



(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 201726682 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：106109584

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5365(2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2014/03/07

世界智慧財產權組織

PCT/CN2014/073068

2014/07/25

世界智慧財產權組織

PCT/CN2014/083027

2015/01/16

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/070895

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：郭磊 GUO, LEI (CN)；胡泰山 HU, TAISHAN (CN)；寇步雨 KOU, BUYU (CN)；
林憲峰 LIN, XIANFENG (CN)；沈 紅 SHEN, HONG (US)；師厚光 SHI,
HOUGUANG (CN)；顏士翔 YAN, SHIXIANG (CN)；張衛星 ZHANG, WEIXING
(CN)；張志森 ZHANG, ZHISEN (CN)；周明偉 ZHOU, MINGWEI (CN)；朱偉
ZHU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：1 共 282 頁

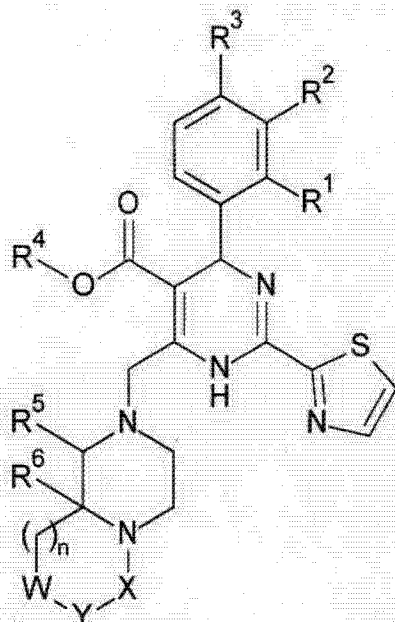
(54)名稱

用於治療及預防B型肝炎病毒感染之新穎6-稠合雜芳基二氫嘧啶

NOVEL 6-FUSED HETEROARYLDIHYDROPYRIMIDINES FOR THE TREATMENT AND
PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

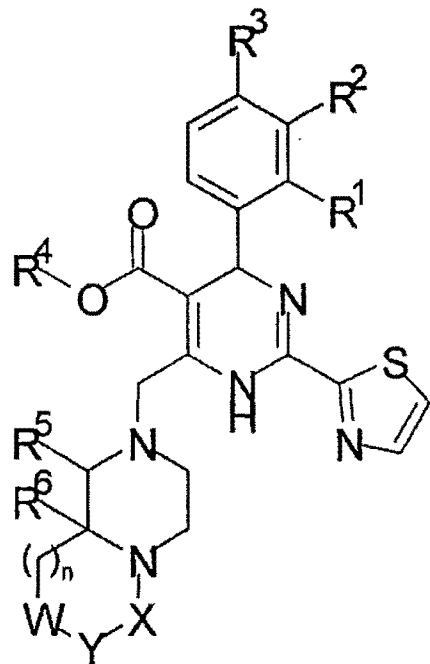
(57)摘要

本發明提供具有以下通式之新穎化合物：



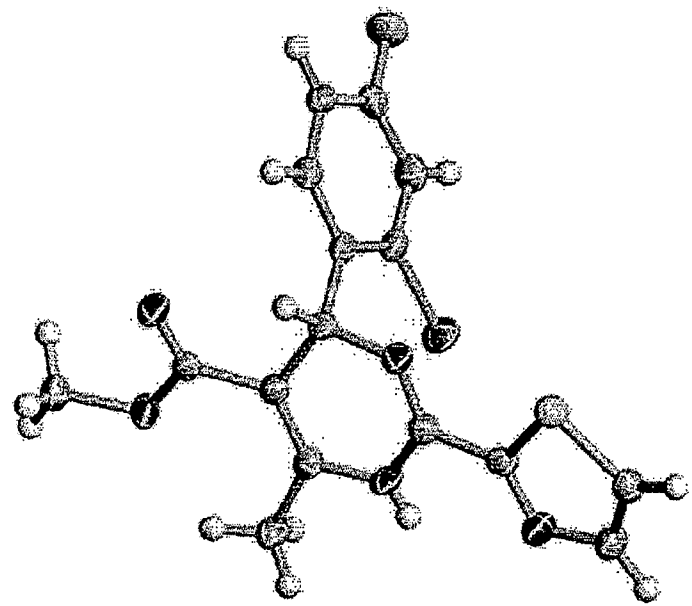
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、W 及 n 係如本文所闡述：包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

The invention provides novel compounds having the general formula:



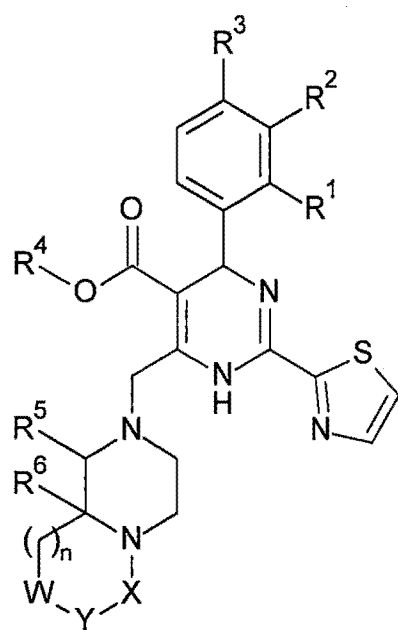
wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, W and n are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：



化合物 B1 之 X 射線晶體結構
圖 1

特徵化學式：



(I)

※ 申請案號：106109584 (由104107096分割)

※ 申請日：104/03/05

※IPC 分類：

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

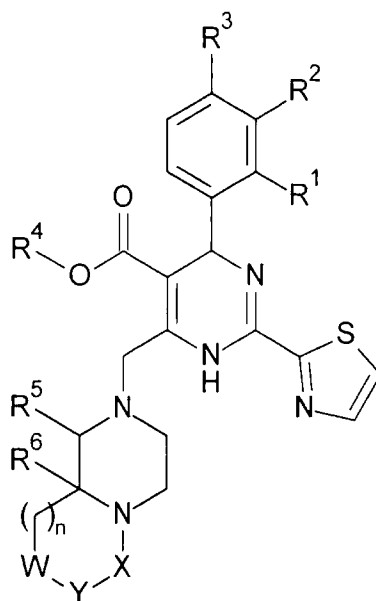
A61P 31/20 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療及預防B型肝炎病毒感染之新穎6-稠合雜芳基二氫嘧啶
NOVEL 6-FUSED HETEROARYLDIHYDROPYRIMIDINES FOR
THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS
INFECTION

【中文】

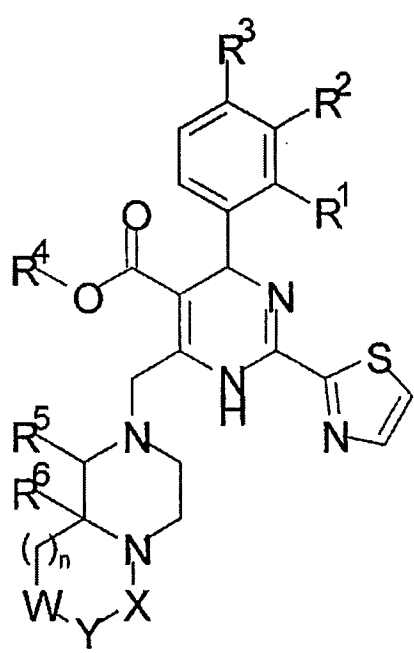
本發明提供具有以下通式之新穎化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、W及n係如本文所闡述；
包括該等化合物之組合物及使用該等化合物之方法。

【英文】

The invention provides novel compounds having the general formula:



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, W and n are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds.

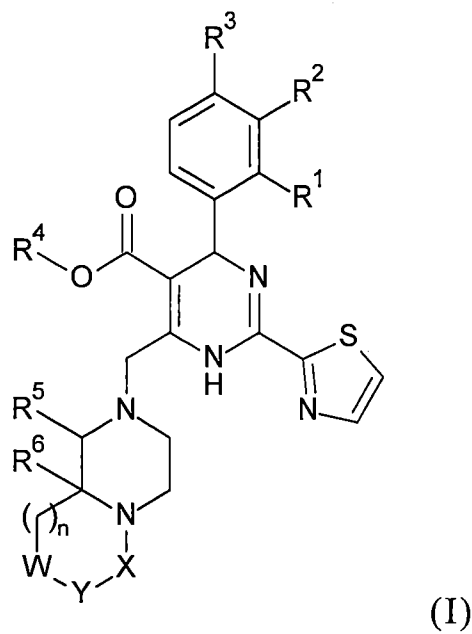
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【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】

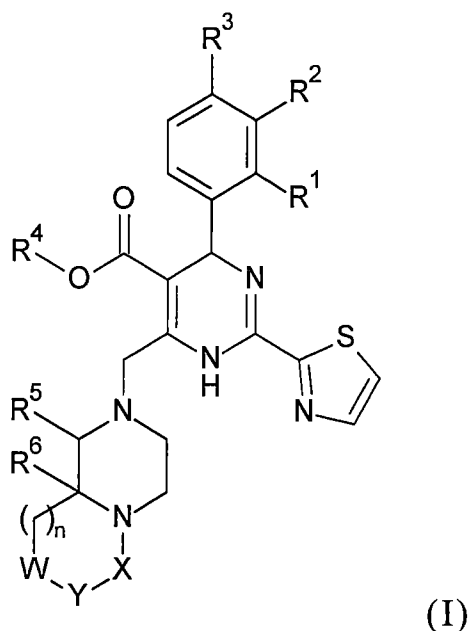
用於治療及預防B型肝炎病毒感染之新穎6-稠合雜芳基二氫嘧啶
NOVEL 6-FUSED HETEROARYLDIHYDROPYRIMIDINES FOR
THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS
INFECTION

本發明係關於可用於人類療法及/或預防之有機化合物，且尤其係關於藉由靶向HBV衣殼來治療HBV感染之B型肝炎病毒(HBV)抑制劑。

【技術領域】

本發明係關於具有醫藥活性之新穎6-稠合雜芳基二氫嘧啶、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為藥劑之潛在用途。

本發明係關於式(I)化合物



其中 R^1 至 R^6 、X、Y、W及n係如下文所闡述，或醫藥上可接受之鹽，或其鏡像異構物或非鏡像異構物。

HBV係病毒之肝病毒科(hepadnaviridae)家族之物種。HBV係世界範圍內之嚴重公共健康問題，且尤其在亞太地區超過4億人慢性感染此小包膜DNA病毒。儘管大多數個體在急性症狀後似乎消退感染，但15%-40%之HBV患者在其壽命期間最終將罹患臨床疾病，最值得注意的是肝炎、肝硬化及肝細胞癌。每年有500,000至1百萬人死於由HBV感染所引起之肝病之晚期。

HBV生命週期開始於「鄧氏(Dane)」粒子與肝細胞表面上未經鑑別之受體之結合。進入後，病毒基因組遞送至其中經由病毒鬆弛環狀DNA之DNA修復形成共價閉合環狀DNA (cccDNA)之核中。與大部分其他DNA病毒之機制，不同HBV cccDNA經由反轉錄1.1個基因組單位長之RNA拷貝(前基因組RNA)來複製。病毒前基因組RNA與其他兩種病毒組份衣殼蛋白及聚合酶以及一些宿主因子相互作用，以形成其中進行病毒DNA複製之衣殼粒子。然後殼體化基因組之大部分拷貝與包膜蛋白有效地締合用於病毒體組裝及分泌；該等基因組中之小部分分流至核，其中其轉化成cccDNA。

目前，市場上存在兩種類型之抗HBV劑：靶向病毒聚合酶之核苷(酸)類似物(拉米夫定(lamivudine)、阿德福韋(adefovir)、替諾福韋(tenofovir)、替比夫定(telbivudine)及恩替卡韋(entecavir))及調節宿主免疫功能之干擾素。已在臨床上鑑別出聚合酶一級序列之賦予拉米夫定及阿德福韋抗性之突變，且該等突變係70%之所治療患者在起始拉米夫定療法之3年內經歷血清病毒效價反彈的基礎。儘管針對替比夫定、阿德福韋及恩替卡韋之抗性更罕見，但業內已有記錄。干擾素 α 係可用於B型肝炎之另一主要療法，但其受限於較差長期反應及令人虛弱的副作用。一些病毒基因並不顯示對干擾素療法之良好反應。當前，臨床治癒HBV感染之標準係HBsAg損失及/或血清轉化。大多數(約或超過90%)之所治療患者無法達成此目標。此缺點主要歸因於在

核中存在無法自我複製、因此不顯示對核苷(酸)類似物之可及性之穩定病毒cccDNA彙集物。

因此，業內當然存在對具有經改良特性之治療及研發用於HBV感染之療法之多種方式的醫療需要。

HBV衣殼蛋白在HBV複製中起重要作用。HBV具有包含240個衣殼(或核心)蛋白拷貝之假二十面體核心。衣殼蛋白之主要生物功能係作為結構蛋白用於前基因組RNA殼體化及在細胞質中形成未成熟之衣殼粒子。此步驟係病毒DNA複製之先決條件。HBV衣殼自發地自存在於細胞質中之許多核心二聚體拷貝自組裝。已顯示，三聚體核之形成及後續延伸反應係藉由一次添加一個二聚體亞單位直至反應完成來進行。除此功能外，衣殼蛋白經由其C末端磷酸化位點之不同磷酸化狀態來調控病毒DNA合成。當經由反轉錄病毒前基因組RNA形成接近全長之鬆弛環狀DNA時，未成熟衣殼變成成熟衣殼。一方面，衣殼蛋白可藉助位於衣殼蛋白之C末端區域之富含精胺酸之結構域中的核定位信號促進病毒鬆弛環狀基因組之核移位。在核中，作為病毒cccDNA袖珍染色體之組份，衣殼蛋白可在cccDNA袖珍染色體之功能方面起結構及調控作用。衣殼蛋白亦與內質網中之病毒大包膜蛋白相互作用且引發完整病毒粒子自肝細胞釋放。

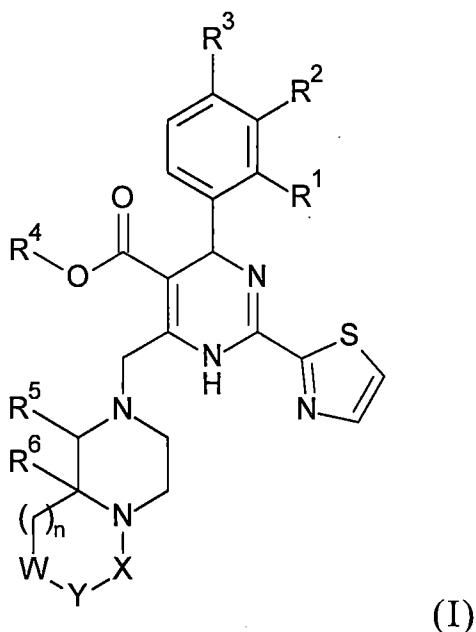
業內已報導幾種衣殼相關之抗HBV抑制劑。例如，已顯示苯基丙烯醯胺衍生物(包括命名為AT-61及AT-130之化合物) (Feld J.等人，*Antiviral Research* **2007**, 168-177)及一類來自Valeant R&D之四氫噻唑-4-酮(WO2006/033995)會抑制pgRNA封裝。最新研究表明苯基丙烯醯胺事實上係HBV衣殼組裝之加速劑及其在形成空衣殼中之作用。該等極有趣的結果說明動力學路徑在成功病毒組裝中之重要性。

在基於組織培養物之篩選中發現雜芳基二氫嘧啶或HAP，包括命名為Bay 41-4109、Bay 38-7690及Bay 39-5493之化合物(Deres K.等

人，*Science* **2003**, 893)。該等HAP類似物用作合成性別位活化劑且能夠誘導異常衣殼形成，從而引起核心蛋白質降解。推測HAP類似物亦藉由在衣殼「呼吸」(個別亞單位間鍵之瞬時斷裂)期間HAP與所釋放二聚體之相互作用將核心蛋白質自預組裝衣殼重組成非衣殼聚合物。將Bay 41-4109投與感染HBV之轉基因小鼠或人類化小鼠模型且展示HBV DNA減少之活體內效能(Deres K.等人，*Science* **2003**, 893；Brezillon N.等人，*PLoS ONE* **2011**, e25096)。亦顯示用作分子「楔」且干擾正常衣殼-蛋白質幾何形狀及衣殼形成之小分子雙-ANS(Zlotnick A.等人，*J. Virol.* **2002**, 4848-4854)。

【發明內容】

本發明係關於新穎式(I)化合物



其中

R^1 係氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基；

R^6 係氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基- $C_mH_{2m}-$ ；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係- CH_2- 、-O-或- $N(R^7)-$ ，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基- $C_mH_{2m}-$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基- $C_mH_{2m}-$ 、- $C_tH_{2t}-COOH$ 、-鹵基 C_{1-6} 烷基- $COOH$ 、-(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基- $COOH$ 、- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基- $COOH$ 、- C_{3-7} 環烷基- $C_mH_{2m}-COOH$ 、- $C_mH_{2m}-C_{3-7}$ 環烷基- $COOH$ 、羥基- $C_tH_{2t}-$ 、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- $C_mH_{2m}-$ 、羧基吡啶基- $C_mH_{2m}-$ ；

W 係- CH_2- 、- $C(C_{1-6}烷基)_2-$ 、-O-或羰基；

n 係0或1；

m 係0-7；

t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明亦係關於其製造、基於本發明化合物之藥劑及其產生以及本發明之式(I)化合物或其他化合物於治療或預防HBV感染方面之用途。

【圖式簡單說明】

圖1. 化合物B1之X射線晶體結構

【實施方式】

定義

如本文所使用，術語「 C_{1-6} 烷基」表示含有1至6個、尤其1至4個碳原子之飽和、直鏈或具支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、1-丁基、2-丁基、第三丁基及諸如此類。具體「 C_{1-6} 烷基」係甲基、乙基、異丙基及第三丁基。

術語「- $C_mH_{2m}-$ 」單獨或組合表示含有m ($m \neq 0$)個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基或鍵($m=0$)。具體而言，「- $C_mH_{2m}-$ 」單獨或組合表

示含有1至4個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基。

術語「 $-C_tH_{2t}-$ 」單獨或組合表示化學連接或含有 t ($t \neq 0$)個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基或鏈($t=0$)。具體而言，「 $-C_tH_{2t}-$ 」單獨或組合表示含有1至4個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烷基。

術語「 C_{1-6} 烷氧基」單獨或組合表示基團 C_{1-6} 烷基-O-，其中「 C_{1-6} 烷基」係如上文所定義；例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、2-丁氧基、第三丁氧基及諸如此類。具體「 C_{1-6} 烷氧基」係甲氧基及乙氧基，且更具體而言係甲氧基。

術語「 C_{3-7} 環烷基」單獨或組合係指含有3至7個碳原子、尤其3至6個碳原子之飽和碳環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及諸如此類。具體「 C_{3-7} 環烷基」係環丙基、環戊基及環己基。

術語「羧基」係指基團-COOH。

術語「羰基」單獨或組合係指基團-C(O)-。

術語「磺醯基」單獨或組合表示基團-S(O)₂-。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且係指氟、氯、溴或碘。

術語「鹵基 C_{1-6} 烷基」係指其中烷基之至少一個氫原子經相同或不同鹵素原子(具體而言氟原子)替代的烷基。鹵基 C_{1-6} 烷基之實例包括單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟乙基或三氟甲基。

術語「 C_{1-6} 烷氧基羰基」係指基團 C_{1-6} 烷氧基-C(O)-，其中「 C_{1-6} 烷氧基」係如上文所定義。

術語「羧基- $C_mH_{2m}-$ 」係指基團「 $-C_mH_{2m}-COOH$ 」，其中「 $-C_mH_{2m}-$ 」係如上文所定義。

術語「 C_{3-7} 環烷基- $C_mH_{2m}-$ 」係指如上文所定義之「 C_{3-7} 環烷

基」，其中「C₃₋₇環烷基」之一個氫原子經「-C_mH_{2m}-」基團替代。

術語「鏡像異構物」表示化合物之鏡像彼此不可疊合之兩種立體異構物。

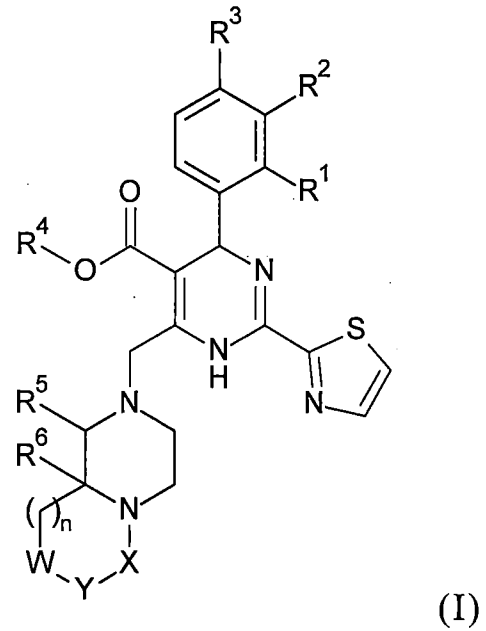
術語「非鏡像異構物」表示具有兩個或更多個對掌性中心且其分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及活性。

