫莫耳) 之溶液中 2 分鐘且接著將混合物在室溫下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮之後, 將混合物以飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (150 毫升) 處理且接著以 EtOAc (6×80 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑，以供給成爲白色結晶固體的苯甲酸（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（二甲胺基）-7-羥基-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-酯（5.40 公克，96%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-8.01 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.37 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.67 (dd,  $J = 4.9, 12.5$  Hz, 1H), 3.00 (s, 6H)。

將  $\text{BzCl}$ （2.22 公克，15.8 毫莫耳）緩慢添加至  $0^\circ\text{C}$  下之吡啶（50 毫升）中的上述材料（5.35 公克，15.2 毫莫耳）及 DMAP（0.050 公克，0.41 毫莫耳）之溶液中。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌 4 小時。添加飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  溶液（100 毫升）且將混合物以  $\text{EtOAc}$ （2×50 毫升）萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  該燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（以 1：1 至 10：1 之  $\text{EtOAc}$ /己烷）純化，以供給成爲白色固體的苯甲酸（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-6-（苯醯氧基）-2-（二甲胺基）-7-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基）甲酯（4.45 公克，64%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.00 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.38 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 3.2, 12.0$  Hz, 1H) 4.48-4.40 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.00 (s, 6H)。

將 DAST (0.87 公克, 5.4 毫莫耳) 添加至  $-78^{\circ}\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水 DCM (6 毫升) 中的上述材料 (0.410 公克, 0.898 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 16 小時。接著將反應混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下冷卻, 以 DCM (20 毫升) 稀釋且藉由添加飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20 毫升) 而中止。收集有機層且將水層以 DCM (2×30 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (以 1:3 至 1:2 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成爲白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(苯醯氧基)-2-(二甲胺基)-7-氟-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 (0.380 公克, 92%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-8.00 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.35 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J = 7.3, 16.3$  Hz, 1H), 5.23 (ddd,  $J = 1.1, 2.8, 35.2$  Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J = 2.8, 9.6$  Hz), 4.40 (dd,  $J = 4.7, 9.6$  Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.05 (s, 6H)。

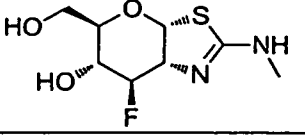
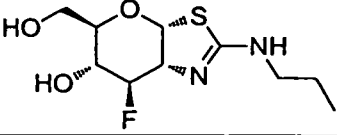
將無水 MeOH (8 毫升) 中的上述材料 (0.375 公克, 0.818 毫莫耳) 與  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.113 公克, 0.818 毫莫耳) 之混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物以乾冰中和且接著在減壓下移除溶劑。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (以 1:12 之 MeOH 中的 1.0M  $\text{NH}_3$ /DCM) 純化, 以供給成爲白色固體的 (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(二甲胺基

) -7- 氟 -5- ( 羥 甲 基 ) -5,6,7,7a- 四 氫 -3aH- 吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6- 醇 ( 0.190 公 克 , 93 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 48.1, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 5.8, 12.0 Hz), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.01 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166.25, 96.36 (d, J = 176.8 Hz), 91.60 (d, J = 3.9 Hz), 75.45 (d, J = 4.6 Hz), 73.99 (d, J = 24.7 Hz), 68.98 (d, J = 22.9 Hz), 62.91, 40.33; MS, (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 251.1 。

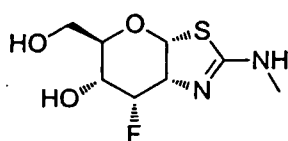
以下的實例係根據類似於上述概論之流程和實例的程序而合成。

表3

| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 結構                                                                                  | 名稱                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7- 氟 -5- ( 羥 甲 基 ) -2- ( 甲 胺 基 ) -5,6,7,7a- 四 氫 -3aH- 吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6- 醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.33 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.75 (dt, J = 48.2, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.84 (s, 3H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 164.66, 96.42 (d, J = 177.8 Hz), 91.17 (d, J = 4.0 Hz), 75.37 (d, J = 4.6 Hz), 73.68 (d, J = 24.5 Hz), 69.02 (d, J = 22.8 Hz), 62.92, 30.53. (ES, m/z) [M+H] <sup>+</sup> : 237.1.                                |                                                                                     |                                                                                                  |
| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 結構                                                                                  | 名稱                                                                                               |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7- 氟 -5- ( 羥 甲 基 ) -2- ( 丙 胺 基 ) -5,6,7,7a- 四 氫 -3aH- 吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6- 醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 48.2, 4.9 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 163.93, 96.41 (d, J = 177.7 Hz), 90.64 (d, J = 4.0 Hz), 75.38 (d, J = 4.5 Hz), 73.63 (d, J = 24.4 Hz), 69.03 (d, J = 22.8 Hz), 62.96, 46.72, 23.66, 11.53. (ES, m/z) [M+H] <sup>+</sup> : 265.2. |                                                                                     |                                                                                                  |

實例 11

(3aR,5R,6R,7S,7aR) -7-氟 -5- ( 羥甲基 ) -2- ( 甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6-醇



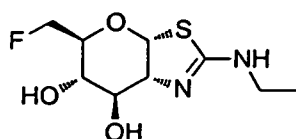
將 HCl 氣體起泡至無水 MeOH ( 6 毫升 ) 中的 ( (3aR,5R,6R,7S,7aR) -5- ( ( ( 第三丁基二甲基矽基 ) 氧基 ) 甲基 ) -7-氟 -6-羥基 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑 -2-基 ) ( 甲基 ) 胺基甲酸第三丁酯 ( 0.200 公克 , 0.444 毫莫耳 ) 之溶液中 30 秒。將混合物在室溫下攪拌 5 小時。在減壓下蒸發溶劑之後，將殘餘物以 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub> 中和且在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 8 之 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub>/DCM ) 純化，接著從 MeOH/Et<sub>2</sub>O 再結晶，以供給成爲白色固體的 (3aR,5R,6R,7S,7aR) -7-氟 -5- ( 羥甲基 ) -2- ( 甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH 吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6-醇 ( 0.093 公克 , 89% )。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 3.5 Hz, 51.0 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 3.5, 6.5, 20.6, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 5.4, 12.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 90.63 (d, J = 181.3 Hz), 88.53 (d, J = 2.3 Hz), 73.60 (d, J = 4.3 Hz), 66.02 (d, J = 17.3 Hz), 64.80-64.50 (m), 62.44, 31.38;

MS, (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 237.1。

# 實例 12

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (乙胺基) -5- (氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將甲烷磺醯基氯 (0.038 毫升, 0.495 毫莫耳) 分批添加至 -20 °C 下之無水吡啶 (5 毫升) 中的 ((3aR,5R,6S,7R,7aR) -5- (羥甲基) -6,7-雙 ((4-甲氧基苯甲基) 氧基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基) 胺基甲酸第三丁基乙酯 (0.190 公克, 0.323 毫莫耳) 之溶液中。在 3 小時之後, 將反應混合物以 DCM (20 毫升) 稀釋且將 DCM 萃取物以飽和 NaHCO<sub>3</sub>、食鹽水清洗, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將殘餘吡啶與己烷共蒸發而移除。將粗產物以矽膠管柱層析術 (3:7 之 EtOAc/己烷) 純化, 得到成為白色固體的甲烷磺酸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- ((第三丁氧基羰基) (乙基) 胺基) -6,7-雙 ((4-甲氧基苯甲基) 氧基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 (0.215 公克, 99.6%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.83 (m, 4H), 6.01 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J =

11.6 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.20 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

將  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 毫升) 中的氟化四乙基銨 (0.640 公克, 4.28 毫莫耳) 之溶液添加至  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 毫升) 中的上述材料 (0.520 公克, 0.78 毫莫耳) 之溶液中且將混合物加熱至回流 2.5 小時。將溶劑蒸發之後, 將殘餘物以矽膠管柱層析術 (1:1 之 EtOAc/己烷) 純化, 以提供成為發泡狀固體的 ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-6,7-雙((4-甲氧基苯甲基)氧基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁基乙酯 (0.335 公克, 72.7%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.93-6.86 (m, 4H), 6.08 (d,  $J = 6.88$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.33 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.26 (t,  $J = 2.88$  Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

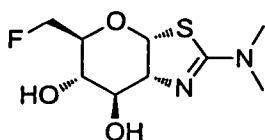
將在  $0^\circ\text{C}$  下溶解在 30% TFA/DCM 中的上述材料 (0.115 公克, 0.195 毫莫耳) 在室溫下攪拌 3 小時。接著將 TFA/DCM 完全蒸發且將所得殘餘物懸浮在 2M

$\text{NH}_3/\text{MeOH}$  ( 3 毫升 ) 中。將甲醇氨溶液再濃縮且將粗殘餘物使用 DCM 中的 10% MeOH 之矽膠管柱層析術純化，得到成為淺黃色固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2- ( 乙胺基 ) -5- ( 氟甲基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 0.035 公克，72.8% )。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.49 (d,  $J = 6.48$  Hz, 1H), 4.66-4.52 (dt,  $J = 47.6, 10.5, 4.3$  Hz, 2H), 4.12 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.80- 3.73 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  163.78, 89.63, 83.90 (d,  $J_{\text{C6},\text{F}}$  171.7Hz, C-6), 76.83 (d,  $J_{\text{C5},\text{F}}$  17.8Hz, C-5), 75.43, 69.51 (d,  $J_{\text{C4},\text{F}}$  7.0Hz, C-4), 67.71, 42.13, 14.74. ES/MS: 251.0  $[\text{M} + 1]$ 。

### 實例 13

( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2- ( 二甲胺基 ) -5- ( 氟甲基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 NaH ( 60% ， 0.5 公克， 13 毫莫耳 ) 以小部分添加至 0℃ 下之 DMF ( 18 毫升 ) 中的 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -5- ( ( ( 第三丁基二甲基矽基 ) 氧基 ) 甲基 ) -2- ( 二甲胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑-6,7-二醇 ( 1.19 公克， 3.3 毫莫耳 ) 之攪拌溶液中。在 20 分鐘之後

，添加 BnBr (1.17 毫升，9.9 毫莫耳) 且接著將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應以 DCM (100 毫升) 稀釋且將 DCM 萃取物以飽和 NaHCO<sub>3</sub>、食鹽水清洗，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將粗產物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:1 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成為黏性固體的 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-雙(苯甲氧基)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-胺) 甲醇 (0.805 公克，45%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.16 (m, 10H), 6.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

將 1M TBAF 溶液 (2.25 毫升，2.25 毫莫耳) 在 0°C 下添加至 THF (6 毫升) 中的上述材料 (0.80 公克，1.48 毫莫耳) 之溶液中且接著將混合物在室溫下攪拌隔夜。以 EtOAc (50 毫升) 稀釋，將有機層以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 清洗，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將粗殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (100% EtOAc) 純化，以供給成為白色固體的 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-雙(苯甲氧基)-2-(二甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲醇 (0.57 公克，90%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.38-7.28 (m, 10H), 6.29

(d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.77 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 3H), 3.00 (s, 6H)。

將甲烷磺醯氯 (0.180 毫升, 2.32 毫莫耳) 分批添加至  $-20^{\circ}\text{C}$  下之無水吡啶 (8 毫升) 中的上述材料 (0.673 公克, 1.57 毫莫耳) 之攪拌溶液中。在 3 小時之後, 將反應混合物以 DCM (20 毫升) 稀釋且將 DCM 萃取物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升)、食鹽水清洗, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將殘餘吡啶與己烷共蒸發而移除。將粗產物以 100% EtOAc 洗提之矽膠管柱層析術純化, 得到成為白色固體的甲烷磺酸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6,7-雙(苯甲氧基)-2-(二甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 (0.610 公克, 76.4%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.32-7.18 (m, 10H), 6.15 (d,  $J = 6.48$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.48-4.45 (dd,  $J = 3.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.53-3.50 (dt,  $J = 8.9, 1.7$  Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.90 (s, 3H)。

將  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 毫升) 中的 TBAF (1.13 公克, 7.59 毫莫耳) 之溶液添加至  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 毫升) 中的上述材料 (0.7 公克, 1.38 毫莫耳) 之溶液中且將混合物加熱至回流 2.5 小時。將溶劑蒸發之後, 將殘餘物以矽膠管柱層析術

( 7 : 3 之 EtOAc/己烷 ) 純化 , 以提供成爲發泡狀固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -6,7-雙 ( 苯甲氧基 ) -5- ( 氟甲基 ) -N,N-二甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-2-胺 ( 0.567 公克 , 95% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.33-7.18 (m, 10H), 6.20 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.14 (t,  $J$  = 3 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.91 (s, 6H)。

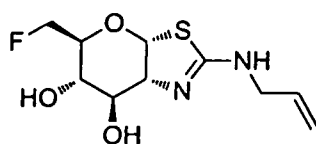
將  $\text{BCl}_3$  ( 在 DCM 中的 1.0M , 6.5 毫升 , 6.5 毫莫耳 ) 逐滴添加至  $-78^\circ\text{C}$  下之無水 DCM ( 8 毫升 ) 中的上述材料 ( 0.56 公克 , 1.3 毫莫耳 ) 之溶液中。將混合物在  $-78^\circ\text{C}$  至  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時。接著將反應藉由在  $-78^\circ\text{C}$  下添加 1 : 1 之 DCM-MeOH 溶液 ( 5 毫升 ) 而中止。將混合物緩慢溫熱至室溫。在減壓下蒸發溶劑。將 1.3M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  溶液 ( 10 毫升 ) 添加至殘餘物中且蒸發。將此再重複一次。將殘餘物以 90 : 10 之 DCM-1.3M  $\text{NH}_3$ -MeOH 溶液洗提之矽膠管柱層析術純化 , 得到成爲白色固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2- ( 二甲胺基 ) -5- ( 氟甲基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 0.25 公克 , 76.7% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.31 (d,  $J$  = 6.44 Hz, 1H), 4.63-4.50 (dd,  $J$  = 44.4, 3.4 Hz, 2H), 4.09 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.92 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.79- 3.69 (m, 1H), 3.55-

3.51 (dd,  $J = 5.4, 4.04$  Hz, 1H), 3.01 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  166.34, 92.58, 84.50 (d,  $J_{\text{C6,F}} 171.2$  Hz, C-6), 77.09, 76.56, 76.55, 75.72 (d,  $J_{\text{C5,F}} 17.7$  Hz, C-5), 70.73 (d,  $J_{\text{C4,F}} 7.12$  Hz, C-4), 40.97. ES/MS: 251.6 [ $M + 1$ ].

