



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201406765 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115730

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/04

美國

61/642,480

(71)申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝克 伊莉莎白 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；布羅尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；布特勒 克里斯多夫 BUTLER, CHRISTOPHER RYAN (US)；達威倫 珍妮佛 DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH (US)；歐尼爾 布萊恩 O'NEILL, BRIAN T. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 162 頁

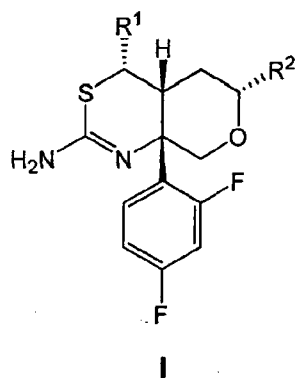
(54)名稱

經雜環取代之六氫吡喃並 [3,4-d] [1,3] 噻吩-2-胺化合物類

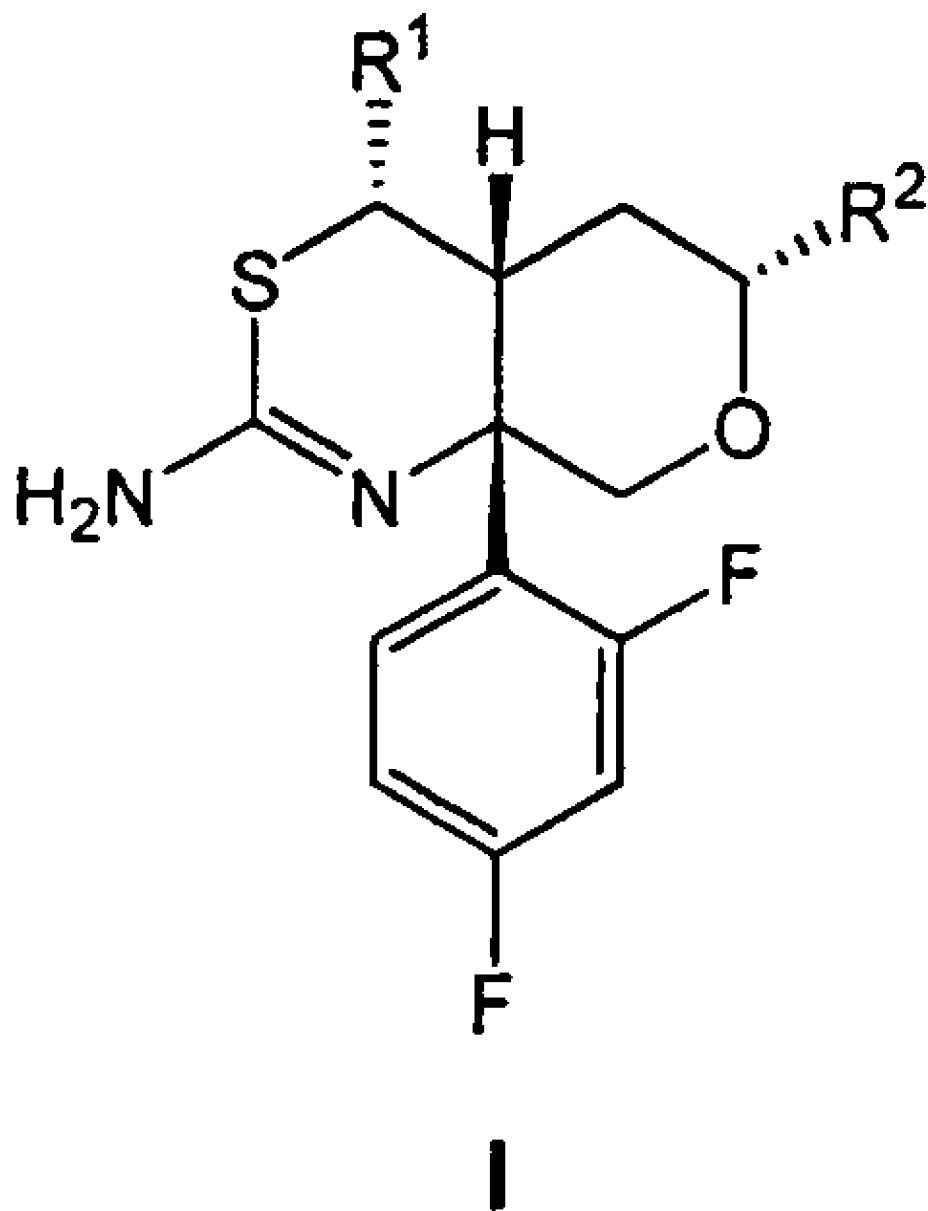
HETEROCYCLIC SUBSTITUTED HEXAHYDROPYRANO[3,4-D][1,3]THIAZIN-2-AMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明揭示化合物、互變異構物及該化合物之藥學上可接受的鹽類，其中該化合物具有式 I 之結構，



其中變數 R^1 及 R^2 係如說明書中所定義者。還揭示對應之藥學組成物、治療方法、合成方法、以及中間物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201406765 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115730

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/04

美國

61/642,480

(71)申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝克 伊莉莎白 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；布羅尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；布特勒 克里斯多夫 BUTLER, CHRISTOPHER RYAN (US)；達威倫 珍妮佛 DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH (US)；歐尼爾 布萊恩 O'NEILL, BRIAN T. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 162 頁

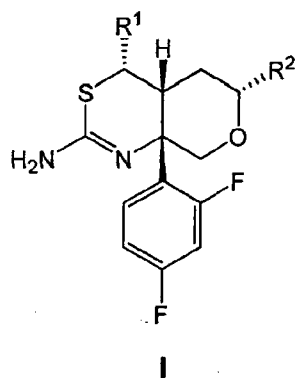
(54)名稱

經雜環取代之六氫吡喃並 [3,4-d] [1,3] 噻吩-2-胺化合物類

HETEROCYCLIC SUBSTITUTED HEXAHYDROPYRANO[3,4-D][1,3]THIAZIN-2-AMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明揭示化合物、互變異構物及該化合物之藥學上可接受的鹽類，其中該化合物具有式 I 之結構，



其中變數 R^1 及 R^2 係如說明書中所定義者。還揭示對應之藥學組成物、治療方法、合成方法、以及中間物。

發明摘要

※申請案號：102115730

※申請日：102 年 05 月 02 日

※IPC 分類：

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

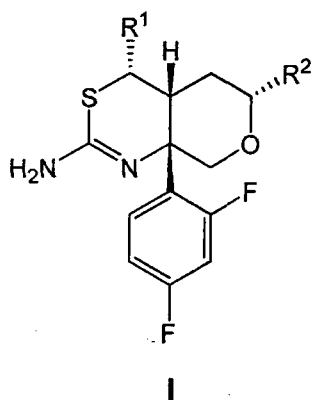
【發明名稱】(中文/英文)

經雜環取代之六氫吡喃並[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺化合物類

Heterocyclic substituted hexahydropyrano[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine compounds

【中文】

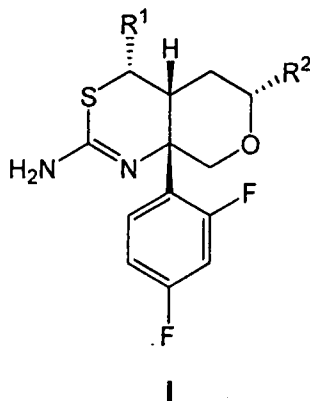
本發明揭示化合物、互變異構物及該化合物之藥學上可接受的鹽類，其中該化合物具有式 I 之結構，



其中變數 R¹ 及 R² 係如說明書中所定義者。還揭示對應之藥學組成物、治療方法、合成方法、以及中間物。

【 英文 】

Compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula I,



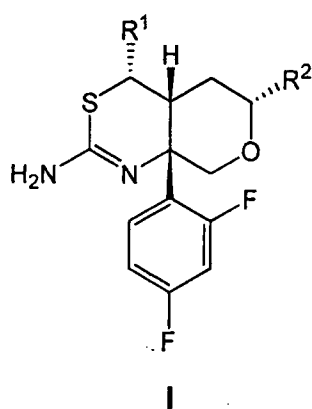
wherein the variables R^1 and R^2 are as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經雜環取代之六氫吡喃並[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺化合物類

Heterocyclic substituted hexahydropyrano[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine compounds

【技術領域】

本發明係關於 β 位置類澱粉前驅蛋白 (APP) 切割酵素 1 (BACE1) 之小分子抑制劑及 BACE2 的抑制劑。詳而言之，本發明係關於抑制可促成類澱粉蛋白之神經沉積形成之 A- β 肽的製造，其可適用於治療阿茲海默氏症 (AD) 以及其他哺乳動物之神經退化性及 / 或神經性病變。此外，本發明還關於哺乳動物 (包括人類) 之糖尿病及肥胖症的治療。

【先前技術】

癡呆係由種類廣泛之獨特病理過程所造成的。造成癡呆之最常見病理過程係 AD、大腦類澱粉血管病變 (CM) 以及普里昂蛋白 (prion) 所媒介的疾病 (參見，例如，Haan et al., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner et al., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28)。AD 乃進行性的神經變性病變，特徵在於記憶損傷及認知障礙。AD 影響到幾乎半數之所有超過 85 歲的人，此乃美國人口中成長最快

的部分。因此，到 2050 為止，美國的 AD 患者人數預期將由約四百萬增加至約一千四百萬。

此外，已經確定，與同窩出生之對照組相較之下，經 BACE1 基因剔除之小鼠具有顯著增加之來自退化纖維之軸索及髓鞘碎片的清除率、加速的軸索再生及早期之神經肌肉接合處的神經再支配。此等數據意味 BACE1 的抑制可做為加速末梢神經損傷後之再生及復原的治療途徑。(參見 Farah, *et al.*, J of Neurosci., 2011, 31(15): 5744-5754)。

胰島素抗性及受損的葡萄糖恆定性乃第 2 型糖尿病指標且為 AD 的早期危險因子。詳而言之，罹患第 2 型糖尿病的病患之散發性 AD 的風險較高且 AD 病患容易發生第 2 型糖尿病。據信，BACE1 的量可在慢性營養過剩之條件下的葡萄糖及脂肪恆定中扮演關鍵性的角色。因此，BACE1 活性的抑制對於糖尿病及肥胖症的治療亦可能是重要的。特別是，BACE1 抑制劑可能具有用於增加骨骼肌及肝臟內之胰島素敏性的潛力。(參見 Meakin *et al.*, Biochem J. 2012, 441(1):285-96)。

同樣地，BACE2 的抑制具有保存及復原 β -細胞數量且刺激前期糖尿病及糖尿病患之胰島素分泌的潛力，而被提議作為第 2 型糖尿病的治療方法。(WO2011/020806)。BACE2 係富含 β -細胞的蛋白酶，其調節 β 細胞功能及數量且為 BACE1 之相近同系物。BACE2 之藥理上的抑制增加了 β -細胞數量及功能，導致 Tmem27 的安定。(參見

Esterhazy et al., Cell Metabolism 2011, 14(3): 365-377)。

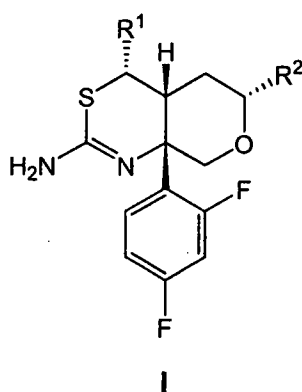
因此，本發明的目標之一在於提供 BACE2 抑制劑，用於治療及 / 或預防與 BACE2 之抑制有關的疾病。(WO2011/020806)。

於 WO2010/038686 中，胺基二氫噻吡或硫脒化合物被記載為 β -分泌酶酵素的抑制劑。本發明係關於新穎的硫脒化合物及彼等用於治療神經退化性疾病(包括 AD)以及治療糖尿病與肥胖症的用途。

【發明內容】

本發明係關於：

(1) 式 I 所示之化合物：



其中，

R^1 示氫或甲基，其中，該甲基任意經一至三個氟基所取代；

R^2 示 5-至 6-員雜芳基，具有一至三個選自 N、O 或 S 的雜原子，其中，至少有一個雜原子是 S 或 N 且其中，該 N 係任意經 R^4 所取代，且其中，該雜芳基部分在各個可用的碳位置上獨立經 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 或 R^{3d} 所取代；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 獨立示氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基； $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 雜環烷基；其中，該烷基任意經一至三個氟基所取代且其中，該環烷基及雜環烷基部分任意經一至三個氟基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 所取代；

R^4 示氫、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基；其中，該烷基及環烷基任意經一或三個氟基、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 所取代；

R^{5a} 及 R^{5b} 獨立示氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ；且 m 示 0、1 或 2；

或其互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類；

(2) 一種藥學組成物，其包含本發明之化合物及式 I 之化合物、或其互變異構物或該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類、或其溶劑化物，以及藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載體；

(3) 本文所記載之藥學組成物，其係供抑制類澱粉- β 蛋白質的製造且供抑制 β 位置類澱粉前驅蛋白切割酵素 1(BACE1)；

(4) 供治療神經退化性疾病以及特別是阿茲海默氏症之本文所記載的藥學組成物；

(5) 本文所記載之藥學組成物，其係供抑制 BACE1 及 / 或 BACE2 活性，以治療及 / 或預防以 β -類澱粉量升高為特徵之疾病及病症(包括糖尿病或第 2 型糖尿病)；

(6) 本文所記載之藥學組成物，其係供增加哺乳動物(包括人類)之骨骼肌及肝臟內的胰島素敏感性；

(7) 本文所記載之藥學組成物，其係供治療及 / 或預防肥胖症；

(8) 該化合物或其互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受之鹽類、或彼等之溶劑化物，其中，該化合物係選自表 7 所記載的化合物；

(9) 抑制 BACE2 酵素活性的方法，其係藉由將治療有效量之式 I 任何實施例的硫脒化合物或其藥學上可接受之鹽類、以及藥學上可接受之載體，投藥給有所需之哺乳動物或病患來進行的；

(10) 供治療哺乳動物(宜為人類)之諸如下列中樞神經系統之病況或疾病及涉及 β -分泌酵素之神經病症的方法：偏頭痛；癲癇；阿茲海默氏症；巴金森氏症；腦損傷；中風；腦血管疾病(包括大腦動脈硬化、大腦類澱粉血管病、遺傳性大腦出血、以及腦缺氧-缺血)；認知疾患(包括健忘症、老年痴呆症、與 HIV 有關的癡呆症、阿茲海默氏症、亨汀頓氏舞蹈病、路易氏體癡呆症、血管性癡呆症、與藥物有關的癡呆症、遲發性運動障礙、肌陣攣、肌張力不全症、譫妄、匹克症、庫賈氏症、HIV 疾病、妥瑞症、癲癇、肌肉痙攣以及與肌肉痙攣性或軟弱有關的病症(包括震顫)、以及輕度的認知障礙("MCI"))；心智缺陷(包括：痙攣狀態、唐氏症候群以及脆弱 X 染色體症候群)；睡眠障礙(包括嗜睡、晝夜節律性睡眠疾患、失眠、類睡

症、以及睡眠剝奪)以及精神異常，諸如焦慮(包括：急性壓力疾患、廣泛性焦慮疾患、社交焦慮疾患、恐慌症、創傷後精神壓力障礙、市集畏懼症、以及強迫症)；人爲疾患(包括：急性幻覺性躁症)；衝動控制疾患(包括：強迫性賭博及陣發性暴怒疾患)；情感疾患(包括：第 I 型雙極性情感疾患、第 II 型雙極性情感疾患、躁症、混合型情感狀態、重度憂鬱症、慢性憂鬱症、季節性憂鬱症、經前症候群(PMS)、經前情緒低落症(PDD)、以及產後憂鬱症)；心理動作性疾患；精神病性疾患(包括：精神分裂症、精神分裂感情型障礙、類精神分裂症、以及妄想疾患)；藥物依賴性(包括：麻醉劑依賴性、酒精中毒、安非他命依賴性、古柯鹼成癮、尼古丁依賴性、以及藥物戒斷症候群)；飲食疾患(包括：厭食症、暴食症、劇食症、攝食過度症、肥胖症、強迫飲食疾患以及異食症)；性功能障礙；小便失禁；神經元損傷疾患(包括：眼損傷、眼睛的視網膜病變或黃斑點退化、耳鳴、聽覺障礙及喪失、以及腦水腫)；神經損傷治療(包括：加速再生及末梢神經損傷後的恢復)以及小兒精神疾患(包括：注意力缺失疾患；注意力缺失 / 過動疾患、品行疾患、及自閉症)；該方法包含：將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類，投藥給該哺乳動物。式 I 化合物亦可用於改善記憶(短期及長期)以及學習能力。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.)之第四版的本文

修正提供了供識別多種本文所記載之疾患的診斷工具。習於此藝之士可認識到，對於本文所記載的疾患，有替代的命名、疾病分類學、以及分類系統，包括 DMS-IV-TR 中所記載者以及隨著醫藥科學進步而演變之術語及分類系統；

(11) 供治療哺乳動物(宜為人類)之神經性疾患(諸如，偏頭痛；癲癇；阿茲海默氏症；巴金森氏症；尼曼匹克症 C 型；腦損傷；中風；腦血管疾病；認知疾患；睡眠障礙)或精神異常(諸如，焦慮；人為疾患；衝動控制疾患；情感疾患；心理動作性疾患；精神病性疾患；藥物依賴性；飲食疾患；以及小兒精神疾患)的方法，其包含：將治療有效量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類，投藥給該哺乳動物；

(12) 供治療(例如，延緩進展或發病)糖尿病或與糖尿病有關之疾患(包括第 1 型及第 2 型糖尿病)、葡萄糖耐受不良、胰島素抗性、高血糖症、以及糖尿病併發症(諸如，動脈粥狀硬化、冠狀動脈心臟病、中風、末梢血管疾病、腎病、高血壓、神經病變、以及視網膜病變)的方法；

(13) 供治療肥胖症共生病症(諸如，代謝症候群)的方法。代謝症候群包括諸如下列之疾病、狀態或疾患：異常血脂症、高血壓、胰島素耐性、糖尿病(例如，第 2 型糖尿病)、冠狀動脈疾病及心臟衰竭。關於代謝症候群之更加詳盡的資料可參見，例如，Zimmet, P.Z. et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far

From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?,” *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); and Alberti, K.G. et al., “The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition,” *Lancet*, 366, 1059-62 (2005);

(14) 供治療非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及肝因性胰島素抗性的方法；

(15) 合併療法，其中，本發明之化合物亦可與其他藥劑併用於治療本文所記載的疾病、狀態及 / 或疾患。因此，本文亦提供包括將本發明之化合物以及其他藥劑合併投藥的治療方法。

本文所參照之所有專利、專利申請案及參考文獻茲皆以彼等之整體併入本文為參考。

由本說明書以及描述本發明之附屬的申請專利範圍，可明顯得知本發明之其他特徵及優點。

定義

「烷基」一詞係指線性或支鏈的飽和烴基取代基(亦即，由烴去除氫所得到的取代基)；於一實施例中，其係具有一至六個碳原子者；且於另一實施例中，其係具有一至四個碳原子者。如是取代基之非限制性例子包括：甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基、異戊基、己基等等。

「環烷基」一詞係指由飽和碳環分子去除氫所得且具有三至六個碳原子的碳環取代基。於一實施例中，環烷基取代基具有三個碳原子。環烷基之非限制性例子包括：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

於某些情況下，烴基取代基(亦即，烷基、環烷基等等)的碳原子數係以詞頭「 C_x-C_y- 」或「 C_{x-y} 」表示，其中， x 係取代基內碳原子的最小數，而 y 則為最大數。因此，例如，「 C_1-C_6- 烷基」或「 C_{1-6} 烷基」係指含有 1 至 6 個碳原子之烷基取代基。進一步舉例而言， C_3-C_6- 環烷基係指含有 3 至 6 個碳環原子的飽和環烷基。

於某些情況下，含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即，雜芳基或雜環烷基)內的原子數係以「 x -至 y 員」的詞頭表示，其中， x 係形成該取代基之環狀部分的最小原子數， y 則為最大原子數。因此，例如，「5-至 6-員雜環基」係指在雜環烷基之環狀部分含有 5 至 6 個原子(包括一或多個雜原子)的雜環烷基。對本發明而言，雜原子係選自 N、O 及 S。

「羥基(hydroxy 或 hydroxyl)」一詞係指 -OH。當與其他術語併用時，詞頭「羥基」表示該詞頭所附接之取代基係經一或多個羥基取代基所取代。帶有經一或多個羥基所取代之碳的化合物包括，例如，醇類、烯醇類及酚類。

「鹵基」或「鹵素」一詞係指氟(其可表示為 -F)、氯(其可表示為 -Cl)、溴(其可表示為 -Br)、或碘(其可表示為 -I)。

「雜環烷基」一詞係指由總共含有 4 至 6 個環原子之飽和或部分飽和環結構去除氫所得到的取代基，其中，至少有一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮、或硫)，而剩餘的環原子係獨立選自：碳、氧、氮、及硫。於具有雜環烷基取代基的基團中，鍵結至該基團之雜環烷基取代基的環原子可為雜原子，或是其可為環碳原子。同樣地，若反過來，該雜環烷基取代基係經一基團或取代基所取代，則該基團或取代基可鍵結至雜原子上，或是其可鍵結至環碳原子上。

「雜芳基」一詞係指含有 5 至 6 個環原子的芳族環結構，其中，至少有一個環原子為雜原子(亦即，氧、氮、或硫)，而剩餘的環原子係獨立選自：碳、氧、氮、及硫。雜芳基取代基之例子包括 6-員環取代基，諸如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、及嗒嗪基；以及 5-員環取代基，諸如，三唑基，咪唑基，呋喃基，苯硫基，吡唑基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或 1,3,4-噁二唑基及異噻唑基。於具有雜芳基取代基的基團中，鍵結至該基團之雜芳基取代基的環原子可為雜原子中之一者，或是其可為環碳原子。同樣地，若反過來該雜芳基取代基係經一基團或取代基所取代，則該基團或取代基可鍵結至雜原子中之一者，或是其可鍵結至環碳原子上。「雜芳基」一詞亦可包括吡啶基 *N*-氧化物以及含有吡啶 *N*-氧化物環的基團。

單環雜芳基及雜環烷基的例子包括：呋喃基、二氫呋

喃基、四氫呋喃基、苯硫基、二氫苯硫基、四氫苯硫基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啟基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啟基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啟基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊基(dithiolyl)、氧雜硫雜環戊基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啟基、異噻唑啟基、噻噁二唑基(thiaoxadiazolyl)、噁噻唑基(oxathiazolyl)、噁二唑基(包括：噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、或是1,3,4-噁二唑基)、哌喃基(包括：1,2-哌喃基或1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啟基、哌啟基、二吡基(包括：嗒吡基、嘍啟基、哌吡基)、三吡基(包括：s-三吡基、as-三吡基以及 v-三吡基)、噁吡基(包括：2*H*-1,2-噁吡基、6*H*-1,3-噁吡基、或 2*H*-1,4-噁吡基)、異噁吡基(包括：o-異噁吡基或 p-噁吡基)、噁唑啟基、異噁唑啟基、噁噻吡基(包括：1,2,5-噁噻吡基或 1,2,6-噁噻吡基)、嗎福啉基。

雜芳基及雜環烷基之其他例子包括：3-1*H*-苯並咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基、[1,3]-二氧雜環戊基、[1,3]-二硫雜環戊基、[1,3]-二氧雜環己基、2-四氫苯硫基、3-四氫苯硫基、2-嗎福啉基、3-嗎福啉基、4-嗎福啉基、2-硫嗎福啉基、3-硫嗎福啉基、4-硫嗎福啉基、1-吡咯啟基、2-吡咯啟基、3-吡咯啟基、1-哌吡基、2-哌吡基、1-哌啟基、2-哌啟基、3-哌啟基、4-哌啟基、4-噻唑啟基、吡咯啟基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四

氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫噻喃基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、N-硫嗎福啉基、氧硫吡基、哌啶基、氮雜環丁基、環氧丙基、環硫丁基、氧氮雜環庚基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2*H*-哌喃基、4*H*-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧雜環戊基、吡啶基、二噻環己基、二硫戊環基(dithiolanyl)、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、吡啶基、咪啶基、噻吩基、吡啶基、三噻基、吡啶基、四噻基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、噻吩基、三噻基、噻二噻基、呋喃基。如可能地，由前文所列之基團衍生得之前述基團可為 C-附接的或 N-附接的。例如，衍生自吡咯之基團可為吡咯-1-基(N-附接的)或吡咯-3-基(C-附接的)。此外，衍生自咪啶的基團可為咪啶-1-基(N-附接的)或咪啶-2-基(C-附接的)。

若取代基係描述為「獨立選自...」，則取代基之各例係相互獨立選擇的。因此，各取代基係與其他取代基相同或互異。

在下文中，本文所用之「式 I」一詞係指稱為「本發明之化合物」。如是之用語亦可定義為包括式 I 化合物之所有形式，包括：水合物、溶劑化物、異構物、晶體及非晶體形式、類質同形體、同素異形體、以及彼等之代謝物。例如，本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽類可以未溶劑化及溶劑化的形式存在。當溶劑或水係緊密結合時，

該錯合物會具有與濕度無關之明確化學計量比。然而，當該溶劑或水的結合弱時，如在通道溶劑化物(channel solvates)及吸濕化合物的情況下，水 / 溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在如是情況下，非化學劑量比係為正常的。

本發明之化合物可以晶籠化合物或其他錯合物形式存在。包括在本發明範圍內者係諸如晶籠化合物之錯合物，藥物-基質(drug-host)包含錯合物，其中，與前述溶劑化物相反地，藥物及基質係以化學計量比或非化學計量比的量存在。亦包含在本發明範圍內者係：含有二或多個可呈化學計量比或非化學計量比之有機及 / 或無機成份之本發明化合物的錯合物。結果所生成的錯合物可為離子化的、部分離子化的、或非離子化的。關於如是錯合物之述評，可參見 Haleblan 之 J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288(1975 年 8 月)。

本發明之化合物具有不對稱的碳原子。在本文中，本發明化合物之碳-碳鍵可以實線(——)、實心的楔形線、或虛線的楔形線來描繪。用實線來描繪與不對稱碳原子的鍵結意圖表示該碳原子上的所有可能立體異構物(例如，特定的鏡像異構物、消旋混合物等等)皆包括在內。使用實心或虛線的楔形線來描繪與不對稱碳原子的鍵結旨在表示僅有所顯示的立體異構物意圖被包括在內。式 I 化合物有可能可含有一個以上的不對稱碳原子。於彼等化合物中，使用實線來描繪與不對稱碳原子的鍵結旨在表示所有可

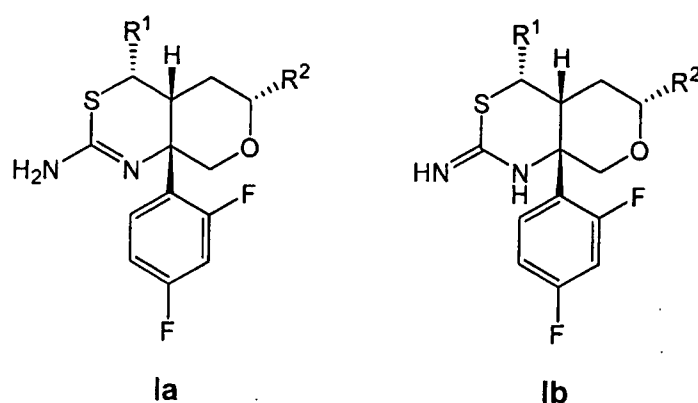
能的立體異構物皆意圖包括在內。例如，除非另有說明，式 I 化合物擬可以鏡像異構物及非鏡像異構物或是以消旋物及彼等之混合物形式存在。用實線描繪與式 I 化合物內之一或多個不對稱碳原子的鍵結以及使用實心或虛線的楔形線來描繪與相同化合物內之其他不對稱碳原子之鍵結，旨在說明有非鏡像異構物之混合物存在。

式 I 化合物之立體異構物包括順式及反式異構物、光學異構物(諸如，*R* 及 *S* 鏡像異構物)、非鏡像異構物、幾何異構物、轉動異構物、構形異構物、以及本發明化合物之互變異構物(包括呈現出一種以上之異構性的化合物)；及彼等之混合物(諸如，消旋物及非鏡像異構對)。亦包括在內的有酸加成或鹼加成鹽類，其中該相對離子係具有光學活性的(例如，D-乳酸根或 L-離胺酸)，或為消旋的(例如，DL-酒石酸根或 DL-精胺酸)。

當任何消旋物結晶析出時，可能有二種不同類型的結晶。第一種類型係前文所提及之消旋化合物(真正的消旋物)，其中，產生了一均質形式的晶體，含有等莫耳量之二鏡像異構物。第二種類型係消旋混合物或晶團(conglomerate)，其中，產生了等莫耳量之二種形式的晶體，各包含單一鏡像異構物。

式 I 化合物可呈現出互變異構的現象且被視為本發明之化合物。例如，式 I 化合物可呈現出數種互變異構形式，包括 2-胺基-二氫噻吡形式，Ia，以及 2-亞胺-四氫噻吡形式，Ib。所有如是之互變異構形式、以及彼等之混合物

皆包括在式 **I** 化合物的範圍內。互變異構物係以互變異構組之混合物於溶液中的形式存在。在固體形式內，通常有一個互變異構物佔優勢。即使只對一個互變異構物進行說明，本發明包括式 **I** 化合物之所有互變異構物及其鹽類。互變異構物的例子係以式 **Ia** 及 **Ib** 化合物加以說明且集體及一般性地稱作為式 **I** 化合物。



本發明之化合物可以衍生自無機或有機酸類的鹽類形式使用。視特定的化合物而定，基於鹽類的物理性質，諸如，在變動的溫度及濕度下藥學安定性高，或是在水或油中有理想的溶解度，化合物之鹽類可為有利的。在某些情況下，化合物的鹽類亦可用作為化合物單離、純化及 / 或解析的助劑。

當意圖將鹽類投藥給病患(例如，與用於活體外情況下相反)，該鹽類宜為藥學上可接受的。「藥學上可接受之鹽類」一詞係指藉由將式 **I** 化合物與酸或鹼(該酸的陰離子或該鹼的陽離子一般性地被視為係適合於人類消費的)併合而製備得的。藥學上可接受之鹽類特別可用作為本發明方法之產物，因為彼等與母化合物相較之下，具有較大的水溶解度。就用於醫學方面而言，本發明化合物之鹽

類係無毒性之「藥學上可接受之鹽類」。涵蓋於「藥學上可接受之鹽類」一詞內的鹽類係指本發明化合物之無毒性的鹽類，其一般而言係藉令自由鹼與適當的有機或無機酸反應而製備得的。

本發明化合物之適當藥學上可接受的酸加成鹽類，在可能的情況下，係包括衍生自諸如下列之無機酸類者：氫氯酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸、以及硫酸；以及衍生自諸如下列之有機酸類者：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、2-羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸、以及三氟乙酸。適當的有機酸類一般係包括，例如，脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸、及磺酸類的有機酸。

適當有機酸鹽之特定例子包括：乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、磷胺苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯乙醇酸鹽、雙羥萘酸鹽(embonate, pamoate)、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、胺苯磺酸鹽、環己基胺磺酸鹽、藻糖酸(algenic acid)、 β -羥基丁酸鹽、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛

酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、帕默酸鹽(palmoate)、果凍酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、硫氰酸鹽、以及十一酸鹽。

此外，當本發明之化合物帶有酸性部分時，其適當的藥學上可接受鹽類可包括鹼金屬鹽類，亦即，鈉或鉀鹽類；鹼土金屬鹽類，例如，鈣或鎂鹽類；以及與適當有機配位子所形成的鹽類，例如，四級的銨鹽類。於另一實施例中，鹼鹽類係由形成無毒性鹽類的鹼類所形成，包括：鋁、精胺酸、苯乙二胺(benzathine)、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、N-甲基葡萄糖胺、乙醇胺、三木甲胺及鋅鹽類。

有機鹽類可由諸如下列之二級、三級或四級胺鹽類所形成：三木甲胺、二乙胺、*N,N'*-二苳基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、*N*-甲基葡萄糖胺、以及普魯卡因。鹼性之含氮基團可使用諸如下列之試劑予以四級化：低級烷基(C_1-C_6)鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基、及丁基鹵化物、溴化物、及碘化物)；硫酸二烷基酯(亦即，硫酸二甲基、二乙基、二丁基、及二戊基酯)；長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基、以及硬脂基鹵化物、溴化物、及碘化物)；芳烷基鹵化物(例如，苳基及苳乙基溴化物)等等。