本發明化合物可以其醫藥上可接受之鹽形式存在。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明之式(I)化合物或其他化合物之生物有效性及性質且自適宜無毒有機或無機酸或有機或無機鹼形成之習用酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽包括例如源自無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸)之彼等，及源自有機酸(例如對甲苯磺酸、柳酸、甲烷磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、富馬酸)之彼等，及諸如此類。鹼加成鹽包括源自銨、鉀、鈉及四級銨氫氧化物(例如四甲基氫氧化銨)之彼等。醫藥化合物至鹽之化學改質係醫藥化學家所熟知之獲得化合物之經改良物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解性的技術。其闡述於例如 Bastin R.J.等人，Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435；或 Ansel, H. 等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第6版(1995)，第196及1456-1457頁。具體而言係式(I)化合物之鈉鹽。

含有一或若干個對掌性中心之本發明通式(I)化合物或其他化合物可以外消旋物、非鏡像異構混合物或光學活性單一異構物形式存在。外消旋物可根據已知方法分離成鏡像異構物。具體而言，可藉由結晶分離之非鏡像異構鹽係藉由與光學活性酸(例如D-或L-酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或樟腦磺酸)反應自外消旋混合物形成。

HBV衣殼抑制劑

本發明提供(i) 具有通式(I)之新穎化合物



其中

- R¹ 係氫、鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫、羥基C₁₋₆烷基、胺基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基；
- R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
- X 係羰基或磺醯基；
- Y 係-CH₂-、-O-或-N(R⁷)-，

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-、C₁₋₆烷氧基羰基-C_mH_{2m}-、-C_tH_{2t}-COOH、-鹵基C₁₋₆烷基-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羥基-C_tH_{2t}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-、羧基吡啶基-C_mH_{2m}-；

- W 係-CH₂-、-C(C₁₋₆烷基)₂-、-O-或羰基；
- n 係0或1；

m 係0-7；

t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(ii) 式I化合物，其中

R^1 係氫、氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、羥基甲基、胺基羰基、甲氧基羰基或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係-CH₂-、-O-、-N(R⁷)-，

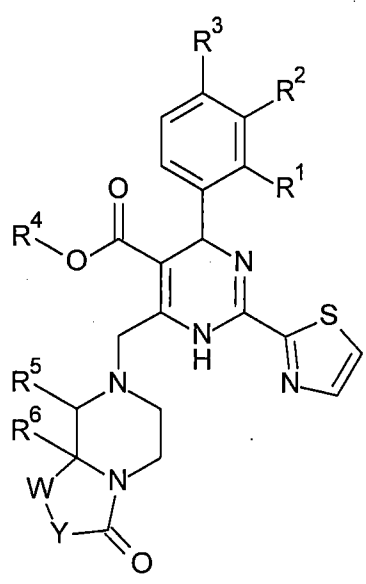
其中R⁷係氫、甲基、二氟乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、甲基-O-羰基異丙基、羧基乙基、羧基二氟乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羥基乙基、羥基甲基(偕二甲基)丁基、羥基(偕二甲基)乙基、羧基苯基、羧基吡啶基或羧基苯基甲基；

W 係-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(iii) 式(IA)化合物，



(IA)

其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫、羥基C₁₋₆烷基、胺基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基；
- R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-N(R⁷)-，

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-、C₁₋₆烷氧基羰基-C_mH_{2m}-、-C_tH_{2t}-COOH、-鹵基C₁₋₆烷基-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羥基-C_tH_{2t}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-、羧基吡啶基-C_mH_{2m}-；

- W 係-CH₂-或羰基；
- m 係0-7；
- t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(iv) 式(I)或(IA)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氫、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、羥基甲基、胺基羰基、甲氧基羰基或羧基；

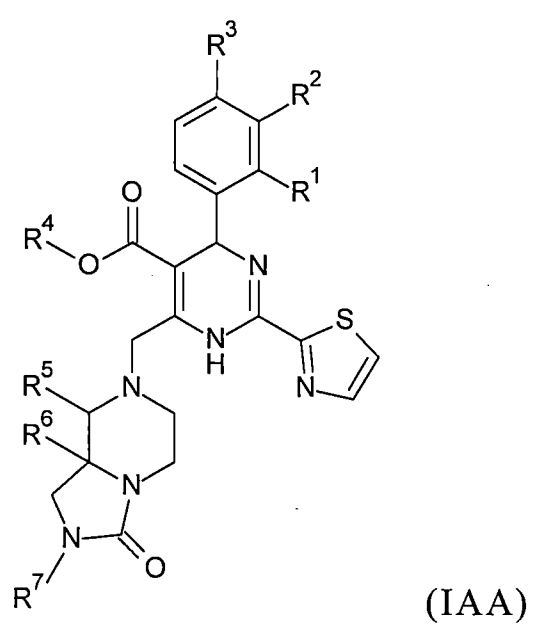
R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、二氟乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、甲基-O-羰基異丙基、羧基乙基、羧基二氟乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羥基乙基、羥基甲基(偕二甲基)丁基、羥基(偕二甲基)乙基、羧基苯基、羧基吡啶基或羧基苯基甲基；

W 係-CH₂-或羰基。

本發明之另一實施例係(v) 式(IAA)化合物，



其中

R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R² 係氫或鹵素；

R³ 係氫或鹵素；

R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R⁵ 係氫、胺基羰基或羧基；

R⁶ 係氫；

R⁷ 係 C₁₋₆ 烷基、鹵基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基 - C_mH_{2m}-、-C_tH_{2t}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH或羧基苯基；

m 係0-7；

t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(vi) 式(I)、(IA)或(IAA)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R¹ 係氯或甲基；

R² 係氫或氟；

R³ 係氫或氟；

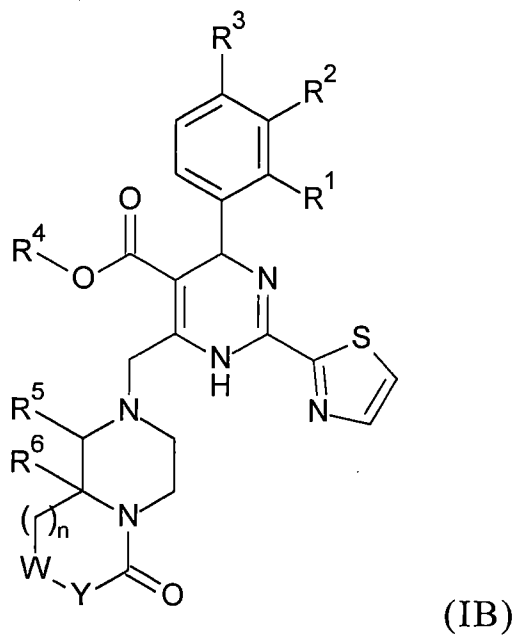
R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫、胺基羰基或羧基；

R^6 係氫；

R⁷ 係甲基、異丙基、異丁基、第三丁基、二氟乙基、環丙基、環丙基甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基或羧基苯基。

本發明之另一實施例係(vii) 式(IIb)化合物，



其中

R^1 係氫或鹵素；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫；

R^6 係氫或羧甲基；

Y 係-CH₂-或-O-；

W 係-CH₂-、-C(C₁₋₆烷基)₂-或-O-；

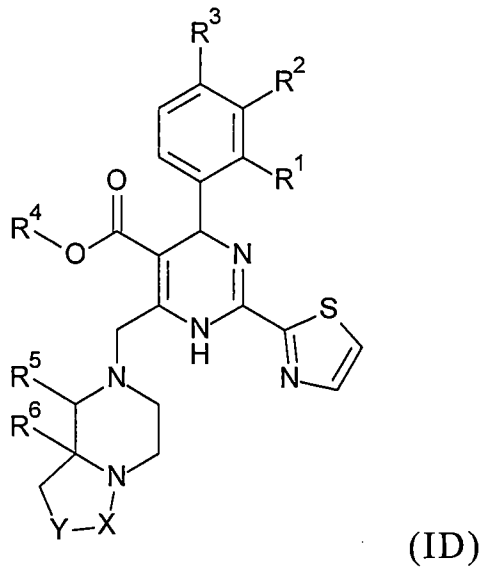
n 係 0 或 1 ；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(viii) 式(I)或(IB)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

- R¹ 係氫、氯或溴；
- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；
- R⁴ 係甲基或乙基；
- R⁵ 係氫；
- R⁶ 係氫或羧甲基；
- Y 係-CH₂-或-O-；
- W 係-CH₂-、-C(CH₃)₂-或-O-；
- n 係0或1。

本發明之另一實施例係(ix) 式(ID)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R^5 係氫、胺基羰基或羧基；

R^6 係氫或 C_{1-6} 烷氧基羰基

X 係羰基；

Y 係-O-或- $N(R^7)$ -或- CH_2 -，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -、- $C_tH_{2t}-COOH-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ 環烷基-COOH、羥基- C_tH_{2t} -、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- C_mH_{2m} -；

m 係0-7；

t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(x) 式(I)或(ID)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、胺基羰基或羧基；

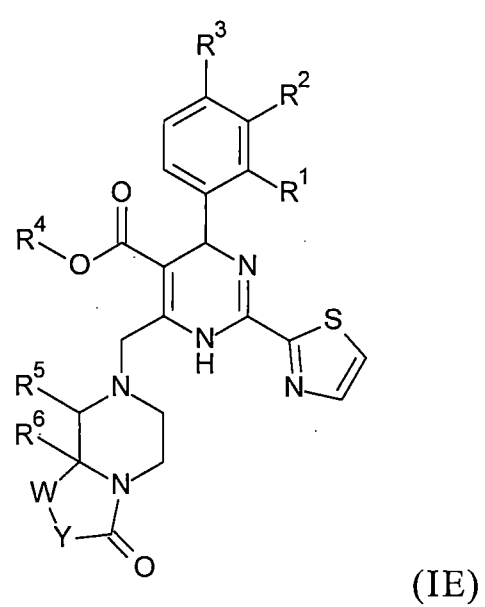
R^6 係氫或甲基-O-羰基；

X 係羰基；

Y 係-O-、- $N(R^7)$ -或- CH_2 -，

其中 R^7 係氫、甲基、異丙基、二氟乙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丙基甲基、羧基苯基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羥基乙基、羥基(偕二甲基)乙基或羧基苯基甲基。

本發明之另一實施例係(xi) 式(IE)化合物，



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、-C_tH_{2t}-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-；

- W 係-CH₂-或-C(C₁₋₆烷基)₂-；
- m 係0-7；
- t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xii) 式(I)或(IE)之化合物或其醫藥上可

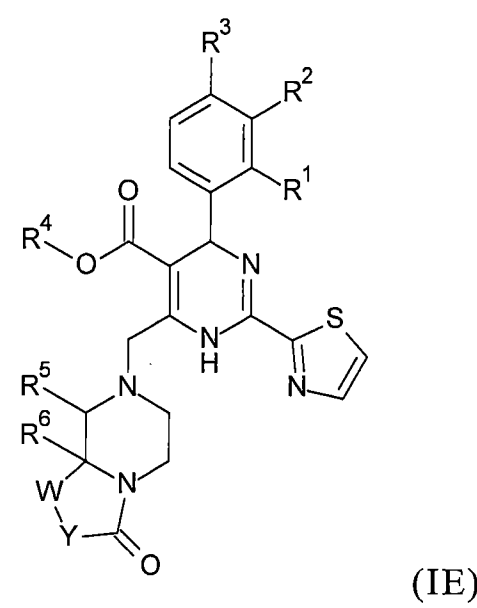
接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

- R¹ 係氯或甲基；
- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；
- R⁴ 係甲基或乙基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧甲基；
- Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係異丙基、甲基、異丁基、第三丁基、環丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丁基、羧基環丙基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羧基苯基甲基或羧基苯基；

W 係-CH₂-或-C(CH₃)₂-。

本發明之另一實施例係(xiii) 式(IE)化合物，



其中

R^1 係鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧基- C_mH_{2m} -；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 $-C_tH_{2t}-COOH$ 、 $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ 環烷基- $COOH$ 或羧基苯基；

W 係- CH_2 -；

m 係0-7；

t 係1-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xiv) 式(I)或(IE)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧甲基；

Y 係-N(R^7)-，

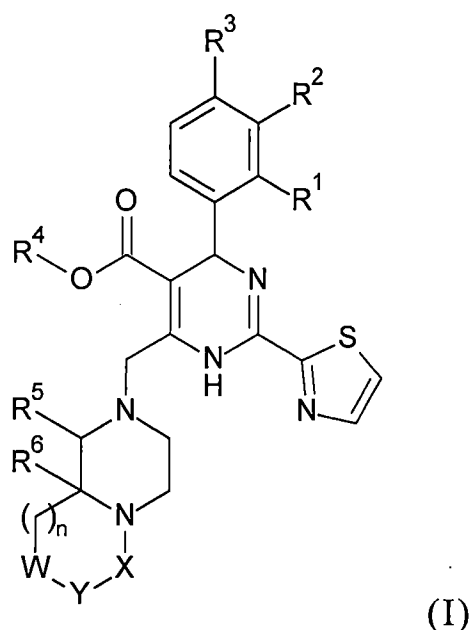
其中 R^7 係氫、甲基、第三丁基、環丙基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丙基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基環丁基甲基或羧基苯基；

W 係- CH_2 -。

本發明之另一實施例係(xv) 式(I)、(IA)、(IAA)、(IB)、(ID)或(IE)之化合物或醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中2-噻唑基進一步經C₁₋₆烷基取代，且所有其他取代基係如上文所定義。

本發明之另一實施例係(xvi) 式(I)、(IA)、(IAA)、(IB)、(ID)或(IE)之化合物或醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中2-噻唑基進一步經甲基取代，且所有其他取代基係如上文所定義。

本發明之另一實施例係(xvii) 具有通式(I)之化合物：



其中

- R¹ 係氫、鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
- X 係羰基或磺醯基；
- Y 係-CH₂-、-O-或-N(R⁷)-，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_mH_{2m} -、- C_mH_{2m} -COOH、-(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基-COOH、- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基-COOH、- C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -COOH、- C_mH_{2m} - C_{3-7} 環烷基-COOH、羥基- C_mH_{2m} -、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- C_mH_{2m} -；

W 係-CH₂-、-C(C_{1-6} 烷基)₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；

m 係0-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xviii) 式(I)化合物，其中

R^1 係氫、氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

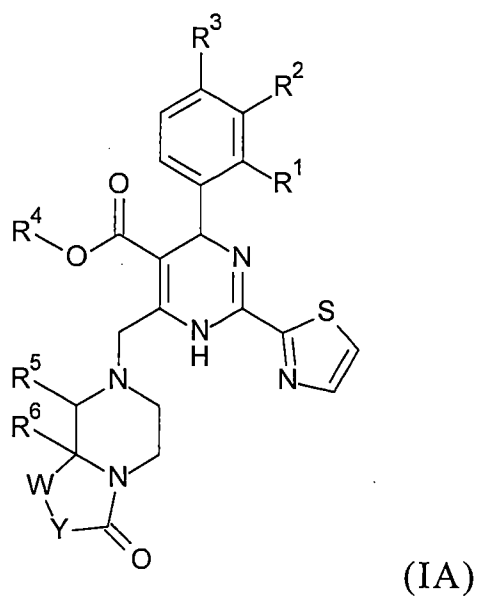
X 係羰基或磺基；

Y 係-CH₂-、-O-、-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、甲基-O-羰基、異丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羥基乙基、羥基甲基(偕二甲基)丁基、羧基苯基或羧基苯基甲基；

W 係-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；
或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。
本發明之另一實施例係(xix) 式(IA)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-N(R⁷)-，

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₆烷氧基羰基-C_mH_{2m}-、-C_mH_{2m}-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羥基-C_mH_{2m}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-；

- W 係-CH₂-或羰基；
- m 係0-7；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xx) 式(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

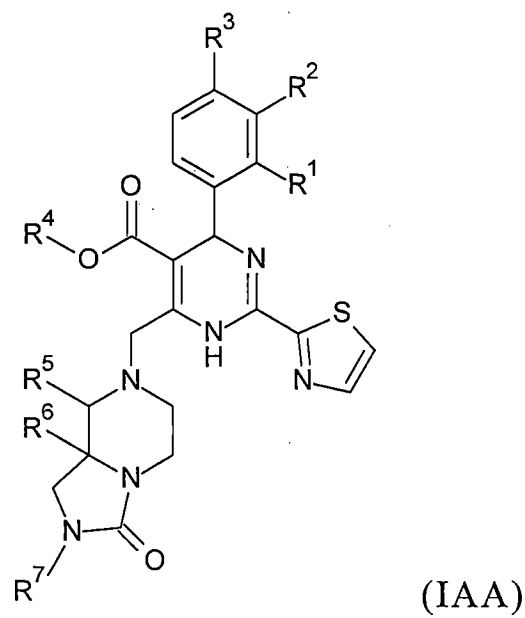
R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、甲基-O-羰基異丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羧基乙基、羧基甲基(偕二甲基)丁基、羧基苯基或羧基苯基甲基；

W 係-CH₂-或羰基。

本發明之另一實施例係(xxi) 式(IAA)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫；
- R⁷ 係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH或羧基苯基；
- m 係1-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxii) 式(IAA)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

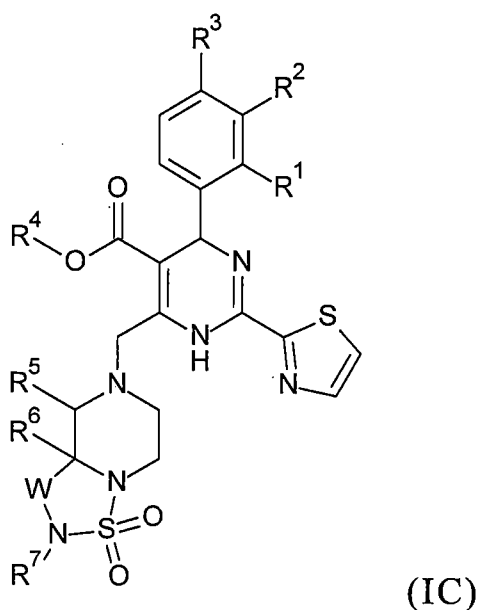
- R¹ 係氫或甲基；
- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；
- R⁴ 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫；

R^7 係甲基、異丙基、第三丁基、環丙基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基或羧基苯基。

本發明之另一實施例係(xxiii) 式(IC)化合物



其中

R^1 係鹵素；

R^2 係氫；

R^3 係鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫；

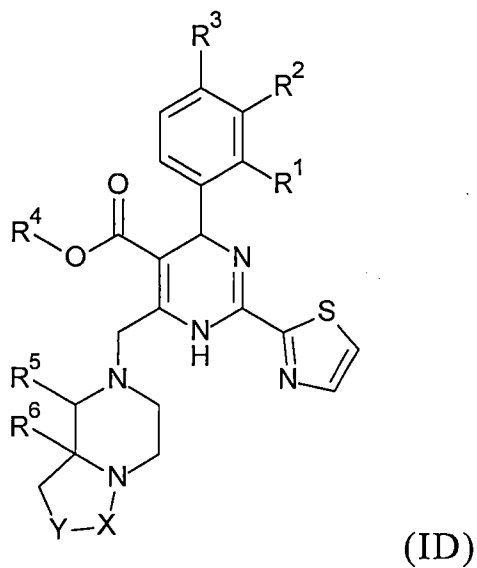
R^6 係氫；

R^7 係氫；

W 係 $-CH_2-$ ；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxiv) 式(ID)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或C₁₋₆烷氧基羰基；
- X 係羰基；
- Y 係-O-或-N(R⁷)-，

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羥基-C_mH_{2m}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_tH_{2t}-；

- m 係1-6；
- t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

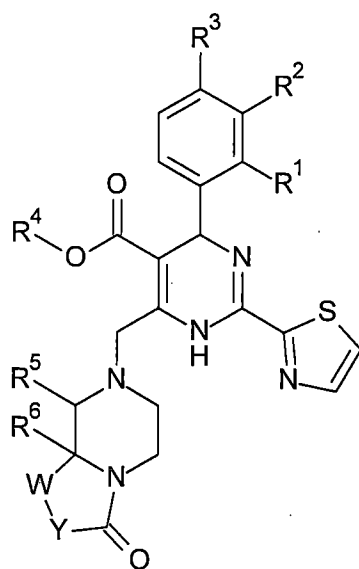
本發明之另一實施例係(xxv) 式(ID)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