#### 實例 14

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基氨基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DCM (40 毫升) 中的二苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基(第三丁氧基羰基)氨基)-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (1.7 公克, 3.0 毫莫耳) 之溶液在  $-78^\circ\text{C}$  下以 DAST (2.5 公克, 15.4 毫莫耳) 處理 30 分鐘。在室溫下攪拌隔夜之後, 將反應以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升) 中止。將有機層分離且將水層以 DCM (3x20 毫升) 萃取。將合併的有機層以食鹽水 (20 毫升) 清洗, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物以石油醚中的 5% -10% EtOAc 之矽膠管柱純化, 得到成為白色固體的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基(第三丁氧基羰基)氨基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (580 毫克, 32%)。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  571.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.60 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 6.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.40 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.81-4.89 (dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, 1H), 4.63-4.69 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 3.82-3.98 (m, 1H), 1.63 (s, 9H)。

將 MeOH (10 毫升) 中的上述材料 (540 毫克, 0.94 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26 毫克, 0.18 毫莫耳) 處理 2 小時, 接著以 AcOH 中和。移除揮發物, 得到殘餘物, 將其以 DCM 中的 5% MeOH 洗提之矽膠管柱純化, 得到成為白色固體的 ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基) 胺基甲酸第三丁基烯丙酯 (310 毫克, 86%)。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  363.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 5.11-5.18 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 3H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

將 MeOH (6 毫升) 中的上述材料 (100 毫克, 0.27 毫莫耳) 之溶液在室溫下以無水 HCl 氣體起泡, 直到飽和為止。在額外 4 小時之後, 移除揮發物, 得到殘餘物, 將其再溶解在 MeOH (5 毫升) 中且以濃縮  $\text{NH}_4\text{OH}$  中和, 濃縮且以 DCM 中的 5%-10% MeOH 洗提之矽膠管柱純化,

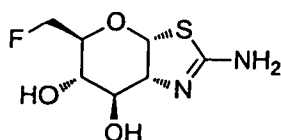
得到成爲白色固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (烯丙基胺基) -5- (氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (42.7 毫克, 58%)。

(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 263.0;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H)。

#### 實例 15

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-胺基-5- (氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-6,7-二醇



將 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 毫克, 0.17 毫莫耳)、HCO<sub>2</sub>H (84 毫克, 1.76 毫莫耳) 及 Et<sub>3</sub>N (177 毫克, 1.76 毫莫耳) 在室溫及 N<sub>2</sub> 氛圍下添加至 1,4-二噁烷 (30 毫升) 中的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (烯丙基 (第三丁氧基羰基) 胺基) -5- (氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (500 毫克, 0.88 毫莫耳) 之溶液中。在 60℃ 下 20 分鐘之後, 將額外的 HCO<sub>2</sub>H (404 毫克, 8.8 毫莫耳) 添加至反應混合物中。將反應在 60℃ 下再攪拌 2 小時且接著以 H<sub>2</sub>O (40 毫升) 中止, 以 NaHCO<sub>3</sub> 中和

，以 DCM (3×50 毫升) 萃取。將合併的有機層濃縮且以石油醚中的 10% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化，得到成爲白色漿液的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (第三丁氧基羰基胺基) -5- (氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6,7-二酯 (330 毫克，71%)。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  531.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.46-7.66 (m, 5H), 6.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 2H), 4.62 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)。

將 MeOH (10 毫升) 中的上述材料 (330 毫克，0.62 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24 毫克，0.17 毫莫耳) 處理 2 小時，接著以 AcOH 中和。移除揮發物，得到殘餘物，將其以 DCM 中的 2% -5% MeOH 洗提之矽膠管柱純化，以供給成爲白色固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -5- (氟甲基) -6,7-二羥基 -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -2-基胺基甲酸第三丁酯 (170 毫克，85%)。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  323.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 3.70 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

將 MeOH (5 毫升) 中的上述材料 (110 毫克，0.34 毫莫耳) 之溶液在室溫下以無水 HCl 氣體起泡，直到飽和

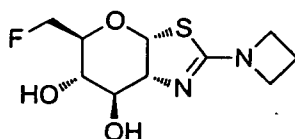
爲止。在額外 3 小時之後，移除揮發物，得到殘餘物，將其以濃縮  $\text{NH}_4\text{OH}$  中和且以 DCM 中的 10% -20% MeOH 洗提之矽膠管柱純化，得到成爲白色固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-胺基-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (15 毫克，20%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ 222.9$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.31 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.07 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.93 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H)。

#### 實例 16

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(氮呔-1-基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DCM (10 毫升) 中的二苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(氮呔-1-基)-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (100 毫克，0.2 毫莫耳) 在  $-78^\circ\text{C}$  下以 DAST (137 毫克，0.8 毫莫耳) 處理 30 分鐘。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 中止，以 DCM (3×10 毫升) 萃取，以食鹽水 (10 毫升) 清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮，得到成爲白色漿液的粗產物 (80 毫克)，

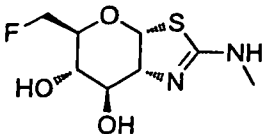
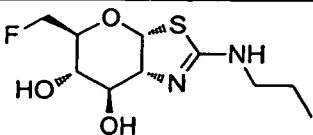
將其溶解在 MeOH ( 5 毫升 ) 中且在室溫下以  $K_2CO_3$  ( 10 毫克 , 0.07 毫莫耳 ) 處理 3 小時。將反應混合物以 AcOH 中和且濃縮。將殘餘物以 DCM 中的 5% -10% MeOH 洗提之矽膠管柱純化 , 得到成為白色固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2- ( 氮 呔 -1- 基 ) -5- ( 氟 甲 基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-6,7-二醇 ( 10 毫克 , 以兩步驟為 17% ) 。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  263.0;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  6.30 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.49-4.69 (dd,  $J$  = 57, 3.3 Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 5H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 2H)。

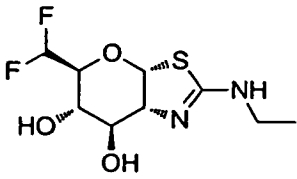
以下的實例係根據類似於上述概論之流程和實例的程序而合成。

表4

| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 結構                                                                                | 名稱                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6.52 (d, <i>J</i> = 6.48 Hz, 1H), 4.66-4.52 (dt, <i>J</i> = 47.6, 10.4, 4.2 Hz, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.87- 3.76 (m, 1H), 3.59-3.55 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.12 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 169.32, 90.48, 84.10 (d, <i>J</i> <sub>C6,F</sub> 171.5 Hz, C-6), 76.45 (d, <i>J</i> <sub>C5,F</sub> 17.8 Hz, C-5), 69.86 (d, <i>J</i> <sub>C4,F</sub> 6.6 Hz, C-4), 55.67, 46.07, 32.11. (ES, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> : 237.6.                                                                       |                                                                                   |                                                                        |
| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 結構                                                                                | 名稱                                                                     |
| 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6.44 (d, <i>J</i> = 6.44 Hz, 1H), 4.67-4.49 (dt, <i>J</i> = 47.5, 10.4, 4.2 Hz, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.82- 3.72 (m, 1H), 3.52-3.55 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 167.82, 90.26, 84.10 (d, <i>J</i> <sub>C6,F</sub> 171.5 Hz, C-6), 76.34 (d, <i>J</i> <sub>C5,F</sub> 17.7 Hz, C-5), 75.80, 75.79, 70.05 (d, <i>J</i> <sub>C4,F</sub> 6.9 Hz, C-4), 55.67, 23.98, 12.38. (ES, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> : 265.4. |                                                                                   |                                                                        |

實 例 19

( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( 二 氟 甲 基 ) - 2 - ( 乙 胺 基 ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - 四 氫 - 3 a H - 吡 喃 並 [ 3 , 2 - d ] 噻 唑 - 6 , 7 - 二 醇



將 咪 唑 ( 1.57 公 克 , 23.1 毫 莫 耳 ) 及 T B D M S C l ( 2.82 公 克 , 21.7 毫 莫 耳 ) 添 加 至 D M F ( 25 毫 升 ) 中 的 ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - 二 羥 基 - 5 - ( 羥 甲 基 ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - 四 氫 - 3 a H - 吡 喃 並 [ 3 , 2 - d ] 噻 唑 - 2 - 基 ) ( 乙 基 ) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯 ( 5.01 公 克 , 14.4 毫 莫 耳 ) 之 溶 液 中 。 將 室 溫 下 攪 拌 30 小 時 的 反 應 混 合 物 以 E t O A c ( 100 毫 升

）稀釋。將有機物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、食鹽水清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：1 之  $\text{EtOAc}$ /己烷）純化，以供給成爲白色固體的（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（乙基）胺基甲酸第三丁酯（5.08 公克，76%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

將 DMAP（0.024 公克，0.20 毫莫耳）添加至  $0^\circ\text{C}$  下之吡啶（20 毫升）中的上述材料（1.0 公克，2.2 毫莫耳）之溶液中，接著緩慢添加  $\text{BzCl}$ （2.0 毫升，17.6 毫莫耳）。將混合物溫熱至室溫且攪拌隔夜。將反應以  $\text{EtOAc}$ （50 毫升）稀釋，以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液及食鹽水清洗。將有機萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘吡啶與己烷共蒸發且將粗殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：5 之  $\text{EtOAc}$ /己烷）分離，得到成爲白色固體的二苯甲酸（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（（（第三丁氧基羰基）（乙基）胺基）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯（1.05 公克，71.3%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 6.12 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 1.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.46 (ddd,  $J = 5.5, 2.9, 0.96$  Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

將  $\text{AcCl}$  (0.07 毫升, 1.0 毫莫耳) 在  $0^\circ\text{C}$  下添加至無水  $\text{MeOH}$  (30 毫升) 中的上述材料 (3.2 公克, 4.8 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌 30 分鐘且接著在室溫下隔夜。將反應混合物以  $\text{DCM}$  (30 毫升) 稀釋且以 10% 水性  $\text{NaHCO}_3$  溶液中中和。將  $\text{DCM}$  層以食鹽水進一步清洗, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將粗殘餘物以矽膠管柱層析術 (3:7 之  $\text{EtOAc}$ /己烷) 純化, 以提供成為發泡狀固體的二苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- ( (第三丁氧基羰基) (乙基) 胺基) -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6,7-二酯 (2.4 公克, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 6.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 1.9, 1.8$  Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 6.8, 3.6, 0.96$  Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

將無水吡啶 (0.30 毫升, 3.7 毫莫耳) 添加至  $0^\circ\text{C}$  下之無水  $\text{DCM}$  (25 毫升) 中的上述材料 (1.0 公克, 1.8 毫

莫耳)之溶液中，接著添加 DMP (1.14 公克，2.69 毫莫耳)。將反應在 0℃ 下攪拌 10 分鐘及在室溫下再攪拌 1.5 小時。將反應混合物以 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 毫升，1:1) 稀釋且攪拌 10 分鐘。將 DCM 層分離，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到粗發泡狀固體二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-((第三丁氧基羰基)(乙基)胺基)-5-甲醯基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (1.0 公克粗產物)。以未經任何進一步純化的產物前進至下一反應中。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 6.14 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 1.8, 1.3 Hz, 1H), 5.53-5.51 (m, 1H), 4.38 (ddd, J = 6.2, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

將上述材料 (1.0 公克，粗產物) 溶解在 DCM (30 毫升) 中且冷卻至 -78℃。逐滴添加 DAST (1 毫升，7.7 毫莫耳)，同時在 -78℃ 下攪拌。在添加之後，移除冷卻浴且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (15 毫升) 稀釋。將 DCM 層分離，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將粗殘餘物以矽膠管柱層析術 (1:4 之 EtOAc/己烷) 純化，以提供成為發泡狀固體的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-((第三丁氧基羰基)(乙基)胺基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-

d]噻唑-6,7-二酯 ( 0.413 公克 , 40% ) ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 4H), 6.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.93 (td,  $J = 54.08, 2.9$  Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.55-4.52 (ddd,  $J = 7.0, 3.4, 1.3$  Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.17 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

將  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0.050 公克 , 0.36 毫莫耳 ) 在  $0^\circ\text{C}$  下添加至無水 MeOH ( 20 毫升 ) 中的上述材料 ( 0.41 公克 , 0.71 毫莫耳 ) 之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 1.5 小時。將 AcOH ( 0.5 毫升 ) 添加至反應混合物中且將內容物濃縮。將粗殘餘物以矽膠管柱層析術 ( 1 : 1 之 EtOAc/己烷 ) 純化 , 以提供成為發泡狀固體的 ( ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5- ( 二氟甲基 ) -6,7-二羥基 -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-2-基 ) ( 乙基 ) 胺基甲酸第三丁酯 ( 0.24 公克 , 91.6% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.93 (td,  $J = 54.5, 2.6$  Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.82 (dd,  $J = 4.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.16 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

將上述材料 ( 0.24 公克 , 0.65 毫莫耳 ) 在  $0^\circ\text{C}$  下溶解在 30% TFA/DCM ( 10 毫升 ) 中 , 在此溫度下攪拌 1 小時且再經 1 小時緩慢溫熱至室溫。將反應混合物蒸發至乾燥

。將殘餘物以 2M NH<sub>3</sub>/MeOH 溶液 ( 5 毫升 ) 中和且以矽膠管柱層析術 ( 95 : 5 之 DCM/MeOH ) 純化 , 以提供成爲白色固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5- ( 二氟甲基 ) -2- ( 乙胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 0.166 公克 , 95.2% ) 。

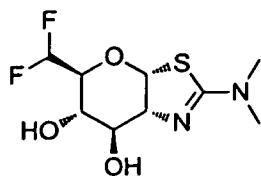
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 54.4, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 167.35, 116.25 (t, J<sub>C6,F</sub> = 242.0 Hz, C-6), 89.10, 75.42 (t, J = 21.0 Hz), 74.74, 71.24, 69.96 (t, J = 4.0 Hz, C-4), 41.61, 15.09. ES/MS: 269.1 [M +1] 。

將上述材料的樣品 ( 13.0 公克 , 48.5 毫莫耳 , 使用在 220 奈米下之 UV 偵測的 LCMS 測出 97% 純度 ) 溶解至沸騰的 EtOAc ( 70 毫升 ) 中 , 接著逐滴添加己烷 ( 約 20 毫升 ) , 直到一些固體出現爲止。允許所得溶液冷卻至室溫。收集固體 , 得到 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5- ( 二氟甲基 ) -2 ( 乙胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇 ( 10.6 公克 , 使用在 220 奈米下之 UV 偵測的 LCMS 測出 98.3% 純度 ) 。此材料展現與那些就此化合物所述相同的光譜特性。

## 實例 20

( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5- ( 二氟甲基 ) -2- ( 二甲胺基 ) -

## 5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將咪唑（0.8 公克，12 毫莫耳）及 TBDMSCl（0.75 公克，4.97 毫莫耳）添加至 DMF（5 毫升）中的（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（二甲胺基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇（0.944 公克，3.8 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時且使用高真空濃縮。將粗殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（95：5 之 DCM/MeOH）純化，以供給成為白色固體的（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-2（二甲胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇（0.76 公克，55.2%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.31 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.81-3.76 (dd,  $J$  = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.52-3.48 (dd,  $J$  = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

將 DMAP（0.028 公克，0.23 毫莫耳）添加至 0℃ 下之吡啶（10 毫升）中的上述材料（0.84 公克，2.31 毫莫耳）之溶液中，接著緩慢添加 BzCl（1.6 毫升，13.8 毫莫耳）。將混合物溫熱至室溫且攪拌隔夜。將反應以 EtOAc（50 毫升）稀釋，以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液及食鹽水清洗。將有機萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘

吡啶與己烷共蒸發且將粗殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（2：3 之 EtOAc/己烷）分離，得到成為發泡狀白色固體的二苯甲酸（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-2-（二甲胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-6,7-二酯（0.9 公克，68.4%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.01 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.36 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.81 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.35-5.33 (dd,  $J$  = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

將  $\text{AcCl}$  (0.054 毫升，0.77 毫莫耳) 在  $0^\circ\text{C}$  下添加至無水  $\text{MeOH}$  (6 毫升) 中的上述材料 (0.88 公克，1.54 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌 30 分鐘且接著在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以  $\text{DCM}$  (30 毫升) 稀釋且以 10% 水性  $\text{NaHCO}_3$  溶液中和。將  $\text{DCM}$  層以食鹽水進一步清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將粗殘餘物以矽膠管柱層析術（1：1 之 EtOAc/己烷）純化，以提供成為發泡狀固體的二苯甲酸（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（二甲胺基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並-[3,2-d]噻唑-6,7-二酯（0.57 公克，81%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-8.01 (m, 4H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 6.36 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.84-5.83 (dd,  $J$  = 4.3, 3.0 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.57 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.78-3.75

(dd,  $J = 12.4, 2.5$  Hz, 1H), 3.70-3.65 (dd,  $J = 12.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.03 (s, 6H)。

將 DMP (0.8 公克, 1.88 毫莫耳) 添加至  $0^{\circ}\text{C}$  下之無水 DCM (10 毫升) 中的上述材料 (0.57 公克, 1.25 毫莫耳) 之溶液中。當起始材料完全消耗時, 將反應在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 10 分鐘及在室溫下再攪拌 1.5 小時。將反應混合物以 1:1 之 1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ : 飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升) 稀釋且攪拌 10 分鐘。將 DCM 層分離, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮, 得到含有二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(二甲胺基) -5-甲醯基 -5,6,7,7a-四氫 -3Ah-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二酯之粗發泡狀固體 (0.56 公克粗產物)。以未經任何進一步純化的粗產物前進至下一反應中。

將上述材料 (0.56 公克, 粗產物) 溶解在 DCM (10 毫升) 且冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加 DAST (0.72 毫升, 5.5 毫莫耳), 同時在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌。在添加之後, 移除冷卻浴且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (15 毫升) 稀釋。將 DCM 層分離, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將粗殘餘物以矽膠管柱層析術 (1:4 之 EtOAc/己烷) 純化, 以提供成為發泡狀固體的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -5(二氟甲基) -2-(二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二酯 (0.330 公克, 經 2 個步驟為 55.2%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.01 (m, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 4H), 6.38 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H),

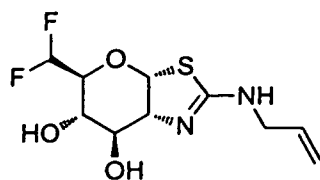
5.99-5.77 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.06 (s, 6H)。