於一實施例中，亦有可能生成酸類及鹼類的半鹽類，

例如，半硫酸鹽及半鈣鹽類。

同樣屬於本發明範圍的還有所謂之本發明化合物的「前藥」。因此，本身具有少量藥理活性或無藥理活性之某些本發明化合物的某些衍生物，當投藥至身體內或之上時，例如，可藉由水解性裂解，轉化為具有所要之活性的本發明化合物。如是衍生物稱作為「前藥」。有關前藥之使用的進一步資料可見於：“Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella) 及 “Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)。根據本發明之前藥，例如，可藉由使用習於此藝之士已知之稱作為「前部份體 (pro-moieties)」之某些部份體 (例如，如 “Design of Prodrugs” by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) 中所記載者，取代任何式 I 之化合物內所存在的適當官能基而製造得。

本發明亦包括同位素標誌的化合物，除了有一或多個原子被原子質量或質量數與自然中常見之原子質量或質量數不同之原子所取代的事實之外，彼等係與式 I 所述者相同的。可併入本發明之化合物的同位素例子包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及 / 或其他原子之其他同位素之本發明化合物、彼等之前藥、以及該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽類屬於本發明之範圍。某些本發明之同位素標誌的化合

物，例如，其中併有放射線同位素(諸如， ^3H 及 ^{14}C)者，可用於藥物及 / 或受質組織分佈分析。氚(亦即， ^3H)及碳-14(亦即， ^{14}C)同位素由於彼等之易於製備及偵測，乃特別較佳者。此外，經較重之同位素(諸如，氘，亦即， ^2H)的取代可提供某些因代謝安定性較高所產生之治療上的優點，例如，活體內半衰期增加或所需要的劑量減少，因此，在某些情況下，係較佳的。經同位素標誌之本發明式 I 化合物及彼等之前藥一般可藉由下文所揭示之流程及 / 或實施例及製備例，用現成之經同位素標誌的試劑取代非經同位素標誌之試劑，而製備得。

本文所用之「飲食疾患」係指病患在他 / 她的飲食行為及相關想法及情緒上有障礙的疾病。與肥胖有關之飲食疾患的代表性例子包括：過食、貪食、暴食疾患、強迫進食、夜間與睡眠有關的飲食疾患、異食癖、普威二氏症候群、以及夜食症候群。

發明之詳細說明

一般而言，本發明之化合物係以可有效治療本文所記載之狀況的量投藥。本發明之化合物可藉由任何適當的途徑，以適用於如是途徑之藥學組成物的形式以及以對於預定治療有效之劑量，進行投藥。習於此藝之士，使用醫藥技藝上所熟悉的臨床前及臨床研究途徑，可輕易地確定出治療醫療狀況之病程所需的有效劑量。

本文所用之「治療(treating)」一詞，除非另有說明，

意指如是術語所適用之疾患或狀況、如是疾患或病況之一或多種症狀之逆轉、病程的抑制、或預防。本文所用之「療法(treatment)」一詞，除非另有說明，係指正上方所定義之「治療」的治療動作。「治療」一詞亦包括患者之輔助性及新輔助性治療。

本發明之化合物可經口投藥。經口投藥可包含吞嚥(而使得化合物進入胃腸道)、或是可採用經頰或舌下投藥(藉此，化合物直接由口直接進入到血流)。

於另一實施例中，本發明之化合物亦可直接投藥至血流內、肌肉內、或內臟。適當的腸胃外投藥手段包括：靜脈內、動脈內、腹膜內、脊髓內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。供腸胃外投藥所用之適當器械包括：注射針(包括微米注射針)、注射器、無針注射器以及靜脈滴注技術。

於另一實施例中，本發明之化合物亦可局部投藥至皮膚或黏膜，亦即，經皮地(dermally 或 transdermally)。於另一實施例中，本發明之化合物亦可經鼻或藉由吸入法，進行投藥。於另一實施例中，本發明之化合物可經直腸或陰道投藥。於另一實施例中，本發明之化合物亦可直接投藥至眼睛或耳朵。

化合物及 / 或含該化合物之組成物的投藥方案係基於數種因數，包括：病患之類型、年齡、體重、性別及醫療狀況；狀況的嚴重性；投藥途徑；以及所採用之特定化合物的活性。因此，投藥方案係可廣泛圍地變動的。在約

0.01 mg 至約 100 mg / kg(體重) / 天等級之劑量水準可用於治療前文所指出的狀況。於一實施例中，本發明化合物之每日總劑量(單次或分次劑量)通常係約 0.01 至約 100 mg / kg。於另一實施例中，本發明化合物之每日總劑量係約 0.1 至約 50 mg / kg，且於另外的實施例中，係約 0.5 至約 30 mg / kg(亦即，相對於每公斤體重之本發明化合物的 mg)。於一實施例中，劑量係在 0.01 至 10 mg / kg / 天。於另一實施例中，劑量係在 0.1 至 1.0 mg / kg / 天。劑量單位組成物可含有如是之量或其約量，以構成每日劑量。在許多情況下，於一天中，化合物的投藥會重複多次(通常不多於 4 次)。適需要，通常會採用每天多次劑量，以增加每日總劑量。

經口投藥而言，組成物可以含有約 0.01 mg 至約 500 mg 之活性成份，或是(於另一實施例中)約 1mg 至約 100 mg 之活性成份的片劑形式提供。經靜脈內投藥時，在恆速滴注期間，劑量可在約 0.1 至約 10 mg / kg / 分鐘的範圍內變動。

根據本發明之適當患者包括哺乳動物患者。根據本發明之哺乳動物患者包括(但不侷限於)：犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、齧齒動物、兔類動物、靈長類動物等等，且涵蓋在子宮內的哺乳動物。於一實施例中，人類乃適當的患者。人類患者可為任何性別以及在任何成長階段者。

於另一實施例中，本發明包含一或多個本發明化合物

用於製備供治療本文所敘述之狀況之藥劑的用途。

就前文所提到之狀況的治療而言，本發明之化合物可以化合物本身的形式投藥。另外，藥學上可接受之鹽類適於醫藥上的應用，因為彼等與母化合物相較之下，具有較高的水溶解度。

於另一實施例中，本發明包含藥學組成物。如是組成物包含本發明之化合物，其係與藥學上可接受之載體一同存在。該載體可為固體、液體、或二者，且可與該化合物一同調配為單位劑量組成物，例如，片劑，其可含有 0.05 至 95 重量%之活性化合物。本發明之化合物可與作為可鎖定為標的之藥物載體之適當聚合物偶合。亦可存在有其他具有藥理活性的物質。

本發明之化合物可藉由任何適當的途徑來投藥，宜呈適用於如是途徑之藥學組成物的形式且呈對於擬進行之治療有效的劑量。該活性化合物及組成物，例如，可經口、經直腸、腸胃外、或局部投藥。

固態劑量形式的經口投藥可，例如，呈離散單元的形式，諸如，硬或軟膠囊、丸劑、藥包、錠劑、或片劑，各含有預定量之至少一個本發明之化合物。於另一實施例中，經口投藥可呈粉末或粒狀形式。於另外的實施例中，該經口的劑型係經舌下投藥的，諸如，例如，錠劑。於如是固態劑型中，式 I 化合物通常係與一或多個佐劑併合。如是囊劑或片劑可含有緩釋的調配物。在囊劑、片劑、及丸劑的情況下，該劑型亦可包含緩衝劑或以腸溶性包衣加以

製備。

於另外的實施例中，經口投藥可呈液態劑型。供經口投藥之液態劑型包括，例如，含有技藝上常用之惰性稀釋劑(例如，水)的藥學上可接受乳液、溶液、懸浮液、糖漿、及酏劑。如是組成物亦可包含佐劑，諸如、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、矯味劑(例如甜味料)、及 / 或香劑。

於另外的實施例中，本發明包含腸胃外劑型。「腸胃外劑型」包括，例如，皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌內注射、胸骨內注射、以及滴注。注射用製劑(例如，無菌的注射用含水或含油懸浮液)可根據已知的技藝，採用適當的分散劑、潤濕劑、及 / 或懸浮劑，加以調配。

於另一實施例中，本發明包含局部用劑型。「局部投藥」包括，例如，經皮投藥，(諸如，經由經皮貼片或離子電滲裝置)、經眼內投藥、或是經鼻或吸入投藥。供局部投藥的組成物亦包括，例如，局部用凝膠、噴霧劑、軟膏、及乳膏劑。局部用調配物亦可包括可加強活性成份透過皮膚或其他感染區域之吸收或穿透的化合物。當本發明之化合物藉由經皮裝置進行投藥時，可使用貯槽及多孔膜型類型或固態基質種類的貼片，來完成投藥。供此目地之用的典型調配物包括：凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳膏劑、軟膏劑、散布劑、敷料、泡沫劑、塗片、皮膚貼片、粉片(wafers)、植入物、海綿、纖維、繃帶及微溶液。亦可使用微脂體。典型的載體包括：醇、水、礦油、液態石

蠟、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入的穿透加強劑，參見，例如，Finnin 及 Morgan 之 *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999 年 10 月)。

適用於局部投藥至眼的調配物包括，例如：點眼劑，其中，本發明之化合物係溶於或懸浮於適當的載體中。適用於眼或耳投藥之典型調配物可呈於等滲、pH 調節、無菌鹽水內之微粒化懸浮液或溶液之滴劑形式。其他適用於眼及耳投藥的調配物包括：軟膏、生物可降解(例如，可吸收的凝膠海綿、膠原)及非生物可降解的(例如，聚矽氧)植入物、粉片、鏡片及顆粒或多孔系統，諸如，非離子微粒(niosomes)或微脂體。諸如下列之聚合物可與防腐劑(諸如，氯化苄烷銨)併合在一起：交聯的聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、或甲基纖維素)、或是異元多醣聚合物(例如，結蘭膠(gellan gum))。如是調配物亦可藉由非離子微粒來遞送。

就經鼻投藥或吸入投藥而言，本發明之化合物可便利地以來自幫浦噴霧容器(藉由病患壓擠或抽蓄)的溶液或懸浮液形式，或是以由加壓容器或氣霧器(使用適當的推進劑)所呈現的氣溶膠噴霧，來遞送。適用於經鼻投藥之調配物可典型地以來自乾粉吸入器之乾粉形式(單獨，或混合物形式，例如，與乳糖所形成之乾燥摻合物)，或是混合的組成份粒子，例如，與磷脂類(諸如，卵磷脂)混合)投藥，或是以來自加壓容器、唧筒、噴霧器、霧化器(較佳

的是，採用電流體動力學來製造細霧的霧化器)、或氣霧器(有或未使用適當的推進劑，諸如，1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3,-七氟丙烷)的氣溶膠形式投藥。就經鼻使用而言，該粉狀物可包含生物黏附劑，例如，聚葡萄糖或環糊精。

於另外的實施例中，本發明包含直腸劑型。如是直腸劑型可呈，例如，栓劑形式。可可脂乃慣用的栓劑基質，但是，如適用，亦可使用各種其他替代物。

亦可採用藥學技藝上已知的其他載體材料及投藥模式。本發明之藥學組成物可藉由藥學的任何已知技術，諸如，有效的調配及投藥程序，製備得。前述有關有效調配及投藥程序的考量係技藝上已知者且記述於標準的教科書中。藥物的調配論述於，例如，Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999。

本發明之化合物可單獨或與其他治療劑合併用於治療各種狀況或疾病狀態。本發明之化合物及其他治療劑可同時(於相同的劑型內或於分開的劑型內)或依順序投藥。

二或多個化合物可同時、並行或依順序投藥。此外，同時投藥可藉由在投藥前將化合物混合來進行，或是藉由

在相同的時間點但於不同的發生位置(anatomic sites)或採用不同的投藥路徑投藥化合物，而進行的。

「並行投藥」、「聯合投藥」、「同時投藥」及「同時地投藥」片語意指將化合物合併投藥。

本發明包括如式 I 所提供之 BACE 抑制劑化合物與一或多個其他藥學活性劑之組合的使用。若投藥活性劑的組合，則彼等可依順序投藥，或以分開的劑型或合併於單一劑型的形式同時投藥。因此，本發明亦包括一藥學組成物，其包含一定量之：(a)第一個藥劑，包含式 I 化合物或該化合物之藥學上可接受的鹽類；(b)第二個藥學活性劑；以及(c)藥學上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑。

本發明之化合物亦可與其他的藥劑聯合使用，供治療本文所記述之疾病、狀況及 / 或疾患。因此，亦提供包括了本發明化合物連同其他藥劑之投藥的治療方法。可與本發明之化合物併用的適當藥劑包括(但不侷限於)：

(i) 抗肥胖劑(包括食慾抑制劑)，包括：腸道選擇性 MTP 抑制劑(例如，迪羅他匹(dirlotapide)、米瑞他匹(mitratapide)及英普他匹(implitapide)、 R56918 (CAS No. 403987)及 CAS No. 913541-47-6)；CCKa 促效劑(例如，PCT 公開案號 WO2005 / 116034 或美國專利公開案號 2005-0267100 A1 所記述之 *N*-苄基-2-[4-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-5-酮基-1-苯基-4,5-二氫-2,3,6,10*b*-四氮雜-苯並[e]萘-6-基]-*N*-異丙基-乙醯胺)；5HT_{2c} 促效劑(例如，羅卡瑟琳(lorcaserin)；MCR4 促效劑(例如，美國專利案號

6,818,658 所記載的化合物)、脂酶抑制劑(例如,新利司他(Cetilistat)); PYY₃₋₃₆(如本文所用之「PYY₃₋₃₆」,包括類似物,諸如,聚乙二醇化的 PYY₃₋₃₆,例如,美國專利公開案號 2006 / 0178501 所敘述者); 類鴉片拮抗劑(例如,拿淬松(naltrexone)); 油醯基雌酮(CAS No. 180003-17-2); 奧尼匹肽 [obinipitide(TM30338)]; 普蘭林肽 [pramlintide(Symlin®)]; 特索芬辛 [tesofensine(NS2330)]; 瘦體素(leptin); 溴麥角隱亭(bromocriptine); 羅氏鮮(orlistat); AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3)及西布曲明(sibutramine);

(ii) 抗糖尿病劑, 諸如, 乙醯基-CoA 羧酶(ACC)抑制劑(如 WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555 及 WO2008065508 所記載者); 二醯基甘油 O-醯基轉移酶 1(DGAT-1)抑制劑(諸如, WO09016462 或 WO2010086820 所記載者、AZD7687 或 LCQ908); 二醯基甘油 O-醯基轉移酶 2(DGAT-2)抑制劑; 單醯基甘油 O-醯基轉移酶抑制劑; 磷酸二酯酶(PDE)-10 抑制劑; AMPK 活化劑; 磺醯脲[例如, 乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、特泌胰(diabinese)、格力本(glibenclamide)、泌樂得(glipizide)、格布瑞(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格力克拉(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、及甲苯磺丁脲(tolbutamide)]; 美格替耐(meglitinide); α -澱粉酶抑制劑

[例如，淀粉酶抑肽(tendamistat)、翠斯達汀(trestatin)及 AL-3688]； α -葡萄糖苷水解酶抑制劑[例如，阿卡波糖(acarbose)]； α -葡萄糖苷酶抑制劑[例如，脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普拉蒂黴素-Q(pradimicin-Q)及沙波斯達汀(salbestatin)]；PPAR γ 促效劑[例如，巴格列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、依格列酮(isaglitazone)、匹格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone)]；PPAR α / γ 促效劑(例如，CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)；雙胍[例如，二甲雙胍(metformin)]；類升糖素肽 1(GLP-1)調節物(諸如，促效劑)[例如，艾塞那肽-3(exendin-3)及艾塞那肽-4(exendin-4)]；利拉魯泰(liraglutide)；阿必魯泰(albiglutide)；艾塞那泰[exenatide (Byetta®)]；阿比魯泰(albiglutide)；他司魯泰(taspoglutide)；利西那泰(lixisenatide)；度拉魯泰(dulaglutide)；司美魯泰(semaglutide)；NN-9924；TTP-054；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑[例如，取度奎明(trodesquamine)、海綿萃出物、以及 Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)所揭示的化合物]；SIRT-1 抑制劑[例如，白藜蘆醇(resveratrol)、GSK2245840 或 GSK184072]；二肽基肽酶

IV(DPP-IV)抑制劑[例如，WO2005116014 所揭示者、西他列汀 (sitagliptin)、維格列汀 (vildagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、度格列汀 (dutogliptin)、利拉列汀 (linagliptin)、及沙格列汀 (saxagliptin)]；胰島素促泌素；脂肪酸氧化抑制劑；A2 拮抗劑；c-jun 胺基末端激酶 (JNK)抑制劑；葡萄糖激酶活化劑 (GKa)(諸如，記載於 WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482 者、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658 或 GKM-001)；胰島素；類胰島素 (insulin mimetic)；肝醣磷酸化酶抑制劑(例如，GSK1362885)；VPAC2 受體促效劑；SGLT2 抑制劑[諸如，記載於 E.C. Chao et al., *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (2010 年 7 月)者，包括：達格列淨 (dapagliflozin)、卡格列淨 (canagliflozin)、BI-10733、陀格列淨 (tofogliflozin, CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626 及 LX4211，還有 WO2010023594 所記載者]；升糖素受體調節物(諸如，記載於 Demong, D.E. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137 者)；GPR119 調節物[尤指促效劑，諸如，記載於 WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R.M. et al., in *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 者(例如，MBX-2982、GSK1292263、APD597 及 PSN821)]；FGF21 衍生物或類似物(諸如，記載於 Kharitononkov, A. et al.,

Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4), 359-364 者)；TGR5(亦稱為 GPBAR1)受體調節物(尤指促效劑，諸如，記載於 Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 者以及 INT777)；GPR40 促效劑(諸如，記載於 Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85 者，包括(但不侷限於)：TAK-875)；GPR120 調節物(尤指促效劑)；高親和性菸鹼酸受體(HM74A)活性劑；以及 SGLT1 抑制劑(諸如，GSK1614235)。可與本發明之化合物併合之抗糖尿劑的其他代表性列表可見於，例如，WO2011225611 之第 28 頁第 35 行至第 30 頁第 19 行。較佳之抗糖尿病劑係二甲雙胍及 DPP-IV 抑制劑(例如，西他列汀、維格列汀、阿格列汀、度格列汀、利拉列汀、及沙格列汀)。其他抗糖尿病劑可包括：肉鹼軟脂醯轉移酶之抑制劑或調節物；果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑；醛糖還原酶之抑制劑；礦物皮質素受體抑制劑；TORC2 之抑制劑；CCR2 及 / 或 CCR5 之抑制劑；PKC 異型體的抑制劑(例如，PKCa、PKCb、PKCg)；脂肪酸合成酶的抑制劑；絲胺酸軟脂醯基轉移酶的抑制劑；GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105 的調節物；Kv1.3；視網醇結合蛋白質 4；糖皮質素受體；施他寧受體(somatostatin receptors)(例如，SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5)；PDHK2 或 PDHK4 的抑制劑或調節物；MAP4K4 的抑制劑；IL1 族(包括 IL β)的調節物；以及 RXR α 的調節物。此外，適當抗糖尿劑包括 Carpino,

P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51 所列出的機轉；

(iii) 抗高血糖劑，例如，記載於 WO 2011005611 之第 31 頁第 31 行至第 32 頁第 18 行者；

(iv) 降脂劑(例如，WO 2011005611 之第 30 頁第 20 行至第 31 頁第 30 行所記載者)、以及抗高血壓劑(例如，WO 2011005611 之第 31 頁第 31 行至第 32 頁第 18 行所記載者)；

(v) 乙醯膽鹼脂酶抑制劑，諸如，鹽酸多奈派齊(donepezil hydrochloride)(ARICEPT[®], MEMAC)、水楊酸毒扁豆鹼(ANTILIRIUM[®])、硫酸毒扁豆鹼(ESERINE)、更斯德明(ganstigmine)、利斯德明(rivastigmine) (EXELON[®])、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、氫溴酸葛蘭他命(galantamine hydrobromide)(RAZADYNE[®], REMINYL[®], NIVALIN[®])、特克寧(tacrine)(COGNEX[®])、托斯林(tolserine)、美莫奎(memoquin)、石杉鹼甲(huperzine A)(HUP-A; Neuro-Hitech)、費思靈(phenserine)、必諾斯林(bisnorcymserine，亦稱為 BNC)、以及 INM-176；

(vi) 類澱粉- β (或彼等之片段)，諸如，共軛至 pan HLA DR-結合抗原決定區的 A β ₁₋₁₅(PADRE[®])、ACC-001(Elan / Wyeth)、以及阿非托沛(Affitope)；

(vii) 類澱粉- β 之抗體(或彼等之片段)，諸如，波耐單株抗體(ponezumab)、索蘭單株抗體(solanezumab)、巴平單株抗體(bapineuzumab)(亦稱作為 AAB-001)、AAB-

002 (Wyeth/Elan)、甘德單株抗體(Gantenerumab)、靜脈Ig(GAMMAGARD®)、LY2062430(人體來源的m266;Lilly)、以及揭示於國際專利公開案號WO04/032868、WO05/025616、WO06/036291、WO06/069081、WO06/118959、美國專利公開案號US2003/0073655、US2004/0192898、US2005/0048049、US2005/0019328、歐洲專利公開案號EP0994728及1257584、以及美國專利案號5,750,349者；

(viii) 類澱粉降低或抑制劑(包括減少類澱粉的製造、累積及原纖維化者)，諸如，伊羅地塞(eprodisate)、希樂葆(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、安納普索(anapsos)、初乳素(colostrinin)、匹革列酮(pioglitazone)、氯碘羥喹啉(clioquinol)(亦稱作為PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟白普洛芬(flurbiprofen)(ANSAID®, FROBEN®)以及其*R*-鏡像異構物他氟比爾(tarenflurbil)(FLURIZAN®)、硝基氟白普洛芬(nitroflurbiprofen)、非普洛芬(fenoprofen)(FENOPRON, NALFON®)、伊普洛芬(ibuprofen)(ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®)、離胺酸伊普洛芬(ibuprofen lysinate)、芬那酸(meclofenamic acid)、芬那酸鈉(meclofenamate sodium)(MECLOMEN®)、因多美沙信(indomethacin)(INDOCIN®)、二氯非那酸鈉(diclofenac sodium)(VOLTAREN®)、非那酸鉀(diclofenac potassium)、舒林達酸(sulindac)(CLINORIL®)、硫化舒林達酸

(sulindac sulfide)、二氟尼索(diflunisal)(DOLOBID®)、那普洛辛(naproxen)(NAPROSYN®)、那普洛辛鈉(naproxen sodium)(ANAPROX®, ALEVE®)、胰島素降解酶(insulysin)、銀杏萃出物 EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®)、曲米沙特(tramiprosate)(CEREBRIL®, ALZHEMED®), KIIACTA®)、腦啡肽酶(neprilysin)(亦稱作為中性肽鏈內切酶 NEP))、鯊肌醇(scyllo-inositol, 亦為 scyllitol)、阿托凡他汀(atorvastatin)(LIPITOR®)、辛凡他汀(simvastatin)(ZOCOR®)、甲磺酸伊布莫瑞(ibutamoren mesylate)、BACE 抑制劑(諸如, LY450139 (Lilly)、BMS-782450、GSK-188909)、 γ 分泌酶調節物及抑制劑[諸如, ELND-007、BMS-708163(Avagacestat) 及 DSP8658 (Dainippon)]、RAGE(過度糖化終產物之受體)抑制劑[諸如, TTP488 (Transtech)以及 TTP4000 (Transtech)]、以及揭示於美國專利案號 7,285,293 者(包括 PTI-777)；

(ix) α -腎上腺素受體促效劑、及 β -腎上腺素受體阻斷劑(β 阻斷劑)；抗膽鹼劑；抗痙攣劑；抗精神病藥；鈣道阻斷劑；兒茶酚 *O*-甲基轉移酶(COMT)抑制劑；中樞神經系統興奮劑；皮質類固醇；多巴胺受體促效劑以及拮抗劑；多巴胺再吸收抑制劑； γ -丁胺酸(GABA)受體促效劑；免疫抑制劑；干擾素；蕁毒受體促效劑；神經保護藥物；菸鹼受體促效劑；正腎上腺素(去甲腎上腺素)再吸收抑制劑；喹啉類；以及滋養因子；

(x) 組織胺 3(H3)拮抗劑，諸如，PF-3654746 及揭示

於美國專利公開案號 US2005-0043354、US2005-0267095、US2005-0256135、US2008-0096955、US2007-1079175、及 US2008-0176925 者；揭示於國際專利公開案號 WO2006/136924、WO2007/063385、WO2007/069053、WO2007/088450、WO2007/099423、WO2007/105053、WO2007/138431、及 WO2007/088462 者；以及揭示於美國專利案號 7,115,600 者；

(xi) *N*-甲基-D-天門冬胺酸(NMDA)受體拮抗劑，諸如，美金剛(memantine)(NAMENDA, AXURA, EBIXA)、阿曼他汀(amantadine)(SYMMETREL)、阿坎酸(acamprosate)(CAMPRAL)、貝索普迪(besonprodil)、克他明(ketamine)(KETALAR)、德蘆西明(delucemine)、地塞比諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右美沙芬(dextromethorphan)、右璇索芬(dextrophan)、曲索普迪(traxoprodil)、CP-283097、希曼譚(himantane)、依但朵(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252 (Merck)、攔西明(lancicemine)、左啡諾(levorphanol)(DROMORAN)、美沙酮(methadone)(DOLOPHINE)、奈拉美生(neramexane)、培淨福太(perzinfotel)、苯環利定(phencyclidine)、替耐普汀(tianeptine)(STABLON)、地佐環平(dizocilpine)(亦稱為 MK-801)、依博格鹼(ibogaine)、伏康京鹼(voacangine)、替來他明(tiletamine)、銳力得(riluzole)(RILUTEK)、阿替加奈(aptiganel)(CERESTAT)、加維斯替奈(gavestinel)、及瑞馬西安(remacimide)；

(xii) 單胺氧化酶(MAO)抑制劑，諸如，辛洁林(selegiline)(EMSAM)、鹽酸辛洁林(selegiline hydrochloride)[1-迪普寧(1-deprenyl)、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基辛洁林(dimethylselegiline)、溴法羅明(brofaromine)、苯乙肼(phenelzine)(NARDIL)、苯環丙胺(tranylcypromine)(PARNATE)、嗎氯貝胺(moclobemide)(AURORIX、MANERIX)、貝氟沙酮(befloxatone)、沙芬醯胺(safinamide)、異卡波肼(isocarboxazid)(MARPLAN)、那拉邁(nialamide)(NIAMID)、雷沙吉蘭(rasagiline)(AZILECT)、異菸鹼異丙醯肼(iproniazide)(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、異丙氯肼(iproclozide)、濤洛西酮(toloxatone)(HUMORYL、PERENUM)、二苯美倫(bifemelane)、脫氧鴨嘴花鹼(desoxypeganine)、野芸香鹼(harmine)[亦稱為南美卡皮根鹼(telepathine)或巴納特林(banasterine)]、駱駝蓬鹼(harmaline)、利奈佐立(linezolid)(ZYVOX、ZYVOXID)、以及巴吉林(pargyline)(EUDATIN、SUPIRDYL)；

(xiii) 磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，包括(a)PDE1 抑制劑，(b)PDE2 抑制劑，(c)PDE3 抑制劑，(d)PDE4 抑制劑，(e)PDE5 抑制劑，(f)PDE9 抑制劑(例如，PF-04447943、BAY 73-6691(Bayer AG)以及揭示於美國專利案號US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035及USSN 12/118,062(2008年5月9日申請))，以及(g)PDE10 抑制劑，諸如，2-({4-[1-甲基-4-(吡

啖-4-yl)-1*H*-吡啶-3-yl]苯氧基}甲基)喹啉(PF-2545920)；

(xiv) 羥色胺(5-羥基色胺)1A(5-HT_{1A})受體拮抗劑，諸如，螺環哌啶酮(spiperone)、左旋-丙洛(*levo*-pindolol)、來考佐坦(lecozotan)；

(xv) 羥色胺(5-羥基色胺)2C(5-HT_{2c})受體促效劑，諸如，戊卡色林(vabicaserin)、及沙克納平(zicronapine)；羥色胺(5-羥基色胺)4(5-HT₄)受體促效劑 / 拮抗劑，諸如，PRX-03140(Epix)及 PF-04995274；

(xvi) 羥色胺(5-羥基色胺)3C(5-HT_{3c})受體促效劑，諸如，安坦息吐(Ondansetron)(Zofran)；

(xvii) 羥色胺(5-羥基色胺)6(5-HT₆)受體拮抗劑，諸如，米塞林(mianserin)(TOLVON、BOLVIDON、NORVAL)、梅塞平(methiothepin)(亦稱為甲替平(metitepine))、利坦色林(ritanserin)、SB-271046、SB-742457(GlaxoSmithKline)、Lu AE58054(Lundbeck A/S)、SAM-760、及 PRX-07034(Epix)；

(xviii) 羥色胺(5-HT)再吸收抑制劑，諸如，阿拉丙酯(alaproclate)、西酞普蘭(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、艾希普蘭(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明(clomipramine)(ANAFRANIL)、杜洛西汀(duloxetine)(CYMBALTA)、費莫西汀(femoxetine)MALEXIL)、氟苯丙胺(fenfluramine)(PONDIMIN)、去乙芬氟拉明(norfenfluramine)、氟西汀(floxetine)(PROZAC)、氟伏沙明(flvoxamine)(LUVOX)

、吲達品(indalpine)、米那普倫(milnacipran)(IXEL)、帕羅西汀(paroxetine)(PAXIL, SEROXAT)、舍曲林(sertraline)(ZOLOFT, LUSTRAL)、妥唑酮(trazodone)(DESYREL, MOLIPAXIN)、維拉法辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、齊美利定(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、比西發定(bicifadine)、去甲維拉法辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、布索芬新(brasofensine)、維拉佐酮(vilazodone)、卡利拉吡(cariprazine)、及特索芬新(tesofensin)；

(xix) 甘胺酸轉運子-1 抑制劑，諸如，帕弗盧廷(paliflutine)、ORG-25935、以及 ORG-26041)；及 GluR 調節物(諸如，AFQ-059 及阿曼他汀(amantidine)；

(xx) AMPA 類型麩胺酸受體調節物，諸如，派拉帕那(perampanel)、米巴帕陀(mibampator)、瑟盧帕那(selurampanel)、GSK-729327、以及 *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-氰基噻吩-2-基)苯氧基]四氫呋喃-3-基}丙烷-2-環醯胺；

(xxi) P450 抑制劑，諸如，利托納維(ritonavir)；

(xxii) tau 治療標靶，諸如，達奈德(davunetide)；
等等。

本發明還包含了套組，其適用於進行前文所記述的治療方法。於一實施例中，該套組含有第一個劑型(包含一或多個本發明之化合物)以及呈足以進行本發明方法之量的該劑型所用的容器。

於另外的實施例中，本發明之套組包含一或多個本發

明之化合物。

通用合成流程

式 I 化合物可藉由下文所敘述的方法，連同有機技藝上已知的合成方法、或是習於此藝之士所熟知的改良及轉換，製備得。本文所用的起始物係市售的或可藉由技藝上已知的例行方法[諸如，揭示於標準參考書(諸如，*Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII(Wiley-Interscience 出版))的方法]製備得。較佳的方法包括(但不侷限於)下文所記載者。

在下列任何合成順序期間，可能需要及 / 或值得要保護任何所關注之分子的敏感性或反應性基團。這可藉助於習用的保護基團來達成，諸如，記載於下列者：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999，彼等特此併入為參考。

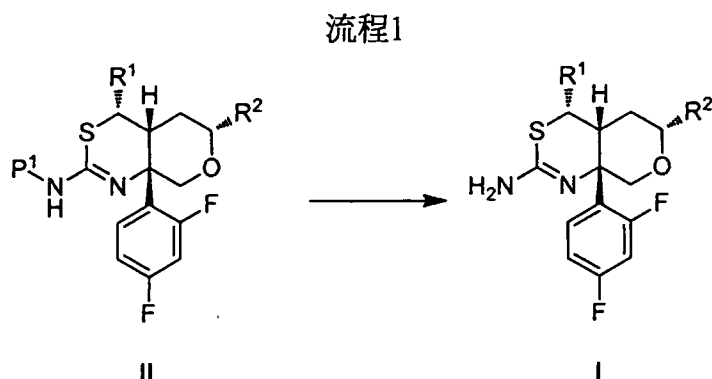
式 I 化合物或彼等之藥學上可接受的鹽類可根據下文所討論的反應流程來製備。除非另有說明，流程中的取代基係如前文所定義。產物的單離及純化係藉由具有一般技藝之化學家已知的標準程序來完成的。