- R¹ 係氯、溴或甲基；
- R² 係氫或氟；

- R^3 係氫或氟；
 R^4 係甲基或乙基；
 R^5 係氫或羧基；
 R^6 係氫或甲基-O-羧基；
 X 係羧基；
 Y 係-O-、-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、異丙基、第三丁基環丙基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丙基甲基、羧基苯基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羥基乙基或羧基苯基甲基。

本發明之另一實施例係(xxvi) 式(IE)化合物



(IE)

其中

- R^1 係鹵素或 C_{1-6} 烷基；
 R^2 係氫或鹵素；
 R^3 係氫或鹵素；
 R^4 係 C_{1-6} 烷基；
 R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧基- C_mH_{2m} -；

Y 係-O-或- $N(R^7)$ -，

其中 R^7 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、- C_mH_{2m} -COOH、- C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -COOH、- C_mH_{2m} - C_{3-7} 環烷基-COOH、-(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基-COOH、- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基-COOH、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- C_mH_{2m} -；

W 係- CH_2 -或- $C(C_{1-6}烷基)_2$ -；

m 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxvii) 式(IE)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氫或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

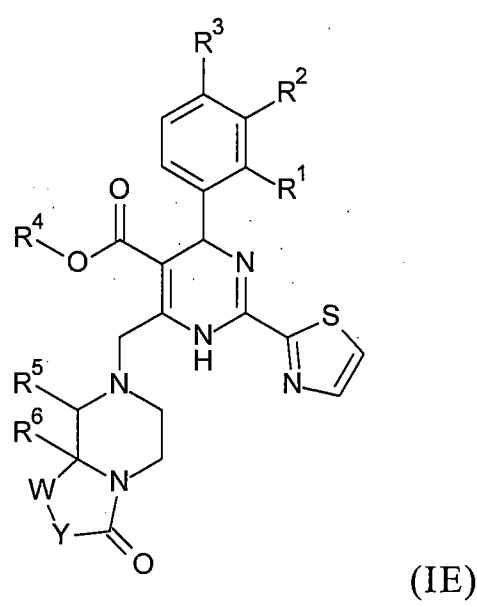
R^6 係氫或羧甲基；

Y 係-O-或- $N(R^7)$ -，

其中 R^7 係異丙基、甲基、第三丁基、環丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丁基、羧基環丙基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羧基苯基甲基或羧基苯基；

W 係- CH_2 -或- $C(CH_3)_2$ -。

本發明之另一實施例係(xxviii) 式(IE)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、-C_mH_{2m}-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羧基螺[3.3]庚基、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、羧基吡啶基-C_mH_{2m}-或羧基苯基-C_mH_{2m}-；

- W 係-CH₂-或-C(C₁₋₆烷基)₂-；
- m 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

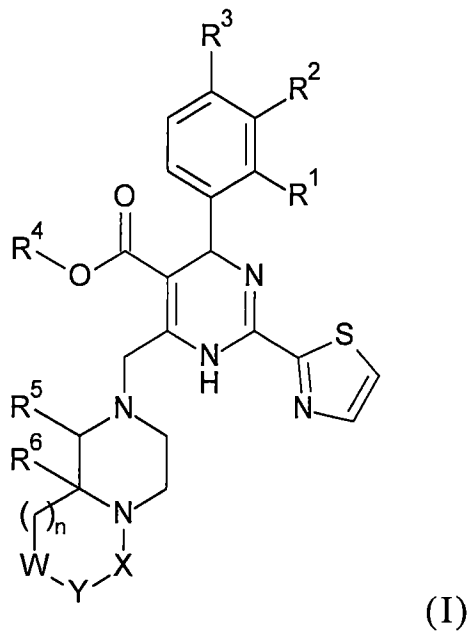
本發明之另一實施例係(xxix) 式(IE)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

- R¹ 係氯或甲基；
- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；
- R⁴ 係甲基或乙基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧甲基；
- Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係甲基、第三丁基、異丙基、環丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丁基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基環丙基甲基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基甲基、羧基甲基環丙基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羧基苯基甲基、羧基吡啶基或羧基苯基；

W 係-CH₂-或-C(CH₃)₂-。

本發明提供(xxx) 具有通式(I)之新穎化合物：



其中

R^1 係氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基- $C_mH_{2m}-$ ；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係- CH_2- ；-O-；- NR^7 或-N- R^8 - $COOH$ ；

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-6} 烷氧基羰基- $C_mH_{2m}-$ ；

R^8 係- $C_mH_{2m}-$ 、- $C_tH_{2t}-C_{3-7}$ 環烷基- $C_tH_{2t}-$ 或苯基；

W 係- CH_2- 、-O-或羰基；

n 係0或1；

m 係1-6；

t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxi) 式(I)化合物，其中

R^1 係氫、氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係- CH_2- ；-O-；- NR^7 或-N- R^8 - $COOH$ ；

其中 R^7 係氫、異丙基、環丙基或甲基-O-羰基異丙基；

R^8 係乙基、丙基、(偕二甲基)甲基、(偕二甲基)乙基、(甲基)乙

基、環丁基、環戊基、環己基、甲基環丙基、環丙基甲基、環丁基甲基或苯基；

W 係-CH₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxii) 式(I)化合物，其中

R¹ 係氫、鹵素或C₁₋₆烷基；

R² 係氫或鹵素；

R³ 係氫或鹵素；

R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R⁵ 係氫或羧基；

R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係-CH₂-；-O-；-NR⁷或-N-R⁸-COOH；

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基或C₁₋₆烷氧基羰基-C_mH_{2m}-；

R⁸係-C_mH_{2m}-、C₃₋₇環烷基-C_tH_{2t}-或苯基；

W 係-CH₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；

m 係1-6；

t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxiii) 式(I)化合物，其中

R¹ 係氫、氯、溴或甲基；

R² 係氫或氟；

R³ 係氫或氟；

R⁴ 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

X 係羰基或磺醯基；

Y 係-CH₂-；-O-；-NR⁷或-N-R⁸-COOH；

其中 R^7 係氫、異丙基、環丙基或甲基-O-羰基異丙基；

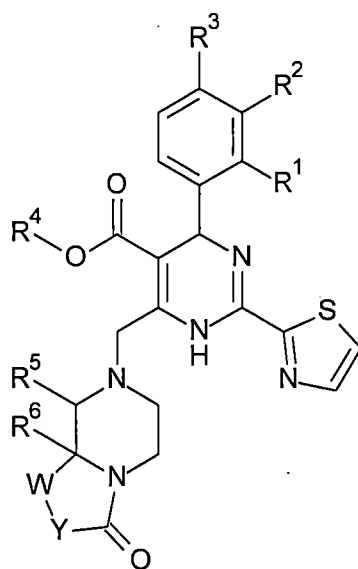
R^8 係(偕二甲基)甲基、(偕二甲基)乙基、(甲基)乙基、環丁基、環丙基甲基或苯基；

W 係-CH₂-、-O-或羰基；

n 係0或1；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxiv) 式(IA)化合物



(IA)

其中

R^1 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係C₁₋₆烷基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基- C_mH_{2m} -；

Y 係- NR^7 或- $N-R^8$ - $COOH$ ；

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_mH_{2m} -；

R^8 係- C_mH_{2m} -、 C_{3-7} 環烷基- C_tH_{2t} -或苯基；

W 係- CH_2 -或羰基；

m 係1-6；

t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxv) 式(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

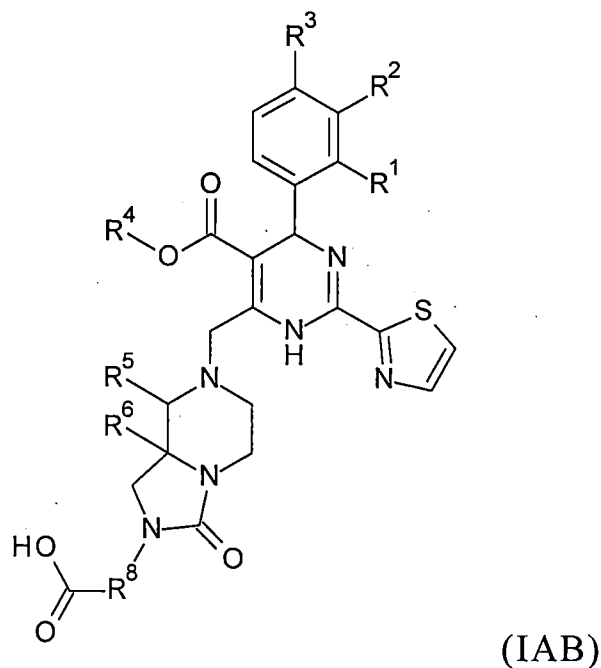
Y 係- NR^7 或- $N-R^8$ - $COOH$ ；

其中 R^7 係氫、異丙基、環丙基或甲基-O-羰基異丙基；

R^8 係(偕二甲基)甲基、(偕二甲基)乙基、(甲基)乙基、環丁基、環丙基甲基或苯基；

W 係- CH_2 -或羰基。

本發明之另一實施例係(xxxvi) 式(IAB)化合物



其中

R^1 係鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫；

R^6 係氫；

R^8 係 $-C_mH_{2m}-$ 、 C_{3-7} 環烷基- $C_mH_{2m}-$ 或苯基；

m 係1-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxvii) 式(IAB)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

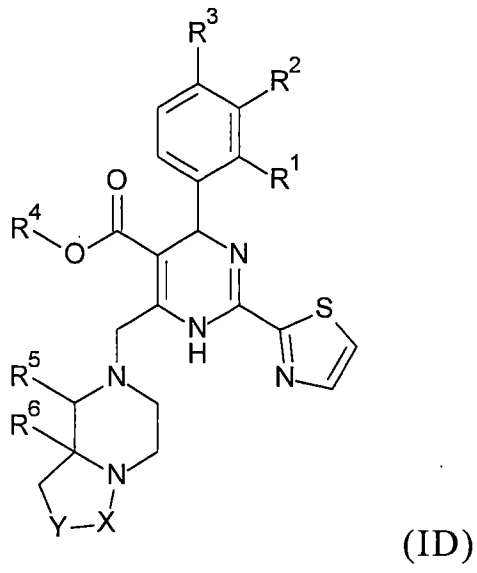
R^1 係氯或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R⁵ 係氫；
R⁶ 係氫；
R⁸ 係(偕二甲基)乙基、環丙基甲基或苯基。
本發明之另一實施例係(xxxviii) 式(ID)化合物



其中
R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
R² 係氫或鹵素；
R³ 係氫或鹵素；
R⁴ 係C₁₋₆烷基；
R⁵ 係氫或羧基；
R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
X 係羰基或磺醯基；
Y 係-O-；-NR⁷或-N-R⁸-COOH；
其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基；
R⁸係-C_mH_{2m}-、C₃₋₇環烷基-C_tH_{2t}-或苯基；
m 係1-6；
t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xxxix) 式(ID)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

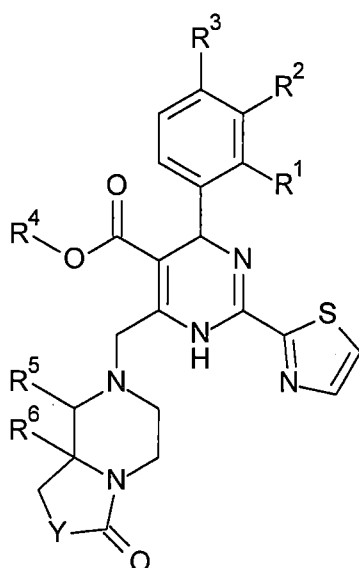
X 係羰基或磺醯基；

Y 係-O-；-NR⁷或-N-R⁸-COOH；

其中 R^7 係氫、異丙基或環丙基；

R_8 係(偕二甲基)乙基、(甲基)乙基、環丁基、環丙基甲基或苯基。

本發明之另一實施例係(x1) 式(IF)化合物



(IF)

其中

R^1 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧基- C_mH_{2m-} ；

Y 係- NR^7 或-N- R^8 -COOH；

其中 R^7 係 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R^8 係- C_mH_{2m-} 、 C_{3-7} 環烷基- C_tH_{2t-} 或苯基；

m 係1-6；

t 係0-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xli) 式(IF)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

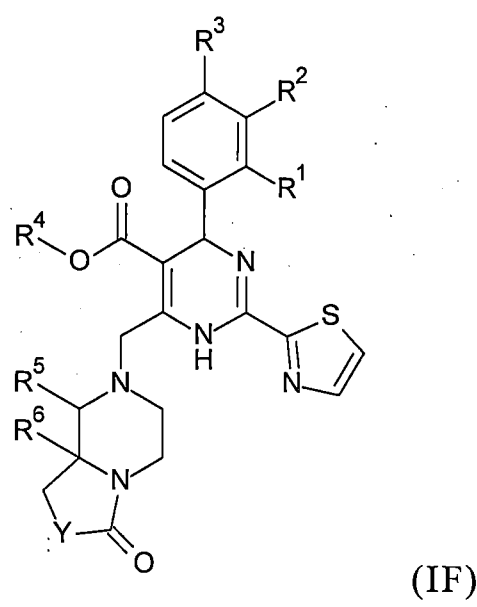
R^6 係氫或羧甲基；

Y 係- NR^7 或-N- R^8 -COOH；

其中 R^7 係異丙基或環丙基；

R^8 係(偕二甲基)甲基、(偕二甲基)乙基、(甲基)乙基、環丁基、環丙基甲基或苯基。

本發明之另一實施例係(xxxxii) 式(IF)化合物



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-NR⁷或-N-R⁸-COOH；

其中R⁷係氫或C₃₋₇環烷基；
R⁸係-C_mH_{2m}-、C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-或苯基；
m 係1-6；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一實施例係(xliii) 式(IE)化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

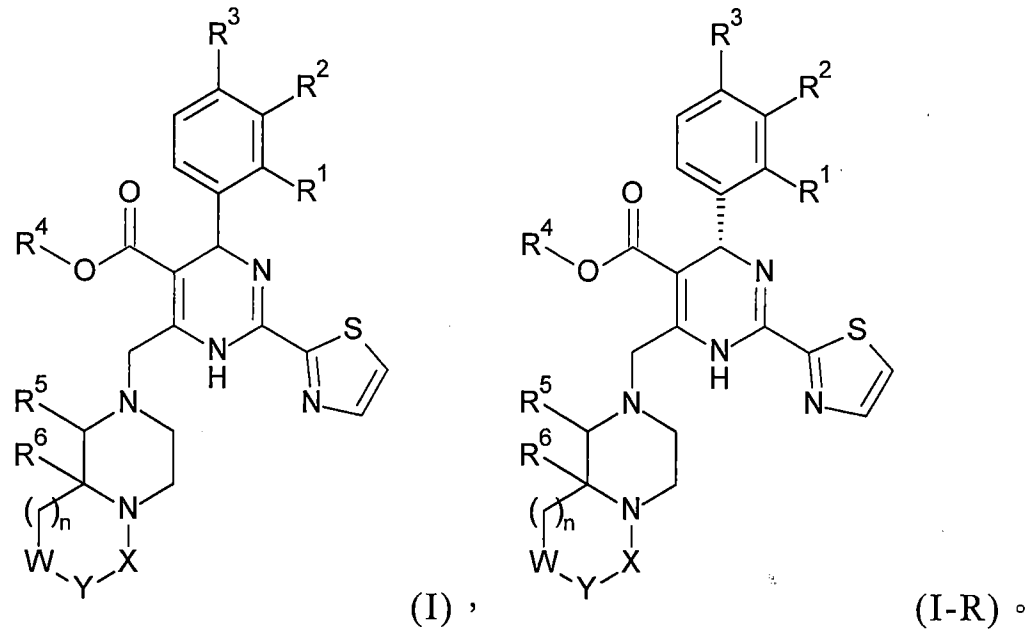
- R¹ 係氯或甲基；
- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；

- R⁴ 係甲基或乙基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧甲基；
- Y 係-NR⁷或-N-R⁸-COOH；

其中R⁷係氫或環丙基；

R⁸係(偕二甲基)乙基、(甲基)乙基、環丙基甲基或苯基。

本發明之另一實施例係(xliv) 式(I)、式(IA)、式(IAA)、式(IB)、式(IC)、式(ID)、式(IE)、式(IAB)或式(IF)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物，其中二氫嘧啶核心4位之對掌性與下文式(I-R)相同，且R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、W及n係如上述實施例(i)至(xliii)中之任一者所定義。



根據本發明，本發明之特定化合物如下：

- (4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,8,9,9a-六氫吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；
- (4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(4-側氧基-6,7,9,9a-四氫-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；
- (4R)-6-[(8aR)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-

基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4S)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(3,4-二氟苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-3,4,7,8,9,9a-六氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(3aS)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(3aR)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[[2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯；

7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-

基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡

噻-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(2S,8aR)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]環丁烷甲酸；

3-[(8aR)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]環丁烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡噻-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-

基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；及

7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸。

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

(1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1R,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸；

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((R)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((S)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-((R)-2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-((R)-(S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

2-[2-[7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]乙氧基]乙酸；

2-[3-[7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丙氧基]乙酸；

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[[2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四

氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

4-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸；

4-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]丁酸；

3-[(8aS)-7-[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[4-(4-氯苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲氧基-丙酸；

2-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

5-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]戊酸；

3-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丁烷甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-

咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯；

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-

1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-丙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

5-[7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]吡啶-2-甲酸；

(S)-6-[(S)-2-(2-羧基-2,2-二氟-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-(4-甲基噁唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

2-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡

嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；及

(4R)-6-[[[(8aS)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8aR)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

及(4R)-6-[[[(8aS)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之更特定化合物如下：

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并

[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；及

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-((R)-2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰

基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

2-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸；

(8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

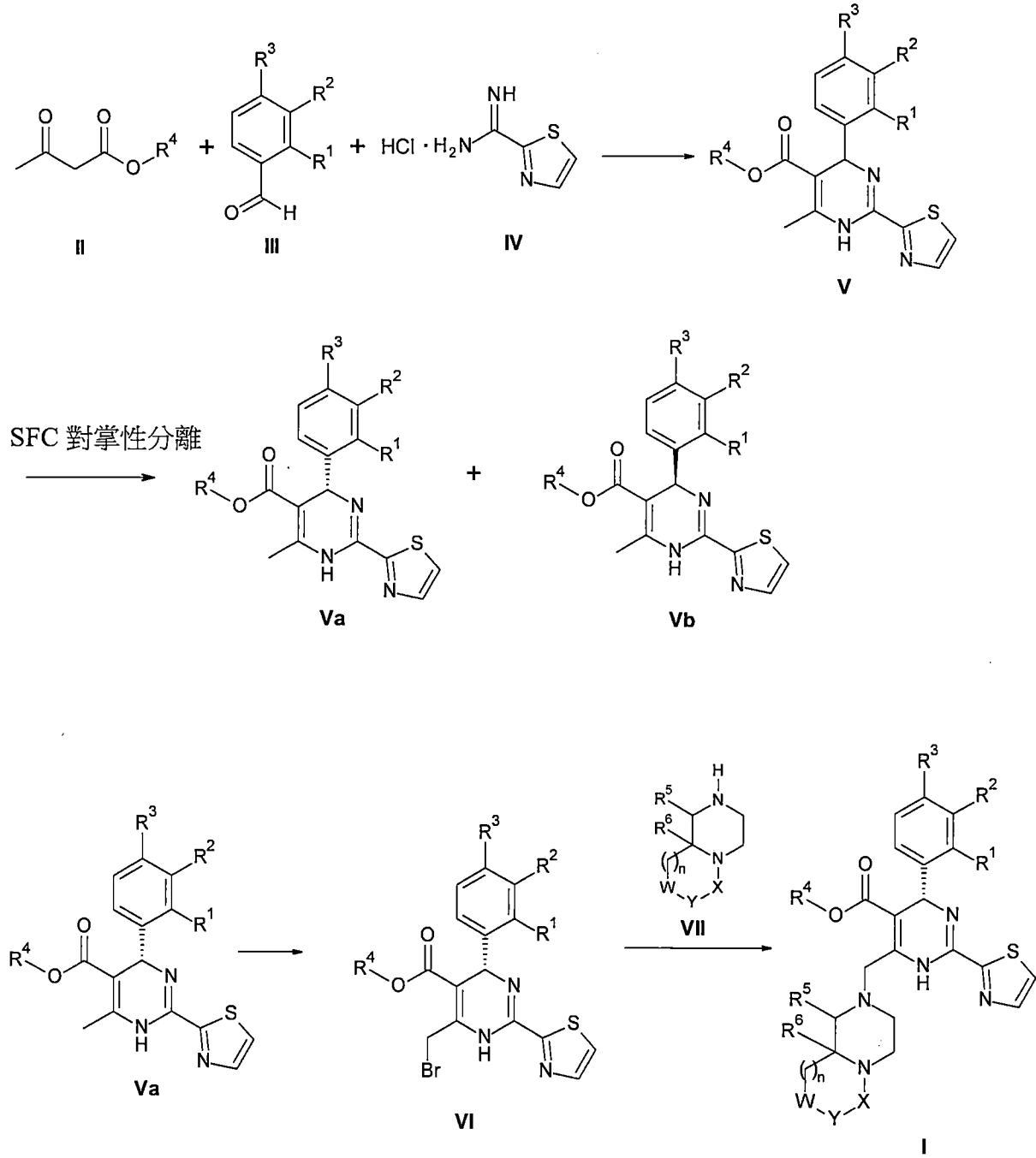
或醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