將  $K_2CO_3$  (0.073 公克, 0.53 毫莫耳) 在  $0^\circ C$  下添加至無水 MeOH (8 毫升) 中的上述材料 (0.33 公克, 0.69 毫莫耳) 之攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫且攪拌 1.5 小時。將 AcOH (0.5 毫升) 添加至反應混合物中且將內容物濃縮。將因此獲得的 AcOH 鹽以 2M  $NH_3$ /MeOH 溶液 (8 毫升) 處理且再濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術 (9:1 之 DCM/MeOH) 純化, 以提供成為發泡狀固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -5-(二氟甲基) -2-(二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (0.1 公克, 54%)。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.98 (td,  $J = 54.1, 2.0$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.03 (s, 6H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  166.20, 116.56 (t,  $J_{C6,F} = 241.2$  Hz, C-6), 91.41, 77.21, 75.57, 75.04 (t,  $J = 21.0$  Hz), 70.68 (t,  $J = 3.3$  Hz, C-4), 41.17. ES/MS: 269.1 [ $M + 1$ ]。

## 實例 21

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基胺基) -5-(二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DCM ( 300 毫升 ) 中的丙 -2-烯 -1-胺 ( 9.2 公克 , 0.16 莫耳 ) 與三乙酸 ( 2S,3R,4R,5S,6R ) -6- ( 乙醯氧基甲基 ) -3-異硫氰酸四氫 -2H-吡喃 -2,4,5-三酯 ( 60 公克 , 0.154 莫耳 ) 之混合物在室溫下攪拌 1 小時 , 接著添加 TFA ( 88 公克 , 0.77 莫耳 ) 。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜 , 以水性  $\text{NaHCO}_3$  至 pH 8 而中止且以 DCM ( 3×300 毫升 ) 萃取。將合併的有機層經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且冷凝 , 得到殘餘物。將其以 DCM 中的 1% ~2% MeOH 之矽膠管柱純化 , 得到成為黃色液體的二乙酸 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -5- ( 乙醯氧基甲基 ) -2- ( 烯丙基胺基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑 -6,7-二酯 ( 58 公克 , 84% ) 。

(ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  387.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.32-5.44 (m, 4H), 4.98-5.04 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

將 MeOH ( 300 毫升 ) 中的上述材料 ( 50 公克 , 0.13 莫耳 ) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 3.6 公克 , 0.26 莫耳 ) 處理隔夜且接著添加  $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 56 公克 , 0.26 莫耳 ) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 19.6 公克 , 0.19 莫耳 ) 。在額外 2 小時之後 , 將所得溶液濃縮 , 得到殘餘物 , 將其以 DCM 中的 5% MeOH 洗

提之矽膠管柱純化，得到成爲油的（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-6,7-二羥基-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）胺基甲酸第三丁基烯丙酯（42 公克，以兩個步驟爲 90%）。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  361.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.22-5.44 (m, 4H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 3H), 1.54 (s, 9H)。

將 DCM (300 毫升) 中的 TBDMSCl (26 公克, 0.17 毫莫耳)、DMAP (1.4 公克, 0.01 毫莫耳)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (23.5 公克, 0.23 毫莫耳) 與上述材料 (42 公克, 0.12 毫莫耳) 之混合物在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌隔夜。將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20 毫升) 中止且冷凝，得到殘餘物，將其以 DCM 中的 1%~2% MeOH 洗提之矽膠管柱純化，得到成爲淺黃色漿液的（（3aR,5R,6S,7R,7aR）-5-（（第三丁基二甲基矽基）氧基）-6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）胺基甲酸第三丁基烯丙酯（48 公克，87%）。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  474.9;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.84-5.93 (m, 1H), 5.22-5.32 (m, 4H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

將在  $0^\circ\text{C}$  下之 DCM (150 毫升) 中的  $\text{BzCl}$  (11.1 公

克，79 毫莫耳）、DMAP（322 毫克，2.63 毫莫耳）、吡啶（20.8 公克，263 毫莫耳）與上述材料（12.5 公克，26.3 毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$ （200 毫升）中止，以 DCM（3×100 毫升）萃取，以食鹽水（3×50 毫升）清洗，經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥且冷凝，得到殘餘物，將其以石油醚中的 10% EtOAc 之矽膠管柱純化，以供給成爲白色固體的二苯甲酸（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（烯丙基（第三丁氧基羰基）胺基）-5-（（第三丁基二甲基矽基）氧基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯（16.5 公克，78%）。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  683.1;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05-8.10 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 4H), 6.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.99-6.02 (m, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.43-5.46 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

將 MeOH（50 毫升）中的上述材料（7.0 公克，10.3 毫莫耳）之溶液在室溫下以  $\text{AcCl}$ （0.5 毫升，0.07 毫莫耳）處理 3 小時。將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$ （10 毫升）及水（200 毫升）中止，以 DCM（3×50 毫升）萃取，經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在真空下濃縮，得到殘餘物，將其以石油醚中的 10% EtOAc 之矽膠管柱純化，得到成爲

白色漿液的二苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基 (第三丁氧基羰基) 胺基) -5-(羥甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (1.7 公克, 29%)。

(ES, m/z):  $[M+H]^+$  569.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.09 (m, 4H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 4H), 6.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.06-6.27 (m, 2H), 5.37-5.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.11-5.28 (m, 2H), 4.82-4.84 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 3H), 1.56 (s, 9H)。

將 DCM (30 毫升) 中的上述材料 (1.5 公克, 2.6 毫莫耳) 之溶液在室溫下以 DMP (1.7 公克, 4.0 毫莫耳) 處理 2 小時。將所得溶液以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 和飽和水性  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 毫升) 中止, 以 DCM (3×50 毫升) 萃取, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 30% EtOAc 之短矽膠管柱純化, 以供給粗醛 (1.3 公克), 將其溶解在 DCM (20 毫升) 中且在  $-78^\circ\text{C}$  下以 DAST (1.5 公克, 9.3 毫莫耳) 處理。在室溫下攪拌隔夜之後, 將所得溶液以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (50 毫升) 中止, 以 DCM (3×50 毫升) 萃取, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 10% EtOAc 之矽膠管柱純化, 得到成為白色固體的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-(烯丙基 (第三丁氧基羰基) 胺基) -5-(二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-6,7-二酯 (650 毫克, 43%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  589.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.03-8.13 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 4H), 6.11-6.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.95-6.09 (td,  $J = 54.3$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.19-5.25 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

將 MeOH (15 毫升) 中的上述材料 (200 毫克, 0.34 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 毫克, 0.07 毫莫耳) 處理 3 小時。將反應混合物以乙酸中和且冷凝, 得到殘餘物, 將其以 DCM 中的 1%~2% MeOH 洗提之矽膠管柱純化, 得到成為黃色油的 ((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基) 胺基甲酸第三丁基烯丙酯 (150 毫克, 76%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  381.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.95-6.09 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

將 DCM (18 毫升) 中的上述材料 (150 毫克, 0.39 毫莫耳) 之溶液在室溫下以 TFA (1.8 毫升) 處理隔夜。將反應混合物冷凝, 得到殘餘物, 將其以  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0.5 毫升, 25%~28%, w/v) 中和, 以下列條件之 Prep-HPLC 純化 [(Agilent 1200 prep HPLC); 管柱: Sun Fire Prep C18, 19\*50 毫米 5 微米; 移動相: 具有 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$  和  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10%  $\text{CH}_3\text{CN}$  以 10 分鐘至高達 45%) 之水; 偵測

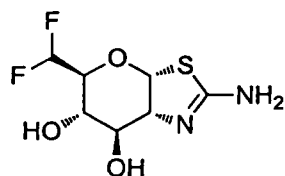
器：UV 220 奈米]，得到成為白色固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (烯丙基胺基) -5- (二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (16.6 毫克，15%)。

$[M+H]^+$  281.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 5.74-5.78 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.04-5.10 (m, 2H), 4.20-4.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.04-4.07 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.66-3.86 (m, 4H)。

## 實例 22

(3aR,5S,6S,7R,7aR) -2-胺基-5- (二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-6,7-二醇



將  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (347 毫克，0.30 毫莫耳)、 $\text{HCO}_2\text{H}$  (384 毫克，8.35 毫莫耳) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  (846 毫克，8.38 毫莫耳) 在  $\text{N}_2$  氛圍及  $10^\circ\text{C}$  下添加至 1,4-二噁烷 (30 毫升) 中的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (烯丙基 (第三丁氧基羰基) 胺基) -5- (二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (900 毫克，1.53 毫莫耳) 之溶液中。在  $60^\circ\text{C}$  下 20 分鐘之後，添加額外的  $\text{HCO}_2\text{H}$  (1.4 公克，30.3 毫莫耳)。在  $60^\circ\text{C}$  下攪拌隔夜之後，將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  中止，以 DCM (3x30 毫升) 萃取

，以無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在減壓下濃縮，以供給殘餘物，將其以己烷中的 10% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化，得到成爲白色漿液的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (第三丁氧基羰基胺基) -5- (二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (600 毫克，72%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  549.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.14 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 4H), 6.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.82-6.20 (td,  $J = 54.0$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.83-5.85 (m, 1H), 5.61-5.64 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

將 MeOH (50 毫升) 中的上述材料 (600 毫克，1.1 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (45 毫克，0.33 毫莫耳) 處理 3 小時。將反應混合物以添加 AcOH 中和且冷凝，得到殘餘物，將其以 DCM 中的 1%~5% MeOH 洗提之矽膠管柱純化，得到成爲固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -5- (二氟甲基) -6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯 (300 毫克，81%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  341.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.85-6.21 (td,  $J = 51.6$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.84-4.16 (m, 4H), 1.56 (s, 9H)。

將 DCM (10 毫升) 中的上述材料 (135 毫克，0.4 毫莫耳) 之溶液在室溫下以 TFA (1 毫升) 處理隔夜。移除

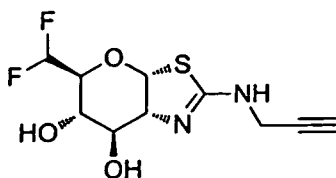
溶劑，得到殘餘物，將其溶解在 MeOH (5 毫升) 中且以濃縮 NH<sub>4</sub>OH (0.5 毫升，25%~28%，w/v) 中和。以下列條件之 Prep-HPLC 濃縮及純化 [ ( Agilent 1200 ) ；管柱，X-Bridge C18 ；移動相：在具有 0.05% NH<sub>4</sub>OH 和 CH<sub>3</sub>CN ( 5% CH<sub>3</sub>CN 以 10 分鐘至高達 20% ) 之水中的 50 毫莫耳 /公升之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ；偵測器：UV 220 奈米 ]，以供給成爲白色固體的 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2-胺基-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑-6,7-二醇 ( 26.7 毫克，27% )。

(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 240.9;

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 6.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.50-6.14 (td, J<sub>1</sub> = 54.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.02-4.05 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H)。

### 實例 23

( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5-(二氟甲基)-2-(丙-2-炔基胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DMF (15 毫升) 中的二苯甲酸 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2-(第三丁氧基羰基胺基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二酯 ( 800 毫克，1.46 毫莫耳 ) 及 3-溴丙-1-炔 ( 538 毫克，4.56 毫莫耳 ) 之溶液

在室溫下以  $K_2CO_3$  ( 125 毫克 , 0.91 毫莫耳 ) 處理隔夜。將反應混合物以飽和水性  $NH_4Cl$  ( 30 毫升 ) 中止 , 以 DCM (  $3 \times 10$  毫升 ) 萃取 , 以食鹽水 (  $3 \times 10$  毫升 ) 清洗 , 經無水  $MgSO_4$  乾燥且冷凝 , 得到殘餘物 , 將其以石油醚中的 10% EtOAc 之矽膠管柱純化 , 得到含有成爲淺黃色固體的二苯甲酸 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -2- ( 第三丁氧基羰基 ( 丙 -2-炔基 ) 胺基 ) -5 ( 二氟甲基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二酯之混合物 ( 210 毫克 ) , 其以未進一步純化而用於下一步驟中。 ( ES, m/z ) :  $[M+H]^+ 587.0$ 。

將 MeOH ( 10 毫升 ) 中的上述混合物 ( 210 毫克 , 0.36 毫莫耳 ) 之溶液在  $25^\circ C$  下以  $K_2CO_3$  ( 14.8 毫克 , 0.11 毫莫耳 ) 處理 2 小時且接著以 AcOH 中和。移除揮發物 , 以供給殘餘物 , 將其以石油醚中的 20% EtOAc 之矽膠管柱純化 , 得到含有 ( 3aR,5S,6S,7R,7aR ) -5- ( 二氟甲基 ) -6,7-二羥基 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2d]噻唑 -2-基 ( 丙 -2-炔基 ) 胺基甲酸第三丁酯之混合物 ( 125 毫克 ) 。 ( ES, m/z ) :  $[M+H]^+ 379.0$ 。

將 THF ( 10 毫升 ) 中的上述混合物 ( 50 毫克 , 0.1 毫莫耳 ) 之溶液在  $10^\circ C$  下以  $MeMgCl$  ( 0.3 毫升 , 1 毫莫耳 , 在 THF 中的 3M ) 處理隔夜。將反應以飽和水性  $NH_4Cl$  ( 1 毫升 ) 中止且冷凝 , 得到殘餘物 , 將其溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中且經由短矽膠管柱過濾。以下列條件之 Prep-HPLC 濃縮及純化 [ ( Agilent 1200 prep HPLC ) ; 管

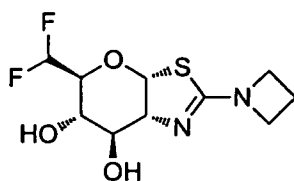
柱，Sun Fire Prep C18\*50 毫米 5 微米；移動相，具有 CH<sub>3</sub>CN（40% CH<sub>3</sub>CN 以 5 分鐘至高達 60%）之水；偵測器：UV 220 奈米]，以供給（3aR,5S,6S,7R,7aR）-5-（二氟甲基）-2-（丙-2-炔基胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇（22 毫克，以 HPLC 為更快移動的異構物）。

(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 279.0;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.37 (broad, 1H), 6.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.76-6.28 (td, J = 53.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.27(d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.96-4.98(d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.13 (s, 1H)。

#### 實例 24

（3aR,5S,6S,7R,7aR）-2-（氮呔-1-基）-5-（二氟甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DCM（500 毫升）中的 Et<sub>3</sub>N（18.7 公克，185 毫莫耳）、氮呔鹽酸鹽（12 公克，129 毫莫耳）與三乙酸（2S,3R,4R,5S,6R）-6-（乙醯氧基甲基）-3-異硫氰酸四氫-2H-吡喃-2,4,5-三酯（48 公克，123 毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌 2 小時且接著添加 TFA（56 公克，493 毫莫耳）。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，以 NaHCO<sub>3</sub> 中和，以

DCM (3×100 毫升) 萃取，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且冷凝，得到殘餘物，將其以石油醚中的 30% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化，得到成為淺黃色漿液的二乙酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -5- (乙醯氧基甲基) -2- (氮唑-1-基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (36 公克，75%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 386.9;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 4.36 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.05-4.18 (m, 6H), 3.86-3.92 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 9H)。

將 MeOH (200 毫升) 中的上述材料 (36 公克，93 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.14 公克，37 毫莫耳) 處理 4 小時。將所得溶液經由短矽膠管柱過濾，以供給成為淺黃色漿液的 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- (氮唑-1-基) -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (21 公克，87%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261.0;  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  6.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 3.70 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 3H), 2.21-2.51 (m, 2H)。

將 TBDMSCl (21.6 公克，143 毫莫耳) 添加至 DCM (200 毫升) 中的上述材料 (34 公克，131 毫莫耳)、

Et<sub>3</sub>N ( 20.2 公克 , 0.2 莫耳 ) 及 DMAP ( 0.5 公克 , 4 毫莫耳 ) 之溶液中。在 15℃ 下攪拌隔夜之後 , 將反應混合物藉由添加飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> ( 200 毫升 ) 而中止 , 以 DCM ( 3×100 毫升 ) 萃取 , 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空下濃縮 , 得到殘餘物 , 將其在矽膠管柱上以 DCM 中的 2% MeOH 純化 , 以供給成爲固體的 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -2- ( 氮 呔 -1-基 ) -5- ( ( 第三丁基二甲基矽基 ) 氧基 ) 甲基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二 醇 ( 32 公克 , 65% ) 。

(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 375.0;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04-4.09 (m, 5H), 3.85 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) 。