習於此藝之士可認知到，在許多情況下，流程 1 至

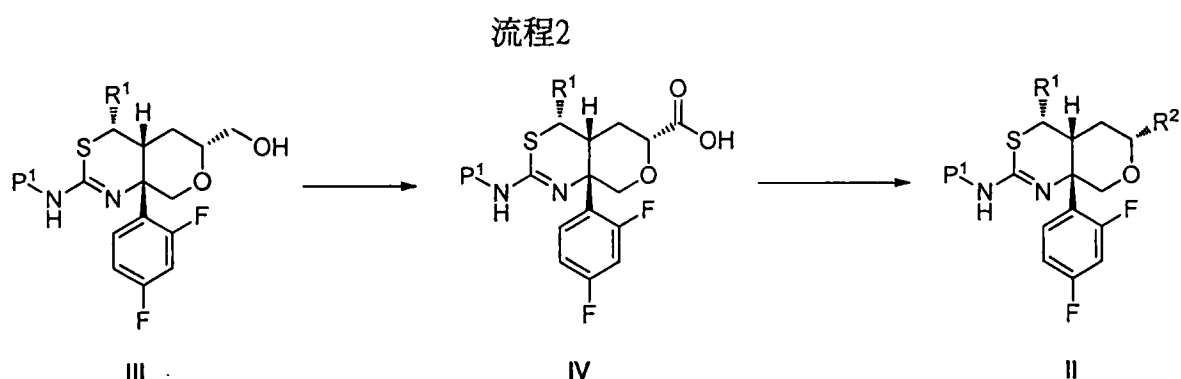
11 中的化合物會以非鏡像異構物及 / 或鏡像異構物之混合物的形式產生；彼等可在合成流程之各個階段，使用諸如下列之習用技術或如是技術之組合(不侷限於)：結晶、正相層析法、逆相層析法及掌性層析法，加以分離，而得到本發明之單一鏡像異構物。

習於此藝之士可瞭解到，流程、方法及實施例中所用到的各種符號、上標或下標係爲了方便表示及 / 或反映彼等引進到流程的順序而使用，且不擬一定要對應至附屬申請專利範圍的符號、上標或下標。流程乃可用於合成本發明之化合物的代表性方法。彼等不會以任何的方式限制本發明的範圍。

流程 1 係式 I 化合物的製備。參照流程 1，式 I 化合物可由式 II 化合物，經過去除保護基 P^1 而製備得。在此情況下， P^1 係指習於此藝之士所熟知之供保護胺的基團。例如， P^1 可爲苄基(Bz)，其可經由酸性條件，或是透過在甲醇中以 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)處理而裂解。另外， P^1 亦可爲適用於胺類之多個保護基中之一者，包括 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)或第三丁氧羰基(BOC)，且可在習於此藝之士已知的標準條件下裂解。

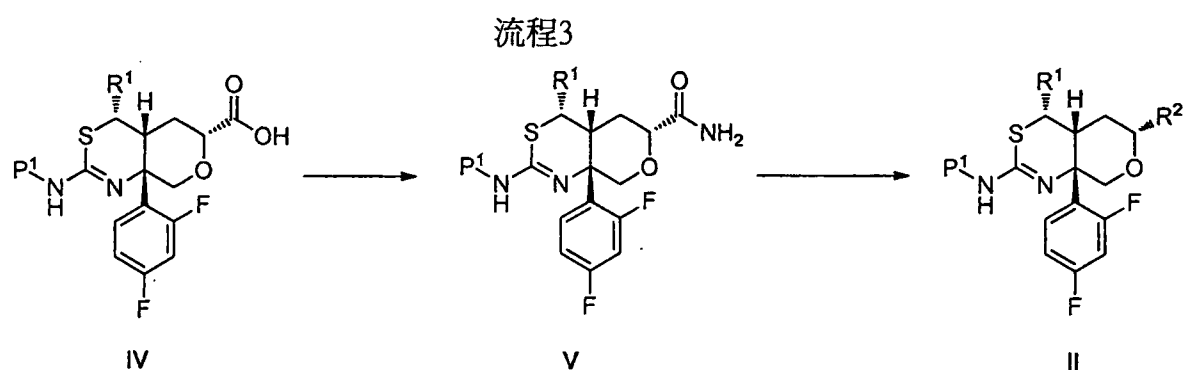


流程 2 係化合物 **II** 的製備，其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc。式 **III** 化合物的氧化可藉由許多標準氧化實驗計畫來完成，例如，在乙腈中使用過釕酸四丙基銨(TPAP)及 *N*-甲基嗎福啉-*N*-氧化物(NMO)。羧酸 **IV** 可經由下列參考資料所概述之多種方法：Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, Chapter 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed.，以及習於此藝之士所熟知的其他方法，轉化為式 **II** 化合物。化合物 **II** 可根據流程 1 的方法，轉化為式 **I** 化合物。

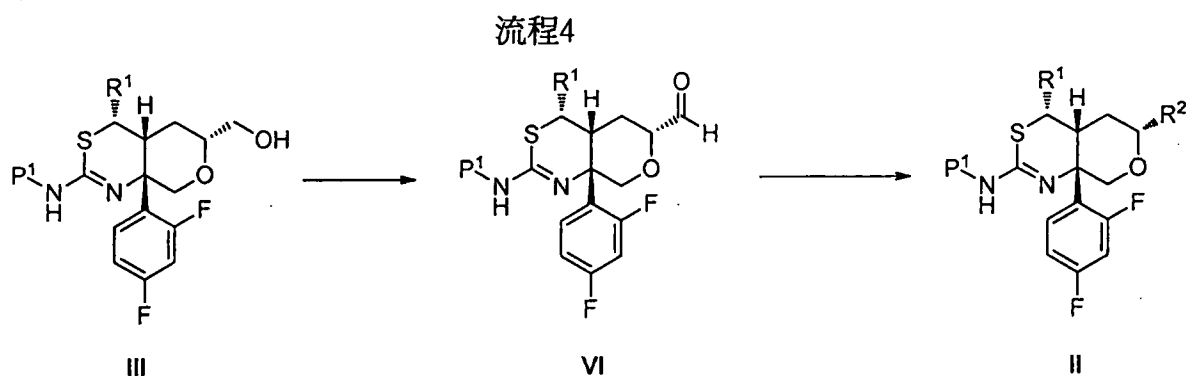


流程 3 係化合物 **II**(其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc)之製備。式 **V** 化合物之製備可藉由使用標準肽偶合劑[例如，使用四氟硼酸 2-[2-酮基-1(2*H*)-吡啶基]-1,1,3,3-四甲基脲(TPTU)]之酸 **IV** 的活化，以及後續之使用適當氨來源(例

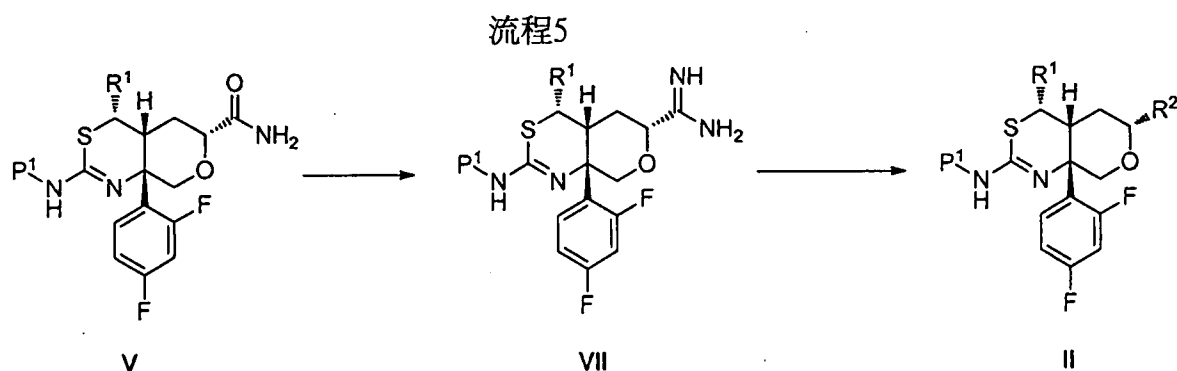
如，氨於二噁烷所形成的溶液)所進行的處理，來執行。
 式 V 之醯胺類可經由下列參考資料所概述的多種方法：
Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, Chapter 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed., 轉化為式 II 化合物。化合物 II 可根據流程 1 的方法，轉化為式 I 化合物。



流程 4 係化合物 II(其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc)之製備。
 式 III 化合物之氧化可藉由多種標準氧化實驗計畫，例如，使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或三氧化硫-吡啶與 DMSO[帕麗克-多寧條件(Parikh-Doering conditions)]，來執行。醛 VI 可經由下列參考資料所概述的多種方法：*Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*. 2011, Chapter 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed., 轉化為式 II 化合物。化合物 II 可根據流程 1 的方法轉化為式 I 化合物。

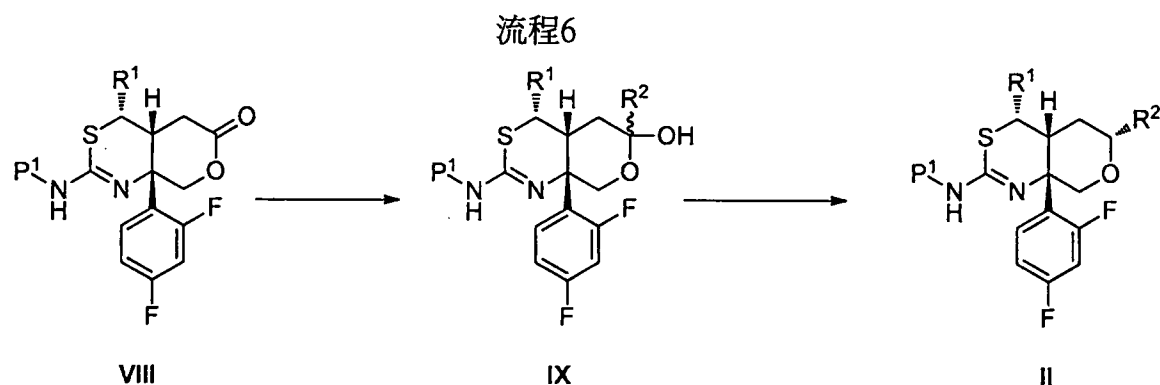


流程 5 係式 II 化合物(其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc)的製備。式 VII 化合物可藉由使用適當甲基化劑(例如，三甲基側氧四氟硼酸)所進行之醯胺 V 處理以及後續之使用氨來源(例如，氨的甲醇溶液)的處理，來製備。脘 VII 可經由下列參考資料所概述之多種方法：Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, Chapter 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed.，轉化為式 II 化合物。化合物 II 可根據流程 1 的方法，轉化為式 I 化合物。

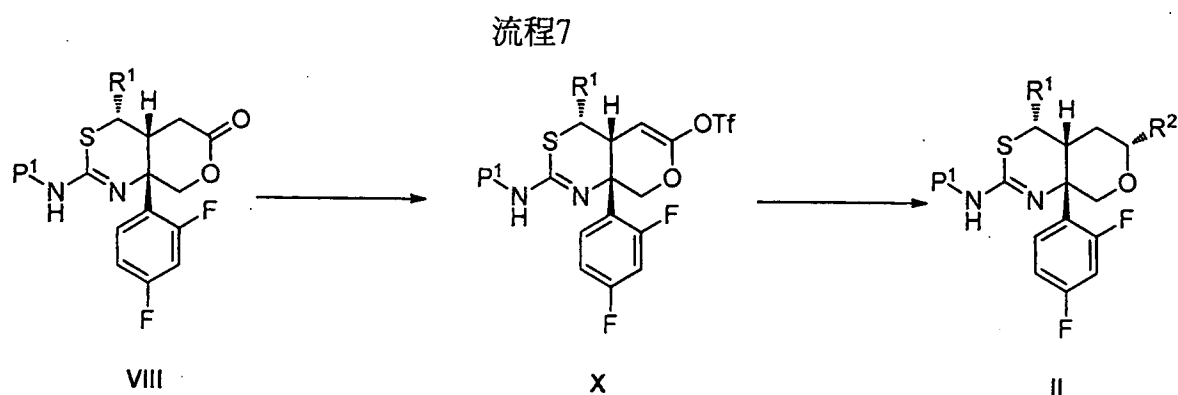


流程 6 係化合物 II(其中， P^1 示 Bz 或 Boc)的製備。於標準陰離子條件(例如，在四氫呋喃(THF)中， -78°C)，將 R^2 之有機金屬衍生物(鎂化物或鋰化物)添加至式 VIII 化合物，提供了式 IX 化合物。使用標準還原條件(例如，三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯(TMSOTf)及三乙基矽烷)對

所生成的內半縮醛(lactol)進行的後續還原反應，提供式 II 化合物。化合物 II 可根據流程 1 的方法，轉化為式 I 化合物。

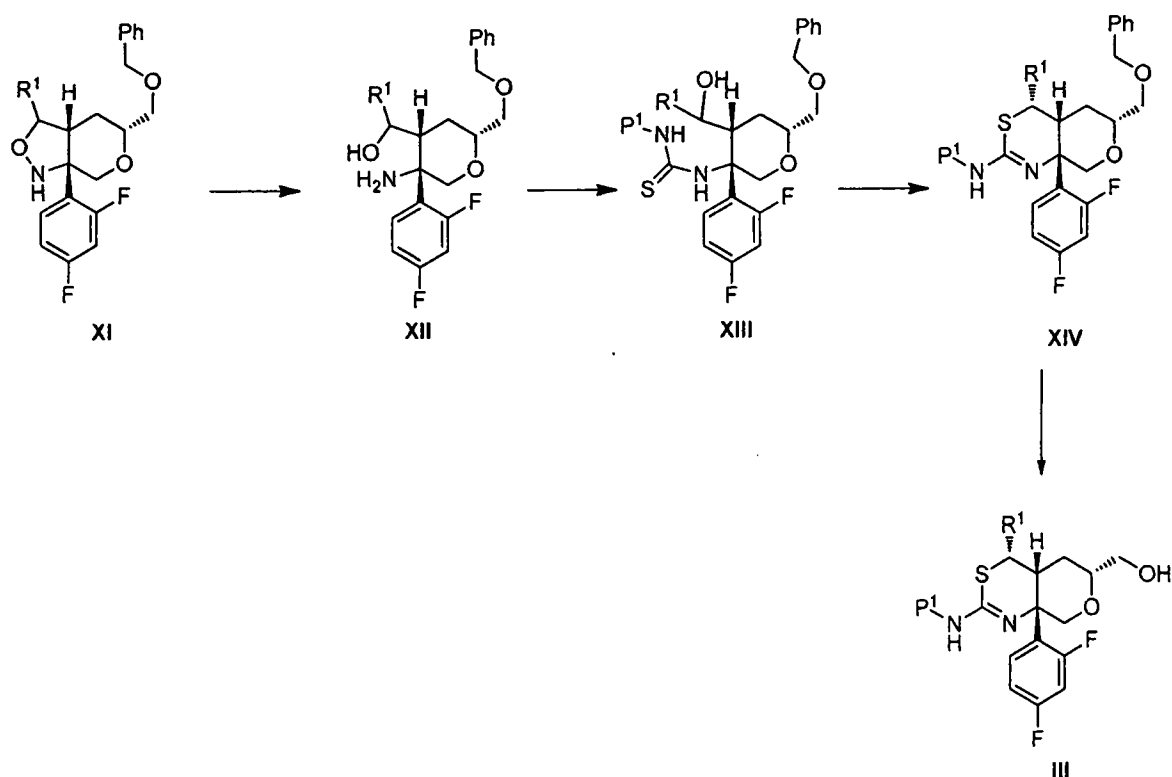


流程 7 係化合物 **II**(其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc)的製備。用鹼[例如，六甲基二矽胺化鉀(KHMDS)、及 *N*-(5-氯基-2-吡啶基)雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(康明試劑(Comins' Reagent)))]，對式 **VIII** 的內酯進行處理，提供了式 **X** 化合物。使用標準鈴木反應條件，令三氟甲磺酸烯醇 **X** 與對應之含 R^2 硼酸反應，而讓三氟磺酸酯被 R^2 所取代；接著使用標準還原反應(例如，三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯(TMSOTf)及三乙基矽烷)，將所生成的烯醇還原，而提供式 **II** 化合物。化合物 **II** 可根據流程 1 的方法，轉化為式 **I** 化合物。



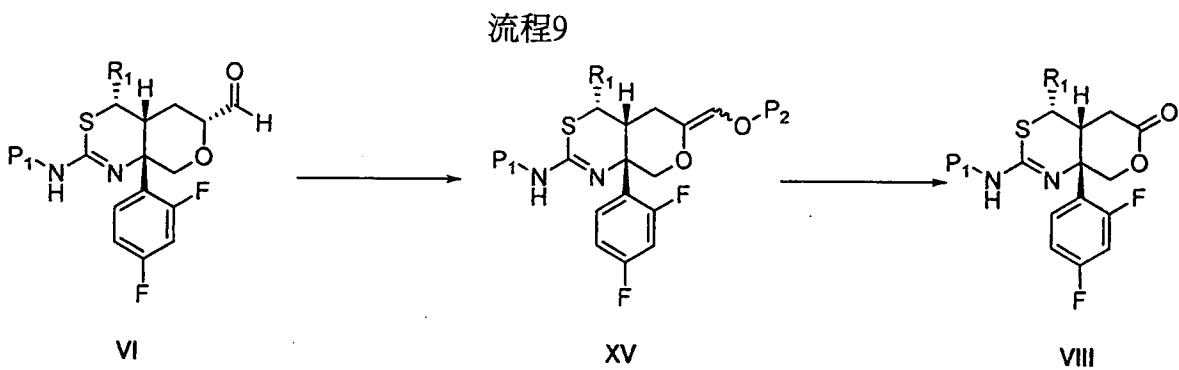
流程 8 係化合物 **III**(其中, P^1 示 Bz 或 Fmoc)的製備。式 **XI** 之異噁唑烷(isoxazolidines)(其可經由流程 11 所描述的化學, 使用苄氧甲基基團取代 R^2 , 而得到)受到還原條件的處理(例如, 在乙酸中的鋅), 而提供式 **XII** 化合物。用異硫氰酸酯(例如, 異硫氰酸苄酯)處理胺基醇 **XII**, 而提供式 **XIII** 之硫脲。使用強酸(包括, 例如, 硫酸)或是標準的光延反應條件(Mitsunobu condition)來誘發環化反應, 而得到式 **XIV** 化合物。於標準條件下(例如, 使用三氯化硼), 對苄基醚進行裂解, 而提供式 **III** 之醇。化合物 **III** 可根據流程 2 或 4 之方法, 轉化為式 **II** 之化合物。

流程8

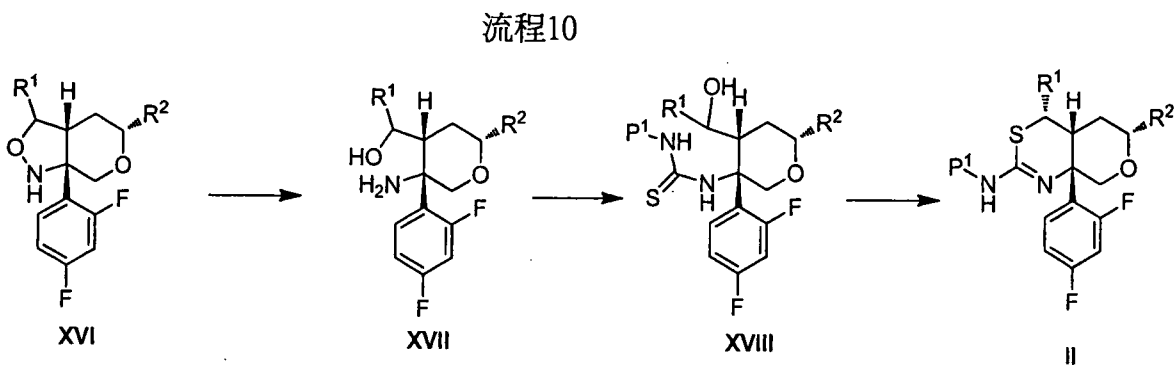


流程 9 係式 **VIII** 化合物(其中, P^1 示 Bz 或 Fmoc)的製備。令式 **VI** 之醛類受到鹼性條件(例如, 於乙腈中的碳酸鉀)的處理, 並且使用適當的酸酐(例如, 乙酸酐)予以收

集，而得到式 **XV** 之經保護的烯醇(其中， P^2 示 醯基基團)。
。使用標準條件(包括，例如，氯化釕及過碘鈉)，對所生
成的烯醇部份進行氧化裂解，而得到式 **VIII** 之內酯。
化合物 **VIII** 可根據流程 6 及 7 的方法，轉化為式 **I** 化
合物。

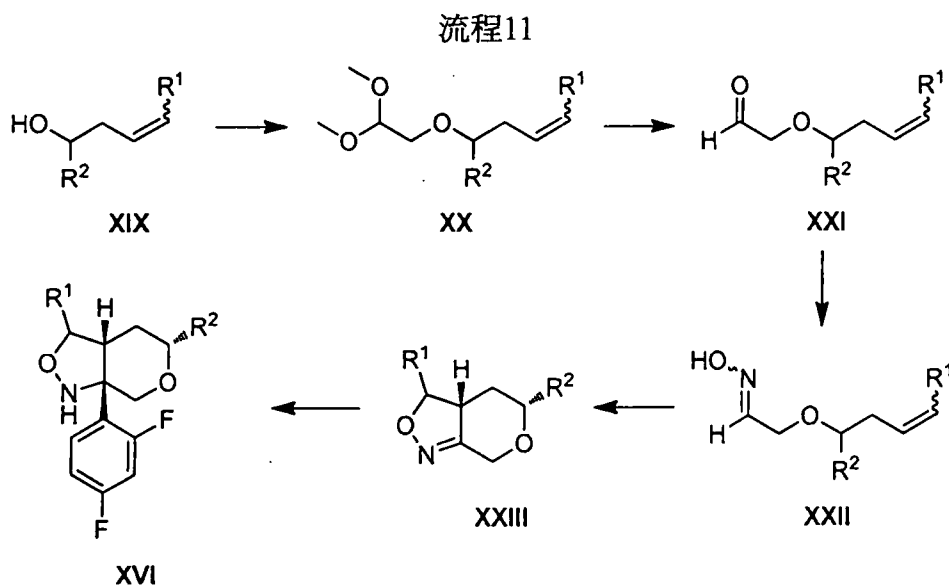


流程 10 係化合物 **II**(其中， P^1 示 Bz 或 Fmoc)的製備。
。令式 **XVI** 之異噁唑烷受到還原條件(例如，於乙酸中的
鋅)的處理，而得到式 **XVII**。用異硫氰酸酯(例如，異硫
氰酸苄酯)處理所生成的胺基醇，而提供式 **XVIII** 之硫脲。
使用強酸(包括，例如，硫酸)或是標準的光延反應條件來
誘發環化反應，而得到式 **II** 化合物。化合物 **II** 可根據流
程 1 的方法，直接轉化為式 **I** 化合物。



流程 11 係化合物 **XVI** 之製備。於鹼性條件下(諸如，
使用氫化鉀的處理)，用 2-溴基-1,1-二甲氧基乙烷將高烯

丙醇 **XIX** 烷化，而提供對應的醚 **XX**。於酸性條件下(例如，含水的 HCl)，將該縮醛裂解，而得到醛 **XXI**。使用羥基胺鹽(諸如，羥基胺硫酸鹽)進行縮合，而提供對應肟 **XXII** 的幾何混合物。藉由使用氧化劑(諸如，次氯酸鈉或 *N*-氯基琥珀醯亞胺)對肟 **XXII** 的處理，來進行形成異噁唑啉 **XXIII** 的環加成反應。令異噁唑啉 **XXIII** 與適當芳基金屬試劑(例如，芳基鋰，諸如，2,4-二氟基苯基鋰，或是對應的芳基格任亞試劑)在低溫(例如， -78°C)下反應，而生成式 **XVI** 化合物。習於此藝之士可認知到，芳基金屬試劑之加成的立體化學係由相鄰之次甲基中心的立體化學來決定，所產生之順式駢環非鏡像異構物的消旋混合物可根據流程 10 及 1 之方法，轉化為式 **I** 化合物。



【實施方式】

實驗程序及實施例

下文例示本發明之各種化合物的合成。涵蓋於本發明範圍內之其他化合物可藉由使用此等實施例(單獨)或是彼

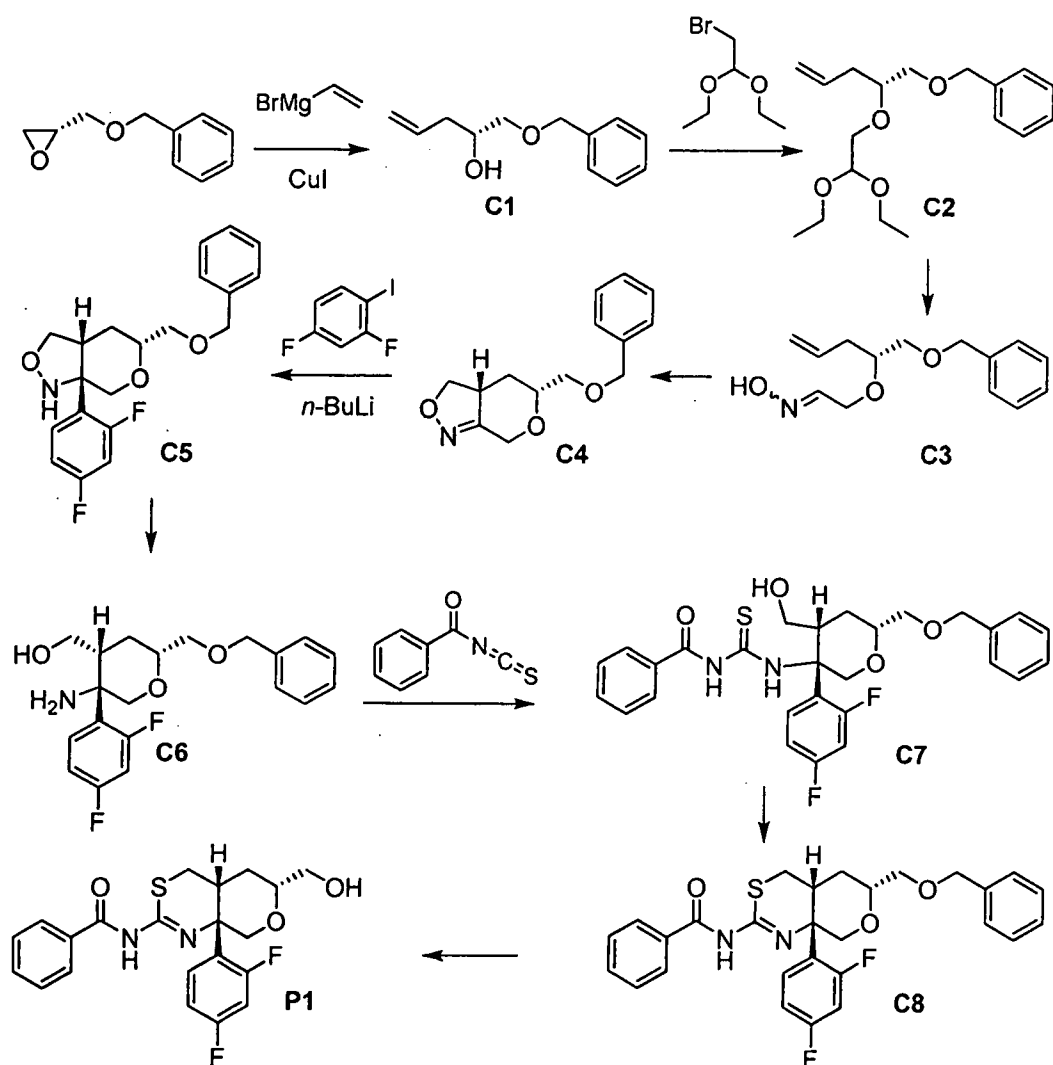
等與技藝中普遍已知的技術之組合，製備得。

實驗通常係於惰性氣氛(氮或氬)中進行，特別係指在使用對氧或濕氣敏感之試劑或中間物的情況下。市售的溶劑或試劑未進一步純化即可通常地使用，在適當的情況下可包括無水溶劑(一般為 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 的 Sure-Seal™ 產物)。在進行進一步的反應或提交生物試驗之前，產物通常係於真空中進行乾燥。質譜分析數據係得自液相層析-質譜分析法(LCMS)、大氣壓化學游離法(APCI)或氣相層析-質譜分析法(GCMS)。核磁共振(NMR)數據之化學位移係以參照所採用之氘化溶劑的剩餘峰的百萬分率(ppm, δ)表示。

就參照其他實施例或方法內之程序的合成而言，反應條件(反應長度及時間)係可有變化。一般而言，反應後進行薄層層析或質譜分析，且在適當的情況下，進行一般處理程序。純化可隨著實驗而改變：一般而言，供洗提劑 / 梯度所用之溶劑及溶劑比例係加以選擇，以提供適當的 R_f s 或滯留時間。

製備 P1

N-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4- 二 氟 苯 基)-6-(羥 甲 基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氬吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺
(P1)



步驟 1. (2R)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-醇(C1)的合成

於室溫下，將碘化銅(I)(11.62g, 61.02 mmol)添加至(2R)-2-[(苄氧基)甲基]環氧乙烷(167g, 1.02 mmol)於四氫呋喃(2L)所形成的溶液中。將該混合物攪拌 5 分鐘，然後，予以冷卻至 -78℃。於 1 小時期間，逐滴添加溴化乙烯基鎂溶液(1M, 於四氫呋喃中, 1.12L, 1.12mol)，同時將反應溫度維持在 -70℃ 以下。添加完成後，移除冷卻浴並且於室溫下，將該反應混合物攪拌 1 小時，然後藉由緩慢添加氯化銨水溶液(200mL)，予以淬熄。用氯化銨水溶液(1.5L)及乙酸乙酯(1.5L)稀釋後，用乙酸乙酯(1L)萃取水層

並且用氯化銨水溶液(1.5L)清洗合併的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且於真空中進行乾燥。此反應進行了三批次並且合併，而得到呈橘色油狀物的產物。產量：600g，3.1mol，定量。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.40 (m, 5H), 5.78-5.90 (m, 1H), 5.08-5.17 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.53 (dd, *J*=9.6, 3.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J*=9.6, 7.4 Hz, 1H), 2.26-2.34 (m, 3H)。

步驟 2. ({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯(C2)的合成

於室溫下，在 30 分鐘期間，將(2*R*)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-醇(C1)(190g，0.988mol)於四氫呋喃(500mL)所形成的溶液，逐滴地添加至氫化鈉(60%，於礦油中，98.8g，2.47 mol)於四氫呋喃(1L)所形成的懸浮液中，同時將反應溫度維持在 30℃ 以下。30 分鐘後，逐滴添加 2-溴基-1,1-二乙氧基乙烷(390g，1.98 mol)於四氫呋喃(500mL)所形成的溶液。於室溫下，將該反應混合物攪拌 1 小時，然後，將溫度漸漸地增加至 70℃ 並且於 70℃ 下，將該反應混合物攪拌 18 小時。然後，冷卻至室溫，接著於冰浴中冷卻，並且藉由緩慢添加冰 / 水(200mL)，予以淬熄，同時將內部反應溫度保持在大約 18℃。用飽和氯化鈉水溶液(1L)及乙酸乙酯(1L)稀釋該混合物，並且用飽和的氯化鈉水溶液(1L)清洗有機層，令其經硫酸鎂乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮。藉由過濾通過二氧化矽濾片(梯度：0%至

20%乙酸乙酯(於庚烷中))，執行純化。產量：257g 之純度 60%者，約 500 mmol，產率 51%以及 57.76g 之純度 90%者，約 170 mmol，產率 17%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 僅產物峰：δ 7.26-7.38 (m, 5H), 5.78-5.90 (m, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 4.61 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.48-3.74 (m, 9H), 2.31-2.37 (m, 2H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟 3. 2-{[(2*R*)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺(C3)的合成

於室溫下，將({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯(C2)(234g, 0.759mol)於甲酸(400mL)及水(100mL)所形成的溶液攪拌 2 小時。當 LCMS 分析顯示有少量剩餘之起始物時，添加甲酸(50mL)並且將該反應混合物再攪拌 30 分鐘。用乙醇(1L)及水(400mL)稀釋該反應混合物。添加硫酸羥基胺(435g, 2.65mol)及乙酸鈉(217g, 2.64mol)並且於室溫下，將該反應液攪拌 18 小時。然後，將該反應混合物過濾並且於真空中進行濃縮。令殘留物分溶於乙酸乙酯(500mL)及水(1L)中，並且用乙酸乙酯(3×500mL)萃取水層。用飽和的氯化鈉水溶液(2×500mL)清洗合併的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾並且於減壓中濃縮，而得到呈橘色油狀物的產物。藉由¹H NMR，得知此物質係由肟異構物之大概 1:1 的混合物所組成。產量：234g，其係直接拿去進行下面的步驟。