合成

本發明化合物可藉由任何習用方式來製備。適用於合成該等化合物之製程及其起始材料提供於以下方案及實例中。除非另外指明，否則所有取代基、具體而言 R^1 至 R^6 、 X 、 Y 、 W 及 n 係如上文所定義。此外，且除非另有明確說明，否則所有反應、反應條件、縮寫及符號皆具有熟習有機化學技術者所熟知之含義。

化合物I之一般合成途徑(方案1)

方案1



所關注化合物**I**可根據方案1來製備。乙酸乙酯**II**、苯甲醛**III**與噻唑脒**IV**之間之一鍋式反應獲得二氫嘧啶**V**。然後藉由SFC對掌性分離**V**獲得(-)-鏡像異構物**Va**，且藉由比較其SFC滯留時間與其特定化合物**B1** (其立體化學係藉由X射線繞射研究來確定)之SFC滯留時間來確定其立體化學(圖1)。溴化**Va**提供**VI**。偶合**VI**與適宜稠合胺**VII**獲得所關注化合物**I**。

二氫嘧啶**V**可自乙酸乙酯**II**、醛**III**及噻唑脒**IV**之縮合及環化序列製備。該反應可在適宜醇溶劑(例如三氟乙醇)中在鹼(例如乙酸鉀)存在下在加熱條件下經若干小時來實施。

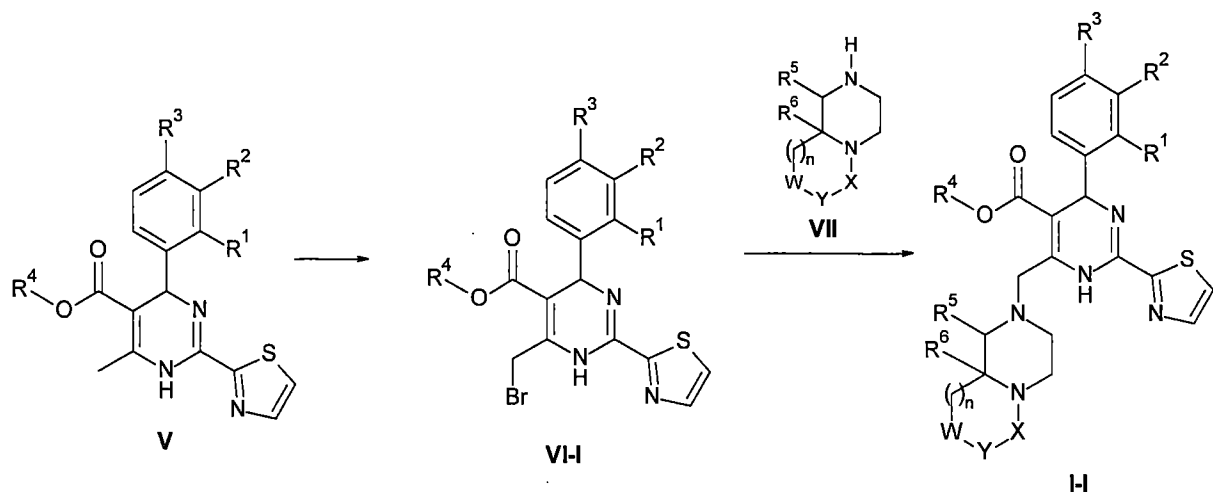
藉由SFC對掌性分離**V**獲得(-)-鏡像異構物**Va**。

可藉由使**Va**與溴化試劑(例如*N*-溴琥珀醯亞胺)在適宜惰性溶劑(例如四氯化碳)中在80°C-100°C下反應來製備溴化物**VI**。

可藉由偶合溴化物**VI**與稠合胺**VII**獲得所關注化合物**I**。該反應通常係在適宜溶劑(例如1,2-二氯乙烷)中在室溫下經若干小時在有機鹼(例如*N,N*-二異丙基乙胺)存在下實施。

用於化合物**I-I**之非鏡像異構物混合物之一般合成途徑(方案1-1)

方案1-1

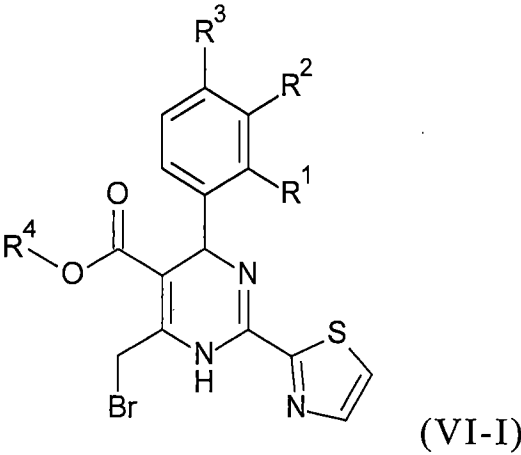


所關注化合物**I-I**可以與所關注化合物**I**類似之方式、但不對二氫嘧啶**V**進行SFC對掌性分離來製備。

對於方案1或方案1-1，本發明之通式(I)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VI-I)、(I-I)及任何其他化合物之2-噻唑基可進一步經C₁₋₆烷基(例如甲基)取代。

本發明亦係關於製備本發明之式(I)化合物或其他化合物之製程，其包含使

(a) 式(A)化合物



其中除非另外指明，否則R¹至R⁶、X、Y、W及n定義於上文中。

在步驟(a)中，鹼可係例如N,N-二異丙基乙胺。

本發明之式(I)化合物或其他化合物在根據上述製程製造時亦係本發明之目標。

醫藥組合物及投與

本發明亦係關於本發明之式(I)化合物或其他化合物用作治療活性物質。

另一實施例提供含有本發明化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物或藥劑以及使用本發明化合物製備該等組合物及藥劑之方法。在一個實例中，本發明之式(I)化合物或其他化合物可藉

由在環境溫度下在適當pH下及以期望純度與生理上可接受之載劑(即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合成蓋命投與形式來調配。調配物之pH主要取決於化合物之具體用途及濃度，但較佳介於約3至約8之任一處範圍內。在一個實例中，於pH 5下將本發明之式(I)化合物或其他化合物調配於乙酸鹽緩衝液中。在另一實施例中，本發明之式(I)化合物及其他化合物係無菌的。化合物可以(例如)固體或非晶型組合物形式、以凍乾調配物形式或以水溶液形式儲存。

組合物係以與良好醫療實踐一致之方式調配、投用及投與。在此情況下，考慮因素包括所治療之具體病症、所治療之具體人類、個體患者之臨床病況、病因、藥劑遞送位點、投與方法、投與時間安排及醫療從業者已知之其他因素。欲投與化合物之「有效量」將由該等考慮因素管控，且係阻抑血清HBV DNA含量或HBeAg至HBeAb之血清轉化或HBsAg損失或丙胺酸胺基轉移酶含量之正常化及改良肝病史所需之最小量。例如，該量可低於對正常細胞或人類整體有毒之量。

在一個實例中，每劑量中非經腸投與之本發明化合物的醫藥有效量將介於約0.01 mg/kg至100 mg/kg、另一選擇為約0.1 mg/kg至20 mg/kg患者體重/天範圍內，且所用化合物之典型初始範圍為0.3 mg/kg/天至15 mg/kg/天。在另一實施例中，口服單位劑型(例如錠劑及膠囊)含有約0.1 mg至約1000 mg本發明化合物。

本發明化合物可藉由任何適宜方式來投與，包括經口、經局部(包含經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經真皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、真皮內、鞘內及硬膜外及鼻內以及(若期望用於局部治療)病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

本發明化合物可以任何方便投與形式投與，例如錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、

貼片等。該等組合物可含有醫藥製劑中之習用組份，例如稀釋劑、載劑、pH改良劑、甜味劑、膨脹劑及其他活性劑。

典型調配物係藉由將本發明化合物與載劑或賦形劑混合來製備。適宜載劑及賦形劑為彼等熟習此項技術者所熟知且詳細闡述於例如以下文獻中：Ansel, Howard C.等人，**Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人，**Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、處理助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、矯味劑、稀釋劑及其他已知添加劑，以提供藥物(即本發明化合物或其醫藥組合物)之美觀呈現或有助於醫藥產品(即藥劑)之製造。

適宜口服劑型之實例係含有與約30 mg至90 mg無水乳糖、約5 mg至40 mg交聯羧甲基纖維素鈉、約5 mg至30 mg聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30及約1 mg至10 mg硬脂酸鎂複合之約0.1 mg至1000 mg本發明化合物的錠劑。首先將粉末狀成份混合在一起，且然後與PVP溶液混合。可將所得組合物乾燥，製粒，與硬脂酸鎂混合並使用習用設備壓縮成錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將本發明化合物(例如5 mg至400 mg)溶解於適宜緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中、且若需要添加等張劑(tonicifier) (例如諸如氯化鈉等鹽)來製備。可使用(例如)0.2微米過濾器來過濾溶液以去除雜質及污染物。

因此，實施例包括包含式(I)化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。在另一實施例中，其包括包含式(I)化合物或

其立體異構物或醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

以下實例A及B說明本發明之典型組合物，但僅用作代表性組合物。

實例A

本發明化合物可以原本已知之方式用作製造具有以下組成之錠劑的活性成份：

	每粒錠劑
活性成份	200 mg
微晶纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥丙基甲基纖維素	20 mg
	425 mg

實例B

本發明化合物可以本身已知之方式用作製造具有以下組成之膠囊的活性成份：

	每粒膠囊
活性成份	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸鎂	0.5 mg
	220.0 mg

適應症及治療方法

本發明化合物可抑制HBV之從頭DNA合成並降低HBV DNA含

量。因此，本發明化合物可用於治療或預防HBV感染。

本發明化合物可用作HBV衣殼抑制劑。

本發明係關於本發明之式(I)化合物或其他化合物之用途，其用於治療或預防HBV感染。

本發明之目標係使用本發明之式(I)化合物或其他化合物來製備可用於治療或預防與HBV感染相關之疾病的藥劑。

本發明尤其係關於使用本發明之式(I)化合物或其他化合物來製備用於治療或預防HBV感染之藥劑。

另一實施例包括治療或預防HBV感染之方法，該方法包含投與有效量之式(I)化合物、其立體異構物、互變異構物、前藥或醫藥上可接受之鹽。

組合療法

本發明化合物可與干擾素、聚乙二醇化干擾素、拉米夫定、阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil)、恩替卡韋、替比夫定及替諾福韋酯(Tenofovir disoproxil)一起用於治療或預防HBV。

實例

藉由參照下列實例來更全面地理解本發明。然而，不應將其理解為限制本發明之範疇。

本文所用之縮寫如下：

- [α]_D²⁰ : 20℃ 下之光學旋轉
- BOMCl 苄基氯甲酯
- calc'd : 計算值
- CC₅₀ : 導致50%細胞死亡之濃度
- CCK-8 : 細胞計數套組8
- CCl₄ : 四氯化碳
- Ct : 循環臨限值

d :	天數
DIPEA :	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DCM :	二氯亞甲基
PE :	石油醚
DMSO :	二甲亞砜
DEA :	二乙胺
DNA :	去氧核糖核酸
EtOH :	乙醇
EtOAc或EA :	乙酸乙酯
g :	克
EC ₅₀ :	半數最大有效濃度
h或hr :	小時
hr :	小時
HAP :	雜芳基二氫嘧啶
HATU :	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- b]吡啶鎂鹽3-氧化物六氟磷酸鹽
HBeAb :	B型肝炎e抗體
HBeAg :	B型肝炎e抗原
HBsAg :	B型肝炎表面抗原
HCl :	鹽酸
HPLC :	高效液相層析
HPLC-UV :	具有紫外檢測器之高效液相層析
Hz :	赫茲
IPA :	異丙醇
LDA :	二異丙基醯胺鋰
METHANOL-d ₄ :	氘化甲醇

MeOH :	甲醇
mg :	毫克
MHz	兆赫
min :	分鐘
mins :	分鐘
mL :	毫升
mm :	毫米
mM :	mmol/L
mmol :	毫莫耳
MS :	質譜
MW :	分子量
Na ₂ SO ₄ :	硫酸鈉
NaOH :	氫氧化鈉
NBS :	<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺
NMR :	核磁共振
PBS :	磷酸鹽緩衝鹽水
PD :	藥效動力學
PK :	藥物動力學
prep-HPLC :	製備型高效液相層析
rt :	室溫
sat.	飽和
SFC :	超臨界流體層析
TEA :	三乙胺
Tet :	四環素
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃

μg :	微克
μL :	微米
μM :	微莫耳
UV :	紫外檢測器
OD :	光學密度
pgRNA :	前基因組RNA
qPCR :	定量聚合酶鏈反應
qRT-PCR :	定量實時聚合酶鏈反應
CYP :	細胞色素P450
$[\text{Ir}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$:	雙(1,5-環辛二烯)二氯化二銨(I)
Cs_2CO_3 :	碳酸銨
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$:	乙酸鈰(II)
NaBH_4 :	硼氫化鈉
RuCl_3 :	氯化鈦(III)

一般實驗條件

中間體及最終化合物係藉由急驟層析使用以下儀器中之一者來純化：i) Biotage SP1系統及Quad 12/25濾筒模組。ii) ISCO combi-急驟層析儀器。矽膠商標及孔徑：i) KP-SIL 60 Å，粒徑：40-60 μM ；ii) CAS登記號：矽膠：63231-67-4，粒徑：47-60微米矽膠；iii) 來自Qingdao Haiyang Chemical Co.有限公司之ZCX，孔：200-300或300-400。

中間體及最終化合物係藉由逆相管柱之製備型HPLC使用XBridge™製備型C18 (5 μm , OBDTM 30 × 100 mm)管柱或SunFire™製備型C18 (5 μm , OBDTM 30 × 100 mm)管柱來純化。Waters AutoP純化系統(管柱：XBridge™製備型C18, 30 × 100 mm，樣品管理器2767，幫浦2525，檢測器：Micromass ZQ及UV 2487，溶劑系統：乙腈及

0.1%氫氧化銨水溶液)。對於SFC對掌性分離法，藉由對掌性管柱(Daicel chiralpak IC, 5 μ m, 30 $\times$ 250 mm)使用Mettler Toledo SFC-Multigram III系統，溶劑系統：95% CO₂及5% IPA (0.5% TEA於IPA中)，背壓100巴，在254 nm UV下檢測來分離中間體。

使用LC/MS (WatersTM Alliance 2795- Micromass ZQ)獲得化合物之LC/MS光譜，LC/MS條件如下(運行時間6 min)：

酸性條件：A：0.1%甲酸水溶液；B：0.1%甲酸之乙腈溶液；

鹼性條件：A：0.1% NH₃·H₂O水溶液；B：乙腈；

中性條件：A：H₂O；B：乙腈。

質譜(MS)：通常僅報告指示母體質量之離子，且除非另有說明，否則所引用之質量離子係正質量離子(MH)⁺。

NMR光譜係使用Bruker Avance 400 MHz獲得。

將單一晶體安裝於環中且在氮流中冷卻至160 K。在使用Cu-K- α 輻射(1.54178Å)之Gemini R Ultra繞射儀(Oxford Diffraction, UK)上收集數據且用Crysalis套裝軟體處理。使用ShelXTL軟體(Bruker AXS, Karlsruhe)實施結構解析及精算。

在Biotage Initiator Sixty微波合成儀中實施微波輔助反應。

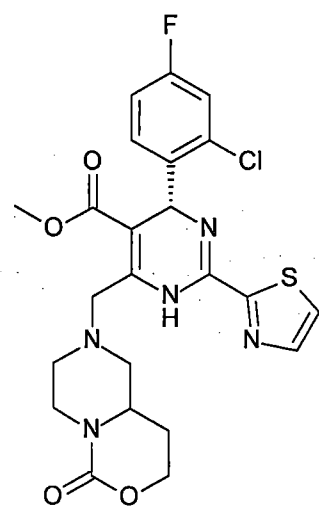
所有涉及空氣敏感試劑之反應均在氫氣氛圍下進行。除非另有說明，否則試劑係以自商業供應商接收且未經進一步純化之原樣使用。

製備實例

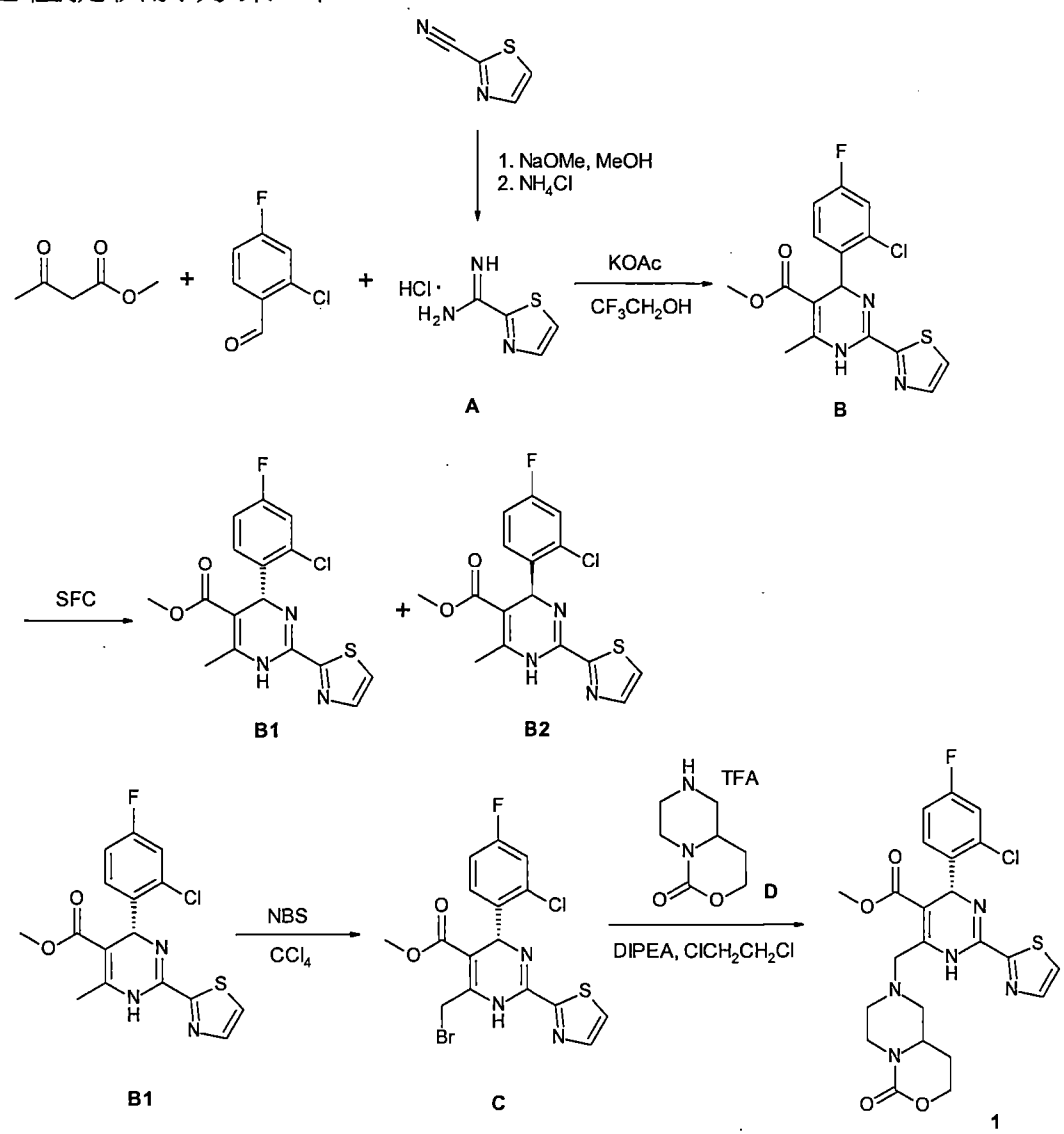
藉由參照下列實例來更全面地理解本發明。然而，不應將其理解為限制本發明之範疇。

實例1：

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,8,9,9a-六氫吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係根據方案1中所顯示之一般合成途徑來製備。詳細合成途徑提供於方案2中。