將 DMF ( 40 毫升 ) 中的上述材料 ( 3.0 公克 , 8.0 毫莫耳 ) 之溶液在室溫下以 NaH ( 1.5 公克 , 37.50 毫莫耳 ) 處理 30 分鐘 , 且接著添加 BzCl ( 3.36 公克 , 24 毫莫耳 ) 。將所得溶液在 15℃ 下攪拌隔夜 , 以水 / 冰 ( 100 毫升 ) 中止 , 以 DCM ( 3×50 毫升 ) 萃取 , 以食鹽水 ( 3×20 毫升 ) 清洗 , 經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且冷凝 , 得到殘餘物 , 將其以石油醚中的 10% EtOAc 之矽膠管柱純化 , 以供給成爲淺黃色油的二苯甲酸 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -2- ( 氮 呔 -1-基 ) -5- ( ( 第三丁基二甲基矽氧基 ) 甲基 ) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二 酯 ( 1.38 公克 , 30% ) 。

) 。

(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 583.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  8.05-8.09 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 4H), 6.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.37 (dd,  $J = 2.1, 1.5$  Hz, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 5H), 3.78-3.93 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) 。

將 MeOH (10 毫升) 中的上述材料 (1.3 公克, 2.2 毫莫耳) 之溶液在 15°C 下以 AcCl (1 毫升, 0.45 毫莫耳) 處理隔夜。將反應以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20 毫升) 中止, 以 DCM (3×40 毫升) 萃取, 經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 20% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化, 以供給成為固體的二苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- (氮呔-1-基) -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (0.42 公克, 40%) 。

(ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 469.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  8.04-8.11 (m, 4H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 4H), 6.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.92 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 8.0, 3.6$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H) 。

將 DCM (20 毫升) 中的上述材料 (400 毫克, 0.85

毫莫耳)之溶液在 0℃ 下以 DMP (600 毫克, 1.41 毫莫耳)處理 10 分鐘且接著在 25℃ 下再處理 2 小時。將所得溶液以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升)和飽和水性  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 毫升)中止,以 DCM (3×20 毫升)萃取,經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮,以供給殘餘物,將其溶解在 DCM (20 毫升)且在 -78℃ 下以 DAST (5 毫升, 4.48 毫莫耳)處理。將所得溶液在 15℃ 下攪拌隔夜且以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升)中止。將有機層分離且將所得水層以 DCM (2×20 毫升)萃取。將合併的有機層經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物以石油醚中的 20% EtOAc 之矽膠管柱純化,以供給成爲淺黃色油的二苯甲酸 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (氮呔-1-基) -5- (二氟甲基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二酯 (240 毫克, 46%)。

(ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.9;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-8.13 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 4H), 6.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.94-5.96 (m, 2H), 5.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.07-4.17 (m, 4H), 2.43-2.51 (m, 2H)。

將 MeOH (10 毫升)中的上述材料 (110 毫克, 0.23 毫莫耳)之溶液在 25℃ 下以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 毫克, 0.14 毫莫耳)處理 2 小時且接著以 AcOH 中和。移除揮發物,得到殘餘物,將其以 DCM 中的 10% MeOH 之矽膠管柱純化,以供給成爲白色固體的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -2- (氮呔-

1-基 ) -5- ( 二 氟 甲 基 ) -5,6,7,7a-四 氫 -3aH-吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6,7-二 醇 ( 24 毫 克 , 22% ) 。

(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 280.9;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.82-6.00 (td, J = 54.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.97-4.04 (m, 5H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 2.29 (m, 2H) 。

以下的實例係根據類似於上述概論之流程和實例的程序而合成。

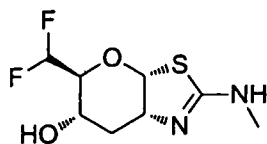
表5

| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 結構 | 名稱                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二 氟 甲 基)-2-(甲 胺 基)-5,6,7,7a-四 氫-3aH-吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6,7-二 醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.01 (td, J = 54.2, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 2.95 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 168.82, 116.17 (t, J <sub>C6,F</sub> 241.5 Hz, C-6), 89.26, 75.42 (t, J = 21.2 Hz), 74.75, 69.87 (t, J = 3.3 Hz, C-4), 55.64, 32.20. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 255.0.                                                                 |    |                                                                                      |
| 實例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 結構 | 名稱                                                                                   |
| 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(二 氟 甲 基)-2-(丙 胺 基)-5,6,7,7a-四 氫-3aH-吡 喃 並 [3,2-d] 噻 唑 -6,7-二 醇 |
| <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.01 (td, J = 54.2, 1.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 167.42, 116.25 (t, J <sub>C6,F</sub> 241.4 Hz, C-6), 89.12, 75.41 (t, J = 21.4 Hz), 74.78, 69.99 (t, J = 3.2 Hz, C-4), 55.64, 48.47, 23.98, 12.36. (ES, m/z): [M+H] <sup>+</sup> : 283.1. |    |                                                                                      |

實 例 27

( 3aR,5S,6S,7aR ) -5- ( 二 氟 甲 基 ) -2- ( 甲 胺 基 ) -

5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇



將無水 DMF ( 30 毫升 ) 中的苯甲酸 ( ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -6- ( 苯甲氧基 ) -2- ( ( 第三丁氧基羰基 ) ( 甲基 ) 胺基 ) -7-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-5-基 ) 甲酯 ( 5.00 公克 , 9.24 毫莫耳 ) 與 thio-CDI ( 90% 技術級 , 3.40 公克 , 19.1 毫莫耳 ) 之混合物在 95℃ 下攪拌 4 小時。在冷卻之後 , 在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 10 至 2 : 3 之 EtOAc/己烷 ) 純化 , 以供給成為淡黃色固體的苯甲酸 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -7- ( ( ( 1H-咪唑-1-基 ) 硫羰基 ) 氧基 ) -5- ( ( 苯醯氧基 ) 甲基 ) -2- ( ( 第三丁氧基羰基 ) ( 甲基 ) 胺基 ) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6-酯 ( 5.60 公克 , 93% ) 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (td, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

將混合的無水甲苯/THF ( 50/50 毫升 ) 中的上述材料 ( 5.60 公克 , 8.59 毫莫耳 ) 、 Bu<sub>3</sub>SnH ( 5.84 公克 , 17.0

毫莫耳) 與 ABCN (0.15 公克, 0.60 毫莫耳) 之混合物在 90°C 下攪拌 16 小時。在冷卻之後, 在減壓下移除溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:2 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(苯醯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基)甲酯 (3.20 公克, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-7.98 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 4H), 6.08 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。

依照實例 32 所述之程序, 將上述材料 (3.20 公克, 6.10 毫莫耳) 使用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  予以苯甲醯基去保護。在矽膠上以快速管柱層析術 (1:50 至 1:20 之 MeOH/DCM) 純化之後, 獲得成為白色固體的 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-羥基-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.82 公克, 94%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.32 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.84 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

依照實例 32 所述之程序, 將上述材料 (1.82 公克,

5.74 毫莫耳) 予以單-TBDMS 保護。在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:2 之 EtOAc/己烷) 純化之後, 獲得成為無色黏油的 ((3aR,5R,6S,7aR)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (2.30 公克, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

依照實例 32 所述之程序, 將上述材料 (2.78 公克, 6.45 毫莫耳) 使用 BnBr 予以苯甲基保護。在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:4 之 EtOAc/己烷) 純化之後, 獲得成為無色黏油的 ((3aR,5R,6S,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (2.7 公克, 80%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 5H), 6.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

依照實例 32 所述之程序，將上述材料（2.70 公克，5.30 毫莫耳）使用 TBAF 予以矽基去保護。在矽膠上以快速管柱層析術（1：5 至 1：1 之 EtOAc/己烷）純化之後，獲得成為無色黏泡沫的（（3aR,5R,6S,7aR）-6-（苯甲氧基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（2.0 公克，93%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H), 6.01 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.71 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

依照實例 32 所述之程序，將上述材料（0.663 公克，1.62 毫莫耳）使用 DMP 氧化成醛。在矽膠上以快速管柱層析術（1：10 至 2：3 之 EtOAc/己烷）純化之後，獲得成為白色泡沫的（（3aR,5S,6S,7aR）-6-（苯甲氧基）-5-甲醯基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（0.57 公克，86%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.04 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 6.4 Hz), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

依照實例 32 所述之程序，將（0.550 公克，1.35 毫

莫耳) 以 DAST 處理。在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:3 之 EtOAc/己烷) 純化之後, 獲得成為淡黃色黏油的 ((3aR,5S,6S,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (0.48 公克, 83%)。

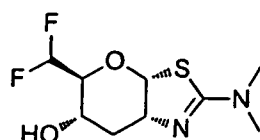
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.27 (m, 5H), 6.04 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 2.2, 54.7 Hz, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.43-3.40 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

依照實例 32 所述之程序, 將上述材料 (0.480 公克, 1.12 毫莫耳) 使用  $\text{BCl}_3$  予以去保護。在矽膠上以快速管柱層析術 (1:1 之 MeOH 中的 1.0M  $\text{NH}_3/\text{DCM}$ ) 純化之後, 獲得成為淡黃色黏固體的 (3aR,5S,6S,7aR)-5-(二氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 (0.24 公克, 87%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.17 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 5.91 (dt,  $J$  = 2.6, 54.4 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163.35, 116.00 (t,  $J$  = 241.0 Hz), 91.12, 74.97 (t,  $J$  = 42.7 Hz), 70.00, 64.54 (t,  $J$  = 3.6 Hz), 34.19, 30.79; MS,  $m/z$  = 239.0 ( $M + 1$ )。

## 實例 28

( 3aR,5S,6S,7aR ) -5- ( 二 氟 甲 基 ) -2- ( 二 甲 胺 基 ) -  
5,6,7,7a-四 氫 -3Ah-吡 喃 並 [3,2-d]噻 唑 -6-醇



將 BnBr ( 1.68 公 克 ， 9.84 毫 莫 耳 ) 和 碘 化 四 丁 基 銨  
( 0.330 公 克 ， 0.895 毫 莫 耳 ) 添 加 至 無 水 DMF ( 30 毫 升  
) 中 的 ( 3aR,5R,6R,7R,7aR ) -7- ( 第 三 丁 基 二 甲 基 矽 基 )  
氧 基 ) -5- ( ( ( 第 三 丁 基 二 甲 基 矽 基 ) 氧 基 ) 甲 基 ) -2-  
( 二 甲 胺 基 ) -5,6,7,7a-四 氫 -3aH-吡 喃 並 [3,2d]噻 唑 -6-醇  
( 4.26 公 克 ， 8.95 毫 莫 耳 ) 之 溶 液 中 。 在 0℃ 下 分 批 添 加  
NaH ( 60% ， 0.430 公 克 ， 10.744 毫 莫 耳 ) 且 接 著 將 反 應  
在 此 溫 度 下 攪 拌 2 小 時 。 將 混 合 物 以 水 ( 200 毫 升 ) 稀 釋  
， 以 Et<sub>2</sub>O ( 2x100 毫 升 ) 萃 取 。 將 合 併 的 萃 取 物 以 食 鹽 水  
( 100 毫 升 ) 清 洗 且 經 無 水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 該 燥 。 在 減 壓 下 蒸 發  
溶 劑 ， 得 到 含 有 ~80% ( 3aR,5R,6R,7R,7aR ) -6- ( 苯 甲 氧  
基 ) -7- ( ( 第 三 丁 基 二 甲 基 矽 基 ) 氧 基 ) -5- ( ( ( 第 三  
丁 基 二 甲 基 矽 基 ) 氧 基 ) 甲 基 ) -N,N-二 甲 基 -5,6,7,7a-四  
氫 -3aH-吡 喃 並 [3,2-d]噻 唑 -2-胺 ( 5.06 公 克 ， 100% ) 之  
混 合 物 ， 未 在 矽 膠 管 柱 上 檢 查 。 將 此 混 合 物 直 接 提 交 至 下  
一 反 應 。

將 AcCl ( 6.21 毫 升 ， 87.4 毫 莫 耳 ) 添 加 至 0℃ 下 之  
MeOH ( 100 毫 升 ) 中 的 上 述 材 料 ( 9.89 公 克 ， 17.5 毫 莫  
耳 ) 之 溶 液 中 。 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 在 減 壓  
下 蒸 發 溶 劑 。 將 殘 餘 物 在 以 DCM 中 的 2% -5% 2M NH<sub>3</sub>

MeOH 溶液洗提之矽膠管柱上純化，得到 (3aR,5R,6S,7R,7aR) 6-(苯甲氧基)-2-(二甲氨基)-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-7-醇 (4.58 公克，78%)。MS  $m/z$  339.1 ( $M+1$ , 100%)。

將 TBDMSCl (2.45 公克，16.3 毫莫耳) 添加至 0°C 下之無水 DMF (30 毫升) 中的上述材料 (4.58 公克，13.6 毫莫耳) 及咪唑 (2.76 公克，40.7 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 21 小時。將反應以水 (200 毫升) 稀釋，以 Et<sub>2</sub>O (2×100 毫升) 萃取。將合併的萃取物以食鹽水 (100 毫升) 清洗且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在以 DCM 中的 1%-3% 2M NH<sub>3</sub>MeOH 溶液洗提之矽膠管柱上純化，得到 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -6-(苯甲氧基)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(二甲氨基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-7-醇 (5.80 公克，95%)。

MS  $m/z$  453.2 ( $M+1$ , 100%);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.37 (m, 5H), 6.37 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.22 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 0.897 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.052 (s, 3H), 0.056 (s, 3H)。

將無水 DMF (30 毫升) 中的上述材料 (5.80 公克，12.8 毫莫耳) 與 thio-CDI (90% 技術級，4.57 公克，23.1

毫莫耳)之混合物在 90°C 下攪拌 2.5 小時。在冷卻之後，將混合物以水 (200 毫升) 稀釋，以 Et<sub>2</sub>O (2×100 毫升) 萃取。將合併的萃取物以食鹽水 (100 毫升) 清洗且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在以己烷中的 30%-100% EtOAc 洗提之矽膠管柱上純化，得到 1H-咪唑-1-硫苯甲酸 O-((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(二甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-7-基)酯 (6.51 公克，90%)。

MS m/z 563.2 (M+1, 100%);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 6.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 3H), 3.03 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

將無水 THF (100 毫升) 中的上述材料 (6.51 公克，11.6 毫莫耳)、氫化三丁基錫 (7.47 公克，25.7 毫莫耳) 與 ABCN (0.313 公克，1.28 毫莫耳) 之混合物在回流下加熱 17 小時。在冷卻之後，在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物以己烷中的 50%-80% EtOAc 洗提之矽膠管柱層析術純化，得到成為白色固體的 (3aR,5R,6S,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-胺 (

4.07 公克，81%）。

MS  $m/z$  437.2 ( $M+1$ , 100%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24-7.37 (m, 5H), 6.25 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.25 (brs, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

將  $\text{AcCl}$  (1.33 毫升，18.7 毫莫耳) 添加至  $0^\circ\text{C}$  下之  $\text{MeOH}$  (50 毫升) 中的上述材料 (4.07 公克，9.33 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物在以  $\text{DCM}$  中的 3% -5% 2M  $\text{NH}_3$   $\text{MeOH}$  溶液洗提之矽膠管柱上純化，得到 ((3aR,5R,6S,7aR) -6- (苯甲氧基) -2- (二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲醇 (2.78 公克，91%)。

MS  $m/z$  323.1 ( $M+1$ , 100%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.36 (m, 5H), 6.22 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H)。

將草醯氯 (1.316 公克，10.36 毫莫耳) 逐滴添加至  $-78^\circ\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水  $\text{DCM}$  (15 毫升) 中的  $\text{DMSO}$  (0.875 公克，11.2 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在  $-30^\circ\text{C}$  下攪拌

30 分鐘且再冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加無水 DCM (15 毫升) 中的上述材料 (1.39 公克, 4.32 毫莫耳) 之溶液。在  $-30^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時之後, 將反應混合物冷卻回到  $-78^{\circ}\text{C}$  且添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.74 公克, 17.3 毫莫耳)。將混合物在  $-30^{\circ}\text{C}$  下再攪拌 30 分鐘且接著以水 (50 毫升) 中止。收集有機層且將水層以 DCM (2×20 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在減壓下蒸發溶劑, 得到成為黃色泡沫的粗 (3aR,5S,6S,7aR) -6- (苯甲氧基) -2 (二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑-5-甲醛 (1.24 公克)。MS  $m/z$  353.1 ( $M+23$ , 100%)。