LCMS m/z 250.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ [7.52 (t, $J=5.5$ Hz)及 6.96 (t, $J=3.6$ Hz), 共計 1H], 7.28-7.39 (m, 5H), 5.74-5.87 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 4.55 及 4.56 (2 s, 共計 2H), {4.45-4.55 (m)及 [4.27 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.2, 5.4$ Hz)及 4.21 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.2, 5.6$ Hz)], 共計 2H}, 2.30-2.37 (m, 2H)。

步驟 4 (3a*R*,5*R*)-5-[(苄氧基)甲基]-3,3a,4,5-四氫-7*H*-吡喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(**C4**)的合成

將次氯酸鈉的水溶液(14.5%溶液，600mL)，逐滴地添加至 2-{[(2*R*)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺(**C3**)(224g，得自前面的步驟， ≤ 0.759 mol)於二氯甲烷(1L)所形成的 0℃ 溶液中，同時將內部溫度維持在 15℃ 以下。添加完成後，於 0℃ 下，將該反應混合物攪拌 1.5 小時，然後，用水(1L)及二氯甲烷(500mL)稀釋。用二氯甲烷(2×500mL)萃取水層，並且用飽和的氯化鈉水溶液(500mL)、水(500mL)及再次用飽和的氯化鈉水溶液(500mL)清洗合併的有機層。接著，令彼等經硫酸鎂乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 25%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈無色油狀物的產物。基於核奧佛毫瑟增強研究(Overhauser enhancement studies)(其顯示碳 3a 及 5 上之次甲基質子之間的相互關係)，標定化合物 **C4** 之指定相對立體化學。產量：85.3g，345 mmol，45%(二步驟)。LCMS m/z 248.1

[M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.40 (m, 5H), 4.77 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 4.54-4.65 (m, 3H), 4.22 (dd, *J*=13.5, 1 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.57 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.39-3.5 (m, 1H), 2.20 (ddd, *J*=12.9, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H)。

步驟 5 (3a*R*,5*R*,7a*S*)-5-[(苄氧基)甲基]-7a-(2,4-二氟苯基)六氫-1*H*-吡喃並[3,4-*c*][1,2]嘔啞(C5)之合成

將三氟化硼乙醚(60.1mL, 474 mmol)添加至(3a*R*,5*R*)-5-[(苄氧基)甲基]-3,3a,4,5-四氫-7*H*-吡喃並[3,4-*c*][1,2]嘔啞(C4)(50.0g, 202 mmol)於甲苯與二異丙醚之 1:1 混合物(2L)所形成的溶液(內部溫度-76℃)中。在此溫度下, 將該反應液攪拌 30 分鐘, 然後, 用 2,4-二氟基-1-碘基苯(27.1mL, 226 mmol)予以處理。在將反應溫度維持在-76至-71℃的同時, 緩慢地添加正丁基鋰(2.5 M, 於己烷中, 85.7mL, 214 mmol)。於-76℃下, 將該反應混合物攪拌 1.5 小時, 然後, 用飽和的氯化銨水溶液(1L)予以淬熄並且令其分溶於水(1L)及乙酸乙酯(750mL)中。在該非均質混合物溫熱至室溫後, 用乙酸乙酯(3×250mL)萃取水層, 並且用飽和的氯化鈉水溶液(550mL)清洗合併的有機層, 令其經硫酸鈉乾燥, 予以過濾並且於真空中進行濃縮。於矽膠上進行層析(梯度: 0%至 70%乙酸乙酯(於庚烷中)),

得到呈黃色油狀物的產物。產量：48.14g，133.2 mmol，66%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (ddd, $J=9, 9, 7$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J=12.0, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.60 (AB 四重峰, $J_{AB}=12.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=21.4$ Hz, 2H), 4.14 (br dd, $J=12.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.72 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.50 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J=14.0, 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H)。

步驟 6：[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-胺基-2-[(苄氧基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氫-2*H*-嘧啶-4-基]甲醇(C6)的合成

將(3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(苄氧基)甲基]-7*a*-(2,4-二氟苯基)六氫-1*H*-嘧啶並[3,4-*c*][1,2]嘔唑(C5)(48.1g, 133 mmol)溶於乙酸(444mL)並且用鋅粉(113g, 1.73mol)予以處理。令已溫熱至 40℃ 的反應混合物冷卻至室溫並且予以攪拌 16 小時。經由過濾通過矽藻土濾片，將不溶物去除，並且用乙酸乙酯清洗該濾片(3×500mL)。用飽和的碳酸氫鈉水溶液(2.5L)中和合併的濾液，並且用乙酸乙酯(3×500mL)萃取水層。用飽和的氯化鈉水溶液(1L)清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於減壓下濃縮，而得到呈濃稠黃色油狀物的產物，其未進行額外的純化即使用於下面的反應。產量：48.7g，假定為定量的。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰：δ 7.62-7.80 (br m, 1H), 7.28-

7.39 (m, 5H), 6.94-7.06 (m, 1H), 6.83 (ddd, $J=12.7, 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.61 (AB 四重峰, 高磁場雙重峰增寬, $J_{AB}=12.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=30.5$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J=11.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.83-3.92 (br m, 1H), 3.62-3.73 (br m, 1H), 3.56 (dd, $J=10.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.26-2.43 (br m, 1H), 2.00-2.17 (br m, 1H), 1.65 (ddd, $J=14.1, 4.5, 2.5$ Hz, 1H)。

步驟 7 *N*-{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(羥甲基)四氫-2*H*-吡喃-3-基]硫代胺甲醯基}苯甲醯胺(**C7**)的合成

將異硫氰酸苄酯 (17.8mL, 132 mmol) 添加至 [(2*R*,4*R*,5*S*)-5-胺基-2-[(苄氧基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氫-2*H*-吡喃-4-基]甲醇(**C6**)(48.7g, 134 mmol)於二氯甲烷 (1.34L)所形成的溶液, 並且於室溫下, 將該反應混合物攪拌 18 小時。於真空中, 將溶劑去除, 得到呈白色固體的產物, 其未進一步純化即使用。產量: 72.2g, 推定為定量的。LCMS m/z 527.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 特徵峰: δ 7.89-7.93 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.42-7.54 (br m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 3H), 6.86-6.98 (m, 2H), 4.57 (AB 四重峰, $J_{AB}=11.9$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=11.8$ Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.64 (br dd, 半 ABX 圖形, $J=10.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.44-3.54 (br m,

1H), 2.32-2.59 (br m, 1H), 1.82-2.06 (m, 2H)。

步驟 8 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(苄氧基)甲基]-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]-噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C8**)的合成

將吡啶(11.0mL, 137 mmol)添加至 *N*-{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(羥甲基)四氫-2*H*-嘧啶-3-基]硫代胺甲醯基}苯甲醯胺(**C7**)(19.00g, 36.08 mmol)於二氯甲烷(150mL)所形成的溶液中，並且將所形成的溶液冷卻至 -50 至 -60℃。逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(12.1mL, 71.9 mmol, 於二氯甲烷(50mL)中)，並且於 3 小時期間，令該反應混合物逐漸地溫熱至 -5℃。添加水，並且用二氯甲烷萃取水層。用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：20%至 40%乙酸(於庚烷中))，進行純化，得到呈黃色泡沫狀物的產物。產量：15.51g, 30.50 mmol, 85%。LCMS *m/z* 509.2 [M+H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.37-7.57 (br m, 4H), 7.24-7.36 (m, 5H), 6.85-6.97 (m, 2H), 4.58 (AB 四重峰，高磁場訊號稍微增寬，*J*_{AB}=11.9 Hz, Δ*ν*_{AB}=23.5 Hz, 2H), 4.17 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.83 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.64 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=10.1, 6.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.11-3.21 (br m, 1H), 3.02 (dd, *J*=12.9, 4.1 Hz,

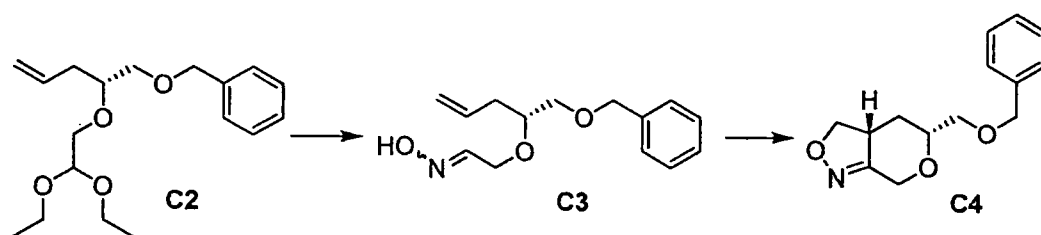
1H), 2.64 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 1.92-2.05 (br m, 1H), 1.71 (br d, $J=13$ Hz, 1H)。

步驟 9 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (P1)的合成

將三氯化硼 (1M 溶液，於庚烷中，89.7mL，89.7 mmol)添加至 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(苄氧基)甲基]-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]-噻吡-2-基]苯甲醯胺 (C8)(15.20g，29.89 mmol)於二氯甲烷(150mL)所形成的 0℃ 溶液中。15 分鐘後，令該反應混合物溫熱至室溫並且予以攪拌 4 小時。然後，添加甲醇(50mL)，開始係逐滴地添加{注意：激烈反應}，之後，以穩定的速率添加，同時用氮氣沖洗燒瓶的內部。在回流的情況下，將該混合物加熱 30 分鐘，予以冷卻至室溫並且於真空中進行濃縮。再次將殘留物溶於甲醇中，予以攪拌，並且於真空中進行濃縮。將所生成的物質納入二氯甲烷並且依序用 1M 氫氧化鈉水溶液、水、及飽和的氯化鈉水溶液清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥，予以過濾，並且於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析純化(梯度：0%至 3%甲醇(於乙酸乙酯中))，得到呈黃色泡沫狀物的產物。產量：11.97g，28.60 mmol，96%。LCMS m/z 419.2 $[M+H^+]$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.02-7.11 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=11.9, 1.8$

Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.59 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.14-3.24 (br m, 1H), 2.96 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.75 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H), 1.70 (ddd, $J=13.4, 4.2, 2.4$ Hz, 1H)。

由 ({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯 (**C2**) 至 (3*aR*,5*R*)-5-[(苄氧基)甲基]-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-呔喃並[3,4-*c*][1,2]呔啉 (**C4**) 的替代轉化法



步驟 1 2-{{[(2*R*)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺 (**C3**) 的合成

將 ({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯 (**C2**) (12.4g, 40.2 mmol) 溶於乙酸 (28mL) 及水 (12mL) 中。添加呈固體的氫氯酸羥基胺 (2.84g, 40.9 mmol)。1 小時後，添加另外的氫氯酸羥基胺 (2.84g, 40.9 mmol)。又 1 小時後，用第三丁基甲基醚 (100mL) 稀釋該反應混合物 (100mL) 並且用水 (3×50mL) 予以清洗，然後，用碳酸鉀水溶液 (0.5 M, 100mL) 清洗。將有機層濃縮，而得到呈淡黃色油狀物的產物，經過 ^1H NMR 鑑定，其係由呔異構體之大概等莫耳的混合物所組成。產量：9.60g, 38.5 mmol, 96%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 及 7.67 (2

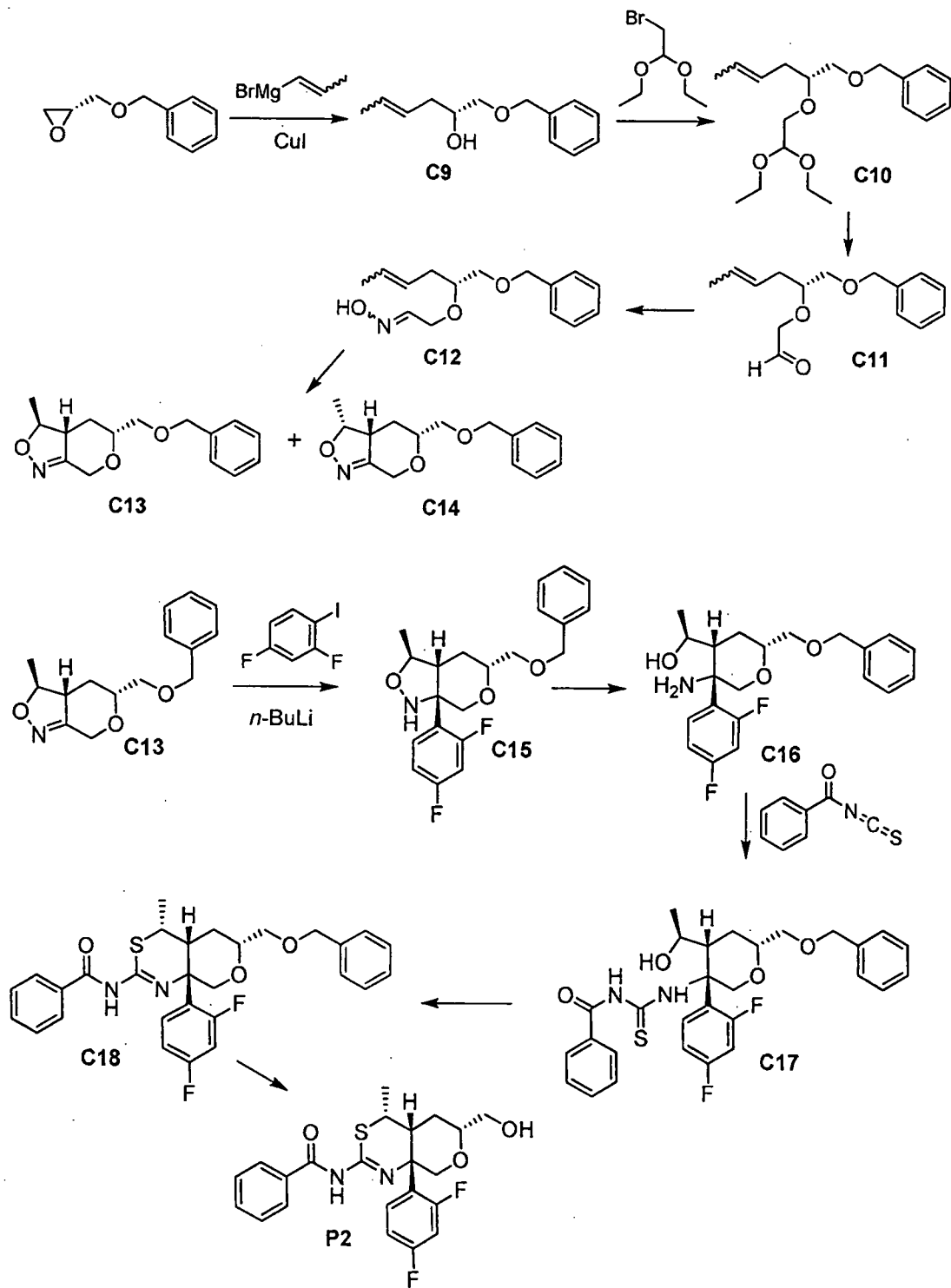
br s, 共計 1H), [7.50 (t, $J=5.6$ Hz)及 6.95 (t, $J=3.6$ Hz), 共計 1H], 7.28-7.39 (m, 5H), 5.74-5.87 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 4.55 及 4.56 (2 s, 共計 2H), 4.47-4.49 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 3.47-3.65 (m, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H)。

步驟 2 (3a*R*,5*R*)-5-[(*o*-苄氧基)甲基]-3,3a,4,5-四氫-7*H*-吡喃並[3,4-*c*][1,2]噁唑(**C4**)的合成

將吡啶(23.1mL, 286 mmol)添加至 2-{[(2*R*)-1-(*o*-苄氧基)戊-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺(**C3**)(35.6g, 143 mmol)於二氯甲烷(350mL)所形成的溶液中。於大概 2 小時期間, 逐份地添加 *N*-氯基琥珀醯亞胺(19.4g, 145 mmol)。將該反應液攪拌 3 小時, 然後, 用亞硫酸鈉(5g, 於 100mL 水中)予以稀釋。將該混合物攪拌 20 分鐘, 並且用二氯甲烷萃取水層; 用水清洗合併的有機層, 予以乾燥並且濃縮。經由矽膠層析法(洗提劑: 1:2 乙酸乙酯/己烷), 進行純化而得到產物。產量: 21.2g, 85.7 mmol, 60%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.40 (m, 5H), 4.77 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 4.55-4.65 (m, 3H), 4.22 (dd, $J=13.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=11.7, 8.0$ Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.57 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.49 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.40-3.5 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J=12.9, 6.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.57 (ddd, $J=13, 12, 11$ Hz, 1H)。

製備 P2

N-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (P2)



步驟 1 (2*R*)-1-(苄氧基)己-4-烯-2-醇(C9)的合成

產物係根據製備 P1 所使用之合成(2*R*)-1-(苄氧基)戊-4-烯-2-醇(C1)的方法，但用溴化 1-丙烯基鎂取代溴化乙烯基鎂，而得到的。產物係以棕色油狀物的形式獲得，其未進一步純化即使用；藉由 ^1H NMR 得知此物質係由幾何異構物之 1:1 混合物所組成的。產量：140g，0.679mol，100%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.42 (m, 5H), 5.39-5.67 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.36-2.50 (br m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), [1.68 (br d, $J=6$ Hz) 及 1.64 (br d, $J=7$ Hz), 共計 3H]。

步驟 2 ({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)己-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯(C10)的合成

根據製備 P1 所用之供合成({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯(C2)的方法，但是，於 0℃ 下進行起始的試劑併合，而將(2*R*)-1-(苄氧基)己-4-烯-2-醇(C9)(150g，0.73mol)轉化為產物。產物係以棕色油狀的形式獲得(400g， $\leq 0.73\text{mol}$)，其未進一步純化即用於下一個步驟。藉由 ^1H NMR 分析，得知此物質含有幾何異構物之大概 1:1 的混合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，產物的特徵峰： δ 7.25-7.38 (m, 5H), 5.38-5.60 (m, 2H), 4.55 及 4.55 (2 s, 共計 2H), 2.22-2.37 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 3H)。

步驟 3 {[(2*R*)-1-(苄氧基)己-4-烯-2-基]氧基}乙醛(**C11**)的合成

將含水的氫氯酸(2M, 700mL)添加至({[(2*R*)-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)己-4-烯-1-基]氧基}甲基)苯(**C10**)(350g, 得自前一個步驟, $\leq 0.64\text{mol}$)於四氫呋喃(1.4L)所形成的溶液中, 並且於 75°C 下, 將該反應混合物攪拌 1 小時。於真空中將溶劑去除並且用乙酸乙酯(2.0L)萃取含水的殘留物。用飽和的氯化鈉水溶液(3×500mL)清洗合併的有機層, 令其將硫酸鈉乾燥, 予以過濾, 並且於減壓下濃縮。所得到的產物係呈淺棕色油狀物(210g, $\leq 0.64\text{mol}$), 其係直接拿去下面的步驟。

步驟 4 2-{[(2*R*)-1-(苄氧基)己-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺(**C12**)的合成

將氫氯酸羥基胺(207g, 2.98mol)添加至{[(2*R*)-1-(苄氧基)己-4-烯-2-基]氧基}乙醛(**C11**)(207g, $\leq 0.63\text{mol}$)及乙酸鈉(342g, 4.17mol)於含水乙醇(2:1 乙醇 / 水, 2.1L)所形成的混合物中。於 60°C 下, 將該反應混合物攪拌 18 小時, 然後, 於真空進行濃縮並且用乙酸乙酯(2.0L)予以萃取。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 予以過濾, 於減壓下濃縮並且藉由矽膠層析法(洗提劑: 乙酸乙酯(於石油醚中)), 進行純化, 而得到呈棕色油狀物的產物。藉由 ^1H NMR, 此物質被標定為肟及烯烴官能基上之幾何異構物的混合物。產量: 117g, 0.444mol, 70%(三個步驟)。 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3), 特徵峰: δ [7.42-7.48 (m) 及 6.88-6.92 (m), 共計 1H], 7.20-7.36 (m, 5H), 5.29-5.61 (m, 2H), [4.48-4.54 (m) 及 4.41-4.45 (m), 共計 3H], 2.13-2.32 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 3H)。

步驟 5 (3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(*o*-苧氧基)甲基]-3-甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-呷喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(C13)及(3*R*,3*aR*,5*R*)-5-[(*o*-苧氧基)甲基]-3-甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-呷喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(C14)的合成

於 25℃ 下，將次氯酸鈉的水溶液(6.15%溶液，6.6L)緩慢地添加至 2-{[(2*R*)-1-(*o*-苧氧基)己-4-烯-2-基]氧基}-*N*-羥基乙醛亞胺(C12)(660g，2.51mol)及三乙胺(19g，0.19mol)於二氯甲烷(6.6L)所形成的溶液中。添加完成後，於 25℃ 下，將該反應混合物攪拌 30 分鐘。用水(3×3L)清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(洗提劑：乙酸乙酯(於石油醚中))，進行純化，得到呈白色固體之(3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(*o*-苧氧基)甲基]-3-甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-呷喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(C13)。產量：90g，0.34mol，14%。基於核奧佛毫瑟增強研究(其顯示碳 3*a* 上之次甲基質子與碳 3 之甲基基團的質子及碳 5 之次甲基質子間的相互關係)，標定化合物 C13 的指定相對立體化學。LCMS m/z 261.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 4.69 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.57 (AB 四重峰, $J_{AB}=12.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=13.8$ Hz, 2H),

4.13-4.25 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.55 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10, 6$ Hz, 1H), 3.47 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10, 4$ Hz, 1H), 2.93 (br ddd, $J=11, 11, 7$ Hz, 1H), 2.11 (br dd, $J=12.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

由層析分離還得到了呈棕色油狀物之(3*R*,3*aR*,5*R*)-5-[(*o*-苺氧基)甲基]-3-甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-哌喃並[3,4-*c*][1,2]呔啶(**C14**)。產量：126g，0.482mol，19%。基於核奧佛毫瑟增強研究(其顯示碳 3*a* 上之次甲基質子與碳 3 之次甲基質子及碳 5 之次甲基質子間的相互關係)，標定化合物 **C14** 的指定相對立體化學。LCMS m/z 261.9 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.39 (m, 5H), 4.76-4.86 (m, 1H), 4.75 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.58 (AB 四重峰, $J_{AB}=12.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=12.4$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J=13.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.57 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.49 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.36 (br ddd, $J=11.4, 11.4, 6.3$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=12.8, 6.4, 1.2$ Hz, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

步驟 6 (3*S*,3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(*o*-苺氧基)甲基]-7*a*-(2,4-二氟苺基)-3-甲基六氫-1*H*-哌喃並[3,4-*c*][1,2]呔啶(**C15**)的合成

根據製備 P1 之供合成(3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(*o*-苺氧基)甲基]-7*a*-(2,4-二氟苺基)六氫-1*H*-哌喃並[3,4-*c*][1,2]呔啶(**C5**)的通用程序，由(3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(*o*-苺氧基)甲基]-3-甲基-

3,3a,4,5-四氫-7*H*-哌喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(**C13**)，製備得呈黃色油狀物的產物。產量：21.5g，57.2 mmol，48%。LCMS m/z 376.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (ddd, $J=9.1, 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J=11.9, 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.60 (AB 四重峰, $J_{AB}=12.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=19.9$ Hz, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.97 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.56 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J=14.2, 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 0.79 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

步驟 7 (1*S*)-1-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-胺基-2-[(苄氧基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-基]乙醇(**C16**)的合成

根據製備 P1 之供合成[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-胺基-2-[(苄氧基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-基]甲醇(**C6**)的通用程序，由(3*S*,3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(苄氧基)甲基]-7*a*-(2,4-二氟苯基)-3-甲基六氫-1*H*-哌喃並[3,4-*c*][1,2]喹啉(**C15**)，製備得呈黃色油狀物的產物。產量：13.96g，37.00 mmol，98%。LCMS m/z 378.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 7.65-7.78 (br m, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H), 6.93-7.02 (br m, 1H), 6.80 (ddd, $J=12.6, 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=11.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=10.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.50-2.61 (br m, 1H), 1.62 (ddd, $J=14, 4, 2.5$ Hz,

1H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

步驟 8 N -{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-[(1*S*)-1-羥乙基]四氫-2*H*-哌喃-3-基]硫代胺甲醯基}苯甲醯胺(**C17**)的合成

根據製備 P1 之供合成 N -{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-(羥甲基)四氫-2*H*-哌喃-3-基]硫代胺甲醯基}苯甲醯胺(**C7**)的通用程序，由(1*S*)-1-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-胺基-2-[(苄氧基)甲基]-5-(2,4-二氟苯基)四氫-2*H*-哌喃-4-基]乙醇(**C16**)，製備得產物。在此例中，於真空中將反應混合物濃縮後，對殘留物進行矽膠層析(梯度：0%至 50%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈黃色泡沫的產物。產量：13.36g，24.71 mmol，67%。LCMS m/z 539.2 $[M-H^+]$ 。

步驟 9 N -[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(苄氧基)甲基]-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C18**)的合成

將偶氮二羧酸二乙酯(21.3mL，136 mmol)逐滴地添加至三苯基磷(35.7g，136 mmol)於四氫呋喃(850mL)所形成的溶液中，並且將該混合物攪拌 30 分鐘，然後置於冰浴中冷卻。將 N -{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(2,4-二氟苯基)-4-[(1*S*)-1-羥乙基]四氫-2*H*-哌喃-3-基]硫代胺甲醯基}苯甲醯胺(**C17**)(24.5g，45.3 mmol)於四氫呋喃(115mL)所

形成的溶液逐滴添加至該反應混合物中，然後，於冰卻的條件下攪拌 1 小時。於真空中濃縮後，將殘留物裝載於經二氯甲烷平衡過的矽膠管柱，並且用 1：1 乙酸乙酯 / 庚烷稀釋該管柱。將含有產物的級份合併並且於減壓下濃縮，用 15% 乙酸乙酯 (於庚烷中) 研製所得到的物質，並且經由過濾，去除固體。於真空中濃縮濾液並且於矽膠上進行層析 (梯度：20% 至 40% 乙酸乙酯 (於庚烷中))，得到呈白色固體的產物。產量：17.23 g，32.97 mmol，73%。LCMS m/z 523.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (br d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.24-7.36 (m, 5H), 6.84-6.96 (m, 2H), 4.58 (AB 四重峰, $J_{AB}=12.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=25.0$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J=12.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.84 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.63 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.50 (dd, 半 ABX 圖形, $J=10.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 1.61-1.79 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

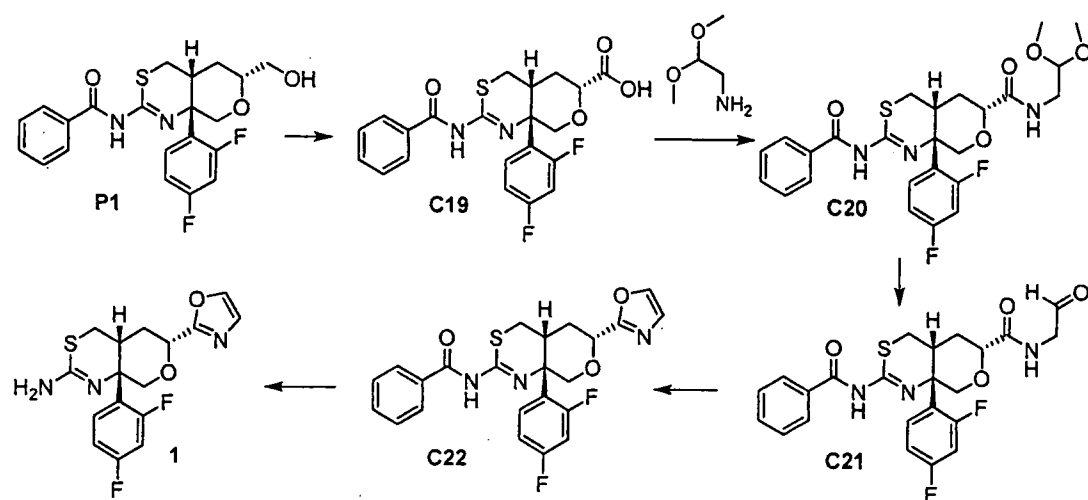
步驟 10 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (**P2**) 的合成

根據製備 **P1** 之供合成 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (**P1**) 的通用程序，由 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(苄氧基)甲基]-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-

甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C18**)，製得產物。在此例中，係用二氯甲烷研製得自二個類似反應的合併粗製產物，而非藉由層析法進行純化。於真空中，將研製所得到的濾液濃縮，並且經由使用二氯甲烷之第二次研製，得到第二批的物質，二種情況所得到的產物皆係呈白色固體。總產量：23.12g，53.46 mmol，79%。LCMS m/z 433.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.02-7.11 (m, 2H), 4.15 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.60 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.19-3.28 (br m, 1H), 2.97-3.06 (br m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.26 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

實施例 1

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**1**)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苧醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(**C19**)的合成

將過釕酸四丙基銨(209 mg, 0.595 mmol)添加至 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**P1**)(2.49 g, 5.95 mmol)及 4-甲基嗎福啉 *N*-氧化物單水合物(4.83 g, 35.7 mmol)於乙腈(125mL)所形成的混合物中，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌 40 分鐘。添加 2-丙醇(50mL)後，另外攪拌 2 小時，然後於真空中進行濃縮。令殘留物分溶於 1 : 1 乙酸乙酯 / 乙醚(150mL)及氫氧化鈉水溶液(0.25 M, 150mL)。用氫氧化鈉水溶液(0.25 M, 2×150mL)萃取有機層，並且用 2M 含水氫氯酸，將合併的水層酸化至大約 1 的 pH，然後，用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。令合併的乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於減壓下濃縮。經由矽膠層析法[梯度：0%至 100%(89 : 10 : 1 二氯甲烷 / 甲醇 / 乙酸，於二氯甲烷中)]，進行純化，得到呈紫白色固體的產物。產量：2.40g, 5.55 mmol, 93%。LCMS *m/z* 433.2 [*M*+*H*⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08-8.13 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.02-7.11 (m, 2H), 4.36 (dd, *J*=11.2, 3.4 Hz, 1H), 4.19 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.97 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.96 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=13.2, 2.8 Hz, 1H), 2.02-2.15 (m, 2H)。

步驟 2 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C20**)的合成

於室溫下，將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(**C19**)[1.26g, 2.91 mmol；此物質已與甲苯(2×5mL)共沸]、*N,N*-二異丙基乙胺(1.02mL, 5.86 mmol)及四氟硼酸 2-[2-酮基-1(2*H*)-吡啶基]-1,1,3,3-四甲基脲(TPTU, 866 mg, 2.91 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10mL)所形成的混合物攪拌 25 分鐘。添加 2,2-二甲氧基乙胺(0.95mL, 8.7 mmol)，並且持續攪拌 18 小時，此時，用飽和的碳酸氫鈉水溶液(15mL)及水(15mL)稀釋該反應混合物，並且用乙醚(3×40mL)萃取。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。將所生成的油狀物與衍生自在 **C19** 上所進行之類似反應的物質(131 mg, 0.303 mmol)合併，並且經由矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，而得到呈白色固體的產物。產量：618 mg, 1.19 mmol, 37%。LCMS *m/z* 520.3 [M+H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.28 (br m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 6.86-6.99 (m, 2H), 6.74 (br t, *J*=6 Hz, 1H), 4.38 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.90 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.13-3.23 (br m, 1H), 3.03 (dd, *J*=12.9, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (br d, *J*=13 Hz, 1H), 2.20-2.29

(m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H)。

步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苺醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2-酮基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C21)的合成

將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苺醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C20)(620 mg, 1.19 mmol)溶於四氫呋喃(3.0mL)及含水氫氯酸(2M, 3mL, 6 mmol), 並且於 38℃ 下攪拌 18 小時。冷卻至室溫後, 用飽和的氯化鈉水溶液(7mL)稀釋該反應混合物, 並且用乙酸乙酯(6×10mL)萃取。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 予以過濾並且於減壓下濃縮。經由矽膠層析法(梯度: 50%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)), 進行純化, 得到呈灰白色固體的產物。產量: 352 mg, 0.743 mmol, 62%。LCMS *m/z* 474.2 [M+H⁺]¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.34-8.44 (br m, 2H), 7.64-7.71 (br m, 1H), 7.54-7.62 (br m, 2H), 7.40-7.51 (br m, 1H), 7.28-7.37 (br m, 1H), 7.00-7.10 (br m, 1H), 6.91-7.00 (br m, 1H), 4.36-4.50 (br m, 1H), 4.23-4.35 (br m, 2H), 4.19 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 4.00-4.11 (br m, 1H), 3.29-3.46 (br m, 1H), 3.01-3.13 (br m, 1H), 2.76-2.89 (br m, 1H), 2.28-2.44 (br m, 1H), 1.85-2.02 (br m, 1H)。