方案2

化合物A之製備：

向噻唑-2-甲脒(1.5 g, 14 mmol)於5 mL無水MeOH中之攪拌溶液中逐滴添加甲醇鈉(0.74 g, 14 mmol)於10 mL無水甲醇中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物直至起始材料消失。此後，一次性添加氯化銨(1.5 g, 28 mmol)且將反應混合物攪拌過夜。藉由過濾去除未溶解之材料且濃縮濾液，以提供灰色固體狀噻唑-2-甲脒鹽酸鹽(化合物A)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS：計算值為128 (MH^+)，量測值為128 (MH^+)。

化合物B之製備：

向噻唑-2-甲脒鹽酸鹽(0.13 g, 1.0 mmol)、乙醯乙酸甲酯(0.12 g, 1.0 mmol)及2-氯-4-氟苯甲醛(0.16 g, 1.0 mmol)於三氟乙醇(8 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(0.20 g, 2.0 mmol)。使反應混合物回流16小時。將其冷卻至升溫後，濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且然後用鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層。濃縮溶劑，且藉由管柱層析(乙酸乙酯/石油醚為1/4至1/2)純化殘餘物，以提供黃色固體狀4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(化合物B)。MS：計算值為(MH^+) 366，量測值為(MH^+) 366。

化合物B1之製備：

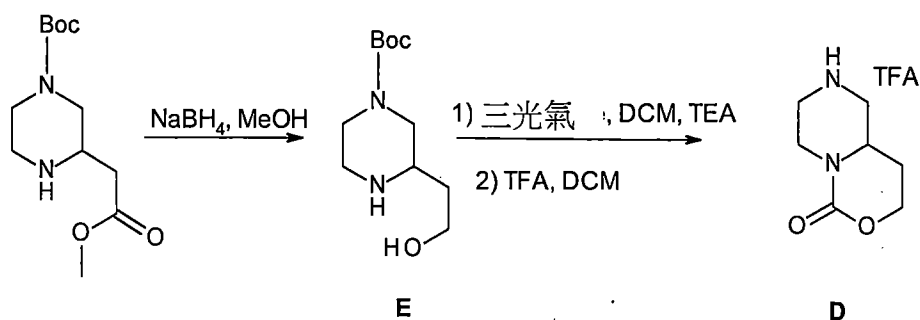
鏡像異構物(R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(化合物B1)係經由SFC (SFC-Multigram; IC: 5 × 250 mm, 5 μ)對掌性分離4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(化合物B)、用85%超臨界CO₂ / 15% EtOH之混合溶劑以100 mL/min速率溶析來獲得。在(+)-鏡像異構物B2之前溶析出期望(-)-鏡像異構物B1。藉由X射線繞射研究確定(-)-鏡像異構物B1之絕對構形(圖1)。

化合物B1：[α]_D²⁰ -55.0 (c 0.845, MeOH)。

化合物B2：[α]_D²⁰ +44.6 (c 0.175, MeOH)。

化合物C之製備：

向(*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(0.37 g, 1.0 mmol)於CCl₄ (5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (0.20 g, 1.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，以獲得黃色固體狀(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(化合物C)。MS：計算值為445 (MH⁺)，量測值為445 (MH⁺)。

六氫-吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)之製備：

步驟1：將4-boc-六氫吡嗪-2-乙酸甲酯(CAS編號：183742-33-8, Chemfinder) (1.0 g, 4 mmol)溶解於10 mL MeOH中，然後逐份添加NaBH₄ (1.5 g, 40 mmol)並攪拌過夜。在真空中去除溶劑，且使殘餘物在EtOAc與水之間分配。分離有機層，且然後經Na₂SO₄乾燥並濃縮，以獲得粗油狀3-(2-羥基-乙基)-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(化合物E)，其未經進一步純化即直接使用。

步驟2：將3-(2-羥基-乙基)-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(58 mg, 0.25 mmol)溶解於4 mL二氯甲烷及1 mL DIPEA中，且然後在室溫下添加三光氣(27 mg, 0.09 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘，並在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於3 mL二氯甲烷及1 mL TFA中。將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得呈粗產物形式之六氫-吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噁嗪-6-酮三氟乙酸鹽(化合物D)，其未經進一步純化即直接使用。LC/MS：計算值為157 (MH⁺)，實驗值為157

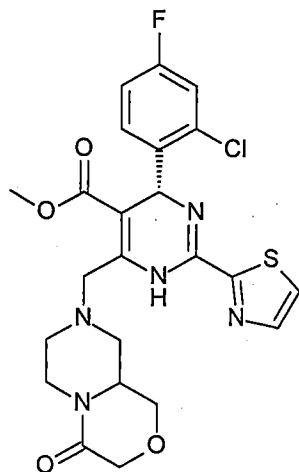
(MH⁺)。

實例1之製備：

向(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(0.072 g, 0.16 mmol)及六氫-吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噁嗪-6-酮三氟乙酸鹽(化合物**D**，粗製物，0.25 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIPEA (0.078 mL, 0.45 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物直至起始材料消失。用EtOAc (50 mL)稀釋混合物，且相繼用飽和NH₄Cl水溶液及鹽水洗滌。分離有機層且然後經Na₂SO₄乾燥。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC純化粗產物，以獲得淺黃色固體狀(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,8,9,9a-六氫吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(實例1)(11 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.97 (dd, *J* = 3.01, 1.00 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.66, 6.15 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.78, 2.51 Hz, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 4.19 - 4.48 (m, 4H), 4.11 (d, *J* = 16.06 Hz, 1H), 3.76 - 3.94 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.18 - 3.31 (m, 2H), 2.37 - 2.80 (m, 3H), 2.11 - 2.30 (m, 1H), 1.90 (qdd, *J* = 14.37, 14.37, 14.37, 9.22, 5.40 Hz, 1 H)。MS：計算值為520 (MH⁺)，量測值為520 (MH⁺)。

實例2：

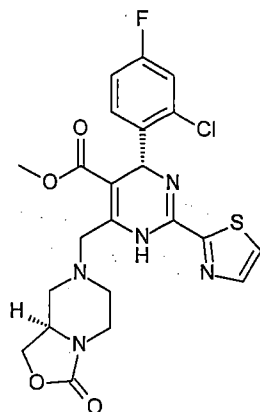
(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(4-側氧基-6,7,9,9a-四氫-1*H*-吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用1,6,7,8,9,9a-六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-4-酮(WuXi AppTec (Wuhan) Co.有限公司，目錄編號：WX111240；關於其合成請參見：Tang, Pengcho等人，PCT國際申請案2012019426)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例2 (9 mg)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.72, 6.09 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.72, 2.57 Hz, 1H), 6.96 - 7.12 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 4.46 - 4.66 (m, 1H), 4.05 - 4.22 (m, 3H), 3.77 - 4.05 (m, 3H), 3.53 - 3.73 (m, 4H), 2.94 - 3.13 (m, 2H), 2.81 - 2.94 (m, 1H), 2.15 - 2.52 (m, 2 H)。MS：計算值為520 (MH⁺)，量測值為520 (MH⁺)。

實例3：

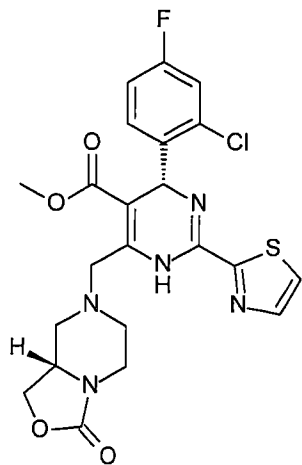
(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(S)-4-N-Boc-2-羥基甲基-六氫吡嗪(CAS編號：314741-40-7, Bepharma)替代3-(2-羥基-乙基)-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(化合物E)來製備。獲得淺黃色固體狀實例3 (21 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 1H), 6.15 - 6.22 (m, 1H), 4.42 - 4.57 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.81 Hz, 1H), 4.13 - 4.22 (m, 1H), 3.99 - 4.13 (m, 2H), 3.78 - 3.90 (m, 1H), 3.56 - 3.67 (m, 3H), 3.29 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.04 Hz, 1H), 2.30 - 2.61 (m, 2 H)。MS：計算值為506 (MH⁺)，量測值為506 (MH⁺)。

實例4：

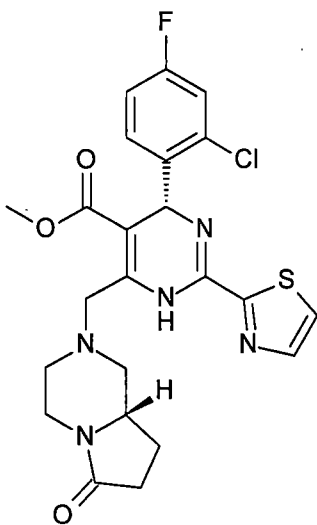
(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噁唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(*R*)-4-*N*-*boc*-2-羥基甲基-六氫吡嗪(CAS編號：278788-66-2, Bepharma)替代3-(2-羥基-乙基)-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(化合物E)來製備。獲得淺黃色固體狀實例4 (20 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.92 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.78, 6.02 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 1H), 6.14 - 6.21 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 8.53 Hz, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.93 (m, 1H), 3.53 - 3.67 (m, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.44 (m, 1H)。MS：計算值為506 (MH⁺)，量測值為506 (MH⁺)。

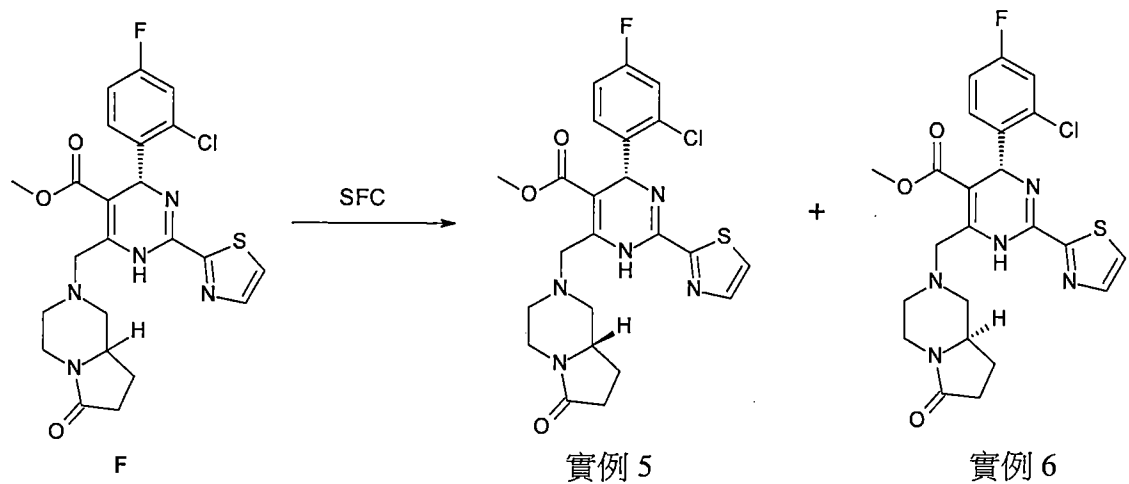
實例5：

(4*R*)-6-[[[(8*aS*)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8*a*-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係藉由SFC對掌性分離(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,7,8,8*a*-六氫吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物F)來製備。獲得淺黃色固體狀實例5 (14 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.90 - 7.99 (m, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (td, *J* =

8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 17.07$ Hz, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 3.86 - 3.97 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 3.03 - 3.16 (m, 1H), 2.83 - 2.95 (m, 1H), 2.36 - 2.56 (m, 2H), 2.19 - 2.35 (m, 3H), 1.66 - 1.82 (m, 1 H)。MS：計算值為504 (MH^+)，量測值為504 (MH^+)。

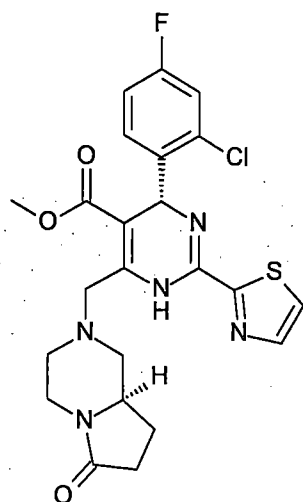


(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物F)之製備：

化合物F係以與實例1類似之方式、藉由使用六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮(CAS編號：117810-52-3, Bepfarm；關於其合成請參見：Alvaro G., Large C. *PCT國際申請案*2008090115)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。

實例6：

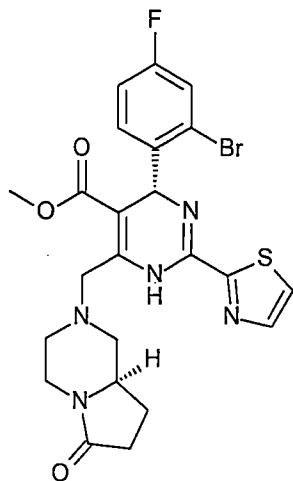
(4R)-6-[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係藉由SFC對掌性分離實例5中之(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物F)來製備。獲得淺黃色固體狀實例6 (14 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.87 - 8.01 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 1H), 7.36 - 7.49 (m, 1H), 7.19 - 7.29 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.41, 2.51 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.11 - 4.21 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 12.55, 3.01 Hz, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.89 (dtd, *J* = 10.73, 7.25, 7.25, 3.64 Hz, 1H), 3.53 - 3.65 (m, 3H), 3.01 - 3.19 (m, 3H), 2.33 - 2.54 (m, 3H), 2.22 (dddd, *J* = 13.08, 9.38, 7.65, 4.02 Hz, 1H), 2.12 (t, *J* = 10.92 Hz, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1 H)。MS: 計算值為504 (MH⁺)，量測值為504 (MH⁺)。

實例7:

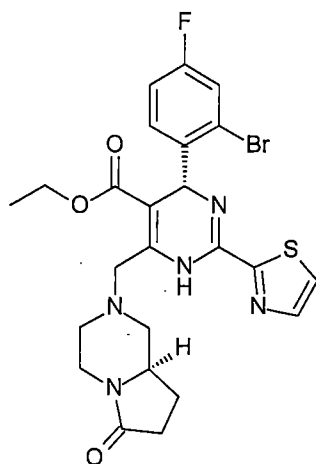
(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-溴-4-氟苯甲醛及(8aR)-2,3,4,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(關於其合成參見：Tang P.等人，*PCT國際申請案*2012019426)替代2-氯-4-氟苯甲醛及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例7 (19 mg)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 7.11 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 12.80, 2.76 Hz, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (dtd, *J* = 10.63, 7.23, 7.23, 3.76 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.95 - 3.18 (m, 3H), 2.31 - 2.54 (m, 3H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 10.92 Hz, 1H), 1.61 - 1.75 (m, 1H)。MS：計算值為548 (MH⁺)，量測值為548 (MH⁺)。

實例8：

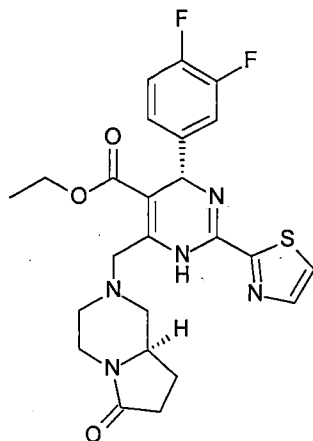
(4R)-6-[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-溴-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及(8aR)-2,3,4,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(關於其合成參見：Tang P.等人，*PCT國際申請案*2012019426)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例8 (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.36 - 7.53 (m, 2H), 7.12 (td, *J* = 8.34, 2.64 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.11 - 4.17 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 6.86 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 16.81 Hz, 1H), 3.83 - 3.93 (m, 1H), 2.94 - 3.19 (m, 3H), 2.30 - 2.53 (m, 3H), 2.22 (ddd, *J* = 16.75, 12.86, 3.51 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 10.67 Hz, 1H), 1.61 - 1.75 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.15 Hz, 3 H)。MS：計算值為562 (MH⁺)，量測值為562 (MH⁺)。

實例9：

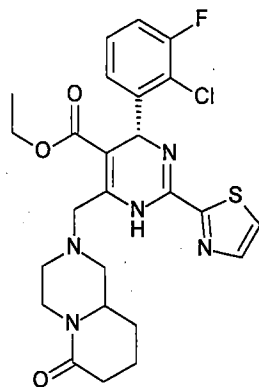
(4S)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(3,4-二氟苯基)-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用3,4-二氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及(8aR)-2,3,4,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(關於其合成參見：Tang P.等人，*PCT國際申請案*2012019426)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例9 (11 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.94 - 8.05 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.14 - 7.33 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 4.07 - 4.23 (m, 3H), 4.03 (dd, *J* = 13.05, 2.51 Hz, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 12.55 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 10.54 Hz, 2H), 2.28 - 2.52 (m, 3H), 2.20 (ddt, *J* = 17.00, 9.29, 3.80, 3.80 Hz, 1H), 2.05 (t, *J* = 10.92 Hz, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.15 Hz, 3 H)。MS：計算值為502 (MH⁺)，量測值為502 (MH⁺)。

實例10：

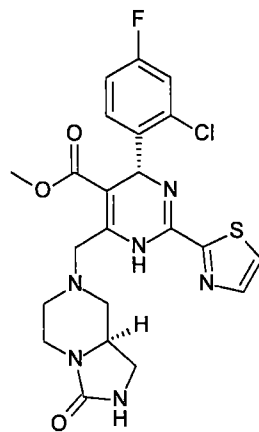
(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-3,4,7,8,9,9a-六氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及1,2,3,4,7,8,9,9a-八氫吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮酸鹽鹽(J & W Pharm Lab, CAS編號：151665-85-9；關於其合成請參見：Ghelardini C.等人，*PCT國際申請案*2009103176)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例10 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ ppm 8.02 (d, *J* = 3.26 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 1H), 6.23 (s, 1 H), 4.56 - 4.78 (m, 2H), 3.82 - 4.21 (m, 5H), 3.05 - 3.28 (m, 4H), 2.40(m, 2H), 1.5-2.21(m, 4 H), 1.21(m, 3 H)。MS：計算值為532 (MH⁺)，量測值為532 (MH⁺)。

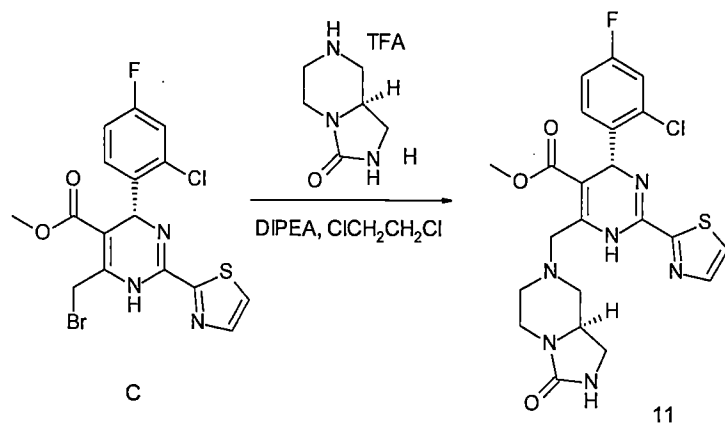
實例11：

(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯

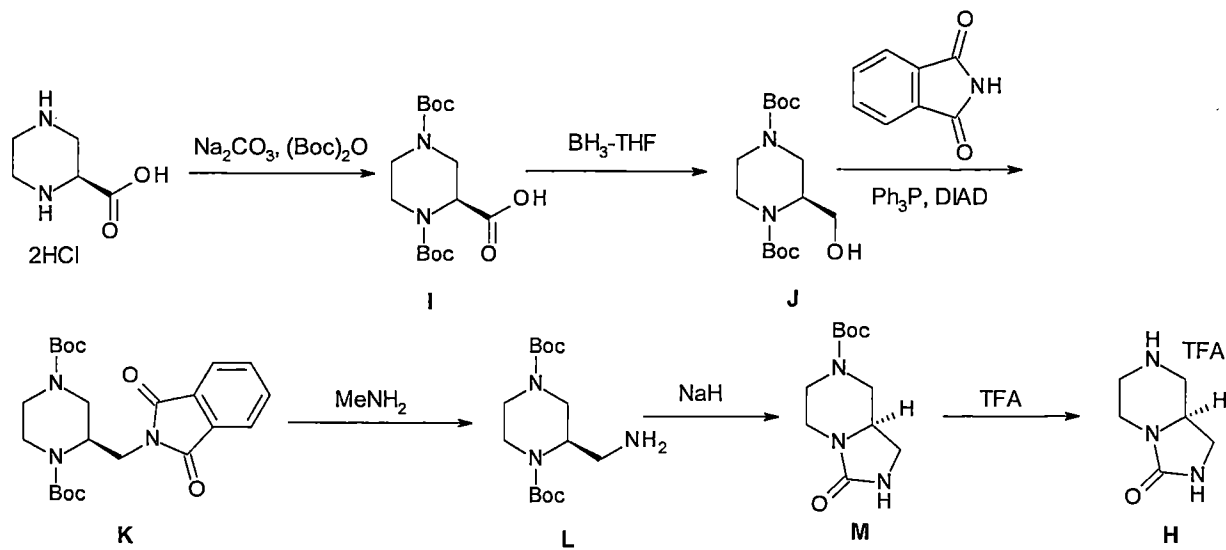


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(8aS)-

2,5,6,7,8,8a-六氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物**H**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**11** (11 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.47, 2.64 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.04 - 4.17 (m, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 13.43, 2.38 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 8.91 Hz, 1H), 3.11 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 9.41, 4.64 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.79, 1.51 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 11.17, 2.64 Hz, 1H), 2.38 (td, *J* = 11.67, 3.51 Hz, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H)。MS: 計算值為505 (MH⁺), 量測值為505 (MH⁺)。