將三氟化雙 (2-甲氧基乙基) 胺硫 (0.553 公克, 2.50 毫莫耳) 添加至  $0^{\circ}\text{C}$  下之無水 DCM (5 毫升) 中的上述粗材料 (200 毫克) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 27 小時。將反應以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 中止且接著以  $\text{EtOAc}$  (2×10 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物以矽膠管柱層析術 (2:1 至 5:1 之  $\text{EtOAc}$ /己烷) 純化, 以供給成為淡黃色泡沫的 (3aR,5S,6S,7aR) -6- (苯甲氧基) -5- (二氟甲基) -N,N-二甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑-2-胺 (0.050 公克, 以 2 個步驟為 23%)。MS  $m/z$  343.1 ( $M+1$ , 100%)。

將 DCM 中的  $\text{BCl}_3$  之溶液 (1.0M, 0.19 毫升, 0.19 毫莫耳) 添加至  $-78^{\circ}\text{C}$  下之 DCM (2 毫升) 中的上述材料 (0.049 公克, 0.14 毫莫耳) 之溶液中。將混合物緩慢溫

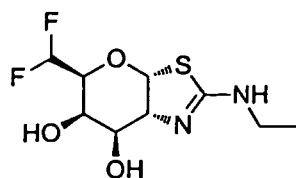
熱至室溫且攪拌 18 小時。將反應再冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  且逐滴添加 1 : 1 之 MeOH-DCM 混合物 (2 毫升)，以中止反應。將溶劑蒸發且將殘餘物以 MeOH 處理三次。將粗產物以 DCM 中的 1% -2% 2M  $\text{NH}_3$  MeOH 溶液洗提之矽膠管柱層析術純化，得到成為白色固體的產物 (3aR,5S,6S,7aR) - 5- (二氟甲基) -2- (二甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6-醇 (0.0193 公克，53%)。

MS  $m/z$  253.1 ( $M+1$ , 100%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.22 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.93 (td,  $J = 54.4$  Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.12-2.16 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  165.06, 115.86 (t,  $J = 192.8$  Hz), 91.48, 74.91 (t,  $J = 17.1$  Hz), 70.02, 64.40 (t,  $J = 2.8$  Hz), 40.31, 34.09。

## 實例 29

(3aR,5S,6R,7R,7aR) -5- (二氟甲基) -2- (乙胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-6,7-二醇



將 DMF (20 毫升) 中的 ((3aR,5S,6S,7R,7aR) -5- (二氟甲基) -6,7-二羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑-2-基) (乙基) 胺基甲酸第三丁酯 (500 毫克，

1.3 毫莫耳) 及咪唑 (277 毫克, 4 毫莫耳) 之溶液在 40 °C 下以 TBDMSCl (611 毫克, 4 毫莫耳) 處理 3 小時。接著將所得溶液冷卻至室溫, 以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (50 毫升) 溶液中止, 以 DCM (3×20 毫升) 萃取, 以食鹽水 (3×10 毫升) 清洗, 經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 5%-10% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化, 以供給成爲淺黃色漿液的 (3aR,5S,6R,7R,7aR) -7- (第三丁基二甲基矽氧基) -5- (二氟甲基) -6-羥基 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -2-基 (乙基) 胺基甲酸第三丁酯 (420 毫克, 64%)。

(ES,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  483.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.98 (td,  $J = 55.2$  Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.10-3.91 (m, 5H), 3.77-3.70 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.21 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.15 (s, 3H)。

將 DCM (20 毫升) 中的上述材料 (440 毫克, 0.9 毫莫耳) 之溶液在室溫下以 DMP (587 毫克, 1.4 毫莫耳) 處理 1 小時。將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (5 毫升) 與次亞硫酸鈉 (5 毫升) 之混合物中止。收集有機層且將水層以 DCM (3×20 毫升) 萃取。將合併的有機層以食鹽水 (10 毫升) 清洗且經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥。在過濾之後, 將濾液濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 5% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化, 以供給成爲白色漿液的 (3aR,5S,7R,7aR) -7- (第三丁基二甲基矽氧基 -5- (二氟甲

基) -6-酮基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基  
(乙基)胺基甲酸第三丁酯(370毫克, 84%)。

(ES, m/z):  $[M+1]^+$  481.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.08 (td,  $J = 52.8$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 6.9$  Hz, 3.9 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.14 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。

將 MeOH (5 毫升) 中的上述材料 (400 毫克, 0.8 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{NaBH}_4$  (63 毫克, 1.7 毫莫耳) 處理 2 小時。將反應混合物以水 (20 毫升) 中止且以 DCM (3×10 毫升) 萃取。將合併的有機層以食鹽水 (10 毫升) 清洗, 經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其以石油醚中的 10% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化, 以供給成為白色漿液的 (3aR,5S,6S,7R,7aR) -7- (第三丁基二甲基矽氧基) -5- (二氟甲基) -6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基 (乙基) 胺基甲酸第三丁酯 (103 毫克, 25%)。

(ES, m/z):  $[M+1]^+$  483.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.06 (td,  $J = 70.2$  Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.21 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.18 (s, 3H)。

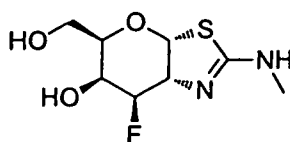
將無水 HCl 氣體起泡至 MeOH (10 毫升) 中的上述材料 (20 毫克, 0.04 毫莫耳) 之溶液中, 直到其在 0°C 下飽和為止。將所得溶液在室溫下攪拌 3 小時。移除揮發物, 得到殘餘物, 將其溶解在 MeOH (2 毫升) 中且以濃縮 NH<sub>4</sub>OH (1 毫升) 中和。在減壓下濃縮之後, 將粗產物以 DCM 中的 10% MeOH 洗提之短矽膠管柱純化, 以供給成爲白色固體的 (3aR,5S,6R,7R,7aR) -5-(二氟甲基) -2-(乙胺基) 5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇 (10 毫克, 90%)。

(ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 269.0;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (td, J = 56.1, 6.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 實例 30

(3aR,5R,6S,7R,7aR) -7-氟-5-(羥甲基) -2-(甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇



將 NaBH<sub>4</sub> (0.295 公克, 7.80 毫莫耳) 添加至 0°C 下之無水 MeOH (50 毫升) 中的 ((3aR,5R,7R,7aR) -5-((第三丁基二甲基矽基) 氧基) 甲基) -7-氟-6-酮基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-2-基) (甲基) 胺基

甲酸第三丁酯 ( 2.57 公克 , 5.72 毫莫耳 ) 之溶液中。將混合物在 0℃ 下攪拌 20 分鐘之後 , 添加乾冰碎片且將溶劑蒸發。將殘餘物溶解在 DCM ( 50 毫升 ) 中且以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  ( 50 毫升 ) 清洗。收集有機層且將水層以 DCM ( 2x30 毫升 ) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後 , 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 10 至 1 : 3 之  $\text{EtOAc}$ /己烷 ) 純化 , 以供給成爲黏油的 ( ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -5- ( ( 第三丁基二甲基矽基 ) 氧基 ) 甲基 ) -7- 氟 -6- 羥基 -5,6,7,7a- 四氫 -3aH- 吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -2- 基 ) ( 甲基 ) 胺基甲酸第三丁酯 ( 0.95 公克 , 37% ) 。

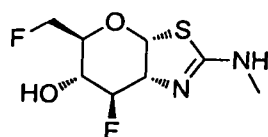
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.11 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd,  $J$  = 3.2, 6.7, 48.2 Hz, 1H), 4.45 (td,  $J$  = 6.7, 16.6 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, br., 1H, (OH)), 1.53 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.093 (s, 3H), 0.087 (s, 3H) 。

將  $\text{HCl}$  氣體起泡至無水  $\text{MeOH}$  ( 4 毫升 ) 中的上述材料 ( 0.110 公克 , 0.244 毫莫耳 ) 之溶液中 30 秒。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。在減壓下蒸發溶劑之後 , 將殘餘物以  $\text{MeOH}$  中的 1.0M  $\text{NH}_3$  中和且在矽膠上以快速管柱層析術 ( 1 : 9 之  $\text{MeOH}$  中的 1.0M  $\text{NH}_3$ /DCM ) 純化 , 以供給成爲白色固體的 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -7- 氟 -5- ( 羥甲基 ) -2- ( 甲胺基 ) -5,6,7,7a- 四氫 -3aH- 吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6- 醇 ( 0.043 公克 , 89% ) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.38 (dd,  $J = 1.0, 6.7$  Hz, 1H), 4.65 (ddd,  $J = 3.3, 7.8, 48.2$  Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 2.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  164.87, 94.77 (d,  $J = 182.5$  Hz), 91.73 (d,  $J = 7.8$  Hz), 75.66 (d,  $J = 5.8$  Hz), 69.89 (d,  $J = 21.0$  Hz), 67.01 (d,  $J = 27.6$  Hz), 61.81 (d,  $J = 3.1$  Hz), 30.30; MS, (ES,  $m/z$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  237.1.

### 實例 31

(3aR,5S,6R,7R,7aR) -7-氟 -5- ( 氟 甲 基 ) -2- ( 甲 胺 基 ) -5,6,7,7a-四 氫 -3aH-吡 喃 並 [3,2-d]噻 唑 -6-醇



將 DIPEA ( 8 毫升 ) 、 MeOH ( 8 毫升 ) 及  $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 100.0 公克 , 458.7 毫莫耳 ) 依序添加至 DMF ( 500 毫升 ) 中的 ( 3aR,5R,6S,7R,7aR ) -5- ( 羥 甲 基 ) -2- ( 甲 胺 基 ) -5,6,7,7a-四 氫 -3aH-吡 喃 並 [3,2-d]噻 唑 -6,7-二 醇 ( 80.00 公克 , 341.6 毫莫耳 ) 之懸浮液中。將懸浮液在室溫下攪拌 6 小時且變成澄清溶液。在溶液體積在減壓及室溫下減少約 100 毫升以移除 MeOH 及第三丁醇之後,將溶液以冰冷卻浴冷卻且依序添加咪唑 ( 92.9 公克 , 1.36 莫耳 ) 及 TBDMSCl ( 155 公克 , 1.03 莫耳 ) 。在室溫下攪拌隔夜之後,將混合物以食鹽水 ( 1.5 公升 ) 稀釋。以  $\text{Et}_2\text{O}$  進行 3

次萃取（500 毫升及 2×300 毫升）。將合併的醚萃取物以食鹽水（1 公升）清洗且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑，將兩批的殘餘物組合且在矽膠上以快速管柱層析術（2：11 之 EtOAc/己烷）純化，以供給成爲白色結晶固體的（（3aR,5R,6R,7R,7aR）-7-（（第三丁基二甲基矽基）氧基）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（136 公克，71%）。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.29 (s, br. 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.915 (s, 9H), 0.893 (s, 9H), 0.161 (s, 3H), 0.149 (s, 3H), 0.068 (s, 6H)。

在 0°C 下將  $\text{BzCl}$ （28.3 公克，201 毫莫耳）添加至吡啶（350 毫升）中的上述材料（94.30 公克，167.5 毫莫耳）及 DMAP（0.50 公克，4.1 毫莫耳）之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜，添加另一份  $\text{BzCl}$ （6.90 公克，49.1 毫莫耳）且將混合物在室溫下再攪拌 3 小時。添加 MeOH（20 毫升）且將混合物再攪拌 30 分鐘。將混合物以食鹽水（1 公升）稀釋且以混合的 EtOAc/己烷萃取 3 次（1：4；600 毫升，200 毫升及 100 毫升）。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將合併的所有三批殘餘物在室溫下以 MeOH 中的

1.5M HCl (1.0 公升) 處理 16 小時。接著在室溫及減壓下移除溶劑，以供給白色固體。將 DIPEA (100 毫升) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (109 公克，500 毫莫耳) 依序添加至 DCM 中的白色固體中 (1.6 小時)。接著將混合物在室溫下攪拌 4 天。將反應混合物以飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 公升) 及食鹽水 (1 公升) 清洗且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。(將合併的水性清洗液以飽和水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液鹼化至  $\text{pH} \sim 9$  且以 DCM (5 × 150 毫升) 萃取。將合併的 DCM 萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，將溶液以  $\text{Boc}_2\text{O}$  (30 公克) 處理 5 小時。在以飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 公升) 及食鹽水 (1 公升) 清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。) 將所有的 DCM 萃取物合併。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:4 至 3:2 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成為白色固體的苯甲酸 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2 ( (第三丁氧基羰基) (甲基) 胺基) -7-羥基 -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d] 噻唑 -6-酯 (56.5 公克，77%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.98 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 6.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.49 (s, br., 1H), 3.34 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

將 DAST (1.1 公克，6.8 毫莫耳) 在  $-78^\circ\text{C}$  及氮氛圍下添加至 DCM (15 毫升) 中的上述材料 (500 毫克，1.1

毫莫耳)之溶液中。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升) 溶液中止，以 DCM (3×15 毫升) 萃取，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且冷凝，得到殘餘物，將其以石油醚中的 10%-30% EtOAc 洗提之矽膠管柱純化，以供給成爲淺黃色油的苯甲酸 (3aR,5S,6R,7R,7aR) -2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)-7-氟-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-酯 (370 毫克，73%)。

(ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02-8.01 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 6.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.44-5.26 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。

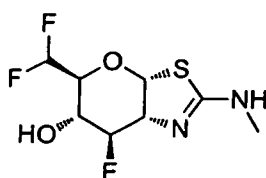
將 THF (10 毫升) 中的上述材料 (170 毫克，0.4 毫莫耳) 之溶液在室溫下以  $\text{MeMgCl}$  (3 毫莫耳，1 毫升，在 THF 中的 3M) 處理 1 小時。將反應混合物以飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 毫升) 溶液中止，以 EtOAc (3×20 毫升) 萃取，以食鹽水 (10 毫升) 清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且冷凝，得到殘餘物，將其以在 DCM 中的 2%-5% MeOH 洗提之矽膠管柱純化，以供給成爲白色固體的 (3aR,5S,6R,7R,7aR) -7-氟-5-(氟甲基)-2-(甲胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 (35 毫克，38%)。

(ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  239.0;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.14 (td,  $J = 45.6$  Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.70-4.44 (m, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 2.95 (s, 3H)。

### 實例 32

(3aR,5S,6R,7R,7aR) -5- (二氟甲基) -7-氟 -2- (甲胺基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6-醇



將 DIPEA (2.0 毫升)、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (23.0 公克, 105 毫莫耳) 及 MeOH (2.0 毫升) 添加至 DMF (60 毫升) 中的 (3aR,5R,6S,7R,7aR) -2- (甲胺基) -5- (羥甲基) 5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -6,7-二醇 (8.50 公克, 37.0 毫莫耳) 之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌 3 小時且接著添加 MeOH (50 毫升)。將反應混合物在減壓及  $\sim 35^\circ\text{C}$  下濃縮。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:8 之 MeOH/DCM) 純化, 接著從 EtOAc/己烷再結晶, 以供給成爲白色固體 ((3aR,5R,6S,7R,7aR) -6,7-二羥基 -5- (羥甲基) -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -2-基) (甲基) 胺基甲酸第三丁酯 (11.8 公克, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s,

9H)。

將 BzCl (10.1 公克, 72.0 毫莫耳) 緩慢添加至 0℃ 下之 DCM (180 毫升) 中的上述材料 (11.7 公克, 35.1 毫莫耳)、DIPEA (10.3 公克, 80.0 毫莫耳) 及 DMAP (0.040 公克, 0.33 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 5 小時。添加飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (100 毫升) 且收集有機層。將水層以 DCM (3×50 毫升) 進一步萃取。將合併的萃取物經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:4 至 1:1 之 EtOAc/己烷) 分離, 以供給成爲白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6S,7R,7aR)-6-(苯醯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-7-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 (4.20 公克, 22%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.99 (m, 4H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

將 DAST (11.8 公克, 73.0 毫莫耳) 添加至 -78℃ 及 N<sub>2</sub> 下之無水 DCM (100 毫升) 中的上述材料 (7.91 公克, 14.6 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 72 小時。接著將反應混合物在 -78℃ 下冷卻, 以 DCM (100 毫升) 稀釋且接著以飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (150

毫升) 中止。收集有機層且將水層以 DCM (2×100 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:4 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成爲白色固體的苯甲酸 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(苯醯氧基)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-7-氟-5,6,7,7a-四氫-3aH 吡喃並[3,2-d]噻唑-5-基) 甲酯 (6.10 公克, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01-7.98 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J = 3.6, 12.0$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 5.7, 12.0$  Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