步驟 4 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-

2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C22)的合成

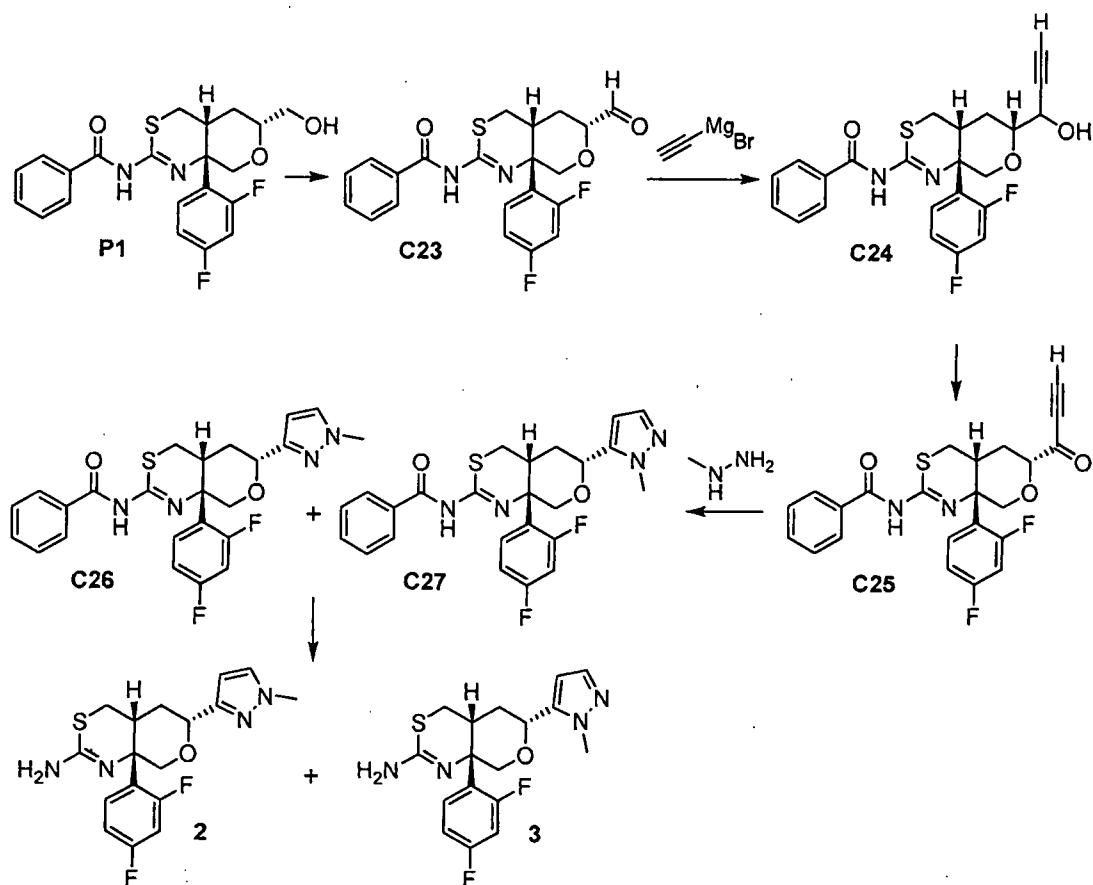
(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苧醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2-酮基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C21)[38 mg, 80 μ mol; 此物質已與甲苯(2×2mL)共沸]及伯吉斯試劑(Burgess reagent, 1-甲氧基-*N*-三乙基銨基磺醯基甲醯並胺, 38.1 mg, 0.160 mmol)於四氫呋喃(2.5mL)的混合物回流加熱 1.5 小時, 在此時, 予以冷卻至室溫並且用額外的伯吉斯試劑(19 mg, 80 μ mol)予以處理。另外回流加熱 3 小時後, 讓該反應混合物再次冷卻至室溫, 然後, 於真空中濃縮。經由矽膠層析法(0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)), 進行純化, 得到呈白色固體的產物。產量: 12 mg, 26 μ mol, 32%。LCMS m/z 456.2 [$M+H^+$]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (br d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.92-7.93 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 4.97 (dd, $J=12$, 2 Hz, 1H), 4.32 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.3-3.37 (m, 1H, 推定;被溶劑峰所遮蔽), 3.00 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.1$, 4.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13$, 2.6 Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H)。

步驟 5 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(1)的合成

將 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C22**)(25.0 mg, 54.9 μ mol)與甲醇(2.0mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(2 滴)併合，並且予以加熱至 75℃，歷時 18 小時。將該反應混合物冷卻並且於真空中濃縮，使用矽膠層析法(梯度：0%至 10%甲醇(於二氯甲烷中))，進行純化，得到呈白色固體的產物。產量：11.2 mg, 31.9 μ mol, 58%。LCMS m/z 352.1 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J=9.6, 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 4.87 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.93 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.76 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 1.90 (ddd, $J=13.3, 4.1, 2.5$ Hz, 1H)。

實施例 2 及實施例 3

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**2**)及 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**3**)



步驟 1 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-甲醯基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (C23) 的合成

將三乙胺 (16.7 mL, 120 mmol) 以一份的方式，快速添加至 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (P1) (4.18 g, 10.0 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 所形成的溶液 (其係浸入室溫的水浴中)。5 分鐘後，快速地添加無水二甲亞碲 (9.94 mL, 140 mmol)，接著立即以單一份的形式，添加三氧化物吡啶錯合物 (98%, 13.0 g, 80.0 mmol)。於周溫下，將所生成的溶液攪拌 6.5 小時，然後，用水與飽和氯化鈉水溶液之 1:1 混合物 (200 mL) 稀釋並且攪拌 10 分鐘

。用二氯甲烷(2×200mL)萃取水層，並且用水(100mL)清洗合併的有機層，用飽和的氯化鈉水溶液(100mL)清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈白色固體的產物。產量：2.81g，6.75 mmol，67%。LCMS m/z 414.9 $[M-H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 8.20 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 6.86-6.99 (m, 2H), 4.23 (br d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=12.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=13.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=13.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H)。

步驟 2 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C24**)的合成

將溴化乙炔鎂於四氫呋喃所形成的溶液(0.5 M，8.0mL，4.0 mmol)冷卻至 15℃。然後，於 15 分鐘期間，逐滴添加 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-甲醯基-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C23**)(416 mg，1.00 mmol)於四氫呋喃(10mL)所形成的溶液，於該段時間內，內部反應溫度上升至 23℃。於室溫下，將該反應混合物再攪拌 30 分鐘，然後，用格任亞試劑(1mL，0.5 mmol)予以處理。當薄層層析偵測出沒有變

化時，將該反應混合物冷卻至 0℃，用飽和的氯化銨水溶液(15mL)予以淬熄並且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮，而得到呈琥珀色泡沫狀物的粗製產物(466 mg，推定為定量的)，其係直接用於下一個步驟。LCMS m/z 443.2 $[M+H^+]$ 。

步驟 3 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(丙-2-炔醯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C25**)的合成

將戴斯-馬丁高碘烷[1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯並碘氧雜環戊環-3-(1*H*)-酮](458 mg，1.08 mmol)，添加至 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C24**)(得自前面步驟的物質，466 mg，≤ 1.0 mmol)於二氯甲烷(12mL)所形成的 0℃ 溶液中。令該反應混合物溫熱至室溫，然後，予以攪拌 1.5 小時。在二氯甲烷(40mL)的添加後，添加飽和的硫代硫酸鈉水溶液(20mL)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(30mL)，並且將該混合物攪拌 30 分鐘。用飽和的碳酸氫鈉水溶液(20mL)以及用飽和的氯化鈉水溶液(20mL)清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮。使用矽膠層析法(梯度：0%至 65%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈灰白色固體的產物。產量：291 mg，0.66 mmol，66%(二個步驟)。LCMS m/z 441.2

[M+H⁺]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 6.86-6.99 (m, 2H), 4.28 (dd, *J*=11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*=12.2, 1.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.04 (dd, *J*=13.0, 4.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J*=13.1, 2.7 Hz, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H)。

步驟 4 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C26**)及 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C27**)的合成。

於室溫下，將 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(丙-2-炔基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C25**)(55 mg, 0.12 mmol)及甲基胍(6.60 μL, 0.125 mmol)於 2-丙醇(2mL)所形成的漿狀物攪拌 3 小時，然後，於氮氣流中濃縮，而得到灰白色泡沫狀物(52 mg)。將其與在 **C25**(19.8 mg, 45 μmol)所進行之相同反應所得到的物質(20 mg)併合，並且經由矽膠層析法(梯度：25%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈灰白色泡沫狀的產物，其經 ¹H NMR 分析測定出為 **C26** 及 **C27** 之大概 4：1 的混合物。產量：50.5 mg, 0.108 mmol, 64%。LCMS *m/z* 469.2 [M+H⁺]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，僅 **C26** 的峰：δ 8.22 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.40-

7.55 (m, 4H), 7.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86-6.97 (m, 2H), 6.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=11.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=12.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.9-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H)。
 在此光譜觀察到之次要異構物 **C27** 的特徵峰：8.16-8.20 (m, 1H), 6.24 (br d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J=11.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

步驟 5 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(2)及 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(3)的合成

N-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C26**)及 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C27**)的混合物(~4:1 混合物, 得自前一步驟, 50.5 mg, 0.108 mmol)溶於甲醇(0.5mL)並且用 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(13 μ L, 87 μ mol)予以處理。於 80°C 下, 將該反應混合物加熱 18 小時, 然後, 於氮氣流下濃縮並且令其分溶於水(2mL)及乙酸乙酯(6mL)中。令有機層經硫酸鈉乾燥, 予以過濾, 並且於真空濃縮

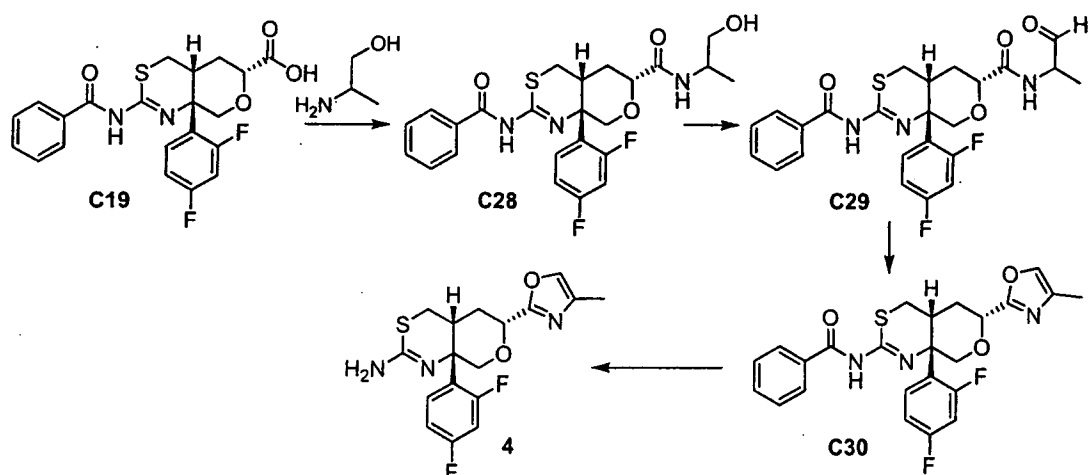
。經由矽膠層析法(梯度：0%至 15%甲醇(於二氯甲烷中))純化後，可得到呈灰白色固體之(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**2**)。產量：23 mg，63 μmol ，58%。LCMS m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (ddd, $J=9.1, 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J=12.4, 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=11.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=11.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J=13.4, 3.8, 2.4$ Hz, 1H)。

經由逆相 HPLC(管柱：WatersXBridge C18, 5 μm ；流動相 A：0.03%氫氧化銨(於水中)(v / v)；流動相 B：0.03%氫氧化銨(於乙腈中)(v / v)；梯度：20%至 60%B)，對含有(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**3**)的級份進行純化，而得到呈固體的**3**。產量：6 mg，16 μmol ，15%。LCMS m/z 365.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)，觀察到的峰： δ 7.39-7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 6.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=11.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (dd, $J=13.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=12.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H)。對該二產物而

言，皆係經由核奧佛毫瑟增強研究來標定吡啶位向化學 (regiochemistry)。

實施例 4

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺 (4)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(1-羥基丙烷-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺 (C28) 的合成

根據實施例 1 內之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C20)的通用程序，使用 2-胺基丙烷-1-醇取代 2,2-二甲氧基乙胺，合成得產物。於此例中，反應完成後，係用飽和的碳酸氫鈉水溶液稀釋該反應混合物，並且用第三丁基甲基醚萃取三次。用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。使用矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)，接著用 20%甲醇(於

二氯甲烷中)等度洗提)，進行純化，得到呈黃色泡沫狀物的產物。¹H NMR 分析顯示此物質係由非鏡像異構物之 1 : 1 混合物所組成，與 *N,N*-二甲基甲醯胺呈 1.3 : 1 比例。校正產量：2.56g，5.24 mmol，87%。LCMS *m/z* 488.1 [M-H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.03-7.13 (m, 2H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.18-3.28 (br m, 1H), 2.97 (dd, *J*=13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.09-2.17 (br m, 1H), 1.86-2.02 (m, 1H), [1.16 (d, *J*=6.8 Hz)及 1.13 (d, *J*=6.8 Hz), 共計 3H]。

步驟 2 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(1-酮基丙烷-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C29**)的合成

根據實施例 2 / 實施例 3 內之供製備 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(丙-2-炔醯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C25**)的程序，由(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(1-羥基丙烷-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C28**)，製備得產物，且係以淺黃色泡沫狀物的形式得到。¹H NMR 顯示此物質係由非鏡像異構物之大概 1 : 1 的混合物所組成。產量：2.11g，4.33 mmol，83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [9.56 (d, *J*=0.2 Hz)及 9.53 (d, *J*=0.4 Hz),共計 1H], 8.18-8.25 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H),

7.36-7.49 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 4.37-4.54 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.93 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.15-3.24 (br m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), [1.39 (d, $J=7.3$ Hz)及 1.39 (d, $J=7.5$ Hz), 共計 3H]。

步驟 3 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-呋唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C30**)的合成

於 65℃ 下，將(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苄醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(1-酮基丙烷-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C29**)(2.11g, 4.33 mmol)及伯吉斯試劑(1-甲氧基-*N*-三乙基銨基磺醯基甲醯並胺, 2.58g, 10.08 mmol)於甲苯(100mL)所形成的混合物加熱 18 小時，然後，予以冷卻至室溫並且於真空中濃縮。令殘留物分溶於乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液中；用乙酸乙酯萃取水層二次，並且用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈黃色固體的產物。產量：1.0g, 2.1 mmol, 48%。LCMS m/z 470.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD)，觀察到的峰： δ 8.12 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.61 (q, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.03-7.13 (m, 2H), 4.90 (dd, $J=11.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=11.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=11.9$ Hz,

1H), 2.99 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.81 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.14 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H)。

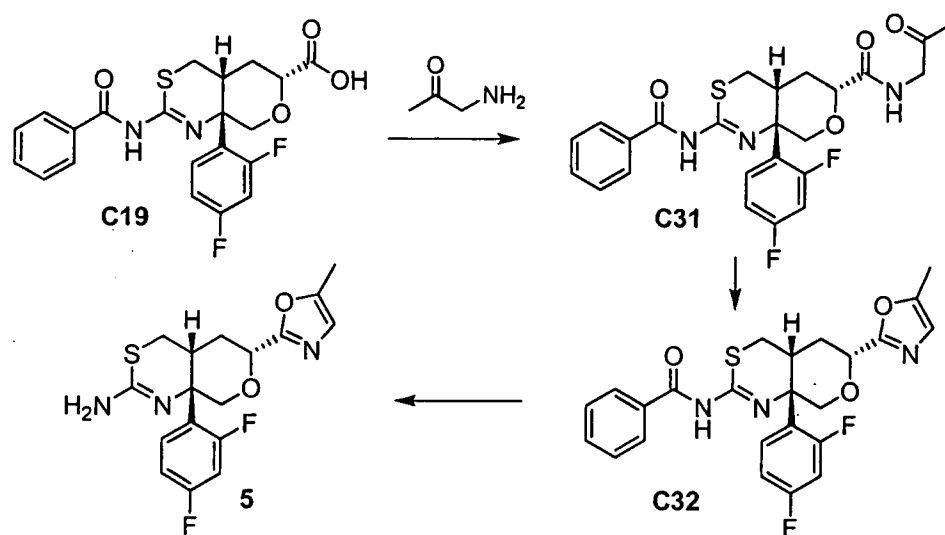
步驟 4 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺 (4)的合成

將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (C30) (1.0g, 2.1 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (95%, 0.335 mL, 2.13 mmol) 於甲醇 (34 mL) 所形成的混合物加熱至 70°C, 歷時 18 小時, 然後予以冷卻至室溫並加至碳酸氫鈉水溶液。用乙酸乙酯萃取該混合物三次, 並且用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層, 令其經硫酸鈉乾燥, 予以過濾, 並且於真空中濃縮。使用矽膠層析法 (梯度: 0% 至 10% 甲醇 (於二氯甲烷中)), 接著藉由以乙酸乙酯洗提的管柱, 進行純化二次, 得到呈白色固體的產物。產量: 491 mg, 1.34 mmol, 64%。LCMS m/z 366.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (q, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J=9.6, 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 4.80 (dd, $J=11.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=11.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.92 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H),

2.15 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.87 (ddd, $J=13.3, 4.0, 2.6$ Hz, 1H)。

實施例 5

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(5)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2-酮基丙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C31)的合成

根據實施例 1 之供製備(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C20)的通用程序，使用 1-氨基丙烷-2-酮、氫氨酸鹽(340 mg, 3.10 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙基胺(560 μ L, 3.20 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1mL)所形成的漿狀物取代 2,2-二甲氧基乙胺，合成得產物。在此例中，係用含水氫氨酸(1M, 30mL)清洗合併的有機層，然後，令其經硫酸鈉乾燥。得到的產物係呈非常濃稠的油狀物。產量：154 mg, 0.316 mmol, 41%。

LCMS m/z 488.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 8.16-8.28 (br m, 2H), 7.36-7.58 (m, 4H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.22 (明顯 br d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.88-4.04 (m, 2H), 3.12-3.25 (br m, 1H), 3.03 (dd, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。

步驟 2 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C32)的合成

根據實施例 4 之供合成 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C30)的通用程序，將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)- N -(2-酮基丙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C31)轉化為產物。在此例中，加熱係進行 2.5 小時，且一般的處理程序係包含：於真空中簡單地將反應混合物濃縮，以及進行矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))。所得到的產物係呈灰白色固體。產量：89.9 mg，0.191 mmol，64%。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 1H), 4.89 (dd, $J=12.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.30 (br d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H, 推定的；被溶劑峰所遮蔽), 2.99 (dd, $J=13.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=13.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H),

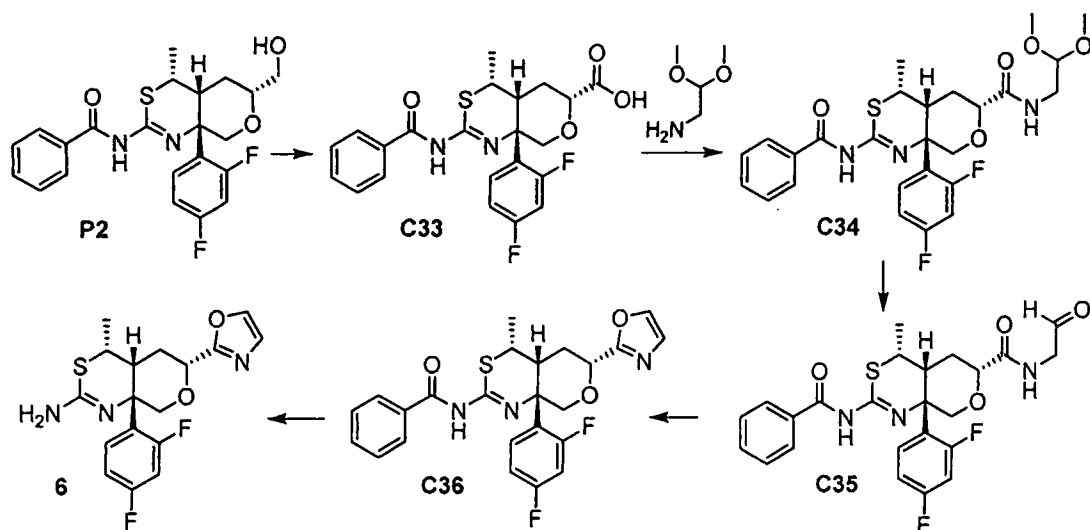
2.31-2.33 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H)。

步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(5)的合成

根據實施例 1 之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(1)的通用程序，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C32)轉化為產物。所得到的產物係呈白色固體。產量：52.9 mg，0.145 mmol，80%。LCMS *m/z* 366.2 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.37 (ddd, *J*=9.6, 8.8, 6.6 Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 1H), 4.79 (dd, *J*=11.9, 2.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.92 (dd, *J*=12.5, 4.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.33 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 1.86 (ddd, *J*=13.3, 3.9, 2.5 Hz, 1H)。

實施例 6

(4*R*,4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(6)



步驟 1 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苄醯胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(C33)的合成

根據實施例 1 之供合成(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苄醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(C19)的程序，由 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(羥甲基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(P2)，製備得產物，其係呈粉紅色 / 白色固體。產量：2.92g，6.54 mmol，95%。LCMS m/z 447.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.12 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.02-7.11 (m, 2H), 4.34 (dd, $J=12.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J=12.1, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J=13.6, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

步驟 2 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C34**)的合成

根據實施例 1 之供合成(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C20**)的程序，由(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(**C33**)，製備得呈白色固體的產物。產量：418 mg，0.783 mmol，81%。LCMS m/z 534.3 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 8.16-8.28 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 4H), 6.85-6.99 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 1H), 4.37 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7$ Hz, 3H)。

步驟 3 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-*N*-(2-酮基乙基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C35**)的合成

根據實施例 1 之供合成(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2-酮基乙基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C21**)的程序，由(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苺醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-

d][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C34**)，製備得產物，其係呈白色固體。產量：265 mg，0.544 mmol，70%。LCMS *m/z* 488.2 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰：δ 9.65 (s, 1H), 8.16-8.26 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=6 Hz, 3H)。

步驟 4 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C36**)的合成

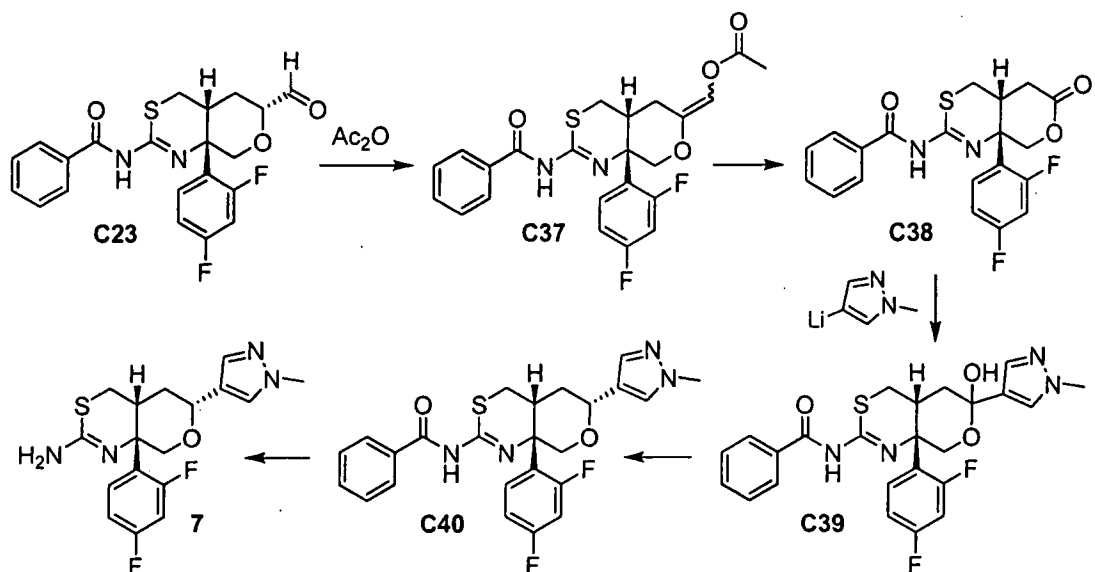
根據實施例 4 之供合成 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C30**)的程序，由(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苄醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-*N*-(2-酮基乙基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C35**)製備得產物，其係以黃色固體的形式得到。產量：48 mg，0.10 mmol，37%。LCMS *m/z* 470.1 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05-8.14 (m, 2H), 7.92 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 4H), 7.17 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.34 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.21-3.29 (br m, 1H), 3.11-3.19 (br m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.29 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟 5 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(6)的合成

根據實施例 1 之供合成(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(1)之程序，由 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C36)製備得產物，其係以灰白色固體的形式獲得。產量：15.6 mg，42.7 μmol，84%。LCMS *m/z* 366.2 [M+H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91-7.92 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 4.83-4.89 (m, 1H, 推定的；被水峰部分遮蔽), 4.29 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J*=11.9, 3.7, 3.5 Hz, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.21 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。

實施例 7A

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(7)



步驟 1 乙酸[(4a*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4a,5,8,8a-四氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6(4*H*)-亞基]甲酯(C37)的合成

將乙酸酐(1.5mL, 16 mmol)添加至 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-甲醯基-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C23)(661 mg, 1.59 mmol)及碳酸鉀(1.34g, 9.70 mmol)於乙腈(16mL)所形成的漿狀物中。用氮沖洗過燒瓶後，將反應混合物加熱回流 2.5 小時，然後，令其冷卻至室溫並且予以攪拌 18 小時。用乙酸乙酯稀釋該漿狀物並且進行過濾；用乙酸乙酯清洗固體，並且於真空中，將合併的濾液濃縮。使用矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈白色固體的產物，由 ^1H NMR，其係標定為幾何異構物之大概 4 : 1 的混合物。產量：437 mg, 0.953 mmol, 60%。LCMS m/z 459.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，僅有主要異構體： δ 8.09-8.32 (br s, 2H), 7.50-7.56 (m,

1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 6.85-6.99 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=11.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.13-3.26 (br s, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.25 (m, 1H)。

步驟 2 *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-酮基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (C38)的合成

於室溫下，將乙酸[(4*aR*,8*aS*)-2-(苄醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4*a*,5,8,8*a*-四氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-(4*H*)-亞基]甲酯(C37)(430 mg, 0.938 mmol)、氯化釔(III)(5.8 mg, 28 μ mol)及過碘酸鈉(98.5%, 407 mg, 1.87 mmol)於乙腈(0.5mL)及 1,2-二氯乙烷與水之 1:1 混合物(5mL)所形成的溶液，攪拌 3 小時，然後，在未攪拌的情況下，令其靜置 18 小時。用飽和的硫代硫酸鈉水溶液(25mL)稀釋後，用乙酸乙酯(3 $\times$ 50mL)萃取該混合物，並且令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯(於庚烷中))，而得到呈白色固體的產物。產量：237 mg, 0.589 mmol, 63%。LCMS m/z 403.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (br d, $J=8$ Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.43 (br dd, $J=8, 7$ Hz, 2H), 7.32 (ddd, $J=9.0, 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 6.81-6.93 (m, 2H), 4.85 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.80 (dd, 半

ABX 圖形, $J=18.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H)。

步驟 3 *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-羥基-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C39**)的合成

將正丁基鋰(2.5M 己烷溶液, 0.518mL, 1.30 mmol)逐滴地添加至 4-溴基-1-甲基-1*H*-吡啶(98%, 0.155mL, 1.47 mmol)於四氫呋喃(4mL)所形成的-78℃溶液中。於-78℃下, 將所生成的漿狀物攪拌 30 分鐘。然後, 逐滴添加 *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-酮基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C38**)(237 mg, 0.589 mmol)於四氫呋喃(1.5mL)所形成的溶液, 並且於-78℃下, 將該反應混合物攪拌 2.5 小時。用飽和的氯化銨水溶液(15mL)淬熄該反應液, 並且令其緩慢地溫熱至室溫, 於該時點, 用乙酸乙酯(3×25mL)予以萃取, 令其經硫酸鈉乾燥, 進行過濾, 並且於真空中濃縮, 而得到呈泡沫狀物的粗製產物(317 mg), 其係直接拿去進行下一個步驟。LCMS m/z 485.2 [$M+H^+$]。

步驟 4 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C40**)的合成

將三乙基矽烷(99%, 1.42mL, 8.81 mmol)添加至 *N*-

[(4a*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-羥基-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡啶並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C39)(317 mg, 得自前一步驟, ≤ 0.589 mmol)於二氯甲烷(4mL)所形成的溶液中, 並且將所生成的混合物冷卻至 -15°C 。於 5 至 10 分鐘期間, 將三氟甲烷磺酸三甲基矽酯(0.429mL, 2.35 mmol)逐滴地添加至該反應混合物中, 在此時, 令該溶液溫熱至室溫並且予以攪拌 30 分鐘。於冰浴中, 將該燒瓶以冰浴冷卻, 並且添加三乙基矽烷(99%, 1.0mL, 6.2 mmol)及三氟乙酸(1mL); 然後, 令該反應混合物溫熱至室溫。45 分鐘後, 於真空中, 將該反應混合物濃縮, 然後, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液予以小心地處理, 以中和剩餘的酸。用乙酸乙酯(3×25mL)萃取後, 令合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 進行過濾, 並且於減壓下濃縮。於庚烷中, 將殘留物漿化並且進行過濾; 使用矽膠層析法(10%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)), 將單離出的固體(非鏡像異構物的混合物)純化, 而得到產物(較低 R_f 的物質, 主要異構物, 77 mg)以及混合的級份(33 mg)。對該混合的物質進行製備薄層層析(洗提劑: 3:2 乙酸乙酯 / 庚烷), 而得到額外的產物。總產量: 107 mg, 0.228 mmol, 39%。LCMS m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.24 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=11.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=12.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H),

2.67 (dd, $J=12.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J=13.7, 4.0, 2.4$ Hz, 1H)。此物質之相對及絕對立體化學經由 X 光結晶學獲得證實：

單晶 X 光分析

於室溫下，在 Bruker APEX 繞射計上進行數據的收集。數據收集係由低角度的 3 個 ω 掃描及高角度的三者(各為 0.5 步)所組成的。另外，收集 2 個高角度 φ 掃描，以改良吸收較正的品質。

藉由使用適於空間基團 P2(1)之 SHELX 軟體的直接方法，解出結構。接著，藉由全矩陣最小平方法，修正結構。使用各向異性位移參數 (anisotropic displacement parameter)，找出所有的非氫原子並且加以修正。

由傅立葉電子密度差圖(Fourier difference map)找到位於氮上的氫原子並且用距離限制加以修正。剩餘的氫原子係置於計算得的位置上，並且令彼等跨置在彼等之承載原子上。最後的修正包括所有氫原子之各向同性位移參數。

採用類似方法之絕對結構的分析(Hooft, 2008)係使用 PLATON (Spek, 2010)來進行的。該方法計算出該結構係正確的機率為 100%。霍夫特參數(Hooft parameter)係以 0.05 表示(預估值為 0.018)。

最終的 R-指數為 5.9%。最終的差異傅立葉顯示電子密度未遺漏或未誤置。

相關的晶體、數據收集及修正彙整於表 1。原子配位、鍵長、鍵角、扭轉角及位移參數則列於表 2-5。

軟體及參考資料

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997。

PLATON, A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13。

MERCURY, C. F. Macrae et al., *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457。

R. W. W. Hooft et al., *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 96-103。

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, A39, 867-881。

表 1 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺 (C₄₀)之晶體數據及結構修正

實驗式	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S	
式量	468.52	
溫度	296(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶體系統	單斜晶系	
空間基團	P2(1)	
單位晶胞直徑	<i>a</i> = 9.8090(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	<i>b</i> = 12.3169(2) Å	$\beta =$
	117.9320(10)°.	
體積	<i>c</i> = 10.1983(2) Å	$\gamma = 90^\circ$.
	1088.59(4) Å ³	
	2	
密度(計算值)	1.429 Mg/m ³	
吸收係數	1.734 mm ⁻¹	
F(000)	488	
晶體大小	0.21 x 0.16 x 0.14 mm ³	
數據收集的 θ 範圍	4.91 至 69.41°.	
指數範圍	$-11 \leq h \leq 10, -13 \leq k \leq 14, -12 \leq l \leq 12$	
收集的反射	5220	
獨立反射	3272 [R(int) = 0.0468]	
θ 完成度= 69.41°	93.7%	
吸收校正	實驗的	
修正方法	對於F ² 之全矩陣最小平方	
數據 / 限制 / 參數	3272 / 2 / 302	
對於F ² 的適合度	1.051	
最終R指數 [I>2 σ (I)]	R1 = 0.0592, wR2 = 0.1458	
R指數(所有數據)	R1 = 0.0610, wR2 = 0.1482	
絕對結構參數	0.02(2)	
最大差異峰及孔洞	0.399 及 -0.584 e.Å ⁻³	