(8aS)-2,5,6,7,8,8a-六氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物**H**)之製備：



步驟1：在25℃下，向Na₂CO₃ (118 g, 1.11 mol)於水(600 mL)中之攪拌溶液中添加(2*S*)-六氫吡嗪-2-甲酸二鹽酸鹽(30 g, 0.15 mol)，然後添加二碳酸二-第三丁基酯(112 g, 0.56 mol)及四氫呋喃(300 mL)。然後在室溫下將混合物再攪拌20小時。在真空中濃縮反應混合物且用甲基第三丁基醚(200 mL)將所得溶液萃取三次，以去除非極性物質。將水層冷卻至0℃以下，且然後用3.0 M HCl處理直至達到pH 2至3。然後用乙酸乙酯(500 mL)將其萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層，且然後過濾並在真空下濃縮，以獲得化合物**I** (39 g)。

步驟2：在0℃下在N₂氣氛下，向化合物**I** (39 g, 0.12 mol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃.THF複合物(240 mL, 0.24 mol)。然後將混合物升溫至室溫且加熱至回流並保持2-3小時。在0℃下用MeOH (100 mL)驟冷混合物且在真空中濃縮所獲得之溶液。將殘餘物再溶解於MeOH (200 mL)中且將溶液回流3至4小時。然後去除溶劑，以獲得粗產物(45 g)。藉由二氧化矽上之管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1至1:1)純化粗產物，以獲得化合物**J** (31 g)。

步驟3：在10℃下在N₂氣氛下，向化合物**J** (15 g, 47.41 mmol)、Ph₃P (16.17 g, 61.63 mmol)及酞醯亞胺(9.07 g, 61.63 mmol)於無水四氫呋喃(230 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙基酯(12.46 g, 61.63 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。然後在10℃下將混合物再攪拌2小時。用1N HCl (100 mL)驟冷混合物，且然後用EtOAc (300 mL)萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且然後在真空中濃縮，以獲得粗產物(50 g)。將粗產物與石油醚/EtOAc (200 mL, V/V=5:1)一起研磨以獲得去除三苯基氧化膦及其他雜質之粗產物(25 g)。藉由二氧化矽上之管柱層析(石油醚/EtOAc=20:1)純化粗產物，以獲得白色固體狀純產物**K** (12 g)及一些不純化合物**K** (4 g)。

步驟4：在室溫下，向化合物**K** (12 g, 26.9 mmol)於乙醇(85 mL)

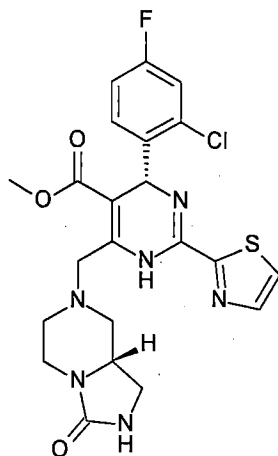
中之攪拌溶液中添加甲胺醇溶液(85 mL)。然後將混合物加熱至回流並再保持3小時。將混合物冷卻至室溫，且然後濃縮。將所得殘餘物溶解於水(50 mL)中，然後用1N HCl溶液酸化至pH 3，且然後用甲基-第三丁基醚(50 mL)萃取三次。用固體NaOH將pH調節至10，且用乙酸乙酯(150 mL)將混合物萃取三次。將有機層乾燥且過濾並在減壓下去除溶劑，以獲得化合物**L** (6 g粗製物)。

步驟5：在0°C下，向氫化鈉(1.0 g, 25 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌懸浮液中添加化合物**L** (6 g, 19 mmol，粗製物)。然後將混合物加熱至回流並保持2小時。且然後在室溫下將額外NaH (1.0 g, 25 mmol)添加至混合物中。使反應混合物回流1小時後，用冰水(100 mL)驟冷反應物，且然後用EtOAc (300 mL)萃取。在真空中蒸發有機層，以獲得粗產物(5 g)。藉由矽膠上之管柱層析(EtOAc/MeOH = 200:1)純化粗產物，以獲得化合物**M** (2.2 g, 40%)。

步驟6：向化合物**M** (2.2 g, 9.1 mmol)於30 mL二氯甲烷中之攪拌溶液中逐滴添加10 mL TFA。將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得呈粗產物形式之(8aS)-2,5,6,7,8,8a-六氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮三氟乙酸鹽(化合物**H**)，其未經進一步純化即直接使用。

實例12：

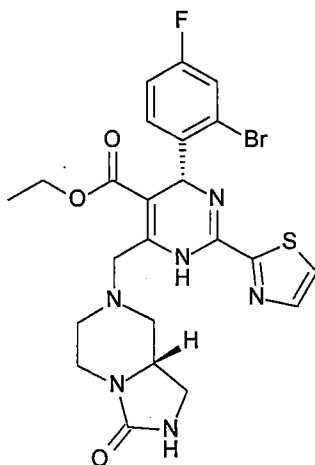
(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例11類似之方式、藉由使用(2*R*)-六氫吡嗪-2-甲酸替代(2*S*)-六氫吡嗪-2-甲酸來製備。獲得淺黃色固體狀實例12 (13 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.91 - 8.01 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.66, 6.15 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 8.41, 2.51 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 17.32 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 17.32 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 13.18, 1.88 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 3.08 - 3.21 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 10.79, 2.76 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 11.29 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 10.92 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 11.67, 3.26 Hz, 1H)。MS: 計算值為505 (MH⁺), 量測值為505 (MH⁺)。

實例13:

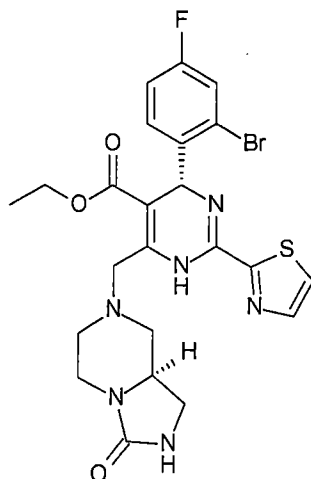
(4*R*)-6-[[[(8*aS*)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8*a*-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例**11**類似之方式、藉由使用2-溴-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例**13** (34 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.91 - 8.02 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.34 - 7.53 (m, 2H), 7.12 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.15 - 4.31 (m, 1H), 3.93 - 4.13 (m, 4H), 3.76 - 3.89 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 8.91 Hz, 1H), 3.07 - 3.25 (m, 3H), 2.83 - 3.03 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 1H), 1.14 (t, *J* = 7.15 Hz, 3 H)。MS：計算值為563 (MH⁺)，量測值為563 (MH⁺)。

實例**14**：

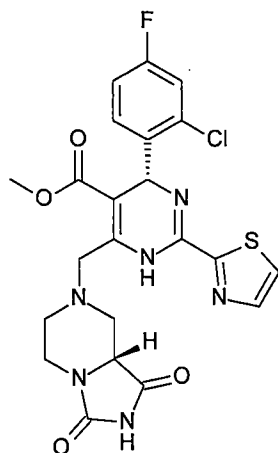
(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



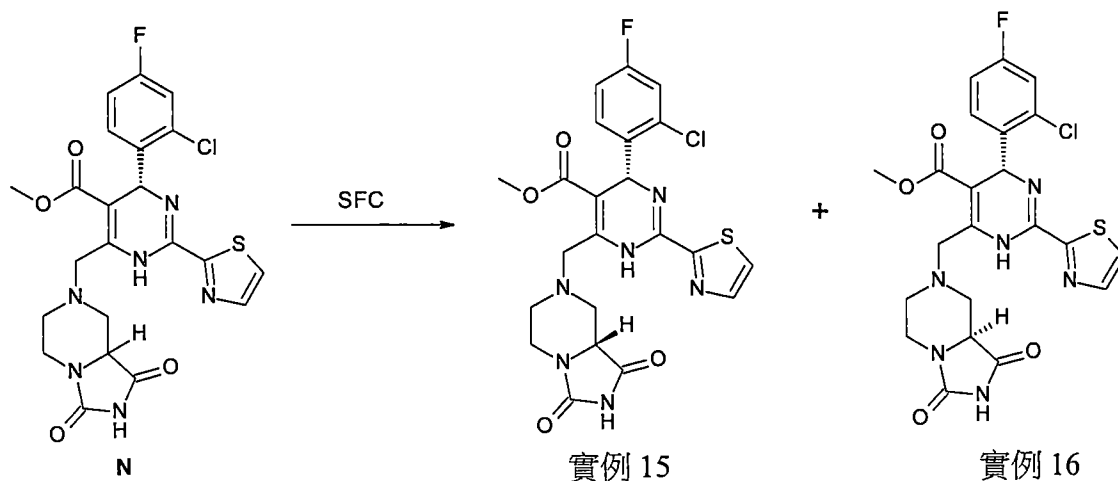
標題化合物係以與實例**12**類似之方式、藉由使用2-溴-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例**14** (34 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.92 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.35 - 7.56 (m, 2H), 7.12 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.17 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 4.16 (m, 4H), 3.89 (dd, *J* = 13.55, 2.51 Hz, 1H), 3.49 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.28 (m, 1H), 2.97 - 3.17 (m, 3H), 2.31 - 2.68 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.15 Hz, 3 H)。MS：計算值為563 (MH⁺)，量測值為563 (MH⁺)。

實例 15：

(4R)-6-[[[(8aR)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係藉由SFC對掌性分離(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物N)來製備。獲得黃色固體狀實例 15 (11 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.89 - 7.97 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 1H), 7.38 - 7.53 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.78, 2.76 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.28 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 3.92 - 4.07 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 4.77 Hz, 1H), 3.20 - 3.29 (m, 1H), 2.78 - 2.86 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 11.17 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 11.86, 3.64 Hz, 1 H)。MS：計算值為519 (MH⁺)，量測值為519 (MH⁺)。

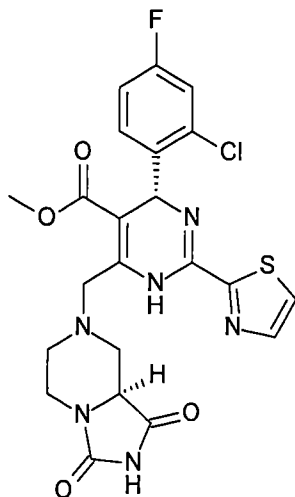


(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物N)之製備：

標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用6,7,8,8a-四氫-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,3-二酮(關於其合成請參見：WO2010/23480)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。

實例16：

(4R)-6-[(8aS)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯

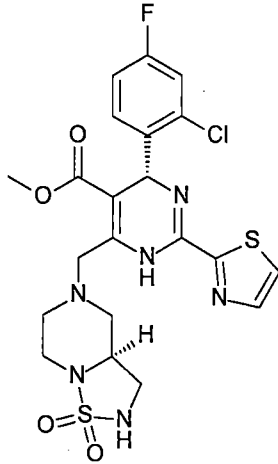


標題化合物係藉由SFC對掌性分離實例15中之(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物N)來製備。獲得黃色固體狀實例16 (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.90 - 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.78, 2.76 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.13 - 4.22 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.43, 2.89 Hz, 1H), 3.98 - 4.06 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (td, *J* = 12.67, 3.76 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 11.04, 4.27 Hz, 1H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 2.44 (td, *J* = 11.80, 3.76 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.17 Hz, 1H)。MS：計算值為519 (MH⁺)，

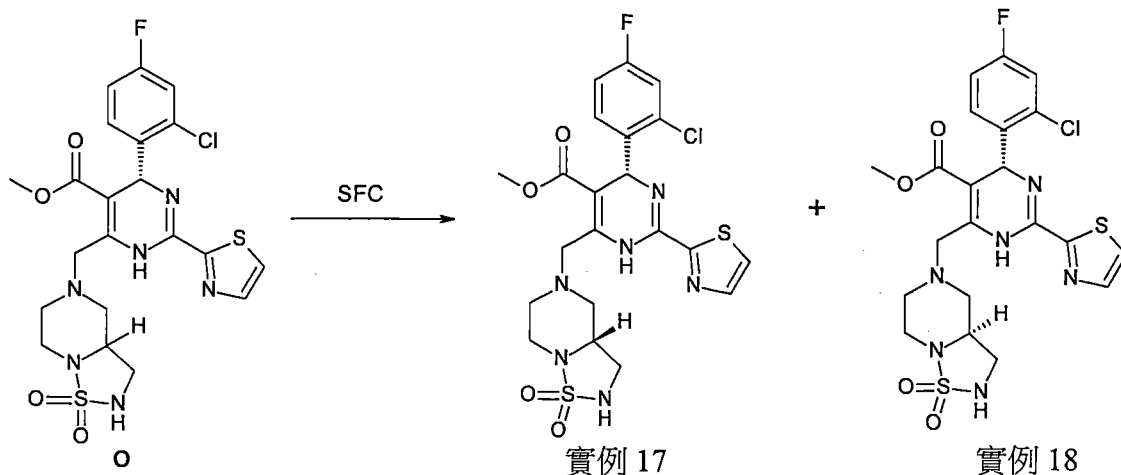
量測值為519 (MH⁺)。

實例17：

(4R)-6-[[[(3aS)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係藉由SFC對掌性分離(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物O)來製備。獲得黃色固體狀實例17 (14 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.78, 6.02 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.66, 2.64 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.12 - 4.26 (m, 1H), 3.97 - 4.10 (m, 1H), 3.58 - 3.70 (m, 4H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 3.03 - 3.20 (m, 4H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 10.54 Hz, 1 H)。MS：計算值為541 (MH⁺)，量測值為541 (MH⁺)。



(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯 (化合物O)之製備：

標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用六氫-1-硫雜-2,5,7a-三氮雜-茚1,1-二氧化物(化合物P)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噻嗪-6-酮(化合物D)來製備。

六氫-1-硫雜-2,5,7a-三氮雜-茚1,1-二氧化物(化合物P)之製備：

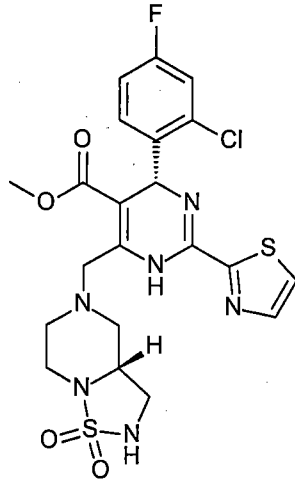


向3-胺基甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(CAS編號：1376099-80-7, Bepfarm) (215 mg, 1.0 mmol)於2 mL吡啶中之攪拌溶液中添加磺醯胺(1.5 mmol)。在微波下，將反應混合物加熱至150℃並保持6小時。在真空中去除溶劑，且將殘餘物溶解於3 mL二氯甲烷及1 mL TFA中。將反應混合物攪拌1小時，且在真空中去除溶劑以獲得粗化合物P，其未經進一步純化即直接使用。LC/MS：計算值為178 (MH⁺)，量測值為178 (MH⁺)。

實例18：

(4R)-6-[(3aR)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]

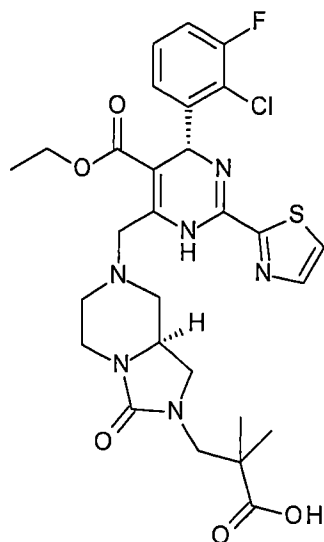
吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸
甲酯



標題化合物係藉由SFC對掌性分離實例17中之(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物O)來製備。獲得黃色固體狀實例18 (28 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.78, 6.02 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.78, 2.51 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.41, 2.76 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.81 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 16.81 Hz, 1H), 3.67 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 9.79, 8.78 Hz, 1H), 3.02 - 3.19 (m, 2H), 2.69 (q, *J* = 10.79 Hz, 2 H)。MS: 計算值為541 (MH⁺)，量測值為541 (MH⁺)。

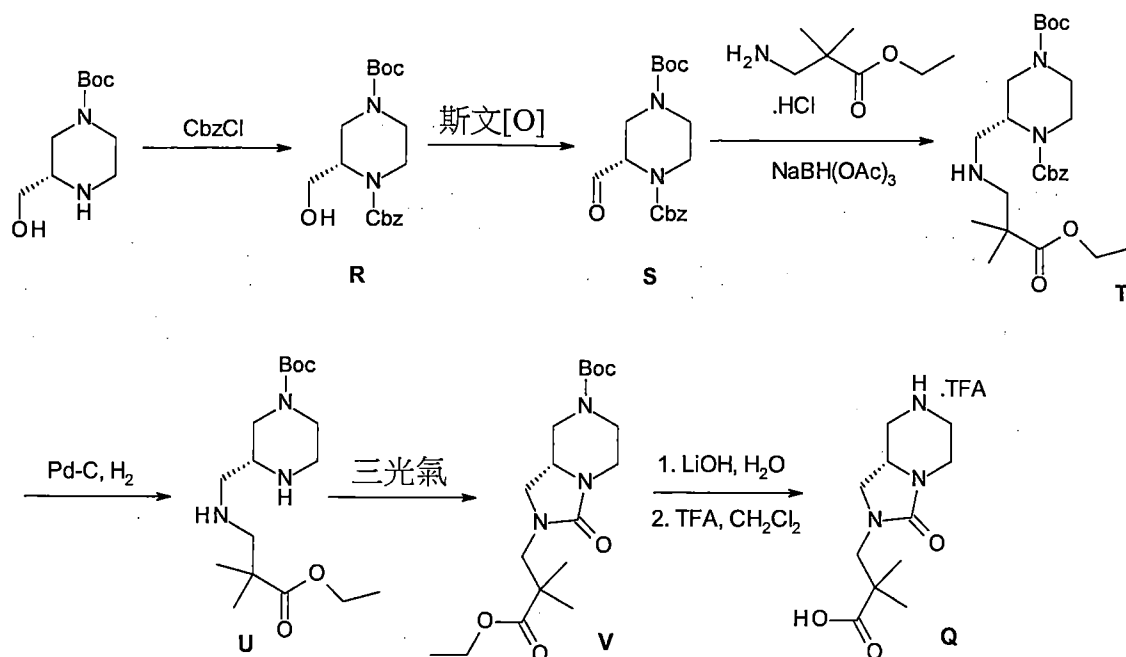
實例19：

3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例19 (12 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.92 - 8.02 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 1H), 6.19 - 6.28 (m, 1H), 3.99 - 4.14 (m, 3H), 3.81 - 3.96 (m, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 3.25 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 2.79 - 2.96 (m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 2.76 Hz, 6H), 1.13 (m, 3H)。MS: 計算值為 619 (MH⁺), 量測值為 619 (MH⁺)。

3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)之製備:



步驟1：在0℃下，向(R)-4-N-boc-2-羥基甲基-六氫吡嗪(CAS編號：314741-40-7, Bepfarm；關於其合成請參見：Gao H., Renslo A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8591-8592) (6 g, 27.8 mmol)於飽和NaHCO₃ (45 mL)及EtOAc (45 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸苄基酯(7.13 g, 41.7 mmol)。然後在室溫下將反應混合物攪拌15小時。用EtOAc (60 mL)稀釋反應物，且分離有機層並用EtOAc (35 mL)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層且濃縮溶液，以獲得粗產物。藉由二氧化矽上之管柱層析(石油醚：EtOAc = 10:1至1:1)純化粗產物，以獲得化合物**R** (6.7 g)。