將無水 MeOH (50 毫升) 中的上述材料 (6.10 公克, 11.2 毫莫耳) 與  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.00 公克, 7.25 毫莫耳) 之混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加乾冰且在減壓下移除溶劑。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:1 至 10:1 之 EtOAc/己烷) 純化，以供給成爲白色固體的 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-氟-6-羥基-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (3.25 公克, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.15 (ddd,  $J = 2.4, 4.4, 45.7$  Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H),

3.96-3.89 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 3.2, 11.8$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 5.4, 11.8$  Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

在 0℃ 下將 TBDMSCl (0.452 公克, 3.00 毫莫耳) 添加至無水 DMF (15 毫升) 中的上述材料 (0.880 公克, 2.61 毫莫耳) 及咪唑 (0.354 公克, 5.20 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 72 小時且以 Et<sub>2</sub>O (100 毫升) 及食鹽水 (100 毫升) 稀釋。收集有機層且將水層以 Et<sub>2</sub>O (50 毫升) 萃取。將合併的萃取物以水 (50 毫升) 清洗且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:3 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為白色泡沫的 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-氟-6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.10 公克, 93%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 5.0, 10.6$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 5.2, 10.6$  Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

在 0℃ 下將 NaH (在礦油中的 60%, 0.118 公克, 2.94 毫莫耳) 添加至無水 DMF (15 毫升) 中的上述材料 (1.06 公克, 2.35 毫莫耳) 及 Bu<sub>4</sub>NI (0.087 公克, 0.24

毫莫耳)之溶液中。在添加 NaH 之後，將 BnBr (0.703 公克，4.11 毫莫耳)添加至反應混合物中。將混合物在室溫下攪拌 16 小時且以 Et<sub>2</sub>O (60 毫升)及飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 毫升)稀釋。收集有機層且將水層以 Et<sub>2</sub>O (2×30 毫升)萃取。將合併的萃取物以食鹽水 (40 毫升)清洗且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:4 之 EtOAc/己烷)純化，以供給成為黏油的 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-氟-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.22 公克，96%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

在 0℃ 下將 TBAF (在 THF 中的 1.0M, 5.0 毫升, 5.0 毫莫耳)添加至 THF (15 毫升)中的上述材料 (1.22 公克, 2.25 毫莫耳)之溶液中。在添加之後，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時且以 EtOAc (20 毫升)及食鹽水 (50 毫升)稀釋。收集有機層且將水層以 EtOAc (2×50 毫升)萃取。將合併的萃取物經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱

層析術 (1:5 至 1:2 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成爲白色固體的 ((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(苯甲氧基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (0.96 公克, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 5H), 6.09 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.32 (ddd,  $J$  = 1.8, 3.6, 45.4 Hz, 1H), 4.80 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

將 DMP (2.20 公克, 5.20 毫莫耳) 添加至 DCM (40 毫升) 中的上述材料 (1.50 公克, 3.52 毫莫耳) 之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後, 將反應混合物以  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 毫升) 稀釋且接著濃縮至乾燥。添加具有  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 公克) 之飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (30 毫升) 且將混合物以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:5 至 1:2 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成爲白色固體的 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(苯甲氧基)-7-氟-5-甲醯基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.02 公克, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 6.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.39-5.27 (m, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m,

1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

將 DAST (0.354 公克, 2.20 毫莫耳) 添加至  $-78^{\circ}\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水 DCM (6 毫升) 中的上述材料 (0.156 公克, 0.367 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 16 小時。接著將反應混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下冷卻, 以 DCM (10 毫升) 稀釋且接著以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 中止。收集有機層且將水層以 DCM (2×15 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 1:4 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為淡黃色油的 ((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(二氟甲基)-7-氟-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (0.125 公克, 76%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5H), 6.11 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 2.4, 54.4 Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

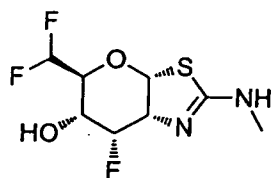
將  $\text{BCl}_3$  (在 DCM 中的 1.0M, 1.6 毫升, 1.6 毫莫耳) 添加至  $-78^{\circ}\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水 DCM (10 毫升) 中的上述材料 (0.240 公克, 0.537 毫莫耳) 及五甲基苯 (0.26 公克, 1.7 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 ~3 小時, 同時冷卻器的溫度達到  $0^{\circ}\text{C}$ 。將反應混合物冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 以混合的 MeOH/DCM 中止且接著濃縮至乾燥。將

殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：15 之 MeOH 中的 1.0M NH<sub>3</sub>/DCM），以供給成爲灰白色固體的（3aR,5S,6R,7R,7aR）-5-（二氟甲基）-7-氟-2-（甲胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇（0.104 公克，76%）。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.96 (dt, J = 2.4, 54.1 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 3.9, 46.5 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.08 (d, J = 2.3 Hz), 115.63 (dt, J = 7.9, 241.6 Hz), 94.73 (d, J = 177.6 Hz), 89.90 (d, J = 2.0 Hz), 74.04 (d, J = 26.1 Hz), 72.92 (dt, J = 3.9, 21.3 Hz), 67.87 (td, J = 3.8, 25.0 Hz), 30.74; MS, m/z = 257.0 (M + 1)。

### 實例 33

（3aR,5S,6R,7S,7aR）-5-（二氟甲基）-7-氟-2-（甲胺基）-5,6,7,7a-四氫-3aR-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇



在 0°C 下將 TBDMSCl（9.19 公克，61.0 毫莫耳）添加至無水 DMF（150 毫升）中的（（3aR,5R,6R,7R,7aR）-7-氟-6-羥基-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（18.7 公

克，55.5 毫莫耳）及咪唑（11.4 公克，167 毫莫耳）之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 16 小時，以  $\text{Et}_2\text{O}$ （300 毫升）稀釋且以食鹽水（2×300 毫升）清洗。收集有機層且將水層以  $\text{Et}_2\text{O}$ （2×150 毫升）萃取。將合併的萃取物以食鹽水清洗（100 毫升）且經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：10 至 1：3 之  $\text{EtOAc}$ /己烷）純化，以供給成爲白色泡沫的（（3aR,5R,6R,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-7-氟-6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（24.1 公克，96%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 5.0, 10.6 Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J$  = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

將 DMP（13.1 公克，30.9 毫莫耳）添加至 DCM（150 毫升）中的上述材料（9.28 公克，20.6 毫莫耳）之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後，將反應以  $\text{Et}_2\text{O}$ （400 毫升）稀釋。將所得懸浮液經由矽藻土塊過濾且將濾液在室溫下濃縮至乾燥。將殘餘物裝載在層化的  $\text{NaHCO}_3$ /矽膠塞上且將產物洗提（1：4 之  $\text{EtOAc}$ /己烷），以供給成爲白色結晶固體的（（3aR,5R,7R,7aR）-5-（（（第三丁基二甲基矽基）氧基）甲基）-7-氟-6-酮基-5,6,7,7a-四氫-

3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(8.96公克, 97%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 4.7, 48.4$  Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.056 (s, 3H), 0.050 (s, 3H)。

將 NaH (在礦油中的 60%, 0.158 公克, 3.95 毫莫耳) 添加至無水 MeOH (250 毫升) 中的上述材料 (8.96 公克, 20.0 毫莫耳) 之溶液中且將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。接著將反應混合物在  $0^\circ\text{C}$  下冷卻且添加  $\text{NaBH}_4$  (1.32 公克, 34.9 毫莫耳)。將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 20 分鐘之後, 添加乾冰碎片且將溶劑蒸發。將上述殘餘物溶解在 DCM (100 毫升) 中且以飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 毫升) 清洗。收集有機層且將水層以 DCM (2×50 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:10 至 2:5 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為白色泡沫的 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-氟-6-羥基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (6.84 公克, 經 2 個步驟為 76%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.01 (td,  $J = 4.3, 46.8$  Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.38

(s, 3H), 2.72 (s, br., 1H, (OH)), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.062 (s, 3H), 0.057 (s, 3H)。

在 0℃ 下將 NaH (在礦油中的 60%, 0.145 公克, 3.63 毫莫耳) 添加至無水 DMF (12 毫升) 中的上述材料 (1.30 公克, 2.89 毫莫耳) 及 Bu<sub>4</sub>NI (0.107 公克, 0.290 毫莫耳) 之溶液中。在添加 NaH 之後, 添加 BnBr (0.989 公克, 5.78 毫莫耳)。在 0℃ 下攪拌 30 分鐘及接著在室溫下隔夜之後, 將混合物以 Et<sub>2</sub>O (100 毫升) 稀釋。將混合物以飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl (2×50 毫升) 清洗。將水層以 Et<sub>2</sub>O (2×40 毫升) 萃取。將合併的萃取物以食鹽水 (50 毫升) 清洗且經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:20 至 1:4 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為黏油的 ((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(苯甲氧基)-5-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-氟-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2d]噻唑-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.44 公克, 92%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.049 (s, 6H)。

在 0℃ 下將 TBAF (在 THF 中的 1.0M, 3.5 毫升, 3.5 毫莫耳) 添加至 THF (25 毫升) 中的上述材料 (1.44 公

克，2.66 毫莫耳）之溶液中。在添加之後，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時且以食鹽水（50 毫升）稀釋。將混合物以 EtOAc（2×40 毫升）萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術（1：2 至 1：1 之 EtOAc/己烷）純化，以供給成爲白色固體的（（3aR,5R,6R,7S,7aR）-6-（苯甲氧基）-7-氟-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-2-基）（甲基）胺基甲酸第三丁酯（1.08 公克，95%）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H), 6.18 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.88 3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

將 DMP（3.82 公克，9.00 毫莫耳）添加至 0℃ 下之 DCM（60 毫升）中的上述材料（2.57 公克，6.03 毫莫耳）之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時之後，將反應混合物以  $\text{Et}_2\text{O}$ （100 毫升）稀釋。將所得懸浮液經由矽藻土塊過濾且將濾液在室溫下濃縮至乾燥。將殘餘物以 EtOAc（3×50 毫升）萃取且將固體濾除。將萃取物以混合的飽和水性  $\text{NaHCO}_3$ （30 毫升）與  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （5 毫升）清洗。收集萃取物且經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥。在過濾之後，在減壓下蒸發溶劑，得到粗醛（（3aR,5S,6R,7S,7aR）-6-（苯甲氧基）-7-氟-5-甲醯基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-

2-基) (甲基) 胺基甲酸第三丁酯。以未進一步純化之該粗材料用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 6.04 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (td,  $J$  = 4.2, 46.7 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

將 DAST (0.37 公克, 2.3 毫莫耳) 添加至  $-78^\circ\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水 DCM (6 毫升) 中的上述材料 (0.19 公克, ~80% 純度, ~0.36 毫莫耳) 之溶液中。在添加之後, 將混合物在室溫下攪拌 24 小時。接著將反應混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下冷卻且以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10 毫升) 中止。收集有機層且將水層以 DCM (2x10 毫升) 萃取。將合併的萃取物經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在過濾之後, 在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:20 至 1:4 之 EtOAc/己烷) 純化, 以供給成為白色泡沫的 ((3aR,5S,6R,7S,7aR) -6-(苯甲氧基) -5-(二氟甲基) -7-氟 -5,6,7,7a-四氫 -3aH-吡喃並 [3,2-d]噻唑 -2-基) (甲基) 胺基甲酸第三丁酯 (0.097 公克, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H), 6.12 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J$  = 1.6, 54.5 Hz, 1H), 5.11 (td,  $J$  = 4.0, 47.3 Hz, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

將  $\text{BCl}_3$  (在 DCM 中的 1.0M, 1.0 毫升, 1.0 毫莫耳) 添加至  $-78^\circ\text{C}$  及  $\text{N}_2$  下之無水 DCM (3 毫升) 中的上述材料 (0.097 公克, 0.22 毫莫耳) 及五甲基苯 (0.050 公克, 0.34 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 ~5 小時, 同時使冷卻器的溫度達到室溫。將反應混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下冷卻, 以混合的  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  中止且接著濃縮至乾燥。將殘餘物在矽膠上以快速管柱層析術 (1:12 之  $\text{MeOH}$  中的 1.0M  $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 純化, 以供給成爲白色固體 (3aR,5S,6R,7S,7aR) -5-(二氟甲基) -7-氟-2-(甲胺基) -5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 (0.041 公克, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.04 (dt,  $J = 1.5, 54.0$  Hz, 1H), 4.86 (td,  $J = 3.3, 50.9$  Hz, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 3.8, 6.6, 20.9$  Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165.00, 115.89 (t,  $J = 242.6$  Hz), 90.65 (d,  $J = 185.7$  Hz), 90.25 (d,  $J = 3.5$  Hz), 72.22-71.71 (m), 71.71 (d,  $J = 16.1$  Hz), 66.22-65.97 (m), 30.48; MS,  $m/z = 257.1$  ( $M + 1$ )。

以下的實例可根據類似於上述概論之流程和實例的程序而合成。

表 6

| 實例 | 結構 | 名稱                                                                                       |
|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34 |    | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(乙胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                  |
| 35 |    | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(二甲胺基)-7-氟-5-(羥甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                 |
| 36 |    | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(丙胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                  |
| 37 |    | (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-氟-5-(羥甲基)-2-(異丁胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇                 |
| 38 |    | (3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(二氟甲基)-7-氟-2-(((E)-3-氟-2-甲基烯丙基)胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇 |
| 39 |    | (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(氟甲基)-2-((4-羥基丁-2-炔-1-基)胺基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇     |
| 40 |    | (3aR,5S,6S,7aR)-2-((2,2-二氟乙氧基)(甲基)胺基)-5-(二氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇          |
| 41 |    | (3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-氟-2-(3-氟氮唑-1-基)-5-(氟甲基)-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇            |
| 42 |    | (3aR,5R,6S,7S,7aR)-2-(3,3-二氟氮唑-1-基)-7-氟-5-甲基-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6-醇            |

## 生物活性

### 測定 O-GlcNAcase 活性抑制作用之 $K_i$ 值的檢定法

動力學分析之實驗程序：酵素反應係在含有 50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、100 mM  $\text{NaCl}$  及 0.1% BSA (pH 7.0) 之反應中進行，使用溶解在 ddH<sub>2</sub>O 中的 2 mM 4-甲基繖形基 (umbelliferyl) N-乙醯基- $\beta$ -D-葡萄糖胺醣苷二水合物 (Sigma M2133) 作為基質。在反應中所使用的純化之人類 O-GlcNAcase 酵素量為 0.7 nM。在開始反應之前，將各種濃度的試驗化合物添加至酵素中。反應係在室溫下的 96 槽孔平盤中進行且以添加基質開始。以在 355 奈米下激發和在 460 奈米下偵測發射的 Tecan Infinite M200 平盤讀取機以每 60 秒經 45 分鐘測量螢光產物的生產，4-甲基繖形花內酯 (umbelliferone) (Sigma M1381) 用於產生標準曲線。測定所測試之化合物的各濃度之產物生產斜率且使用標準曲線 S 型劑量反應曲線擬合演算法繪製圖形。測定數據的 4 參數邏輯曲線擬合之值。

$K_i$  值係使用 Cheng- Pmsoff 公式測定；用於基質之 O-GlcNAcase 的  $K_m$  為 0.2 mM。

實例 1 至 33 係在上述檢定法中測試且展現在 0.1 nM-10  $\mu$  M 之範圍內的 O-GlcNAcase 抑制作用之  $K_i$  值。

### 測定 $\beta$ -胺基己醣苷酶活性抑制作用之 $K_i$ 值的檢定法

動力學分析之實驗程序：酵素反應係在含有 50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、100 mM  $\text{NaCl}$  及 0.1% BSA (pH 7.0) 之反應中

進行，使用溶解在 ddH<sub>2</sub>O 中的 2 mM 4-甲基繖形基 N-乙酰基-β-D-葡萄糖胺糖苷二水合物 (Sigma M2133) 作為基質。在反應中所使用的純化之人類 β-胺基己糖苷酶酵素量為 24 nM。在開始反應之前，將各種濃度的試驗化合物添加至酵素中。反應係在室溫下的 96 槽孔平盤中進行且以添加基質開始。以在 355 奈米下激發及在 460 奈米下偵測發射的 Tecan Infinite M200 平盤讀取機以每 60 秒經 45 分鐘測量螢光產物的生產，以 4-甲基繖形花內酯 (Sigma M1381) 用於產生標準曲線。測定所測試之化合物的各濃度之產物生產斜率且使用標準曲線 S 型劑量反應曲線擬合演算法繪製圖形。測定數據的 4 參數邏輯曲線擬合之值。