表 2 C40 之原子配位($\times 10^4$)及等效各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U(eq)係定義為正交化 U^{ij} 張量之微量的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2513(5)	8761(4)	7563(5)	58(1)
C(2)	2222(7)	9560(5)	8326(6)	76(1)
C(3)	1209(6)	10397(5)	7575(8)	82(2)
C(4)	493(6)	10422(5)	6037(7)	82(2)
C(5)	776(5)	9612(4)	5289(6)	65(1)
C(6)	1793(4)	8771(3)	6026(4)	48(1)
C(7)	2218(4)	7939(3)	5231(4)	45(1)
C(8)	2022(4)	7562(3)	2909(3)	39(1)
C(9)	4177(3)	6703(3)	2603(3)	36(1)
C(10)	2997(4)	6202(3)	1117(3)	41(1)
C(11)	1821(4)	7048(3)	153(3)	52(1)
C(12)	5094(3)	7650(3)	2432(3)	40(1)
C(13)	5821(4)	7601(3)	1545(3)	46(1)
C(14)	6699(5)	8439(4)	1423(4)	58(1)
C(15)	6840(5)	9370(4)	2226(4)	56(1)
C(16)	6167(5)	9470(4)	3123(4)	58(1)
C(17)	5315(4)	8606(3)	3233(3)	47(1)
C(18)	2295(4)	5171(3)	1385(3)	42(1)
C(19)	3565(4)	4376(3)	2361(3)	42(1)
C(20)	5321(3)	5806(3)	3542(3)	39(1)
C(21)	2926(4)	3343(3)	2621(3)	42(1)
C(22)	3185(5)	2315(3)	2246(4)	49(1)
C(23)	2113(6)	468(4)	2236(7)	82(2)
C(24)	1865(4)	3191(3)	3131(4)	51(1)
F(1)	5691(3)	6699(2)	728(3)	70(1)
F(2)	7668(3)	10193(2)	2093(3)	81(1)
N(1)	1442(3)	8014(2)	3712(3)	46(1)
N(2)	3367(3)	7038(2)	3435(3)	38(1)
N(3)	2318(4)	1625(3)	2545(3)	52(1)
N(4)	1492(4)	2132(3)	3105(4)	57(1)
O(1)	3201(3)	7245(2)	5942(3)	58(1)
O(2)	4569(3)	4887(2)	3759(2)	42(1)
S(1)	800(1)	7697(1)	1003(1)	54(1)

表 3. C40 的鍵長[Å]及角度[°]

C(1)-C(2)	1.365(6)	C(2)-C(1)-C(6)	120.5(4)
C(1)-C(6)	1.385(6)	C(1)-C(2)-C(3)	120.5(5)
C(2)-C(3)	1.387(8)	C(4)-C(3)-C(2)	119.6(5)
C(3)-C(4)	1.386(9)	C(5)-C(4)-C(3)	119.3(5)
C(4)-C(5)	1.362(7)	C(4)-C(5)-C(6)	121.7(5)
C(5)-C(6)	1.389(6)	C(1)-C(6)-C(5)	118.4(4)
C(6)-C(7)	1.483(5)	C(1)-C(6)-C(7)	119.2(3)
C(7)-O(1)	1.237(4)	C(5)-C(6)-C(7)	122.2(4)
C(7)-N(1)	1.372(4)	O(1)-C(7)-N(1)	125.2(3)
C(8)-N(1)	1.319(4)	O(1)-C(7)-C(6)	119.9(3)
C(8)-N(2)	1.335(4)	N(1)-C(7)-C(6)	114.9(3)
C(8)-S(1)	1.749(3)	N(1)-C(8)-N(2)	126.0(3)
C(9)-N(2)	1.467(4)	N(1)-C(8)-S(1)	112.3(2)
C(9)-C(12)	1.532(5)	N(2)-C(8)-S(1)	121.7(2)
C(9)-C(10)	1.541(4)	N(2)-C(9)-C(12)	110.9(3)
C(9)-C(20)	1.546(4)	N(2)-C(9)-C(10)	108.7(3)
C(10)-C(11)	1.523(5)	C(12)-C(9)-C(10)	113.8(2)
C(10)-C(18)	1.529(5)	N(2)-C(9)-C(20)	106.0(2)
C(11)-S(1)	1.791(4)	C(12)-C(9)-C(20)	108.7(2)
C(12)-C(17)	1.390(5)	C(10)-C(9)-C(20)	108.4(3)
C(12)-C(13)	1.390(5)	C(11)-C(10)-C(18)	114.5(3)
C(13)-F(1)	1.358(5)	C(11)-C(10)-C(9)	110.7(3)
C(13)-C(14)	1.386(5)	C(18)-C(10)-C(9)	110.5(2)
C(14)-C(15)	1.378(6)	C(10)-C(11)-S(1)	114.8(2)
C(15)-F(2)	1.345(5)	C(17)-C(12)-C(13)	115.6(3)
C(15)-C(16)	1.361(6)	C(17)-C(12)-C(9)	121.1(3)
C(16)-C(17)	1.390(5)	C(13)-C(12)-C(9)	123.3(3)
C(18)-C(19)	1.530(4)	F(1)-C(13)-C(14)	115.9(3)
C(19)-O(2)	1.444(4)	F(1)-C(13)-C(12)	120.3(3)
C(19)-C(21)	1.495(5)	C(14)-C(13)-C(12)	123.7(4)
C(20)-O(2)	1.424(4)	C(15)-C(14)-C(13)	117.4(3)
C(21)-C(24)	1.378(5)	F(2)-C(15)-C(16)	120.4(4)
C(21)-C(22)	1.381(5)	F(2)-C(15)-C(14)	117.7(4)
C(22)-N(3)	1.335(5)	C(16)-C(15)-C(14)	121.9(4)
C(23)-N(3)	1.452(6)	C(15)-C(16)-C(17)	119.0(4)
C(24)-N(4)	1.350(5)	C(16)-C(17)-C(12)	122.4(3)

N(3)-N(4)	1.344(5)	C(10)-C(18)-C(19)	110.5(3)
O(2)-C(19)-C(18)	109.5(3)	C(8)-N(1)-C(7)	120.0(3)
C(21)-C(19)-C(18)	112.3(3)	C(8)-N(2)-C(9)	127.2(3)
O(2)-C(20)-C(9)	112.7(2)	C(22)-N(3)-N(4)	112.1(3)
C(24)-C(21)-C(22)	104.4(3)	C(22)-N(3)-C(23)	127.8(4)
24)-C(21)-C(19)	129.5(3)	N(4)-N(3)-C(23)	119.9(4)
C(22)-C(21)-C(19)	125.8(3)	N(3)-N(4)-C(24)	104.2(3)
N(3)-C(22)-C(21)	107.5(3)	C(20)-O(2)-C(19)	110.9(2)
N(4)-C(24)-C(21)	111.7(4)	C(8)-S(1)-C(11)	104.37(15)

使用對稱變換法產生等效的原子。

表 4 C40 之各向異性位移參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向異性位移因子指數係呈下列形式： $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	75(3)	46(2)	74(2)	3(2)	52(2)	-3(2)
C(2)	104(4)	61(3)	92(3)	-14(3)	71(3)	-16(3)
C(3)	88(3)	54(3)	138(5)	-35(3)	81(3)	-17(2)
C(4)	63(3)	57(3)	126(4)	-13(3)	45(3)	15(2)
C(5)	52(2)	54(3)	89(3)	-9(2)	32(2)	8(2)
C(6)	48(2)	37(2)	73(2)	-3(2)	39(2)	-4(1)
C(7)	42(2)	36(2)	61(2)	2(1)	27(1)	-1(1)
C(8)	35(2)	27(2)	50(1)	2(1)	17(1)	-2(1)
C(9)	38(2)	33(2)	35(1)	0(1)	17(1)	0(1)
C(10)	45(2)	38(2)	35(1)	0(1)	15(1)	-3(1)
C(11)	59(2)	43(2)	38(1)	8(1)	9(1)	-5(2)
C(12)	39(2)	40(2)	37(1)	3(1)	14(1)	-1(1)
C(13)	56(2)	41(2)	47(1)	-1(2)	28(1)	-2(2)
C(14)	61(2)	66(3)	52(2)	9(2)	30(2)	-10(2)
C(15)	56(2)	53(2)	51(2)	9(2)	17(2)	-15(2)
C(16)	67(2)	41(2)	60(2)	-8(2)	24(2)	-14(2)
C(17)	51(2)	43(2)	44(2)	-5(1)	21(1)	-8(2)
C(18)	46(2)	33(2)	39(1)	-4(1)	13(1)	-5(1)
C(19)	47(2)	34(2)	45(1)	-4(1)	20(1)	-3(1)
C(20)	40(2)	34(2)	40(1)	-2(1)	14(1)	1(1)
C(21)	47(2)	30(2)	45(1)	0(1)	18(1)	-2(1)
C(22)	53(2)	37(2)	53(2)	0(1)	21(2)	5(1)
C(23)	84(3)	36(2)	107(4)	-5(2)	28(3)	-3(2)
C(24)	50(2)	41(2)	59(2)	-3(2)	24(2)	-2(2)
F(1)	92(2)	56(2)	88(2)	-18(1)	64(1)	-14(1)
F(2)	90(2)	71(2)	75(1)	13(1)	32(1)	-37(1)
N(1)	42(2)	37(2)	59(2)	3(1)	23(1)	5(1)
N(2)	40(1)	36(2)	38(1)	1(1)	17(1)	4(1)
N(3)	58(2)	31(2)	54(2)	3(1)	14(1)	0(1)
N(4)	54(2)	45(2)	67(2)	4(2)	24(2)	-2(1)
O(1)	73(2)	49(2)	56(1)	9(1)	33(1)	21(1)
O(2)	47(1)	35(1)	39(1)	1(1)	16(1)	-3(1)
S(1)	48(1)	45(1)	50(1)	9(1)	7(1)	8(1)

表 5 C40 之氫配位($\times 10^4$)及各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3199	8206	8078	70
H(2)	2706	9542	9358	91
H(3)	1012	10938	8099	99
H(4)	-174	10986	5522	98
H(5)	276	9622	4257	78
H(10)	3570	5982	590	49
H(11A)	1078	6700	-756	63
H(11B)	2351	7600	-116	63
H(14)	7174	8375	823	70
H(16)	6274	10107	3653	70
H(17)	4878	8668	3865	56
H(18A)	1625	4830	442	51
H(18B)	1676	5358	1867	51
H(19)	4176	4198	1857	51
H(20A)	5913	5575	3051	47
H(20B)	6036	6104	4501	47
H(22)	3844	2135	1856	59
H(23A)	1552	355	1183	123
H(23B)	1547	161	2701	123
H(23C)	3104	124	2621	123
H(24)	1455	3748	3454	61
H(99A)	3780(40)	6790(30)	4420(20)	46(10)

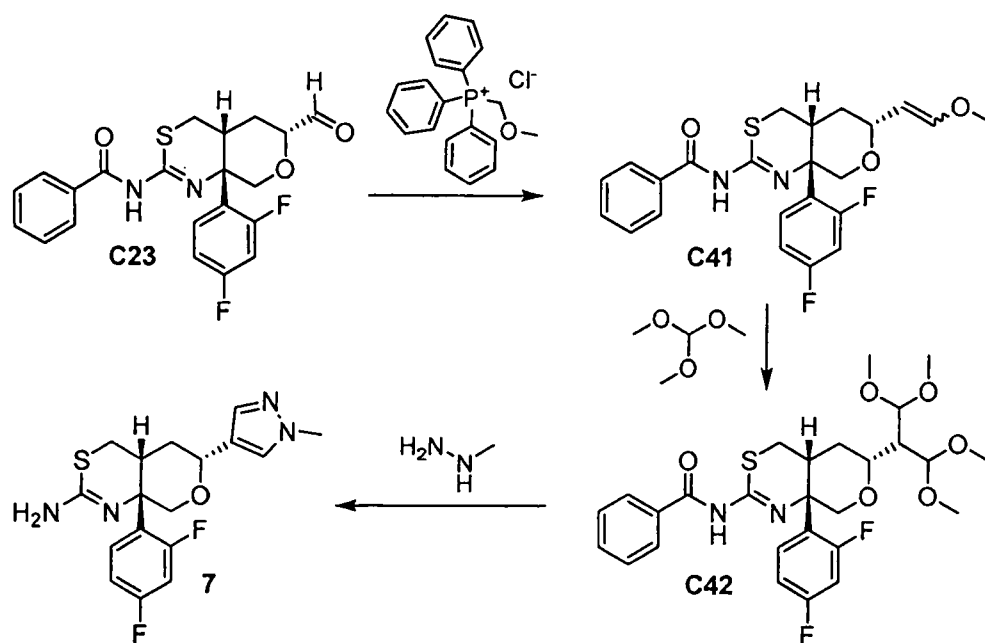
步驟 5 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(7)的合成

根據實施例 1 之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(1)之通用程序，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C40)轉化為產物。產物係以無色泡沫狀物的形式獲得。產量：14.5 mg，39.8

μmol , 92%。LCMS m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (ddd, $J=9, 9, 6.8$ Hz, 1H), 6.78-6.92 (m, 2H), 4.68 (dd, $J=11.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J=11.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.91 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H)。

實施例 7B

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺 (7) 的替代合成法



步驟 1 N -{(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙烯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基} 苯甲醯胺 (C41) 的合成

將市售的氯化甲氧基甲基(三苯基)磷(9.49g)置於 80°C 且低真空的真空烘箱中 18 小時。將所生成的物質(9.38g,

27.4 mmol)懸浮於四氫呋喃(130mL)中並且將內部溫度冷卻至 2℃。於 2 至 3 分鐘期間，在將反應溫度保持在 5℃以下的速率下，添加第三丁醇鉀的溶液(1.0M，於四氫呋喃中，23.5mL，23.5 mmol)。在 2 至 5℃下，將所生成的溶液攪拌 5 分鐘，然後，於 20 分鐘期間，予以溫熱至室溫。將反應混合物的內部溫度冷卻至 3℃並且於 2 至 3 分鐘期間，用 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-甲醯基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫呋喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C23**)(3.20g，7.68mmol)於四氫呋喃(20mL)所形成的溶液予以處理。於 3 至 6℃下待了 15 分鐘後，於 25 分鐘期間，將反應混合物溫熱至室溫，然後，予以冷卻至 14℃並且藉由添加飽和的碳酸氫鈉水溶液(125mL)予以淬熄。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所產生的混合物，並且令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，予以過濾並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 35%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，而得到呈白色固體的產物，其經 ¹H NMR 鑑定為環繞雙鍵之幾何異構物的大概 1.4 : 1 混合物。產量：2.66g，5.98 mmol，78%。LCMS *m/z* 445.2 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 6.85-6.96 (m, 2H), [6.68 (d, *J*=12.7 Hz)及 5.99 (dd, *J*=6.3, 0.9 Hz), 共計 1H], [4.86 (dd, *J*=12.7, 8.0 Hz)及 4.55 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=8.1, 6.3 Hz), 共計 1H], 4.60-4.68 及 4.06-4.13 (2 m, 共計 1H), [4.20 (dd, *J*=12.2, 1.9 Hz)及 4.19 (dd, *J*=12.2, 2.0 Hz), 共

計 1H], [3.81 (d, $J=12.2$ Hz)及 3.79 (d, $J=12.2$ Hz),共計 1H], 3.66 及 3.55 (2 s, 共計 3H), 3.13-3.24 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.97-2.19 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H)。

步驟 2 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,1,3,3-四甲氧基丙烷-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C42**)的合成

先後將原甲酸三甲酯(36.1 μ L, 0.330 mmol)及三氟化硼乙醚(7.0 μ L, 56 μ mol), 添加至 *N*-{(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙烯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基}苯甲醯胺(**C41**)(70.0 mg, 0.157 mmol)於 1,2-二氯乙烷(150 μ L)所形成之已攪拌過的混合物中, 並且於室溫下, 將該反應混合物攪拌 30 分鐘。在此點, 導入另外的原甲酸三甲酯(17 μ L, 0.15 mmol)、及三氟化硼乙醚(7.0 μ L, 56 μ mol), 並且持續攪拌 30 分鐘。再次添加三氟化硼乙醚(7.0 μ L, 56 μ mol)並且將反應混合物攪拌 1 小時, 然後用二氯甲烷(1mL)稀釋, 並且經由吸管, 予以轉移至飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)及二氯甲烷(5mL)之已攪拌過的混合物中。用二氯甲烷(5mL)萃取水層, 並且令合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 進行過濾, 並且於真空中濃縮, 而得到呈灰白色至淺黃色泡沫狀物的產物。產量: 75 mg, 0.14 mmol, 89%。LCMS m/z 549.1 [$M-H^+$]。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 特徵峰: δ 8.22-8.26 (m,

2H), 7.37-7.53 (m, 4H), 6.84-6.95 (m, 2H), 4.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=12.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.78 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.98 (dd, $J=12.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=12.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.77 (ddd, $J=14, 4, 2$ Hz, 1H)。

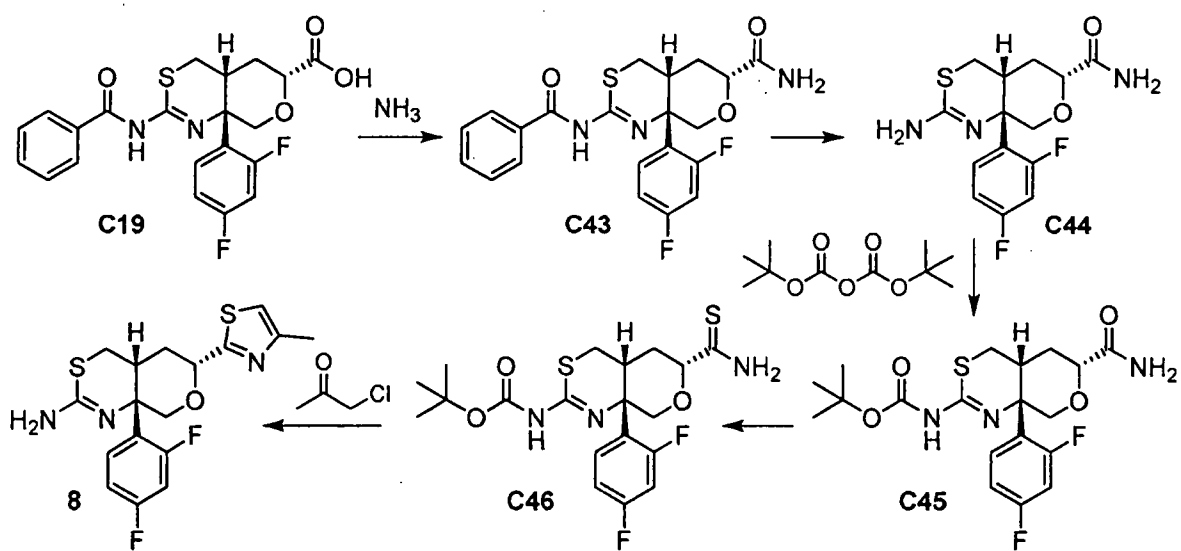
步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺 (7)之合成

將水(100 μ L)添加至 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,1,3,3,-四甲氧基丙烷-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C42)(70 mg, 0.13 mmol)於甲醇(150 μ L)所形成的混合物中。先後將甲基胍(10 μ L, 0.19 mmol)及濃硫酸(13 μ L, 0.24 mmol)添加至所生成的膠狀物中。將該混合物渦旋 2 至 3 分鐘，以粉碎膠體，然後，予以加熱至 45°C，歷時 2.5 小時，並且予以加熱至 60°C，歷時 20 小時。冷卻至室溫後，令反應混合物分溶於水(5mL)及二氯甲烷(2mL)中。經由逐滴添加 1M 氫氧化鈉水溶液，將水層調至 pH 8-9，然後，用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 18% 甲醇(於二氯甲烷中))，進行純化，得到呈灰白色固體的產

物。產量：19 mg，52 μmol ，40%。LCMS m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J=9.0, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.82 (ddd, $J=12.5, 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J=11.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J=11.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H)。

實施例 8

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(8)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C43)的合成

根據實施例 1 之供製備(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六

氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C20**)的通用程序，但是用 0.5M 之氨於 1,4-二噁烷所形成的溶液取代 2,2-二甲氧基乙胺，合成得呈白色固體的產物。產量：638 mg，1.48 mmol，83%。LCMS m/z 432.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16-8.33 (br m, 2H), 7.35-7.60 (m, 4H), 6.86-7.00 (m, 2H), 6.48-6.59 (br s, 1H), 5.37-5.46 (br s, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.90 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 3.14-3.25 (br m, 1H), 3.04 (dd, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.71 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.06-2.19 (br m, 1H)。

步驟 2 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-胺基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C44**)的合成

將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苧醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C43**)(630 mg, 1.46 mmol)與 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(95%, 0.230mL, 1.46 mmol)於甲醇(18mL)所形成的混合物加熱至 68℃，歷時 2 小時，用另外的 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(95%, 0.20mL, 1.3 mmol)予以處理，然後加熱 18 小時。令該反應混合物冷卻至室溫並且於真空中濃縮。藉由矽膠層析法[梯度：0%至 100%(89：10：1 二氯甲烷 / 甲醇 / 濃氫氧化銨)(於二氯甲烷中)]，進行純化，得到呈白色固體的產物。產量：391 mg，1.19 mmol，82%。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.41 (m,

1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 4.14 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J=11.9$, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.89 (dd, $J=12.5$, 4.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=12.5$, 2.5 Hz, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H)。

步驟 3 [(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-胺甲醯基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]胺甲酸第三丁酯(**C45**)的合成

於室溫下，將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-胺基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C44**)(326 mg, 0.996 mmol)與二碳酸二第三丁酯(283 mg, 1.30 mmol)於四氫呋喃(30mL)所形成的溶液攪拌 18 小時。於真空中去除溶劑後，令殘留物分溶於於水(15mL)及乙酸乙酯(15mL)中。用乙酸乙酯(2×15mL)萃取水層，並且令合併的有機層經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：20%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈白色固體的產物。產量：424 mg, 0.992 mmol, 99.6%。LCMS m/z 426.2 $[M-H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.43 (m, 1H), 6.99-7.09 (br m, 2H), 4.10-4.18 (br m, 2H), 3.91 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.05-3.18 (br m, 1H), 2.91 (dd, $J=13.0$, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 2.04 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 4 [(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-硫代胺甲醯基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]胺甲酸第三丁酯(**C46**)的合成

於 40℃ 下，將[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-胺甲醯基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]胺甲酸第三丁酯(**C45**)(420 mg, 0.983 mmol)與 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫酮[勞森試劑(Lawesson's reagent), 398 mg, 0.983 mmol]於四氫呋喃(20mL)所形成的混合物攪拌 45 分鐘，然後，令其冷卻至室溫。於真空中去除溶劑後，藉由矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化。產物係以白色固體的形式得到。產量：318 mg, 0.717 mmol, 73%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (ddd, *J*=9.6, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 4.42 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.10-3.22 (br m, 1H), 2.91 (dd, *J*=12.9, 3.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=13.1, 2.3 Hz, 1H), 2.41 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

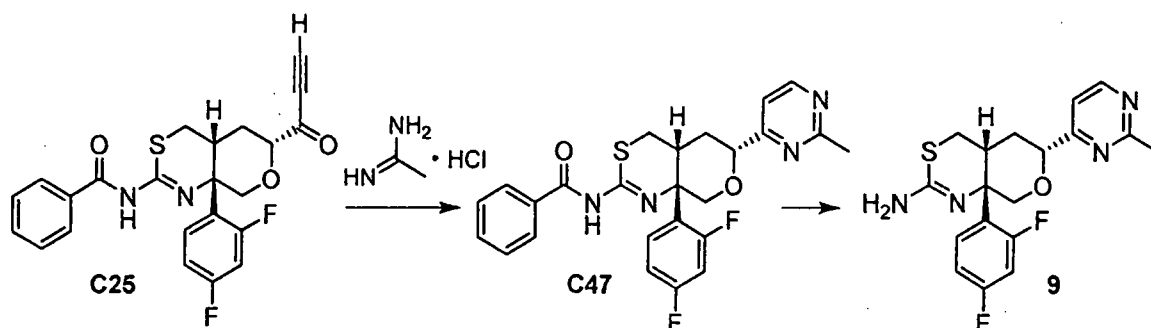
步驟 5 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**8**)的合成

將[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-硫代胺甲醯基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]胺甲酸第

三丁酯(**C46**)(93 mg, 0.21 mmol)與氨基丙酮(84 μ L, 1.05 mmol)併合於甲苯(4mL)中，並且於 65°C 下，予以加熱 45 分鐘，然後，於 85°C 下，加熱 3 小時。在讓該反應混合物冷卻至室溫後，令其分溶於飽和的碳酸氫鈉水溶液(10mL)及乙酸乙酯(15mL)中。用乙酸乙酯(2 $\times$ 15mL)萃取水層，並且令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈白色固體的產物。產量：15.6 mg, 40.9 μ mol, 19%。LCMS m/z 382.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (ddd, $J=9.6, 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 4.95 (dd, $J=10.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 1.97-2.13 (m, 2H)。

實施例 9

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**9**)



步驟 1 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基嘧啶

啖-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C47)的合成

將水(5 μ L, 0.28 mmol)添加至在小玻璃瓶內之 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(丙-2-炔醯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C25)(44 mg, 0.10 mmol)、氫氯酸乙脛(12.0 mg, 0.127 mmol)與碳酸鈉(29.0 mg, 0.274 mmol)於乙酸乙酯(1mL)所形成之攪拌中的混合物中。將該小玻璃瓶蓋緊並且加熱至 80°C, 歷時 30 分鐘。冷卻至室溫後, 令反應混合物分溶於水(2mL)及乙酸乙酯(5mL)中。用乙酸乙酯(6mL)萃取水層, 並且令有機層經硫酸鈉乾燥, 進行過濾並且於真空中濃縮。於矽膠上進行層析(梯度: 40%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)), 得到呈灰白色至淺棕色泡沫狀物的產物。產量: 36 mg, 75 μ mol, 75%。LCMS *m/z* 481.2 [*M*+*H*⁺]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.12 (br d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 2H), 4.78 (br dd, *J*=11.4, 2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.33-3.42 (br m, 1H), 3.01 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, 半 ABX 圖形, *J*=13.2, 2.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H)。

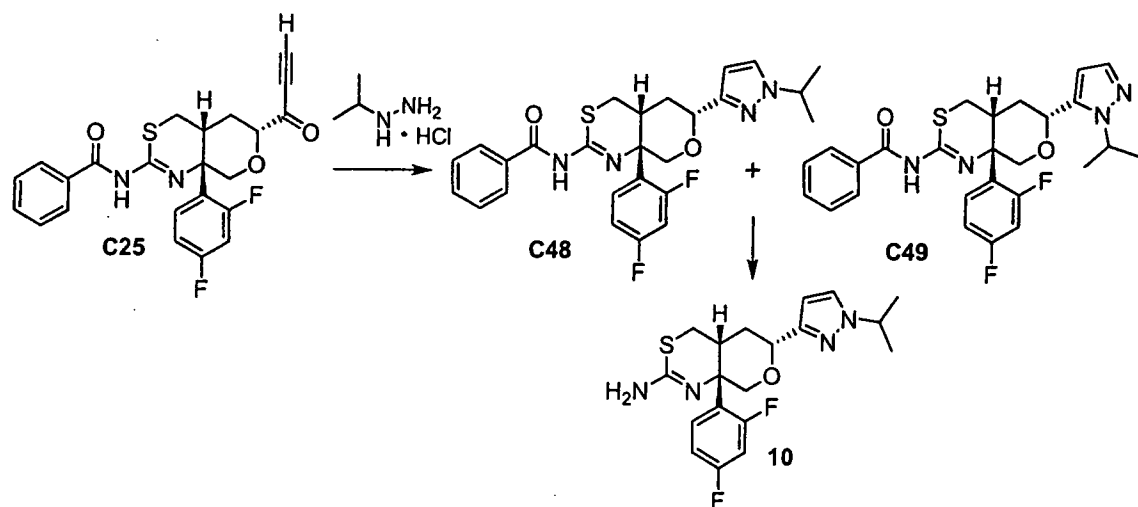
步驟 2 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(9)的

合成

根據實施例 2 所記述之供合成 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(2)的方法，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C47)轉化為產物。所得到的產物係呈白色固體；經由核奧佛毫瑟增強研究，確認了嘧啶側鏈的相對立體化學。產量：17.9 mg，47.6 μmol，71%。LCMS *m/z* 377.1 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J*=9.5, 8.8, 6.6 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 4.69 (dd, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.93 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (ddd, *J*=13.2, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H)。

實施例 10

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(10)



步驟 1 N -{[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-3-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基}苯甲醯胺(**C48**)及 N -{[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基}苯甲醯胺(**C49**)的合成

將 N,N -二異丙基乙胺(0.02mL, 0.11 mmol)添加至 N -[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(丙-2-炔基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C25**)(34.5 mg, 78.0 μ mol)與氫氯酸異丙基胍(8.6 mg, 78 μ mol)於 2-丙醇(2mL)所形成的漿狀物中，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌 3 小時。於真空中濃縮後，經由矽膠層析法(梯度：0%至 60%乙酸乙酯(於庚烷中))，執行純化，而得到呈膠狀的產物。經由 ^1H NMR 分析，得知此物質係以異構物之大概 4 : 1 的混合物形式存在。產量：36 mg, 72 μ mol, 92%。LCMS m/z 497.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，僅主要的異構物(**C48**)峰： δ 8.23 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.40-7.56 (m, 4H), 7.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1H),

6.86-6.99 (m, 2H), 6.30 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J=11.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (七重峰, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.34 (br d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.92 (br d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.24-3.34 (br m, 1H), 3.06 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.49 及 1.49 (2 d, 各 $J=6.6$ Hz, 各 3H)。

歸於次要異構物 **C49** 的特徵 ^1H NMR 峰：6.20 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.68 (假定爲七重峰, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

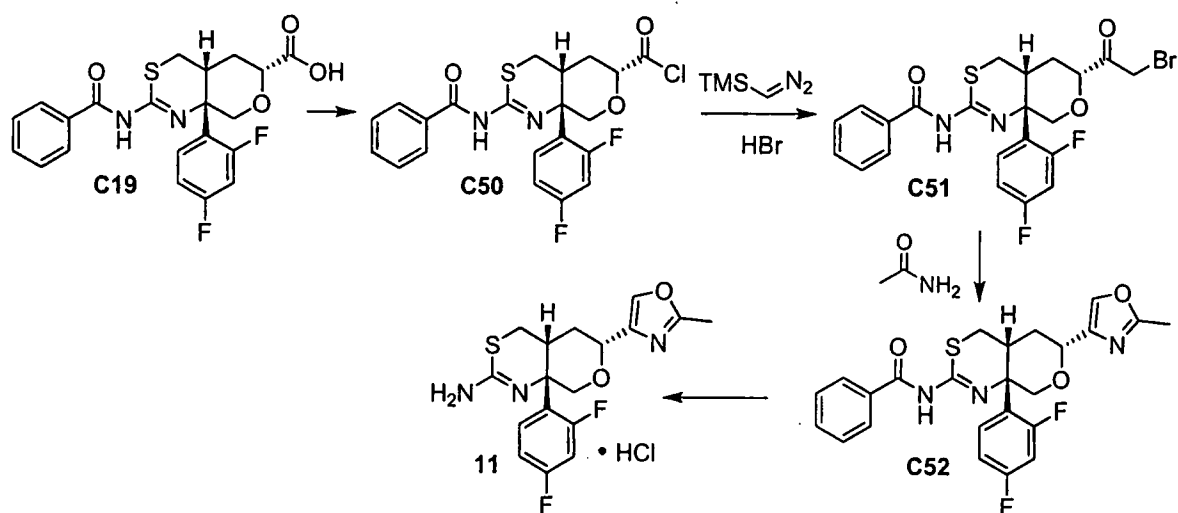
步驟 2 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡啶-2-胺(**10**)的合成