步驟2：在-78℃下，向草醯氯(3.64 g, 28.65 mmol)於無水二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二甲基亞碲(4.47 g, 57.3 mmol)。10分鐘後，逐滴添加化合物**R** (6.7 g, 19.1 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。在-78℃下將混合物攪拌30分鐘後，添加*N,N*-二異丙基乙胺(14.78 g, 114.6 mmol)，且將反應混合物攪拌30分鐘。經30分鐘將反應混合物緩慢升溫至0℃後，用二氯甲烷(80 mL)稀釋，用5%檸檬酸水溶液(10 mL)、鹽水洗滌，且然後經Na₂SO₄乾燥。過濾後，在真空

中濃縮混合物以獲得粗產物S (7 g)。

步驟3：在室溫下，向3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽(3.4 g, 18.6 mmol)於無水DCM (100 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.6 g, 27.3 mmol)。然後添加化合物S (7 g, 20 mmol)，然後添加NaBH(OAc)₃ (6.3 g, 29.8 mmol)及AcOH (1.5 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。添加水(100 mL)且用DCM (100 mL)萃取混合物。乾燥有機層並在真空中濃縮至乾燥，以獲得粗化合物T (7.3 g)。

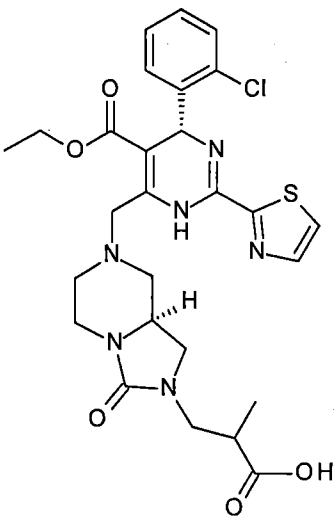
步驟4：向化合物T (3.3 g, 6.9 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加Pd/C (1 g)。然後在50°C下在氫氣氛(50 Psi)下將混合物攪拌3小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液，以獲得化合物U (1.8 g)。

步驟5：在0°C下，向化合物U (1.8 g, 5.24 mmol)於無水二氯甲烷(60 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(3.4 g, 26.2 mmol)。然後在0°C下添加三光氣(783 mg, 2.62 mmol)，且在10°C-15°C下將混合物攪拌16小時。添加水(50 mL)並用二氯甲烷(60 mL)萃取混合物，且然後經Na₂SO₄乾燥。在真空中去除溶劑，以獲得粗產物。藉由二氧化矽上之管柱層析(石油醚:EtOAc=5:1至1:1)純化粗產物以獲得化合物V (1.3 g)。

步驟6：在室溫下，向化合物V (240 mg, 0.64 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH·H₂O (215 mg, 5.10 mmol)於H₂O (1 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌過夜後，在0°C下用1 N HCl將其酸化至PH 3至4。然後濃縮混合物且用甲苯以共沸方式乾燥，以獲得粗產物，在室溫下將其溶解於二氯甲烷(2 mL)中並用三氟乙酸(2 mL)處理。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)，其直接使用。

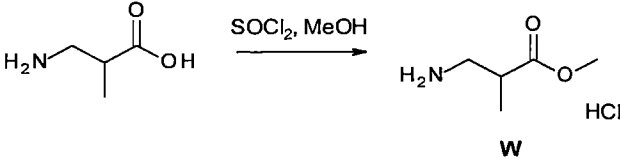
實例20：

3-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-氯苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8*a*-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-氯苯甲醛及3-胺基-2-甲基-丙酸甲酯鹽酸鹽(化合物W)替代2-氯-4-氟苯甲醛及3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例20 (20 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.78 Hz, 2H), 7.14 - 7.36 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.97 - 4.16 (m, 3H), 3.79 - 3.97 (m, 3H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.26 - 3.43 (m, 2H), 3.05 - 3.26 (m, 2H), 2.80 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (t, *J* = 10.79 Hz, 1H), 2.19 (q, *J* = 10.46 Hz, 1H), 1.06 - 1.24 (m, 5 H)。MS: 計算值為587 (MH⁺)，量測值為587 (MH⁺)。

3-胺基-2-甲基-丙酸甲酯鹽酸鹽(化合物W)之製備：

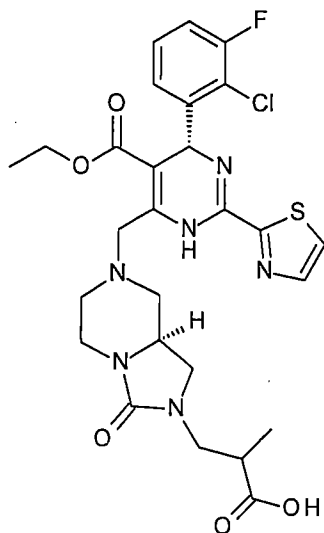


在0℃下在N₂氣氛下，向DL-3-胺基異丁酸(CAS編號：144-90-1, Aldrich) (2.7 g, 26.4 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中逐滴添加

SOCl₂ (6.17 g, 52.8 mmol)。使反應物回流18小時。在真空中去除溶劑，以獲得粗化合物**W**，其直接用於下一步驟中。

實例21：

3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸

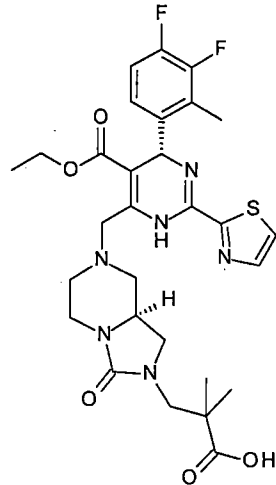


標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用3-胺基-2-甲基-丙酸甲酯鹽酸鹽(化合物**W**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例**21** (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.98 - 4.17 (m, 3H), 3.79 - 3.98 (m, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 2H), 3.24 - 3.42 (m, 2H), 3.08 - 3.24 (m, 2H), 2.79 - 2.96 (m, 2H), 2.73 (ddt, *J* = 10.63, 7.00, 3.73, 3.73 Hz, 1H), 2.30 - 2.43 (m, 1H), 2.13 - 2.27 (m, 1H), 1.08 - 1.24 (m, 5 H)。MS：計算值為605 (MH⁺)，量測值為605 (MH⁺)。

實例22：

3-[(8a*S*)-7-[[*(4S)*-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡

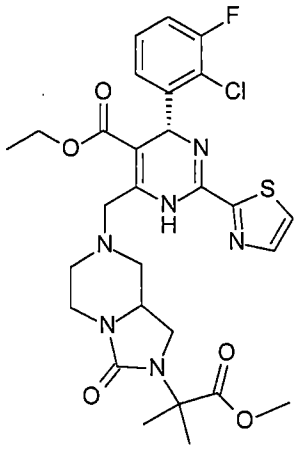
噻-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-甲基-3,4-二氟苯甲醛替代2-氯-4-氟苯甲醛來製備。獲得淺黃色固體狀實例22 (2 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.88 - 8.00 (m, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 1H), 6.95 - 7.13 (m, 2H), 5.88 - 5.99 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 2H), 3.79 - 3.97 (m, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 2H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 3.07 - 3.24 (m, 2H), 2.76 - 2.94 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 2.26 Hz, 3H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 1.10 - 1.24 (m, 9 H)。MS：計算值為617 (MH⁺)，量測值為617 (MH⁺)。

實例23：

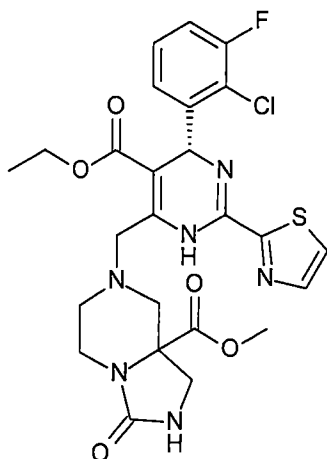
(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用3-胺基-2-甲基-丙酸甲酯鹽酸鹽替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例23 (4 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 1H), 3.85 - 4.02 (m, 2H), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.00 Hz, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.12 - 3.30 (m, 2H), 2.76 - 3.03 (m, 2H), 2.20 - 2.52 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.78 Hz, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.03 Hz, 3 H)。MS: 計算值為619 (MH⁺), 量測值為619 (MH⁺)。

實例24:

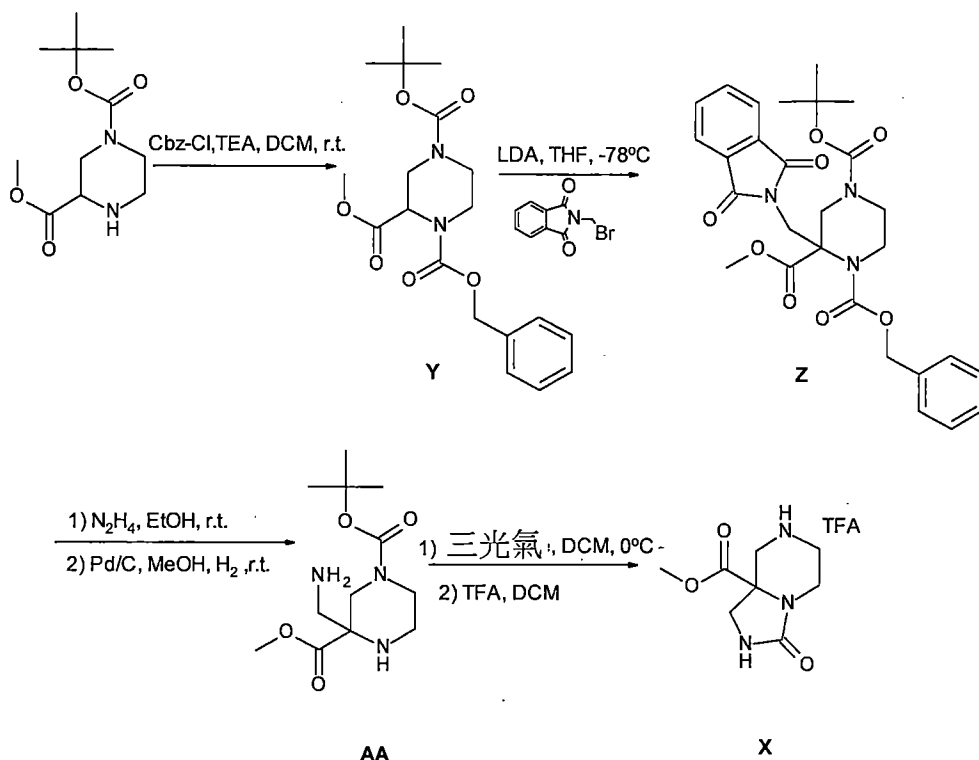
7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯(化合物X)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例24 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.97 - 4.14 (m, 3H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.78 - 3.85

(m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 9.79$ Hz, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.42 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.15$ Hz, 3 H)。MS：計算值為577 (MH^+)，量測值為577 (MH^+)。

3-側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯(化合物X)之製備：



步驟1：在室溫下，將六氫吡嗪-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲酯 (244 mg, 1.0 mmol)溶解於5 mL二氯甲烷中，然後依序添加TEA (202 mg, 2.0 mmol)及氯甲酸苄基酯(170 mg, 1.0 mmol)。將反應物攪拌1小時後，用二氯甲烷稀釋，且然後用水及鹽水洗滌。濃縮溶劑，以獲得粗化合物Y，其未經進一步純化即直接使用。

步驟2：在-78°C下，將來自先前步驟之六氫吡嗪-1,2,4-三甲酸1-苄基酯4-第三丁基酯2-甲酯(化合物Y)溶解於5 mL THF中，然後逐滴添加LDA (2 M, 1 mL, 2 mmol)。在-78°C下將反應混合物攪拌2小時後，添加2 mL THF中之2-溴甲基-異吡啶-1,3-二酮(239 mg, 1 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。在真空中去除溶劑，並將殘餘物與石油醚一

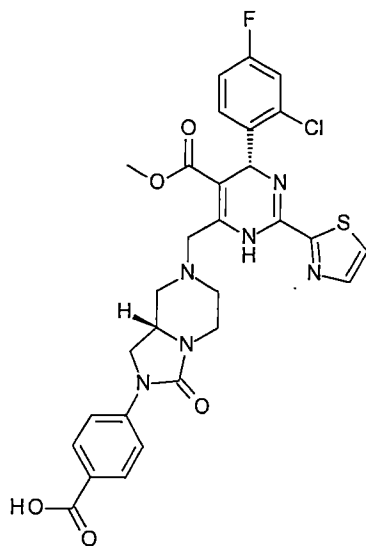
起研磨。藉由過濾收集固體，用水洗滌且然後在真空中乾燥，以獲得化合物**Z**。

步驟3：將來自步驟2之2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基甲基)-六氫吡嗪-1,2,4-三甲酸1-苄基酯4-第三丁基酯2-甲酯(化合物**Z**)溶解於3 mL EtOH及1 mL N₂H₄溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。過濾掉固體且在真空中濃縮濾液。在H₂氣氛下，將粗油溶解於10 mL MeOH中並與50 mg Pd/C一起攪拌過夜。過濾後，在真空中濃縮溶劑，以獲得100 mg油狀粗化合物**AA**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟4：將來自步驟3之3-胺基甲基-六氫吡嗪-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲酯(化合物**AA**)溶解於4 mL二氯甲烷及1 mL DIPEA中，然後在室溫下添加三光氣(108 mg, 0.36 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘後，在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於3 mL二氯甲烷及1 mL TFA中。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，且在真空中去除溶劑，以獲得粗化合物**X**，其未經進一步純化即直接使用。

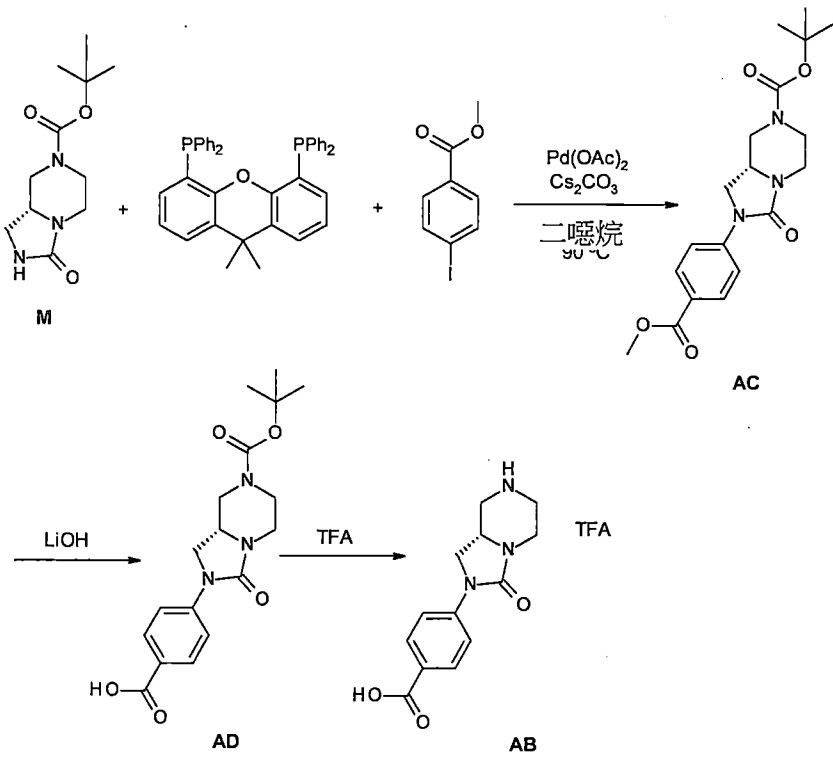
實例25：

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AB)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例25 (45 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.93-8.06 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.95-4.15 (m, 4H), 3.53-3.66 (m, 4H), 3.29 (d, 1H), 3.09 (d, 2H), 3.03-3.17 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.35 (br. s., 1H)。MS: 計算值為625 (MH⁺)，量測值為625 (MH⁺)。

4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AB)之製備：



步驟1：用氬氣氛將(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物M, 200 mg, 0.83 mmol)、xantphos (46 mg, 0.08 mmol)、Cs₂CO₃ (378 mg, 1.16 mmol)、Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.08 mmol)及4-碘-苯甲酸甲酯(282 mg, 1.08 mmol)於二噁烷(6 mL)中之混合物脫氣三次。在室溫下在氬氣氛下將混合物攪拌5分鐘，且然

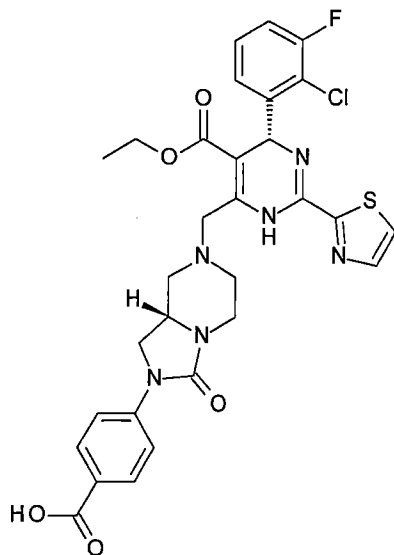
後在90℃下加熱過夜。用EtOAc (20 mL)稀釋混合物並經由矽藻土過濾。濃縮濾液且在矽膠上純化，以獲得化合物**AC** (240 mg)。

步驟2：在室溫下，向化合物**AC** (240 mg, 0.64 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (215 mg, 5.10 mmol)於H₂O (1 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌過夜後，在0℃下用1 N HCl將其酸化至PH 3至4。然後濃縮混合物且用甲苯以共沸方式乾燥，以獲得化合物**AD** (231 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟3：在室溫下，向化合物**AD** (231 mg, 0.64 mmol)於二氯甲烷 (2 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在室溫下將混合物攪拌1小時，然後濃縮，以獲得甲基4-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)苯甲酸(化合物**AB**) (240 mg)。

實例26：

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯

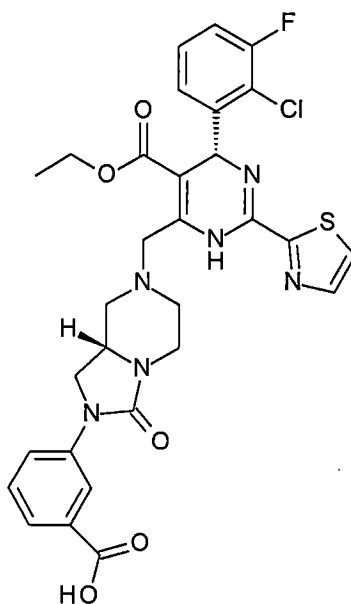


標題化合物係以與實例**25**類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例**26** (76 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.85-7.96 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.08-

7.19 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.57-3.73 (m, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 0.95-1.08 (m, 3H)。MS：計算值為639 (MH⁺)，量測值為639 (MH⁺)。

實例27：

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例25類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AE)替代2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AB)來製備。獲得淺黃色固體狀實例27 (20 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.52-3.67 (m, 3H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 1.01 (m, 3H)。MS：計算值為639 (MH⁺)，量測值為639

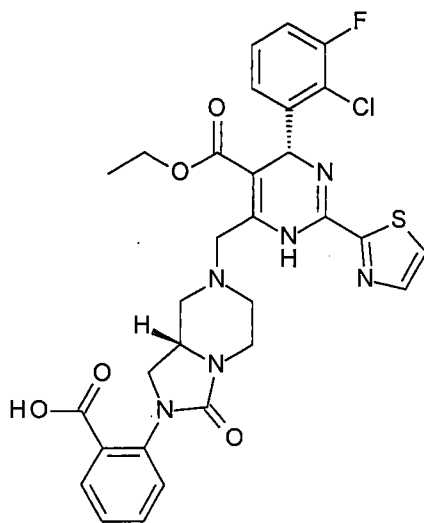
(MH⁺)。

3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AE)之製備：

化合物**AE**係以與實例**25**中之化合物**AB**類似之方式、藉由使用3-碘-苯甲酸甲酯替代4-碘-苯甲酸甲酯來製備。

實例28：

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啉-5-甲酸乙酯



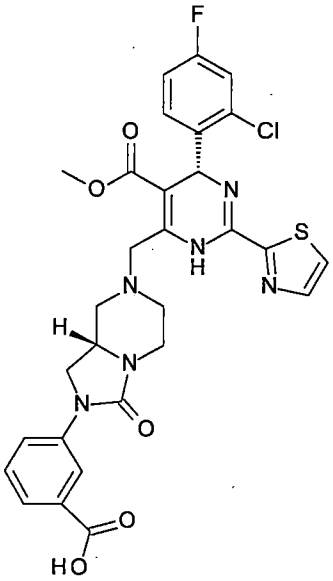
標題化合物係以與實例**25**類似之方式、藉由使用2-氯3-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯及2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物**AF**)替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯及4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物**AB**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**28** (95 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.83-7.93 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.08-7.19 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 3.65 (d, 2H), 3.29-3.55 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 1.02 (m, 3H)。MS：計算值為639 (MH⁺)，量測值為639 (MH⁺)。