K<sub>i</sub> 值係使用 Cheng- Pmsoff 公式測定。

當在此檢定法中測試時，本文所述之許多化合物展現在 10 nM 至大於 100 μM 之範圍內的 β-胺基己糖苷酶抑制作用之 K<sub>i</sub> 值。

O-GlcNAcase 超越 β-胺基己糖苷酶之抑制作用的選擇比在此係如下式所定義：

$$K_i(\beta\text{-胺基己糖苷酶})/K_i(\text{O-GlcNAcase})$$

本文所述之化合物通常展現在約 10 至 100000 之範圍內的選擇比。因此，許多本發明化合物展現 O-GlcNAcase 超越 β-胺基己糖苷酶之抑制作用的高選擇性。

測定抑制 O-GlcNAcase 活性之化合物的細胞活性之檢定法

從細胞蛋白質移除 O-GlcNAc 之 O-GlcNAcase 抑制作用導致細胞中的經 O-GlcNAc 修飾之蛋白質 (O-GlcNAcylated protein) 濃度增加。經 O-GlcNAc 修飾之蛋白質增加可以抗體測量，諸如 RL-2，其與經 O-GlcNAc 修飾之蛋白質結合。經 O-GlcNAc 修飾之蛋白質：RL2 抗體交互作用之量可藉由酵素連結之免疫吸附檢定 (ELISA) 程序測量。

可利用表現內源性 O-GlcNAcase 濃度之各種組織培養細胞株；實例包括大鼠 PC-12 和人類 U-87，或 SK-N-SH 細胞。在此檢定法中，將大鼠 PC-12 細胞以每槽孔約 10,000 個細胞接種在 96-槽孔平盤中。將欲測試之化合物溶解在 DMSO 中，2 或 10 mM 儲存溶液，且接著使用 Tecan 工作站在兩步驟法中以 DMSO 和水稀釋。將細胞以稀釋的化合物處理 24 小時 (5.4 微升處理成 200 微升的槽孔體積)，以達到欲測量化合物濃度依賴反應的最終抑制劑濃度，典型地使用以 10  $\mu$ M 開始的 10 次 3 倍稀釋步驟來測定濃度反應曲線。爲了製備細胞溶解產物，移除經化合物處理之細胞的培養基，將細胞以磷酸鹽緩衝之食鹽水 (PBS) 清洗一次且接著在室溫下經 5 分鐘溶解在具有蛋白酶抑制劑和 PMSF 之 50 微升 Phosphosafe 試劑 (Novagen Inc, Madison, WI) 中。收集細胞溶解產物且轉移至新的平盤，接著將其直接塗佈至檢定平盤或冷凍至 -80°C，直到在 ELISA 程序中使用爲止。若必要時，使用

20 微升樣品使用有 BCA 方法測定總蛋白質濃度。

檢定法的 ELISA 部分係在 4℃ 下以每槽孔 100 微升細胞溶解產物（將溶解產物以含有以含蛋白酶抑制劑、磷酸酶抑制劑和 PMSF 之 PBS 以 1：10 稀釋）塗佈隔夜的黑色 Maxisorp 96-槽孔平盤中進行。隔天將槽孔以每槽孔 300 微升清洗緩衝液（具有 0.1% Tween 20 的 Tris-緩衝之食鹽水）清洗 3 次。將槽孔以每槽孔 100 微升阻斷緩衝液（具有 0.05% Tween 20 和 2.5% 牛血清白蛋白的 Tris-緩衝之食鹽水）阻斷。接著將各槽孔以每槽孔 300 微升清洗緩衝液清洗 2 次。以每槽孔添加 100 微升在阻斷緩衝液中以 1：1000 稀釋之抗 O-GlcNAc 抗體 RL-2（Abcam, Cambridge, MA）。將平盤密封且在 37℃ 下以溫和搖動下培育 2 小時。接著將槽孔以每槽孔 300 微升清洗緩衝液清洗 3 次。為了偵測 RL-2 量，以每槽孔添加 100 微升結合辣根過氧化酶（HRP）配對之山羊抗小鼠二級抗體（在阻斷緩衝液中以 1：3000 稀釋）。將平盤在 37℃ 下以溫和搖動培育 60 分鐘。接著將各槽孔以每槽孔 300 微升清洗緩衝液清洗 3 次。添加偵測試劑，以每槽孔 100 微升 Amplex Ultra RED 試劑（藉由將 30 微升 10 mM Amplex Ultra Red 儲存溶液添加至具有 18 微升 3% 過氧化氫 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 之 10 毫升 PBS 中而製備）。將偵測反應在室溫下培育 15 分鐘且接著在 530 奈米下激發和 590 奈米下發射而讀取。

如 ELISA 檢定法所偵測之經 O-GlcNAc 修飾之蛋白質量係使用標準曲線 S 型劑量反應曲線擬合演算法以試驗化

化合物的各濃度繪製圖形。測定數據的 4 參數邏輯曲線擬合之值，以曲線的拐點為試驗化合物的效力值。

#### 測定視滲透性 ( $P_{app}$ ) 之檢定法

雙向輸送係在 LLC-PK1 細胞中評估，俾以測定視滲透性 ( $P_{app}$ )。LLC-PK1 細胞可形成緊密的單層，而因此可用於評定從基底至頂點 ( $B \rightarrow A$ ) 及從頂點至基底 ( $A \rightarrow B$ ) 的化合物向量輸送。

爲了測定  $P_{app}$ ，將 LLC-PK1 細胞培養在 96-槽孔透孔 (transwell) 培養盤 (Millipore) 中。含有試驗化合物之溶液 ( $1 \mu M$ ) 係在具有 10 mM HEPES 之漢克氏平衡鹽 (Hank's Balanced Salt) 溶液中製備。將基質溶液 (150 微升) 添加至培養盤的頂端 (A) 或基底 (B) 隔間中且將緩衝液 (150 微升) 添加至與含有化合物對立的隔間中。在  $t=3$  小時時，從給予試驗化合物之單層的兩面取出 50 微升樣品且將樣品放入 96 槽孔盤中，將閃爍劑 (200 微升) 或內標準物 (100 微升  $1 \mu M$  拉貝洛爾 (labetolol)) 添加至樣品中且以 MicroBeta Wallac Trilux 閃爍計數器 (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) 中的液體閃爍計數或以 LCMS/MS (Applied Biosystems SCIEX API 5000 三重四極質譜儀) 來測定濃度。使用 [ $^3H$ ]維拉帕米 (Verapamil) ( $1 \mu M$ ) 作為正對照物。將實驗重複 3 次。

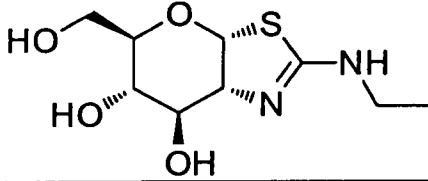
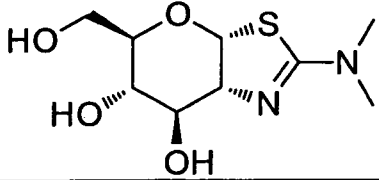
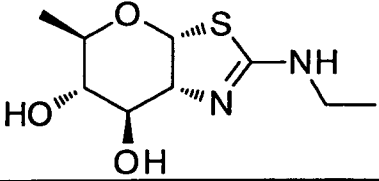
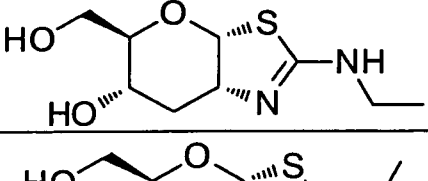
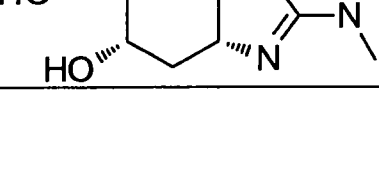
視滲透性  $P_{app}$  係由以下公式以  $t=3$  小時時所取得的樣品計算：

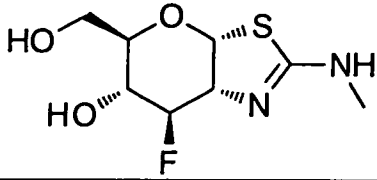
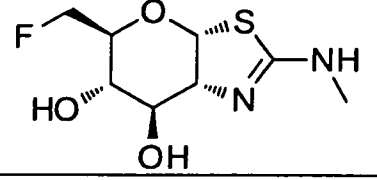
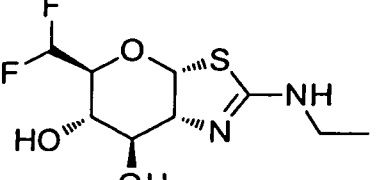
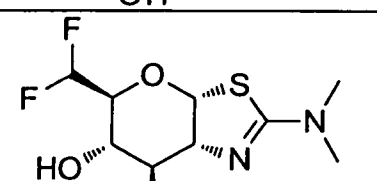
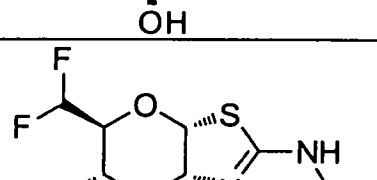
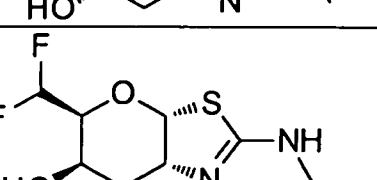
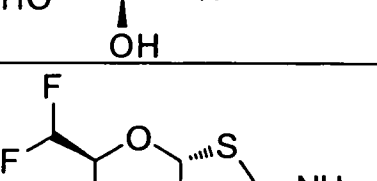
$$P_{app} = \frac{\text{受體室之體積(mL)}}{\text{膜面積 (cm}^2\text{)}[\text{開始濃度 } (\mu\text{M})]} \times \frac{\text{以濃度計之}\Delta (\mu\text{M})}{\text{以時間計之}\Delta}$$

其中：受體隔間之體積為 0.15 毫升；膜面積為 0.11 平方公分；開始濃度為 t=3 小時時在施體中所測量之濃度加上在接受者隔間中所測量之濃度的總和；以濃度計之  $\Delta$  為在 3 小時時的接受者隔間中之濃度；及以時間計之  $\Delta$  為培育時間（ $3 \times 60 \times 60 = 10800$  秒）。 $P_{app}$  係以  $10^{-6}$  公分/秒表示。 $P_{app}$ （LLC-PK1 細胞）為 t=3 小時時從 A 輸送至 B 之  $P_{app}$  與從 B 輸送至 A 之  $P_{app}$  的平均值：

$$P_{app}(\text{LLC-PK1細胞}) = \frac{P_{app}(A \rightarrow B) + P_{app}(B \rightarrow A)}{2}$$

將上述結合、以細胞為基礎及滲透性檢定法之代表性數據顯示於以下的表中。與在 WO2006/092049 和 WO2008/025170 中所揭示之化合物相比，某些本發明化合物在該等檢定法中之一或多者中展現卓越的效力或滲透性。用於比較的前兩個表項顯示在 WO2008/025170 中所揭示之化合物（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（乙胺基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇和（3aR,5R,6S,7R,7aR）-2-（二甲胺基）-5-（羥甲基）-5,6,7,7a-四氫-3aH-吡喃並[3,2-d]噻唑-6,7-二醇的數據。

| 實例  | 結構                                                                                  | 以細胞為基礎<br>之 ELISA<br>EC <sub>50</sub> (nM) | 以螢光為基礎<br>之 hOGA Ki<br>(nM) | Papp LLC-<br>PK1 細胞<br>(10 <sup>-6</sup> cm/s) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| N/A |    | 13                                         | 0.4                         | < 1.0                                          |
| N/A |    | 10                                         | 0.3                         | < 1.0                                          |
| 1   |    | ND                                         | 70                          | ND                                             |
| 2   |   | 365                                        | 44                          | 3.8                                            |
| 4   |  | 358                                        | 13                          | ND                                             |

| 實例 | 結構                                                                                  | 以細胞為基礎<br>之 ELISA<br>EC <sub>50</sub> (nM) | 以螢光為基礎<br>之 hOGA Ki<br>(nM) | Papp LLC-<br>PK1 細胞<br>(10 <sup>-6</sup> cm/s) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| 9  |    | 307                                        | 1.3                         | ND                                             |
| 17 |    | 34                                         | 0.5                         | 7.1                                            |
| 19 |    | 53                                         | 5.7                         | 6.0                                            |
| 20 |   | 6.0                                        | 1.4                         | 13.7                                           |
| 27 |  | ND                                         | 28                          | 24.0                                           |
| 29 |  | ND                                         | 164                         | ND                                             |
| 33 |  | ND                                         | 13                          | 20.1                                           |

本發明已以一或多個具體例說明。然而，熟諳本技藝者明白可進行許多變化及修改而不違背如申請專利範圍中所定義之範疇。

# REFERENCES

1. C. R. Torres, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1984**, *259*, 3308.
2. R. S. Haltiwanger, G. D. Holt, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1990**, *265*, 2563.
3. L. K. Kreppel, M. A. Blomberg, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1997**, *272*, 9308.
4. W. A. Lubas, D. W. Frank, M. Krause, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **1997**, *272*, 9316.
5. W. A. Lubas, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **2000**, *275*, 10983.
6. D. L. Dong, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1994**, *269*, 19321.
7. Y. Gao, L. Wells, F. I. Comer, G. J. Parker, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2001**, *276*, 9838.
8. E. P. Roquemore, M. R. Chevrier, R. J. Cotter, G. W. Hart, *Biochemistry* **1996**, *35*, 3578.
9. S. P. Jackson, R. Tjian, *Cell* **1988**, *55*, 125.
10. W. G. Kelly, M. E. Dahmus, G. W. Hart, *J Biol Chem* **1993**, *268*, 10416.
11. M. D. Roos, K. Su, J. R. Baker, J. E. Kudlow, *Mol Cell Biol* **1997**, *17*, 6472.
12. N. Lamarre-Vincent, L. C. Hsieh-Wilson, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 6612.
13. F. Zhang, K. Su, X. Yang, D. B. Bowe, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Cell* **2003**, *115*, 715.
14. K. Vosseller, L. Wells, M. D. Lane, G. W. Hart, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 5313.
15. W. A. Lubas, M. Smith, C. M. Starr, J. A. Hanover, *Biochemistry* **1995**, *34*, 1686.
16. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Biochem Biophys Res Commun* **1995**, *213*, 424.
17. R. N. Cole, G. W. Hart, *J Neurochem* **1999**, *73*, 418.
18. I. Braidman, M. Carroll, N. Dance, D. Robinson, *Biochem J* **1974**, *143*, 295.
19. R. Ueno, C. S. Yuan, *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1074*, 79.
20. C. Toleman, A. J. Paterson, T. R. Whisenhunt, J. E. Kudlow, *J Biol Chem* **2004**.
21. F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, G. W. Hart, C. X. Gong, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, *101*, 10804.
22. T. Y. Chou, G. W. Hart, *Adv Exp Med Biol* **2001**, *491*, 413.
23. M. Goedert, M. G. Spillantini, N. J. Cairns, R. A. Crowther, *Neuron* **1992**, *8*, 159.
24. M. Goedert, M. G. Spillantini, R. Jakes, D. Rutherford, R. A. Crowther, *Neuron* **1989**, *3*, 519.
25. E. Kopke, Y. C. Tung, S. Shaikh, A. C. Alonso, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *J Biol Chem* **1993**, *268*, 24374.
26. H. Ksiazek-Reding, W. K. Liu, S. H. Yen, *Brain Res* **1992**, *597*, 209.
27. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1996**, *316* (Pt 2), 695.
28. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* **1993**, *293* (Pt 3), 781.
29. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *J Neural Transm* **2005**, *112*, 813.
30. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, I. Tsujio, I. Grundke-Iqbal, *J Neural Transm Suppl* **2002**, 309.
31. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, J. J. Pei, H. Tanimukai, I. Tsujio, et al., *J Mol Neurosci* **2003**, *20*, 425.
32. W. Noble, E. Planel, C. Zehr, V. Olm, J. Meyerson, F. Suleman, K. Gaynor, L. Wang, J. LaFrancois, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, *102*, 6990.
33. S. Le Corre, H. W. Klafki, N. Plesnila, G. Hubinger, A. Obermeier, H. Sahagun, B. Monse, P. Seneci, J. Lewis, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, *103*, 9673.
34. S. J. Liu, J. Y. Zhang, H. L. Li, Z. Y. Fang, Q. Wang, H. M. Deng, C. X. Gong, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, et al., *J Biol Chem* **2004**, *279*, 50078.
35. G. Li, H. Yin, J. Kuret, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 15938.