將得自前一步驟的異構物混合物(大概 4 : 1 比例, 35.8 mg, 72 μmol)溶於甲醇(5mL)並且用 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(8.6 μL , 58 μmol)予以處理。在 55°C 下, 將該反應混合物加熱 4 小時, 然後, 於室溫下, 予以攪拌 18 小時。於真空中濃縮後, 先經由矽膠層析法(梯度: 0%至 20%甲醇(於二氯甲烷中)), 然後藉由超臨界液體層析法[管柱: Chiralpak IB, 5 μm ; 洗提劑: 80 : 20 二氧化碳 / 含 0.2%二甲基乙胺的甲醇(v / v)], 進行純化, 而得到產物。經由核奧佛毫瑟增強研究, 標定 **10** 之吡啶側鏈的指定位向化學及相對立體化學。產量: 1.9 mg, 4.8 μmol , 7%。LCMS m/z 393.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.41 (ddd, $J=9.0, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.82 (ddd, $J=12.3, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J=11.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (七重峰, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=11.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 2.99 (dd, $J=12.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=12.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.88 (ddd, $J=13.3, 3.7, 2.3$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實施例 11

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺，氫氯酸鹽 (11)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,-4-*d*][1,3]噻吡-6-羰基氯 (C50) 的合成

將草醯氯 (0.253 mL, 2.95 mmol) 逐滴地添加至

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苺醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(C19)(580 mg, 1.34 mmol)於二氯甲烷(6.7mL)所形成的溶液中，接著添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(16 μ L, 0.21 mmol)。將該反應混合物攪拌 30 分鐘，然後，於真空中進行濃縮。此物質係直接用於下一個步驟。產量：600 mg, 1.33 mmol, 99%。LCMS *m/z* 447.1 及 449.2 [對應甲酯的 $M+H^+$ ，基於醯氯與甲醇在 LCMS 洗提劑內的反應]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.43 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.95 (ddd, *J*=12.7, 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J*=11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=12.8, 1.3 Hz, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.09 (dd, *J*=13.6, 3.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J*=13.7, 3.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J*=13.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H)。

步驟 2 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-(溴基乙醯基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C51)的合成

將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苺醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧基氯(C50)(來自前一步驟，600 mg, 1.33 mmol)溶於四氫呋喃與乙腈(6.7mL)的 1:1 混合物中，並且添加至(二偶氮基甲基)(三甲基)矽烷的 0°C 溶液(2M，於 1:1 四氫呋喃 / 乙腈中，

2.33 mL, 4.66 mmol)。2.5 小時後，逐滴添加含水氫溴酸 (48%, 1.51 mL, 13.3 mmol)。將該反應混合物攪拌 10 分鐘後，經由添加飽和的碳酸氫鈉水溶液，予以淬熄。用乙酸乙酯萃取水層三次，並且用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層三次，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 40%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈固體的產物。產量：330 mg, 0.648 mmol, 49%。LCMS m/z 509.0, 511.0 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 8.19 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 6.85-6.97 (m, 2H), 4.26 (AB 四重峰, $J_{AB}=14.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=44.1$ Hz, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=13.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=13.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H)。

步驟 3 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C52**)的合成

將乙醯胺 (11.6 mg, 0.196 mmol) 添加至 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(溴基乙醯基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C51**)(25 mg, 49 μ mol)於 *N,N*-二甲醯胺(0.5 mL)所形成的溶液中，並且將該反應液加熱至 110°C，歷時 1 小時，然後令其冷卻至室溫並且於減壓下濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到

呈固體的產物。產量：8.1 mg，17 μmol ，35%。LCMS m/z 470.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.38-7.55 (m, 5H), 6.86-6.98 (m, 2H), 4.71 (br d, $J=11$ Hz, 1H), 4.31 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.05 (dd, $J=12.9$, 4.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=12.9$, 2.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.33 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H)。

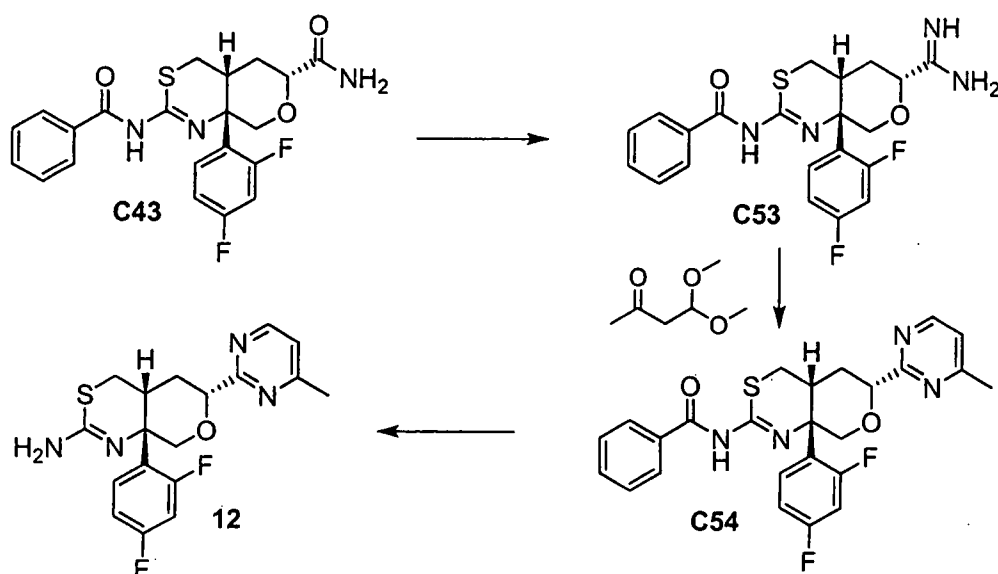
步驟 4 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺，
氫氨酸鹽(11)的合成

根據實施例 1 之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(1)之通用程序，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C52)轉化為產物的自由鹼。藉由將該自由鹼溶於二氯甲烷，用過量的 1M 氯化氫(於乙醚中)予以處理，並且於真空中去除溶劑，來進行鹽的形成。產物係以固體形式得到。產量：4.0 mg，10 μmol ，53%。LCMS m/z 366.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。自由鹼 11 之 ^1H NMR：(400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J=9.1$, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 6.77-6.89 (m, 2H), 4.66 (br dd, $J=11.7$, 2.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=11.1$, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.61-2.68 (m,

1H), 2.47 (s, 3H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.82 (ddd, $J=13.5$, 3.8, 2.5 Hz, 1H)。

實施例 12

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(12)



步驟 1 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-甲脒基-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C53)的合成

將三甲基側氧四氟硼酸(98%, 48 mg, 0.32 mmol)添加至(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C43)(114 mg, 0.264 mmol)於二氯甲烷(1.5mL)所形成的懸浮液中，並且於室溫下，將該反應混合物攪拌 14 小時。在這期間，添加另外的三甲基側氧四氟硼酸(27 mg, 0.18 mmol)。於真空中，將溶劑移除，並且令殘留物與乙

醚迴旋。傾析掉乙醚，並且將剩餘的物質與甲醇(1mL)一起轉移至可密封的試管中，用氨的甲醇溶液(7.0 M，2mL)予以處理，並且予以加熱至 65℃，歷時 1 小時，然後，在 50℃ 下加熱 2 小時。於真空中，將反應混合物的體積減少，並且添加乙酸乙酯(100mL)。用飽和的碳酸氫鈉水溶液(100mL)清洗該混合物，並且用乙酸乙酯(50mL)萃取水層。用飽和的氯化鈉水溶液(150mL)清洗合併的有機層，令其經硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於減壓下濃縮。進行矽膠層析(洗提劑：95：4：1 乙酸乙酯 / 甲醇 / 濃氫氧化銨，接著為 80：18：2，然後為 75：25：2 乙酸乙酯 / 甲醇 / 濃氫氧化銨)，得到呈白色泡沫狀物的產物。藉由 ^1H NMR，得知該產物含有具有相關結構的雜質。產量：30 mg，70 μmol ，26%。LCMS m/z 429.1 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，僅產物峰： δ 8.14-8.19 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.31-7.48 (m, 3H), 6.85-6.97 (m, 2H), 4.49 (dd, $J=11.7$, 2.8 Hz, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 3.87 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 2H)。

步驟 2 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C54**)的合成

將 4,4-二甲氧丁烷-2-酮(95%，130 μL ，0.925 mmol)及甲醇鈉於甲醇所形成的溶液(1.0 M，1.16mL，1.16

mmol)，添加至 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-甲脒基-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C53**)(99.9 mg, 0.232 mmol)於甲醇(0.3mL)所形成的溶液中，並且於 50℃ 下，將該反應混合物攪拌 2 小時。在冷卻至室溫後，用水及氯仿稀釋反應混合物。用飽和的氯化鈉水溶液清洗有機層，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾，並且於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 5%甲醇(於二氯甲烷中))，得到呈白色固體的產物。藉由 ¹H NMR，得知產物含有具相關結構的雜質。產量：34 mg, 71 μmol, 31%。LCMS *m/z* 481.2 [M+H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，僅產物峰：δ 8.60 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.09 (br d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.87-6.98 (m, 2H), 4.93 (dd, *J*=11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=12.2, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.3-3.38 (m, 1H), 3.07 (dd, *J*=13.0, 4.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J*=12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.55 (br s, 3H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.25 (ddd, *J*=13.8, 4.0, 2.5 Hz, 1H)。

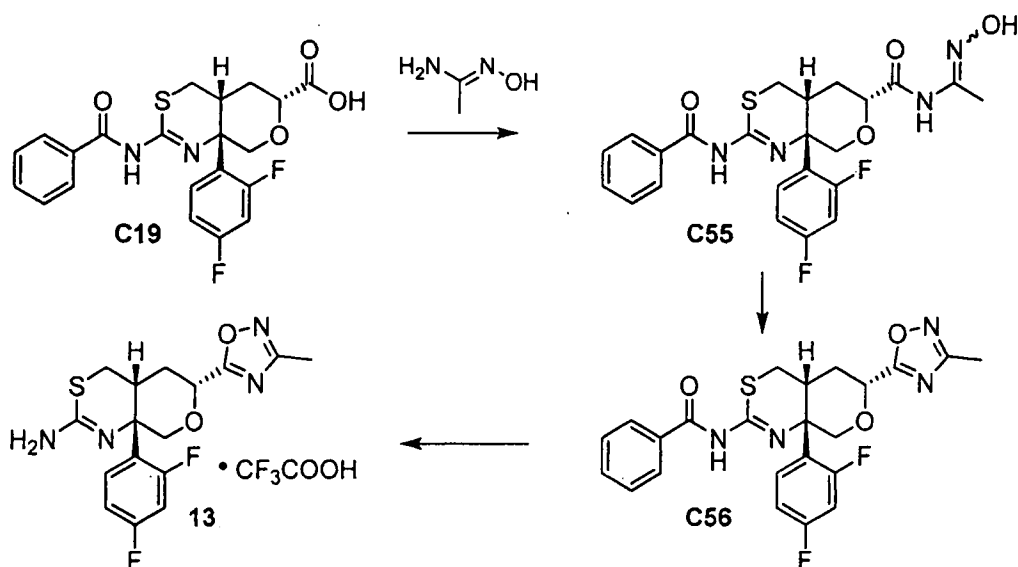
步驟 3 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**12**)的合成

根據實施例 1 之供合成(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-嘔唑-2-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**1**)的通用程序，將 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二

氟苯基)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C54**)轉化為產物。所得到的產物係呈白色固體。產量：19 mg, 50 μmol , 81%。
 LCMS m/z 377.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J=9.1, 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.08 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.81 (ddd, $J=12.3, 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J=11.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=11.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.01 (dd, $J=12.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=12.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.58 (br s, 3H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J=13.2, 3.7, 2.5$ Hz, 1H)。

實施例 13

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺，三氟乙酸鹽(**13**)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-

N-(*N*-羥基乙醯亞胺基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C55**)的合成

使用實施例 1 所記述之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C20**)的方法，但用 *N*'-羥基乙脒取代 2,2-二甲氧基乙胺，合成得產物。所得到的產物係呈固體。產量：122 mg，0.250 mmol，53%。LCMS *m/z* 489.2 [*M*+*H*⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 6.87-6.99 (m, 2H), 4.45 (dd, *J*=12, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.90 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.03 (dd, *J*=13, 4 Hz, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.10-2.2 (m, 1H), 1.96 (s, 3H)。

步驟 2 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C56**)的合成

於 140℃ 的微波反應器中，將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(*N*-羥基乙醯亞胺基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(**C55**)(82 mg，0.17 mmol)、*N,N*-二甲醯胺(3mL)與 5 個 3Å 分子篩之 3-5 mm 球形珠粒的混合物加熱 1 小時。使用 Genevac 系統，將溶劑去除，並且將粗製產物與 **C55** 所進

行之相同反應的產物併合(40 mg, 82 μ mol)。使用矽膠層析法(梯度：0%至 100%乙酸乙酯(於庚烷中))，進行純化，得到呈白色固體的產物。產量：63 mg, 0.13 mmol, 52%。LCMS m/z 471.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 6.87-6.99 (m, 2H), 5.00 (dd, $J=11.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=12.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=13.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J=13.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H)。

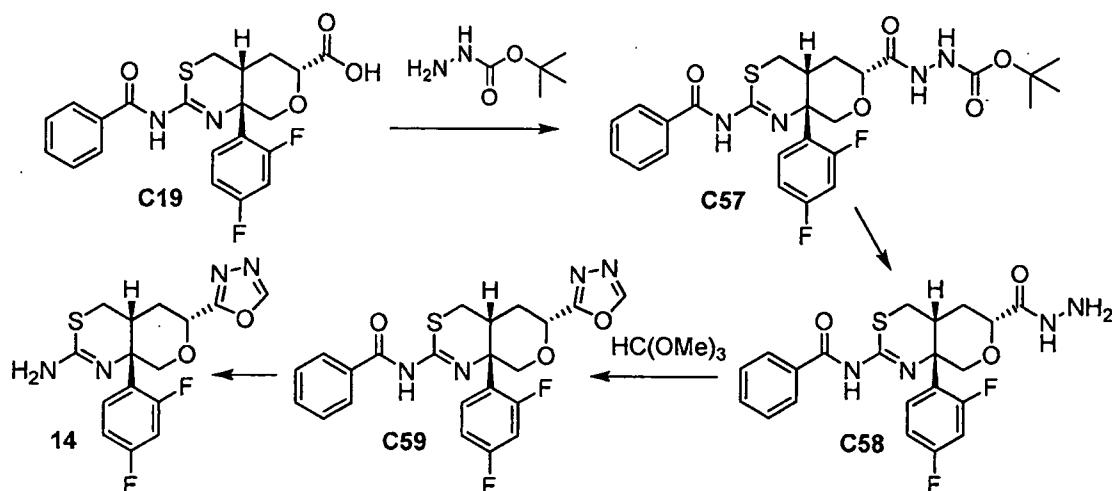
步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺，三氟乙酸鹽(**13**)的合成

將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C56**)(72.9 mg, 0.15 mmol)與甲醇(2.0mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(26 μ L, 0.17 mmol)併合並且回流加熱 6 小時。將該反應混合物冷卻並且於真空中濃縮，然後，用二氯甲烷稀釋並且用水清洗。用二氯甲烷萃取水層二次，並且用飽和的氯化鈉水溶液清洗合併的有機層，令其經硫酸鎂乾燥，並且於減壓下進行濃縮。經由逆相 HPLC(管柱：Waters Sunfire C18, 5 μ m；移動相 A：0.05%三氟乙酸(於水中)(v / v)；移動相 B：0.05%三氟

乙酸(於乙腈中)(v / v)；梯度：10%至 40%B)，將殘留物純化，而得到產物。產量：27.9 mg, 76 μ mol, 51%。
LCMS m/z 367.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.44 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.26 (ddd, $J=8.3$, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=11.6$, 2 Hz, 1H), 4.19 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H, 推定;被水峰遮蔽), 3.13 (dd, $J=13.2$, 2.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=13.4$, 4.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H)。

實施例 14

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**14**)



步驟 1 2-{[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-基]羰基}肼羧酸第三丁酯(**C57**)的合成

使用實施例 1 所記述之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基

胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C20)的方法，但是用胼羧酸第三丁酯取代 2,2-二甲氧基乙胺。所得到的產物係呈白色固體。產量：160 mg，0.293 mmol，83%。LCMS m/z 547.2 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 7.50-7.58 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 3H), 6.86-7.00 (m, 2H), 4.33 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.70 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 2 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(胼基羰基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C58)的合成

將三氟乙酸(0.6mL)添加至 2-{[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-基]羰基}胼羧酸第三丁酯(C57)(160 mg，0.293 mmol)於二氯甲烷(0.9mL)所形成的溶液中，並且將該反應混合物攪拌 30 分鐘。於真空中濃縮後，令殘留物分溶於二氯甲烷及飽和的碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取水層，並且令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾，並且於減壓中進行濃縮，而得到呈白色固體的產物。該產物經 1H NMR 分析特性化為旋轉異構物之大概 2:1 的混合物。產量：131 mg，0.293 mmol，100%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 及 7.73 (2 br s, 共計 1H), 8.20

(br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 6.85-6.98 (m, 2H), [4.33 (dd, $J=11.9$, 2.7 Hz)及 4.25 (dd, $J=11.8$, 2.6 Hz), 共計 1H], [4.22 (dd, $J=12.3$, 1.2 Hz)及 4.17 (dd, $J=12.3$, 1.4 Hz), 共計 1H], 3.84-3.95 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), [2.33 (ddd, $J=13.9$, 4, 3 Hz)及 2.22 (ddd, $J=13.9$, 4, 3 Hz), 共計 1H], 2.02-2.17 (m, 1H)。

步驟 3 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C59**)的合成

將對甲苯磺酸單水合物(98%, 1.2 mg, 6.2 μ mol)添加至 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(肼基羰基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C58**)(131 mg, 0.293 mmol)於原甲酸三甲酯(2mL)所形成的溶液中, 並且於 110°C 下, 將該反應混合物加熱 17 小時。於真空中將揮發物去除後, 進行矽膠層析(梯度: 0% 至 100%乙酸乙酯(於庚烷中)), 而得到呈白色固體的產物。產量: 36 mg, 79 μ mol, 27%。LCMS m/z 457.1 [$M+H^+$]。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 6.88-6.99 (m, 2H), 5.09 (dd, $J=11.9$, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=12.2$, 1.5 Hz, 1H), 3.97 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.07 (dd, $J=13.1$, 4.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=13.0$,

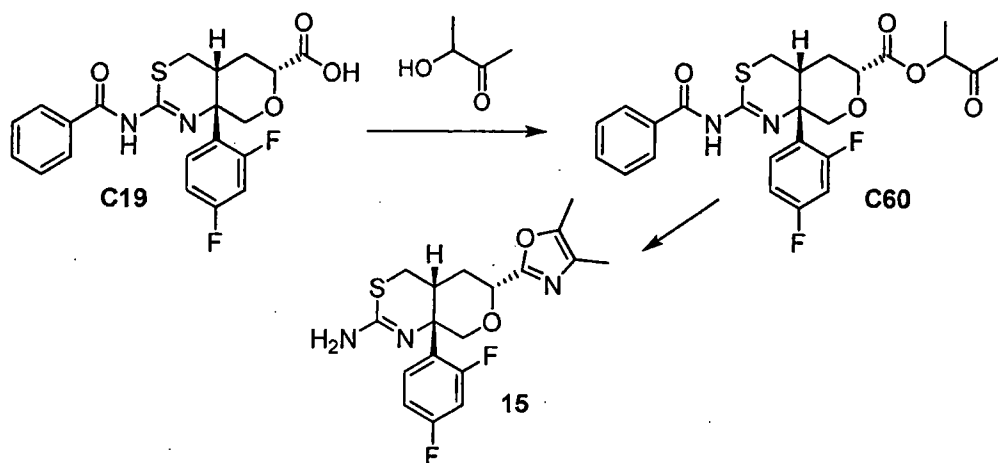
2.8 Hz, 1H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H)。

步驟 4 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(14)的合成

根據實施例 13 所記述之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺，三氟乙酸鹽(13)的方法，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻-2-基]苯甲醯胺(C59)轉化為產物。經由逆相 HPLC(管柱：WatersXBridge C18，5 μ m；移動相 A：0.03%氫氧化銨(於水中)(v / v)；移動相 B：0.03%氫氧化銨(於乙腈中)(v / v)；梯度：5%至 20%B)，將產物純化。產量：15.9 mg，45.1 μ mol，53%。LCMS *m/z* 353.0 [M+H⁺]。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)，特徵峰： δ 9.24 (s, 1H), 7.37 (ddd, *J*=9.2, 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J*=12.5, 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J*=8.8, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 5.03 (dd, *J*=11.8, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J*=10.7, 1.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H)。

實施例 15

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4,5-二甲基-1,3-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(15)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸 3-酮基丁烷-2-基酯(C60)的合成

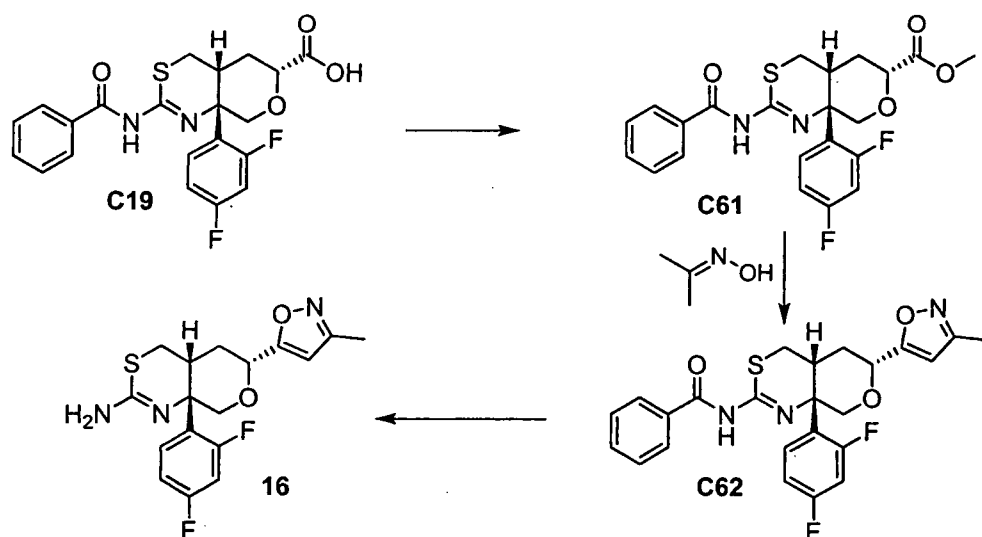
將 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺氫氨酸鹽 (332 mg, 1.73 mmol)及 4-(二甲基胺基)吡啶(14.2 mg, 0.116 mmol), 添加至 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸(C19)(500 mg, 1.16 mmol)及 3-羥基丁烷-2-酮(132 mg, 1.50 mmol)於二氯甲烷(10mL)所形成的溶液中。攪拌 3 天後, 用另外的二氯甲烷稀釋該反應混合物, 並且依序用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥, 進行過濾, 並且於真空中濃縮, 而得到呈紫色泡沫狀物的粗製產物(815 mg), 其係直接用於下面的步驟。藉由 ^1H NMR, 得知此物質係鄰接酮之甲基基團上之非鏡像異構物的大概 1:1 混合物。LCMS m/z 503.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 特徵峰: δ [5.21 (q, $J=7.1$ Hz)及 5.21 (q, $J=7.1$ Hz), 共計 1H], 2.19 及 2.19 (2 s, 共計 3H), [1.47 (d, $J=7.0$ Hz)及 1.46 (d, $J=7.1$ Hz), 共計 3H]。

步驟 2 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4,5-二甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**15**)的合成

將(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基氨基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸 3-酮基丁烷-2-基酯(**C60**)(得自前一步驟的物質, ≤ 1.16 mmol)及乙酸鉍(98%, 454 mg, 5.77 mmol)合併於乙酸(7mL)中, 並且予以回流加熱 4 小時。令該反應混合物冷卻至室溫並且於真空中進行濃縮; 將殘留物溶於二氯甲烷並且用飽和的碳酸鈉水溶液及水清洗。令有機層經硫酸鎂乾燥, 進行過濾, 並且於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度: 0%至 13% 甲醇(於二氯甲烷中)), 得到呈米色固體的產物。產量: 168 mg, 0.443 mmol, 38%(二個步驟)。LCMS m/z 380.1 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.41 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 2H), 4.73 (dd, $J=11.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.91 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, 半 ABX 圖形, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.24-2.26 (m, 3H), 2.06-2.08 (m, 3H), 1.83 (ddd, $J=13.3, 3.9, 2.5$ Hz, 1H)。

實施例 16

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(**16**)



步驟 1 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸甲酯 (C61)的合成

以逐滴的方式，將草醯氯(100 μ L, 1.16 mmol)添加至 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸 (C19)(245 mg, 0.567 mmol)於二氯甲烷(2.85mL)所形成之攪拌中的懸浮液中，接著添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(7.0 μ L, 90 μ mol)。將該反應混合物攪拌 15 分鐘，在此時，添加另外的草醯氯(50 μ L, 0.58 mmol)。20 分鐘後，添加甲醇(1mL)，並且將該反應混合物攪拌 10 分鐘。於真空中去除溶劑後，進行矽膠層析(梯度：0%至 60%乙酸乙酯(於庚烷中))，得到呈白色固體的產物。產量：208 mg, 0.466 mmol, 82%。LCMS m/z 447.2 [M+H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br d, J =7 Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 6.85-6.97 (m, 2H), 4.33 (dd, J =12.0, 2.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J =12.2, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J =12.3

Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.03 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.1$, 4.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, 半 ABX 圖形, $J=13.0$, 2.8 Hz, 1H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H)。

步驟 2 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C62**)的合成

將正丁基鋰於己烷所形成的溶液(2.5 M, 0.25 mL, 0.62 mmol), 添加至丙烷-2-酮肟(23.0 mg, 0.315 mmol)於四氫呋喃(1.25 mL)所形成之於 0°C 下的溶液中。去除冰浴, 並且於室溫下, 將該混合物攪拌 30 分鐘。於該反應混合物再次冷卻至 0°C 後, 逐滴地添加(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(苄醯基胺基)-8*a*-(2,4-二氟苯基)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-羧酸甲酯(**C61**)(70.0 mg, 0.157 mmol)於四氫呋喃(0.75 mL)所形成的溶液中。令反應混合物溫熱至室溫並且予以攪拌 1 小時, 然後, 再次於冰浴中冷卻。添加濃硫酸(35 μ L, 0.66 mmol), 並且令燒瓶溫熱至室溫, 歷時 1 小時。令該反應混合物再冷卻至 0°C 後, 用 5M 氫氧化鈉水溶液予以中和。添加水(2 mL), 並且用乙酸乙酯(3 $\times$ 5 mL)萃取該混合物。令合併的有機層經硫酸鈉乾燥, 予以過濾並且於真空中進行濃縮。進行矽膠層析(梯度: 0%至 50%乙酸乙酯(於庚烷中)), 得到呈白色固體的產物; 經由核奧佛毫瑟增強研究, 確認異噁唑側鏈的相對立體化學。產量: 18 mg, 38 μ mol, 24%。LCMS m/z 470.2 [$M+H^+$]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.22 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 6.88-6.99 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.88 (dd, $J=11.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=12.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=13.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J=13.6, 4.2, 2.7$ Hz, 1H)。

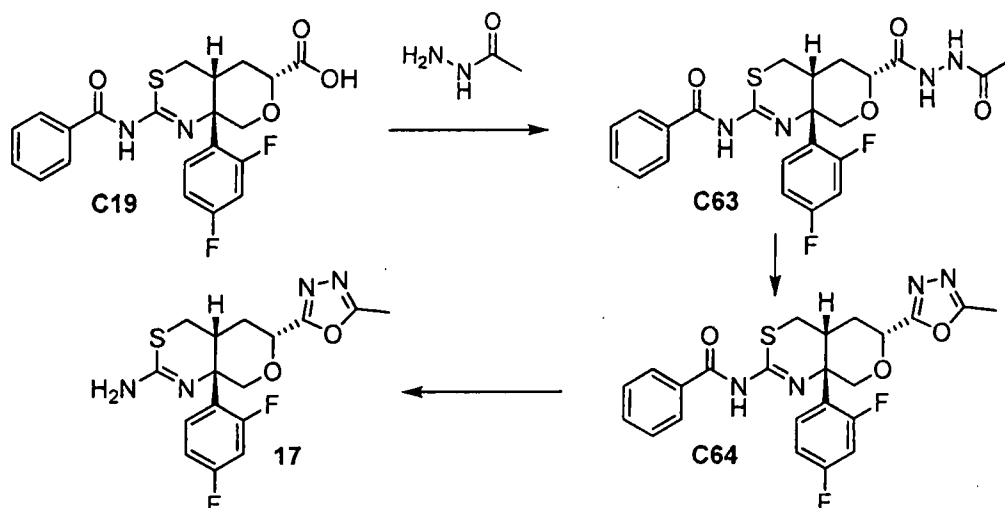
步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺 (16)的合成

根據實施例 2 所記述之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(2)的方法，將 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C62)轉化為產物。得到呈白色固體的產物。產量：8.9 mg，24 μmol ，80%。LCMS m/z 366.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (ddd, $J=9.0, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J=12.5, 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=11.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=11.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H)。

實施例 17

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-

基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺(17)



步驟 1 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-[(2-乙醯基胥基)胺基]-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C63)的合成

採用實施例 1 所記述之供合成(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(苄醯基胺基)-8a-(2,4-二氟苯基)-*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-6-甲醯胺(C20)的方法，但是用醋醯胥取代 2,2-二甲氧基乙胺。得到呈白色固體的產物。產量：128 mg，0.262 mmol，95%。LCMS *m/z* 489.2 [*M*+*H*⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.7-8.9 (v br s, 1H), 8.19 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.85-8.1 (v br s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J*=9, 9, 6 Hz, 1H), 6.86-6.98 (m, 2H), 4.34 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 4.20 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.12-3.22 (br m, 1H), 3.02 (dd, *J*=13.0, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=13.0, 2.5 Hz, 1H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步驟 2 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-

1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C64**)的合成

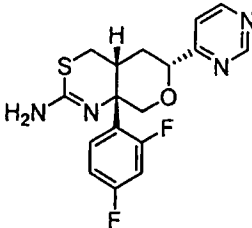
於 1 至 2 分鐘期間，將三氟甲烷磺酸酐(99%，0.129mL，0.759 mmol)逐滴地添加至三苯基磷氧化物(99%，106 mg，0.378 mmol)於二氯甲烷(2mL)所形成之 0℃ 溶液中，並且將該溶液攪拌 5 分鐘。然後，去除冰浴，並且令該反應混合物溫熱至室溫。添加 *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-[(2-乙醯基胍基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(**C63**)(123 mg，0.252 mmol)於二氯甲烷(1.5mL)所形成的溶液中，並且持續攪拌 30 分鐘。用 10%碳酸氫鈉水溶液淬熄反應後，用二氯甲烷萃取水層二次。令合併的有機層經硫酸鎂乾燥，進行過濾，並且於真空中濃縮。經由矽膠層析法(梯度：0%至 5%甲醇(於二氯甲烷中))，進行純化，得到呈無色油狀物的產物。產量：79 mg，0.17 mmol，67%。LCMS *m/z* 471.2 [M+H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 6.87-6.98 (m, 2H), 5.00 (dd, *J*=11.8, 2.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=12.2, 1.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.05 (dd, *J*=13.0, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J*=13.1, 2.8 Hz, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (ddd, *J*=13.8, 4.0, 2.5 Hz, 1H)。

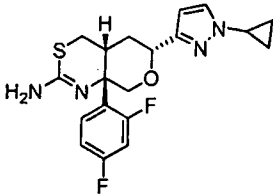
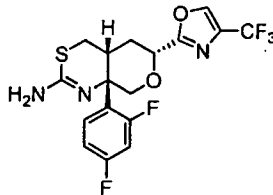
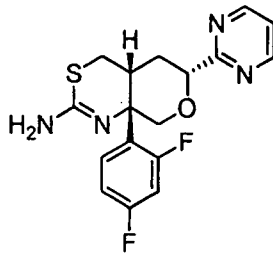
步驟 3 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-

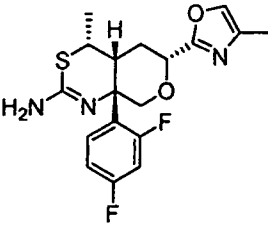
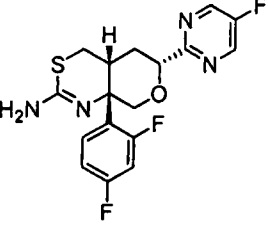
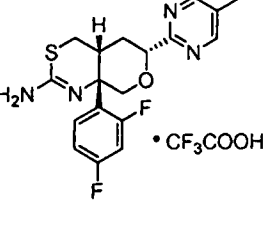
胺(17)的合成

根據實施例 13 所記述之供合成(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-胺三氟乙酸鹽(13)的方法，將*N*-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4-*d*][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺(C64)轉化為產物。對產物進行逆相 HPLC(管柱：WatersXBridge C18, 5 μm；移動相 A：0.03%氫氧化銨(於水中)(v / v)；移動相 B：0.03%氫氧化銨(於乙腈中)(v / v)；梯度：20%至 50%B)。產量：30.5 mg，83.2 μmol，49%。LCMS *m/z* 367.0 [M+H⁺]。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36 (ddd, *J*=9.2, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J*=12.7, 9, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*=8.8, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (br s, 2H), 4.93 (dd, *J*=11.8, 2.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J*=10.7, 1.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.76 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H)。

表 6

實施例編號	製備方法；起始物	結構	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); 質譜，觀察離子 <i>m/z</i> (M+1) (除非另有說明)
18	實施例 9; C25 ¹		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.09 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, <i>J</i> =5.2, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 4.72 (dd, <i>J</i> =11.7, 2.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> =11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H),

			2.91 (dd, J=12.7, 4.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.3, 4.0, 2.6 Hz, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H); 363.1
19	實施例10; C25 ²		7.41 (ddd, J=9.0, 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.82 (ddd, J=12.3, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=11.5, 2.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=11.5, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.99 (dd, J=12.5, 4.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.88 (ddd, J=13.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 2H); 391.2
20	實施例 4; C19		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (q, J=1.5 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 4.93 (dd, J=11.9, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=11.2, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J=11.2, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.94 (dd, 半ABX圖形, J=12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.78 (dd, 半ABX圖形, J=12.6, 2.9 Hz, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.96 (ddd, J=13.4, 3.9, 2.8 Hz, 1H); 420.1
21	實施例12; C53 ³		8.80 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.56 (ddd, J=9.1, 9.0, 6.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J=4.9 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.81 (ddd, J=12.4, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.03 (dd, J=12.3, 4.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=12.3, 2.6 Hz, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.90 (ddd, J=13.1, 3.7, 2.5 Hz, 1H); 363.2

22	實施例 4; C33		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60 (q, J=1.3 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 4.79 (dd, J=11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.89 (ddd, J=12.0, 4, 4 Hz, 1H), 2.15 (d, J=1.3 Hz, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.94 (ddd, 半ABXY 圖形, J=13.3, 4.2, 3.0 Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H); 380.1
23	實施例12; C53 ⁴		8.65 (d, J=0.4 Hz, 2H), 7.50 (ddd, J=9.1, 9.0, 6.7 Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.83 (ddd, J=12.4, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=11.2, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.04 (dd, J=12.3, 4.2 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=12.4, 2.7 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H); 381.2
24	實施例12; C53 ⁵		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 4.89 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (AB四重峰, J _{AB} =12.3 Hz, Δν _{AB} =71 Hz, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H, 推定;被水峰遮蔽), 3.10 (dd, J=13.2, 2.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=12.9, 3.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H); 377.0

- 1.經由核奧佛毫瑟增強研究，確認嘧啶側鏈的相對立體化學。
- 2.經由核奧佛毫瑟增強研究，標定實施例 19 的指定結構。
- 3.在此例中，使用 3-(二甲胺基)丙-2-烯醛取代 4,4-二甲氧基丁烷-2-酮。

4. 使用 3-(二甲胺基)-2-氟基丙-2-烯醛 (參見 K. England et al., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2849-2851) 取代 4,4-二甲氧基丁烷-2-酮。

5. 使用 3-(二甲胺基)-2-甲基丙-2-烯醛取代 4,4-二甲氧基丁烷-2-酮。

生物分析

BACE1 無細胞分析： β -分泌酵素(BACE)乃涉及阿茲海默氏症病患之類澱粉蛋白斑內所發現到之類澱粉 β 肽之生成的酵素之一。此分析係測量對於 β -分泌酵素(當其裂解非原生的肽)的抑制作用。

使用可被具有 *N*-終端生物素之 β -分泌酵素所裂解且藉由在 Cys 殘基上共價附接了奧勒岡綠(Oregon Green)而具螢光性的合成 APP 受質，對於在有或無抑制化合物存在下之 β -分泌酵素活性進行分析。該受質係生物素-GLTNIKTEEISEISY[^]EVEFR-C[奧勒岡綠]KK-OH。BACE1 酵素乃得自經可溶性 BACE 構築體(BACE1 δ TM96His)轉染之 CHO-K1 細胞的條件培養基的親和純化物質。於 384 孔的黑色培養平盤(Thermo Scientific #4318)中，使用 BACE1 酵素及生物素化的螢光肽，以最高濃度為 100 μ M 之 $\frac{1}{2}$ 對數劑量反應曲線，培養化合物。BACE1 在反應體積 30 μ L 之分析緩衝液[100 mM 乙酸鈉，pH 4.5(使用乙酸令其到達該 pH)，以及 0.001% Tween-20]內的最終濃度為 0.1 nM，而肽受質之最終濃度為 150 nM。覆蓋平盤並且

於 37°C 下培養 3 小時。添加 30 μ L 之 1.5 μ M 卵白素 (Streptavidin, Pierce, #21125), 以終止反應。於室溫下培養 10 分鐘後, 於 PerkinElmer Envision 上, 讀取培養平盤之螢光偏振 (Ex485 nm/ Em530 nm)。藉由受質被酵素裂解時所發生之螢光偏振的變化, 來偵測 β -分泌酵素的活性。於化合物抑制劑存在下的培養證實了 β -分泌酵素對於合成 APP 受質之酵素裂解受到了專一性的抑制。

無全細胞分析(活體外 sAPPb 分析): 用化合物(於最終濃度 1%DMSO 中), 處理過度表現野生型人類 APP₆₉₅ 的 H4 人類神經膠質瘤細胞 18 小時。採用 TMB-ELISA, 以捕獲 APP N-終端抗體 (Affinity BioReagents, OMA1-03132)、野生型 sAPP β 專一性報導子 p192(Elan)、以及三級抗兔-HRP(GE Healthcare), 測量 sAPP β 水準。

BACE2 分析: 此分析係測量對於 BACE2 酵素(當其裂解非原生的肽)的抑制作用。使用可被具有 N-終端生物素之 BACE2 所裂解且藉由在 Cys 殘基上共價附接了奧勒岡綠 (Oregon Green) 而具螢光性的合成受質, 對於在有或無抑制化合物存在下之 BACE2 活性進行分析。該受質係生物素-KEISEISYEVEFR-C(奧勒岡綠)-KK-OH。BACE2 酵素係來自 Enzo Life Sciences (Cat # BML-SE550)。於 384 孔的黑色培養平盤 (Thermo Scientific #4318) 中, 使用 BACE2 酵素及生物素化的螢光肽, 以最高濃度為 100 μ M 之 1/2 對數劑量反應曲線, 培養化合物。BACE2 在反應體積 30 μ L 之分析緩衝液 [100 mM 乙酸鈉, pH 4.5 (使用乙酸令

其到達該 pH)，以及 0.001% Tween-20]內的最終濃度為 2.5 nM，而肽受質之最終濃度為 150 nM。覆蓋平盤並且於 37℃ 下培養 3 小時。添加 30 μL 之 1.5 μM 卵白素 (Streptavidin, Pierce, #21125)，以終止反應。於室溫下培養 10 分鐘後，於 PerkinElmer Envision 上，讀取培養平盤之螢光偏振 (Ex485 nm/ Em530 nm)。藉由受質被酵素裂解時所發生之螢光偏振的變化，來偵測 β-分泌酵素的活性。於化合物抑制劑存在下的培養證實了 BACE2 對於合成受質之酵素裂解受到了專一性的抑制。

表 7

實施例 編號	IUPAC 名稱	BACE1 無 細胞分析 IC ₅₀ (μM) ^a	sAPPβ 全 細胞分析 IC ₅₀ (nM) ^a	BACE2 無細胞分析 IC ₅₀ (μM) ^b
1	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.511	32	0.619
2	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.183	17	4.74
3	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	7.78	636	N.D. ^c

4	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.084	4	0.273
5	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.473	23	1.15
6	(4 <i>R</i> ,4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.198	32	2.37
7	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-yl)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.055	5	0.185
8	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.260	27	9.72
9	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.583	28	>100
10	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[1-(丙烷-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	未測定	未測定	未測定
11	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺，氫氨酸鹽	0.316	34	2.02

12	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	1.47	50	未測定
13	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺，三氟乙酸鹽	0.439	34	0.208
14	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	2.21	196	未測定
15	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(4,5-二甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.112	7	2.82
16	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.059	3	4.55
17	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.301	10	5.56
18	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(嘧啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.390	28	0.695
19	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-6-(1-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-8a-(2,4-二氟苯基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.444	未測定	未測定

20	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.467	14	0.629
21	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟甲基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.983	44	3.09
22	(4 <i>R</i> ,4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.089	6	1.40
23	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-氟基嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺	0.161 ^b	10 ^b	未測定
24	(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃並[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-2-胺，三氟乙酸鹽	0.688	24	1.08

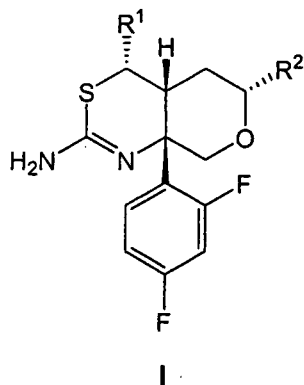
a.所彙報的 IC₅₀ 值係 2 至 7 個測定的幾何平均值。

b.IC₅₀ 值係來自單一的測定。

c.未測定。

申請專利範圍

1. 一種具有式 I 之絕對立體化學之化合物，



其中

R^1 示氫或甲基，其中，該甲基任意經一至三個氟基所取代；

R^2 示 5-至 6-員雜芳基，具有一至三個選自 N、O 或 S 的雜原子，其中，至少有一個雜原子是 S 或 N 且其中，該 N 係任意經 R^4 所取代，且其中，該雜芳基部分在各個可用的碳位置上獨立經 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 或 R^{3d} 所取代；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 獨立示氫、鹵素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、-OC $_{1-6}$ 烷基；-(CR 5a R 5b) $_m$ -C $_{3-6}$ 環烷基或 -(CR 5a R 5b) $_m$ -C $_{3-6}$ 雜環烷基；其中，該烷基任意經一至三個氟基所取代，且其中，該環烷基及雜環烷基部分任意經一至三個氟基、-CH $_3$ 、-CH $_2$ F、-CHF $_2$ 或 -CF $_3$ 所取代；

R^4 示氫、 C_{1-6} 烷基、或 -(CR 5a R 5b) $_m$ -C $_{3-6}$ 環烷基；其中，該烷基及環烷基任意經一或三個氟基、-OCH $_3$ 或 -OCF $_3$ 所取代；

R^{5a} 及 R^{5b} 獨立示氫、-CH $_3$ 、-CH $_2$ F、-CHF $_2$ 、-CF $_3$ 或 -OCH $_3$ ；且

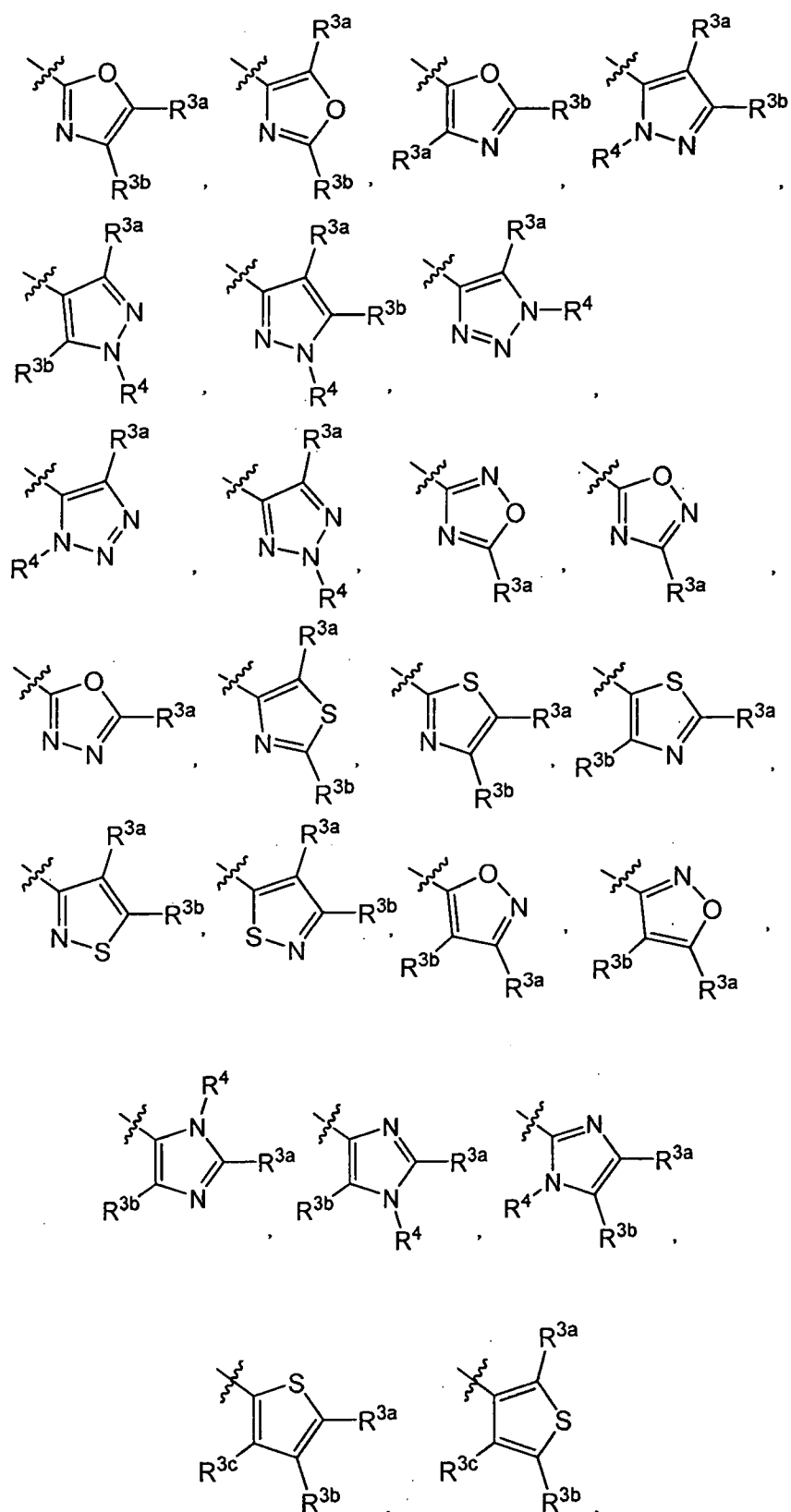
m 示 0、1 或 2；

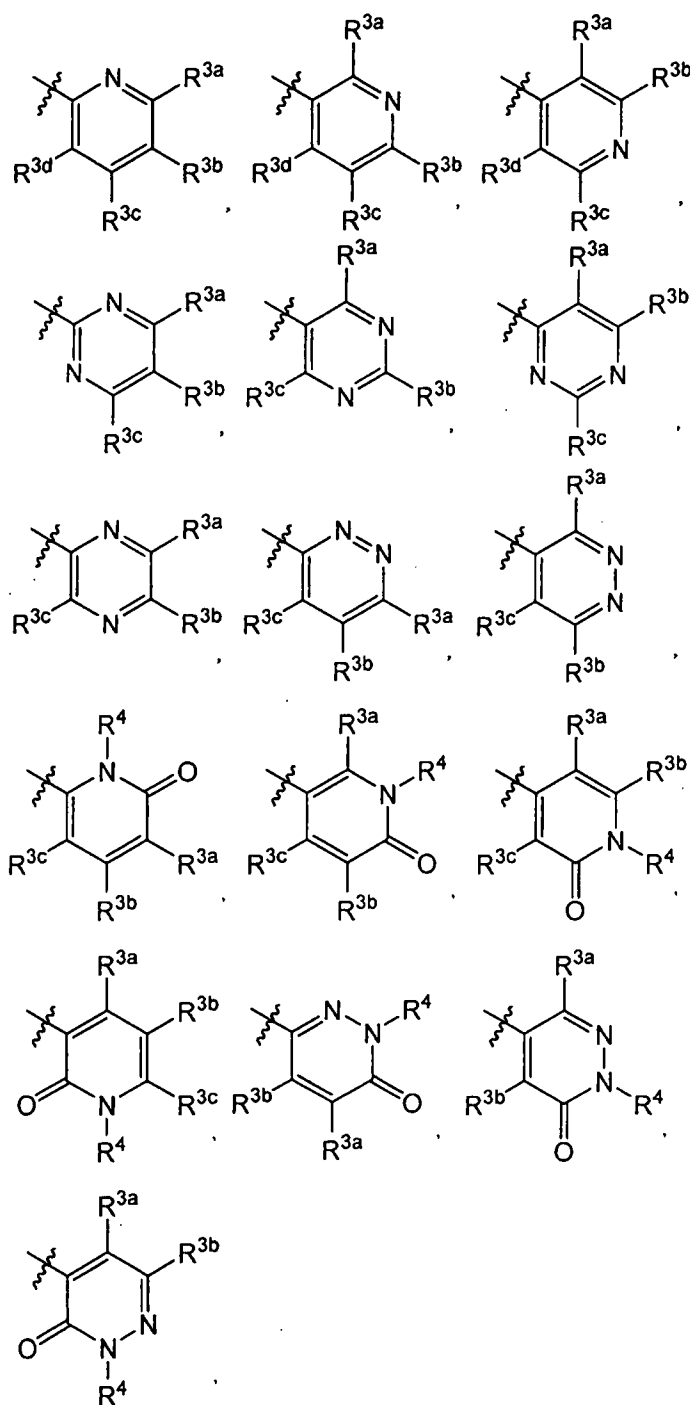
或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 基團之雜原子中至少有一者為 N；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^2 係選自：





或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

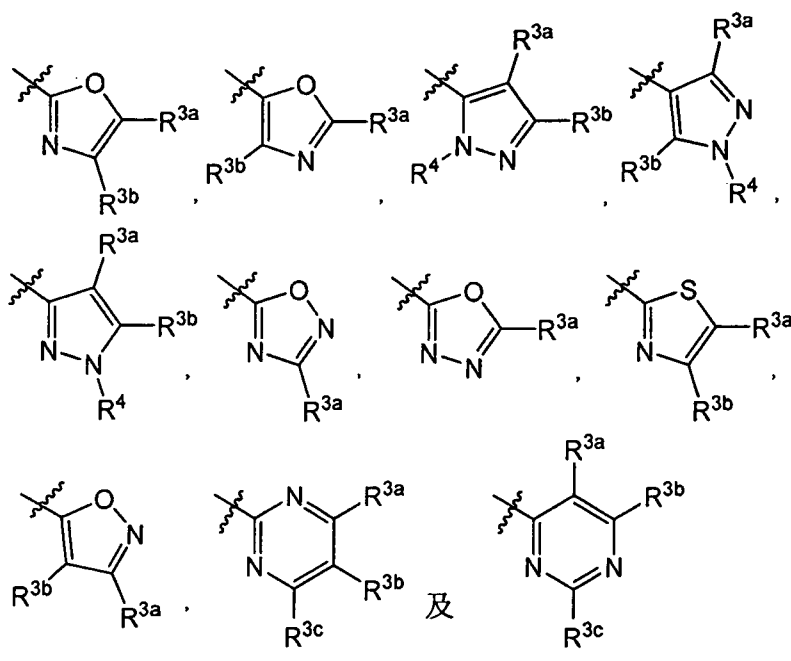
4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{3d} 獨立示氫、氟基、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基，其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；或該化合物之互變異構物或是該化合

物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 m 示 0；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^2 係選自：



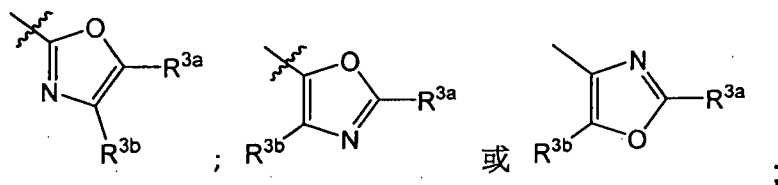
且其中， R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 係獨立示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基，其中該烷基或環烷基係任意經一至三個氟基所取代；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^4 示氫、甲基、異丙基或環丙基且 m 示 0；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^2 示



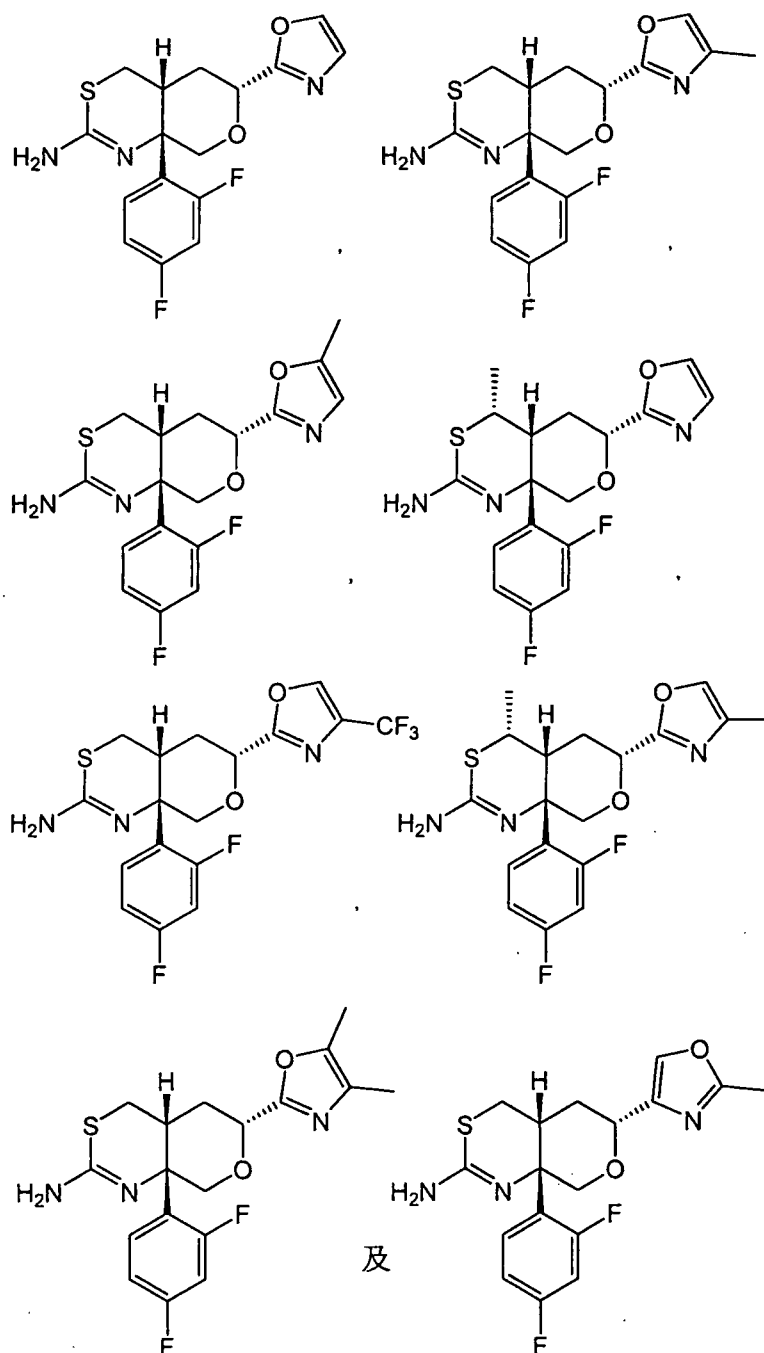
R^{3a} 及 R^{3b} 獨立示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-$ C_{3-6} 環烷基，其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^{3a} 係獨立示氫或甲基，且 R^{3b} 係獨立示氫或甲基；其中該甲基部分係任意經一至三個氟基所取代；

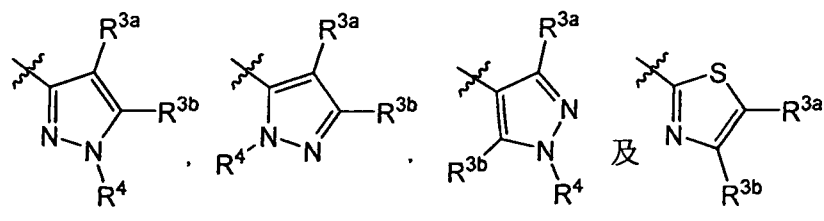
或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其係選自：



或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^2 係選自：



R^{3a} 及 R^{3b} 獨立示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基，其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；

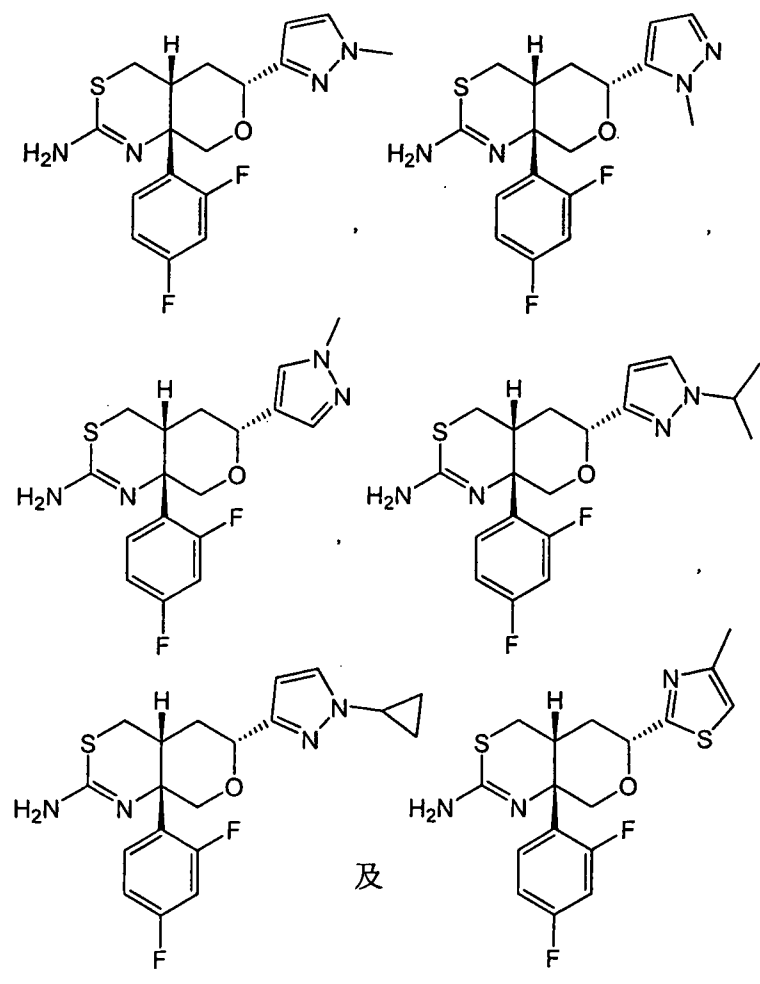
R^4 示氫、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CR^{5a}R^{5b})_m-C_{3-6}$ 環烷基；其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；且其中， m 示 0；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 示氫或 C_{1-6} 烷基；且 R^4 示氫、甲基、異丙基或環丙基；

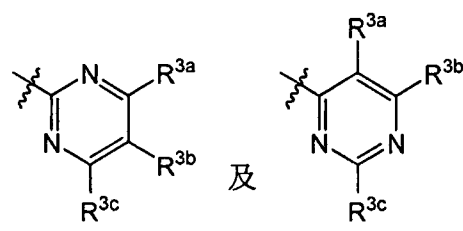
或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其係選自：



或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^2 係選自：

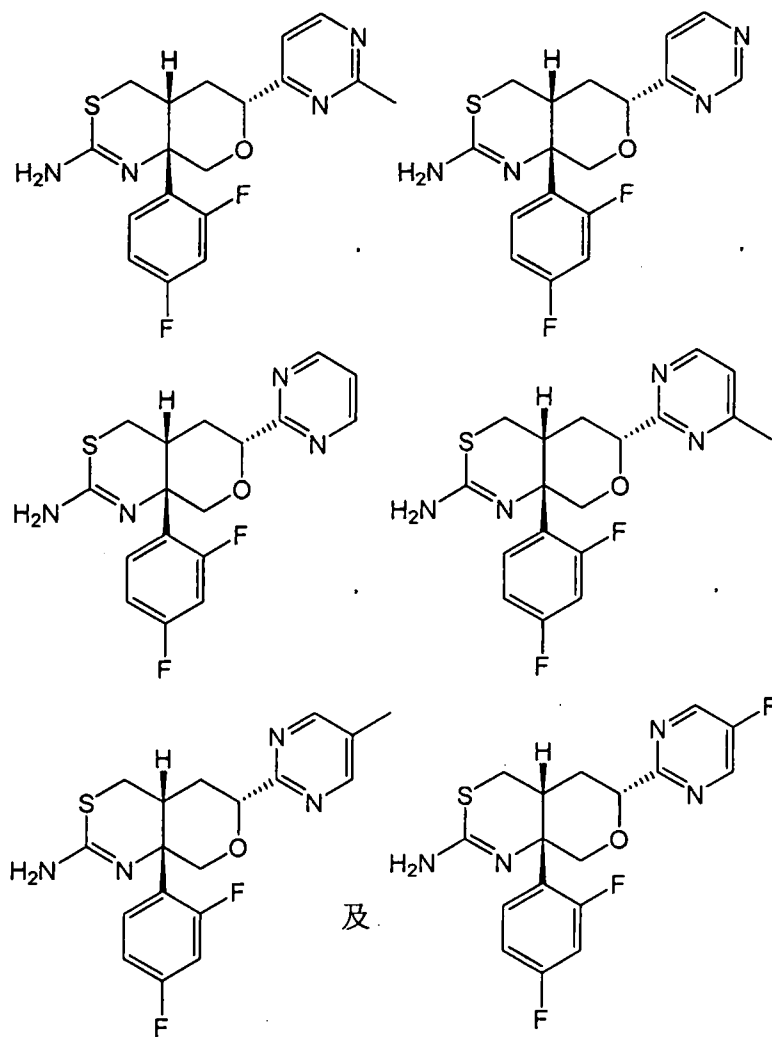


R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 獨立示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物

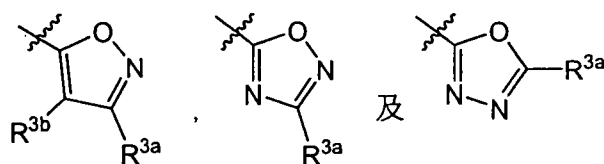
之藥學上可接受的鹽類。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其係選自：



或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

16. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^2 係選自

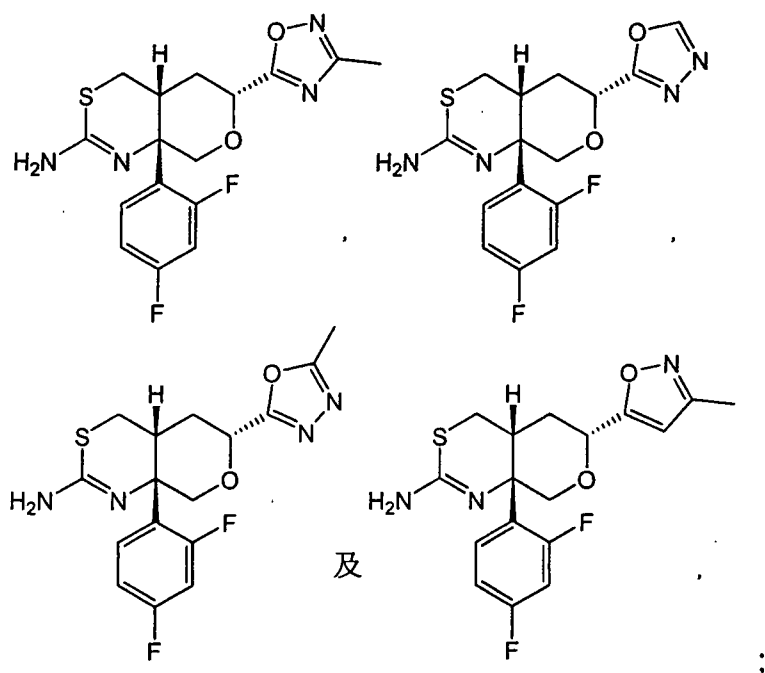


其中， R^{3a} 及 R^{3b} 獨立示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環

烷基，其中該烷基及環烷基係任意經一至三個氟基所取代；

或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其係選自：



或該化合物之互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類。

18. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物、或其互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受的鹽類、以及藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載體。

19. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其互變異構物或是該化合物或互變異構物之藥學上可接受鹽類之用途，其係供製備可用於治療阿茲海默氏症或糖尿病之藥劑。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該藥劑係用於治療阿茲海默氏症。