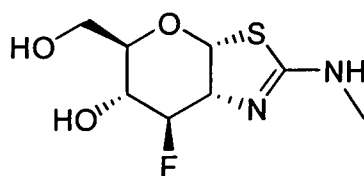
36. T. Y. Chou, G. W. Hart, C. V. Dang, *J Biol Chem* 1995, 270, 18961.
37. X. Cheng, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2001, 276, 10570.
38. X. Cheng, R. N. Cole, J. Zaia, G. W. Hart, *Biochemistry* 2000, 39, 11609.
39. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* 1999, 262, 824.
40. K. Kamemura, G. W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003, 73, 107.
41. L. Wells, L. K. Kreppel, F. I. Comer, B. E. Wadzinski, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2004, 279, 38466.
42. L. Bertram, D. Blacker, K. Mullin, D. Keeney, J. Jones, S. Basu, S. Yhu, M. G. McInnis, R. C. Go, et al., *Science* 2000, 290, 2302.
43. S. Hoyer, D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. Laufer, D. Muschner, A. Thalheimer, A. Turk, et al., *Journal of Neural Transmission* 1998, 105, 423.
44. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *Journal of Alzheimers Disease* 2006, 9, 1.
45. W. J. Jagust, J. P. Seab, R. H. Huesman, P. E. Valk, C. A. Mathis, B. R. Reed, P. G. Coxson, T. F. Budinger, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1991, 11, 323.
46. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* 2000, 35, 1363.
47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection, Vol. 541*, 2004, pp. 135.
48. R. N. Kalaria, S. I. Harik, *Journal of Neurochemistry* 1989, 53, 1083.
49. I. A. Simpson, K. R. Chundu, T. Davieshill, W. G. Honer, P. Davies, *Annals of Neurology* 1994, 35, 546.
50. S. M. de la Monte, J. R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 45.
51. X. W. Zhu, G. Perry, M. A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 81.
52. J. C. de la Torre, *Neurological Research* 2004, 26, 517.
53. S. Marshall, W. T. Garvey, R. R. Traxinger, *Faseb J* 1991, 5, 3031.
54. S. P. Iyer, Y. Akimoto, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 5399.
55. K. Brickley, M. J. Smith, M. Beck, F. A. Stephenson, *J Biol Chem* 2005, 280, 14723.
56. S. Knapp, C. H. Yang, T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 7101.
57. S. P. Iyer, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 24608.
58. M. Jinek, J. Rehwinkel, B. D. Lazarus, E. Izaurralde, J. A. Hanover, E. Conti, *Nat Struct Mol Biol* 2004, 11, 1001.
59. K. Kamemura, B. K. Hayes, F. I. Comer, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2002, 277, 19229.
60. Y. Deng, B. Li, F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, R. Brandt, C.-X. Gong, *FASEB J* 2007, fj.07.
61. L. F. Lau, J. B. Schachter, P. A. Seymour, M. A. Sanner, *Curr Top Med Chem* 2002, 2, 395.
62. M. P. Mazanetz, P. M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6, 464.
63. S. A. Yuzwa, M. S. Macauley, J. E. Heinonen, X. Shan, R. J. Dennis, Y. He, G. E. Whitworth, K. A. Stubbs, E. J. McEachern, et al., *Nat Chem Biol* 2008, 4, 483.
64. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* 2004, 21 170 Suppl. 2, 58.
65. N. Fulop, V. Champattanachal, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Circulation Research* 2005, 97, E28.
66. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* 2006, 20, A317.
67. R. Marchase, P. Bounelis, J. Chatham, I. Chaudry, Y. Pang, *PCT Int. Appl. WO 2006016904* 2006.
68. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2004, 37, 286.

69. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A689.
70. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2007**, *42*, 177.
71. L. G. Not, C. A. Brocks, N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471.
72. S. L. Yang, L. Y. Zou, P. Bounelis, I. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2006**, *25*, 600.
73. L. Y. Zou, S. L. Yang, P. Bounelis, I. H. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A1224.
74. R. B. Marchase, J. Liu, L. Y. Zou, V. Champattanachai, Y. Pang, N. Fulop, P. P. Wang, S. L. Yang, P. Bounelis, et al., *Circulation* **2004**, *110*, 1099.
75. J. Liu, Y. Pang, T. Chang, P. Bounelis, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, *40*, 303.
76. J. Liu, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A691.
77. T. Nagy, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2006**, *290*, C57.
78. N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Cardiovascular Research* **2007**, *73*, 288.
79. T. Lefebvre, C. Guinez, V. Dehennaut, O. Beseme-Dekeyser, W. Morelle, J. C. Michalski, *Expert Review of Proteomics* **2005**, *2*, 265.
80. L. Wells, K. Vosseller, G. W. Hart, *Science* **2001**, *291*, 2376.
81. J. A. Hanover, *FASEB J* **2001**, *15*, 1865.
82. D. A. McClain, W. A. Lubas, R. C. Cooksey, M. Hazel, G. J. Parker, D. C. Love, J. A. Hanover, *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 10695.
83. P. J. Yao, P. D. Coleman, *J Neurosci* **1998**, *18*, 2399.
84. W. H. Yang, J. E. Kim, H. W. Nam, J. W. Ju, H. S. Kim, Y. S. Kim, J. W. Cho, *Nature Cell Biology* **2006**, *8*, 1074.
85. B. Triggs-Raine, D. J. Mahuran, R. A. Gravel, *Adv Genet* **2001**, *44*, 199.
86. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu Iii, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. Wu, et al., *Science* **2004**.
87. G. Legler, E. Lullau, E. Kappes, F. Kastenholz, *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1080*, 89.
88. M. Horsch, L. Hoesch, A. Vasella, D. M. Rast, *Eur J Biochem* **1991**, *197*, 815.
89. J. Liu, A. R. Shikhman, M. K. Lotz, C. H. Wong, *Chem Biol* **2001**, *8*, 701.
90. S. Knapp, D. J. Vocadlo, Z. N. Gao, B. Kirk, J. P. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804.
91. V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem Rev* **2002**, *102*, 515.
92. R. J. Konrad, I. Mikolaenko, J. F. Tolar, K. Liu, J. E. Kudlow, *Biochem J* **2001**, *356*, 31.
93. K. Liu, A. J. Paterson, F. Zhang, J. McAndrew, K. Fukuchi, J. M. Wyss, L. Peng, Y. Hu, J. E. Kudlow, *J Neurochem* **2004**, *89*, 1044.
94. G. Parker, R. Taylor, D. Jones, D. McClain, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 20636.
95. E. B. Arias, J. Kim, G. D. Cartee, *Diabetes* **2004**, *53*, 921.
96. A. Junod, A. E. Lambert, L. Orci, R. Pictet, A. E. Gonet, A. E. Renold, *Proc Soc Exp Biol Med* **1967**, *126*, 201.
97. R. A. Bennett, A. E. Pegg, *Cancer Res* **1981**, *41*, 2786.
98. K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rodriguez, V. Kolb-Bachofen, *Biol Chem Hoppe Seyler* **1995**, *376*, 179.
99. H. Yamamoto, Y. Uchigata, H. Okamoto, *Nature* **1981**, *294*, 284.
100. K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tarui, *Diabetes* **1982**, *31*, 749.

101. V. Burkart, Z. Q. Wang, J. Radons, B. Heller, Z. Herceg, L. Stingl, E. F. Wagner, H. Kolb, *Nat Med* 1999, 5, 314.
102. M. D. Roos, W. Xie, K. Su, J. A. Clark, X. Yang, E. Chin, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Proc Assoc Am Physicians* 1998, 110, 422.
103. Y. Gao, G. J. Parker, G. W. Hart, *Arch Biochem Biophys* 2000, 383, 296.
104. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 287, 366.
105. N. E. Zachara, N. O'Donnell, W. D. Cheung, J. J. Mercer, J. D. Marth, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2004, 279, 30133.
106. J. A. Hanover, Z. Lai, G. Lee, W. A. Lubas, S. M. Sato, *Arch Biochem Biophys* 1999, 362, 38.
107. K. Liu, A. J. Paterson, R. J. Konrad, A. F. Parlow, S. Jimi, M. Roh, E. Chin, Jr., J. E. Kudlow, *Mol Cell Endocrinol* 2002, 194, 135.
108. M. S. Macauley, G. E. Whitworth, A. W. Debowski, D. Chin, D. J. Vocadlo, *J Biol Chem* 2005, 280, 25313.
109. B. L. Mark, D. J. Vocadlo, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, M. N. James, *J Biol Chem* 2001, 276, 10330.
110. R. S. Haltiwanger, K. Grove, G. A. Philipsberg, *J Biol Chem* 1998, 273, 3611.
111. D. J. Miller, X. Gong, B. D. Shur, *Development* 1993, 118, 1279.
112. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Shock* 2007, 27, 402.
113. J. B. Huang, A. J. Clark, H. R. Petty, *Cellular Immunology* 2007, 245, 1.
114. U. J. G. Conference, in *US/Japan Glyco 2004 Conference*, Honolulu, Hawaii, 2004.
115. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* 2006, 20, A1471.
116. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2007, 292, C178.
117. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2008, 294, C1509.
118. I. Khlistunova, M. Pickhardt, J. Biernat, Y. P. Wang, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Current Alzheimer Research* 2007, 4, 544.
119. P. Friedhoff, A. Schneider, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Biochemistry* 1998, 37, 10223.
120. M. Pickhardt, Z. Gazova, M. von Bergen, I. Khlistunova, Y. P. Wang, A. Hascher, E. M. Mandelkow, J. Biernat, E. Mandelkow, *Journal of Biological Chemistry* 2005, 280, 3628.

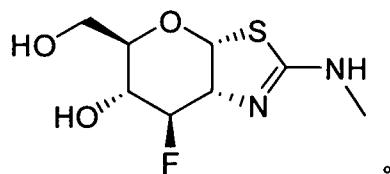
七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係為

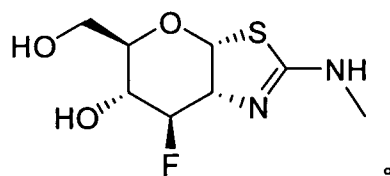


或其醫藥上可接受之鹽。

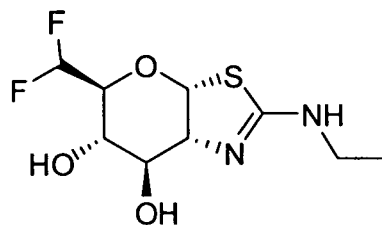
2. 一種化合物，其係為



3. 一種化合物，其係為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物

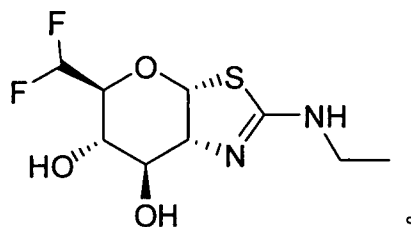


4. 一種化合物，其係為

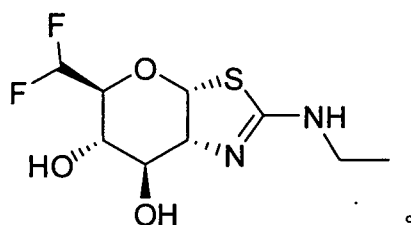


或其醫藥上可接受之鹽。

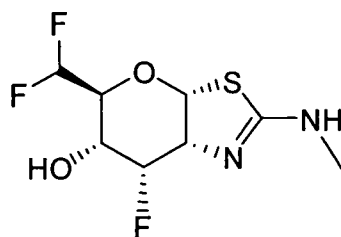
5. 一種化合物，其係為



6. 一種化合物，其係為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物

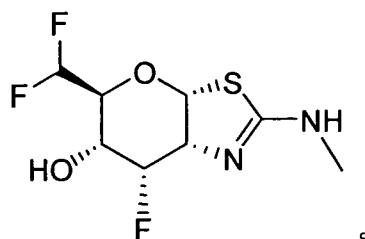


7. 一種化合物，其係為

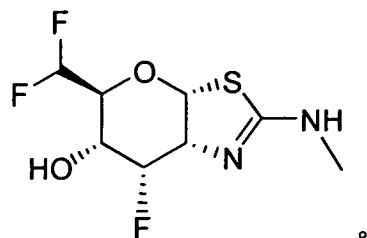


或其醫藥上可接受之鹽。

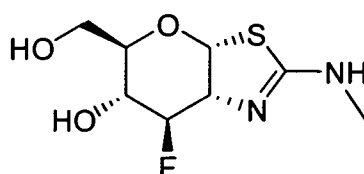
8. 一種化合物，其係為



9. 一種化合物，其係為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物

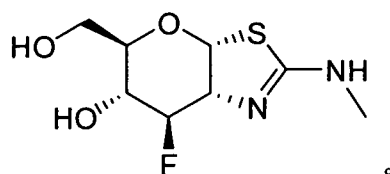


10. 一種醫藥組成物，其包含下示之化合物

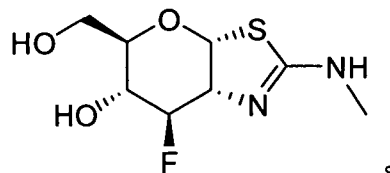


或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

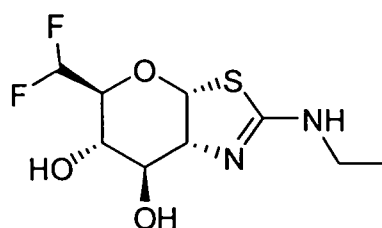
11. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中該化合物為



12. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中該化合物為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物

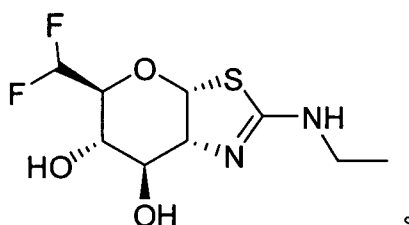


13. 一種醫藥組成物，其包含下示之化合物

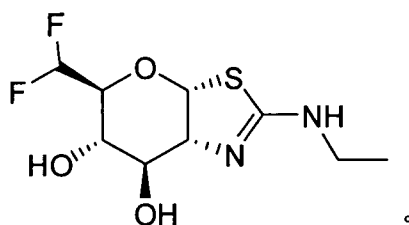


或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

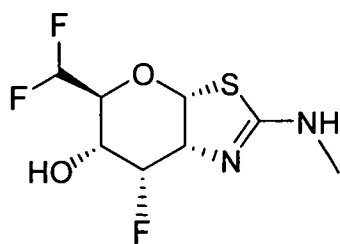
14. 根據申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該化合物為



15. 根據申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該化合物為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物

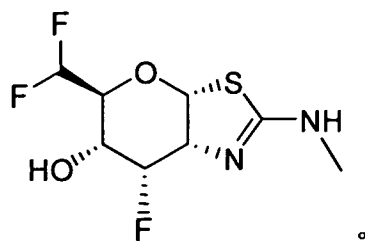


16. 一種醫藥組成物，其包含下示之化合物

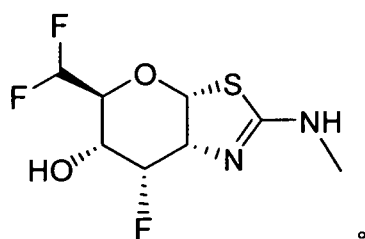


或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該化合物為



18. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該化合物為呈其醫藥上可接受之鹽形式的下示化合物



19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症（Alzheimer's disease）。

20. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

21. 根據申請專利範圍第 3 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

22. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

23. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

24. 根據申請專利範圍第 6 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

25. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

26. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

27. 根據申請專利範圍第 9 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的阿滋海默症。

28. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

29. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

30. 根據申請專利範圍第 3 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

31. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

32. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

33. 根據申請專利範圍第 6 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

34. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

35. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其係供治療

有需要之人類病患的帕金森氏症。

36. 根據申請專利範圍第 9 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的帕金森氏症。

37. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

38. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

39. 根據申請專利範圍第 3 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

40. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

41. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

42. 根據申請專利範圍第 6 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

43. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

44. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其係供治療

有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。

45. 根據申請專利範圍第 9 項之呈其醫藥上可接受之鹽形式的化合物，其係供治療有需要之人類病患的進行性核上眼神經麻痺症。