2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AF)之製備：

標題化合物係以與實例25中之化合物AB類似之方式、藉由使用2-碘-苯甲酸甲酯替代4-碘-苯甲酸甲酯來製備。

實例29：

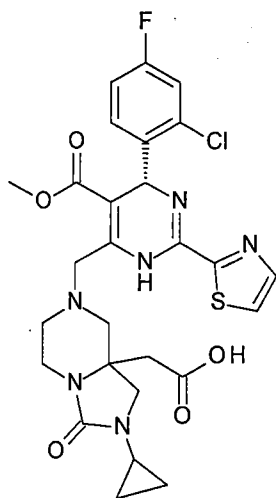
(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



標題化合物係以與實例25類似之方式、藉由使用3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AE)替代4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物AB)來製備。獲得淺黃色固體狀實例29 (220 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.20-8.26 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 4.36 (dm, 1H), 4.13-4.29 (m, 2H), 3.72-3.90 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H)。MS：計算值為625 (MH⁺)，量測值為625 (MH⁺)。

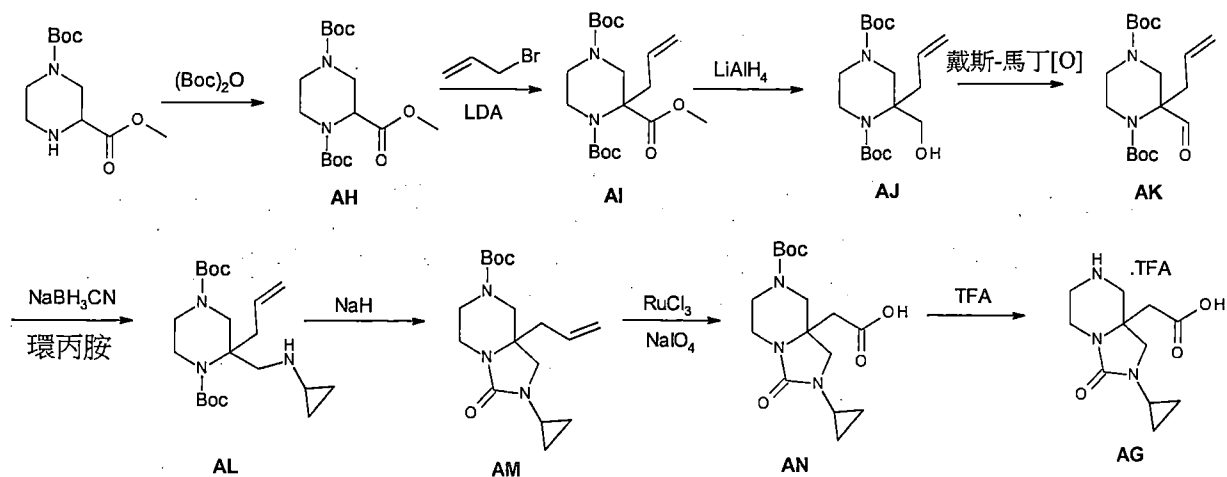
實例30：

2-[7-[[**(4R)**]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基]乙酸



標題化合物係以與實例**1**類似之方式、藉由使用4-[(**8aS**)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物**AG**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**30** (48 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.06 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 0.83 - 0.53 (m, 4H)。MS：計算值為 604 (MH⁺)，量測值為 604 (MH⁺)。

4-[(**8aS**)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物**AG**)之製備：



步驟1：在 0°C 下，向六氫吡嗪-1,3-二甲酸1-第三丁基酯3-甲酯 (10.6 g, 43 mmol)於250 mL二氯甲烷中之溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (19 g, 86 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4小時，且然後用水驟冷，且然後用二氯甲烷萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以獲得化合物**AH** (產量13.6 g, 92%)。

步驟2：在 -78°C 下，向化合物**AH** (13.4 g, 38.9 mmol)於200 mL無水THF中之溶液中添加剛剛製備之LDA (2M於THF中，38 mL)。在 -78°C 下將反應混合物攪拌30分鐘，且然後升溫至室溫並保持30分鐘。將混合物冷卻至 -78°C 且添加烯丙基溴(6.7 mL, 77.9 mmol)於10 mL THF中之溶液。將混合物升溫至室溫並攪拌過夜後，在減壓下去除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以提供化合物**AI** (產量13.6 g, 91%)。

步驟3：在 -78°C 下，向化合物**AI** (1.0 g, 2.6 mmol)於20 mL無水THF中之溶液中添加LAH (2M於THF中，1.3 mL)。在 -78°C 下將反應混合物攪拌30分鐘，且然後升溫至室溫並攪拌過夜。添加無水 Na_2SO_4 。1小時後，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以提供化合物**AJ** (產量0.7 g, 75%)。

步驟4：在 0°C 下，向化合物**AJ** (3 g, 8.4 mmol)於50 mL無水二氯甲烷中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (6 g, 14.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時，且然後用水驟冷。

用二氯甲烷萃取濾液，且然後經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮濾液，以獲得未經進一步純化之化合物**AK**。

步驟5：向化合物**AK** (1.5 g, 4.2 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中相繼添加乙酸及環丙胺(0.29 mL, 4.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(520 mg, 8.4 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌3小時。用飽和 NH_4Cl 驟冷反應混合物。然後添加水(20 mL)，隨後添加二氯甲烷(40 mL)。分離有機層且然後用鹽水洗滌，且然後經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮濾液，以獲得未經進一步純化之化合物**AL**。

步驟6：在 0°C 下，向化合物**AL** (1.5 g, 3.8 mmol)於20 mL無水THF中之溶液中添加 NaH (0.26 g, 9.4 mmol)。在 85°C 下將反應混合物攪拌過夜。然後將反應物冷卻至室溫，用水驟冷且用二氯甲烷萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，且然後在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，以獲得化合物**AM** (產量1.0 g, 82%)。

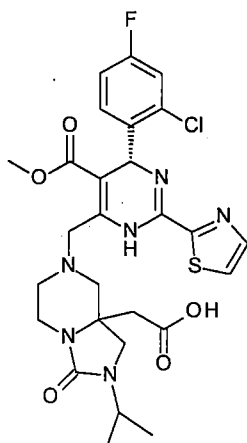
步驟7：在氮氣氛下，向化合物**AM** (700 mg, 2.2 mmol)於 H_2O (1 mL)及 CH_3CN (6 mL)中之溶液中添加 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18 mg, 0.086 mmol)，然後添加 NaIO_4 (2.7 g, 12.6 mmol)。在室溫下將反應物攪拌過夜。用水及乙醚稀釋混合物，經由矽藻土墊過濾，且用乙醚洗滌墊。用二氯甲烷萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，並濃縮，以獲得化合物**AN** (產量450 mg, 60%)。

步驟8：在 0°C 下，向化合物**AN** (600 mg, 1.76 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時後，將其濃縮，以獲得未經進一步純化之化合物**AG**。

實例31：

2-[7-[[**(4R)**]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-

基]乙酸



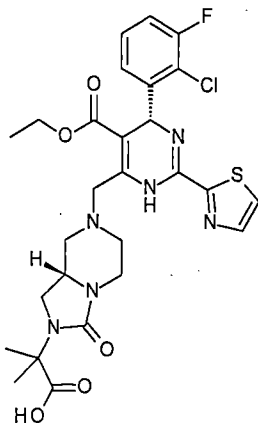
標題化合物係以與實例**30**類似之方式、藉由使用2-(2-異丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基)乙酸(化合物**AO**)替代4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]苯甲酸(化合物**AG**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**31** (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.12 (m, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: 計算值為606 (MH⁺), 量測值為606 (MH⁺)。

2-(2-異丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基)乙酸(化合物**AO**)之製備:

標題化合物係以與實例**30**中之化合物**AG**類似之方式、藉由使用異丙基胺替代環丙胺來製備。

實例**32**:

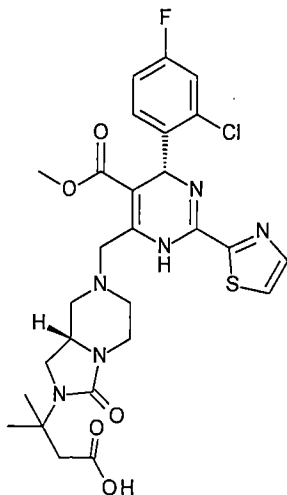
(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用2-胺基-2-甲基-丙酸甲酯鹽酸鹽替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例**32** (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.23-7.38 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 4.06 (m, 3H), 3.78-3.97 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.89-3.14 (m, 2H), 2.54 (br. s., 2H), 1.40-1.57 (m, 6H), 1.04-1.19 (m, 3H)。MS：計算值為605 (MH⁺)，量測值為605 (MH⁺)。

實例**33**：

3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸



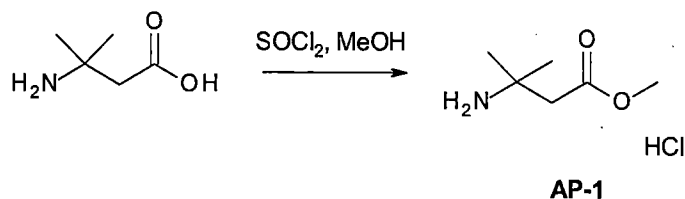
標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用2-氯-4-氟苯甲

醛、乙醯乙酸甲酯及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物**AP**)替代2-氯-3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物**Q**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**33** (381 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.79-2.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物**AP**)之製備:

標題化合物係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用3-胺基-3-甲基-丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物**AP-1**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

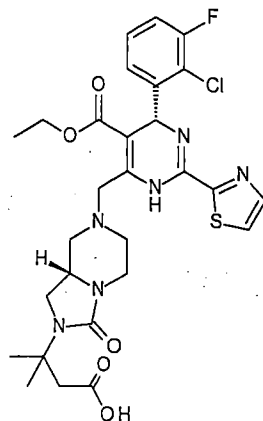
3-胺基-3-甲基-丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物**AP-1**)之製備:



化合物**AP-1**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用3-胺基-3-甲基-丁酸替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

實例**34**:

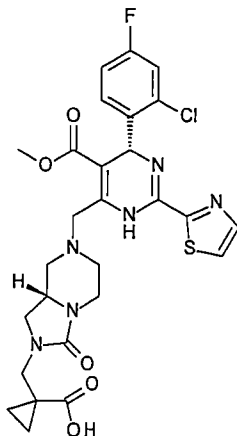
3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸



標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物**AP**)替代3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物**Q**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**34** (26 mg)。
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.99-8.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.83- 7.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.29 (m, 5H), 3.02-3.06(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.11-1.15 (t, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=16.0 Hz, 3H)。MS：計算值為 619 (MH⁺)，量測值為619 (MH⁺)。

實例**35**：

1-[[[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸



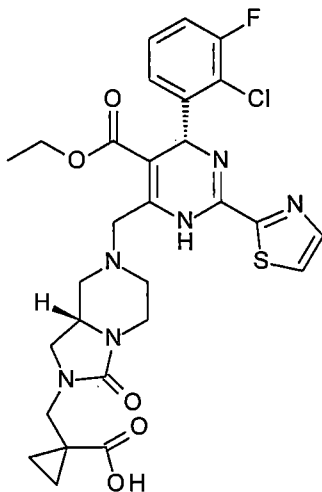
標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及1-(胺基甲基)環丙烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**AQ**)替代2-氯3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例**35** (760 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.36-3.50 (m, 4H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 1.29 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)。MS：計算值為603 (MH⁺)，量測值為603 (MH⁺)。

1-(胺基甲基)環丙烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**AQ**)之製備：

標題化合物係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用1-(胺基甲基)環丙烷甲酸(CAS編號：139132-50-6, J&K；關於其合成請參見：Mertin A.等人，*Synlett*, **1991**, **2**, 87-9)替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

實例36：

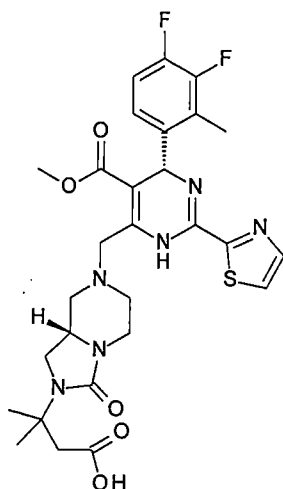
1-[[[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸



標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用1-(胺基甲基)環丙烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**AQ**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例**36** (170 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 3H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 1.29 (m, 2H), 1.13 (t, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=16.0 Hz, 3H), 1.02 (m, 2H)。MS: 計算值為 617 (MH⁺), 量測值為 617 (MH⁺)。

實例37:

1-[(8a*S*)-7-[[*(4S)*]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸

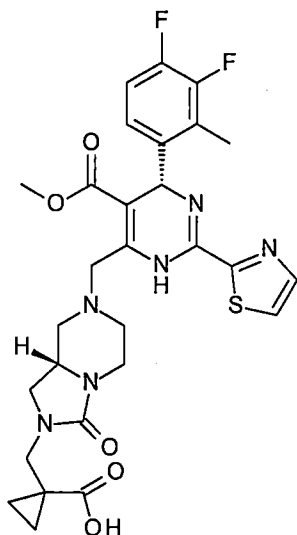


標題化合物係以與實例**19**類似之方式、藉由使用2-甲基-3,4-二氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸(化合物**AP**)替代2-氯-3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物**Q**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**37** (153 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, *J* = 4.0

Hz, 1H), 7.90 - 7.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.36-3.42(m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.79-2.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。MS：計算值為603 (MH^+)，量測值為603 (MH^+)。

實例38：

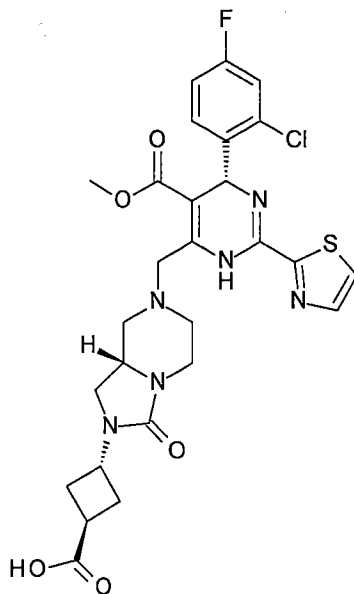
1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸



標題化合物係以與實例**35**類似之方式、藉由使用2-甲基-3,4-二氟苯甲醛替代2-氯-4-氟苯甲醛來製備。獲得淺黃色固體狀實例**38** (54 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35-3.46(m, 4H), 3.15 - 3.22 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)。MS：計算值為601 (MH^+)，量測值為601 (MH^+)。

實例39：

3-[(2S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丁烷甲酸

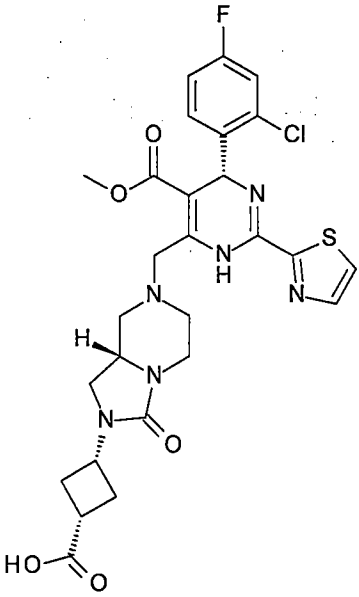


標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及反式-3-胺基-環丁烷甲酸甲酯鹽酸鹽(CAS編號：74316-29-3；關於其合成請參見：Grygorenko O. O.等人，*Synthetic Communications*, **2011**, 41, 1644-1649)替代2-氯-3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例39 (44 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (dd, *J* = 4.0, 3.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.7, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.99-7.13 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 16.9, 4.6 Hz, 1H), 3.73-3.97 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.82-3.28 (m, 5H), 2.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.15-2.65 ppm (m, 6H)。MS：計算值為603 (MH⁺)，量測值為603 (MH⁺)。

實例40：

3-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-

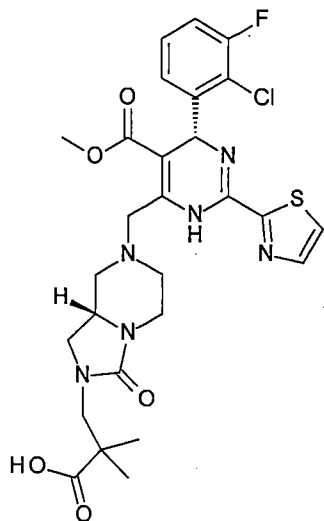
二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丁烷甲酸



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-氯-4-氟苯甲醛、乙醯乙酸甲酯及順式-3-胺基-環丁烷甲酸甲酯鹽酸鹽(CAS編號：1212304-86-3；關於其合成請參見：Grygorenko O. O.等人，*Synthetic Communications*, **2011**, *41*, 1644-1649)替代2-氯-3-氟苯甲醛、乙醯乙酸乙酯及3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。獲得淺黃色固體狀實例40 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.92-8.02 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.98-7.15 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58-4.75 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 3.72-3.97 (m, 3H), 3.61 (s, 4H), 2.81-3.27 (m, 6H), 2.33-2.63 ppm (m, 5H)。MS：計算值為603 (MH⁺)，量測值為603 (MH⁺)。

實例41：

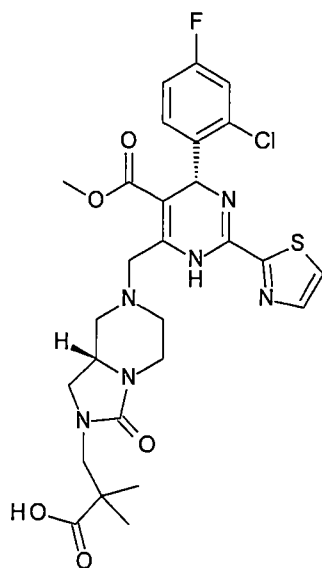
3-[(8aS)-7-[[4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用乙醯乙酸甲酯替代乙醯乙酸乙酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例41 (250 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.09-7.36 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.78-3.98 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.36-3.55 (m, 3H), 3.04-3.28 (m, 2H), 2.76-2.99 (m, 2H), 2.12-2.45 (m, 2H), 1.15-1.25 ppm (m, 6H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

實例42:

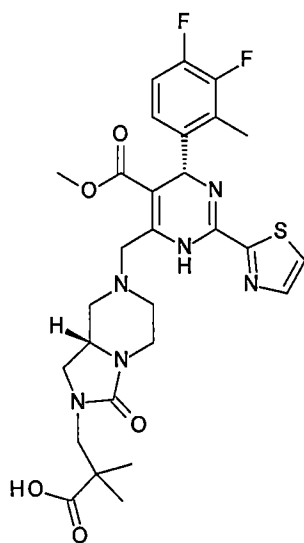
3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯替代2-氯-3-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例42 (260 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.79-3.98 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.04-3.26 (m, 3H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.11-2.43 (m, 2H), 1.20 ppm (d, *J* = 3.0 Hz, 6H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

實例43:

3-[(8a*S*)-7-[[*(4S)*-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8*a*-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸

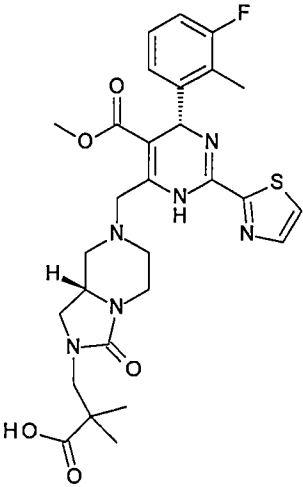


標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-甲基-3,4-二氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯替代2-氯-3-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例43 (110 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.04-4.16 (m, 1H), 3.78-3.98 (m, 3H), 3.62 (s, 3H),

3.36-3.56 (m, 3H), 3.05-3.26 (m, 2H), 2.74-2.97 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.36 (td, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.20 ppm (d, $J = 3.3$ Hz, 6H)。MS：計算值為603 (MH^+)，量測值為603 (MH^+)。

實例44：

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸

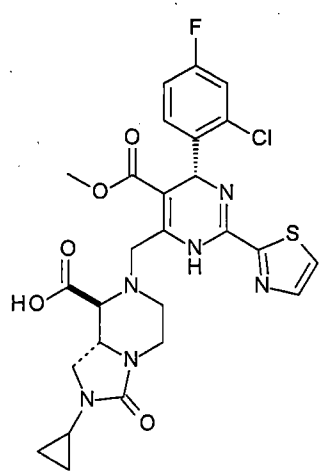


標題化合物係以與實例19類似之方式、藉由使用2-甲基-3-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯替代2-氯-3-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯來製備。獲得淺黃色固體狀實例44 (74 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.95 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.03-7.21 (m, 2H), 6.88-6.99 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.03-4.17 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.07-3.26 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.29-2.45 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.20 ppm (d, $J = 3.3$ Hz, 6H)。MS：計算值為585 (MH^+)，量測值為585 (MH^+)。

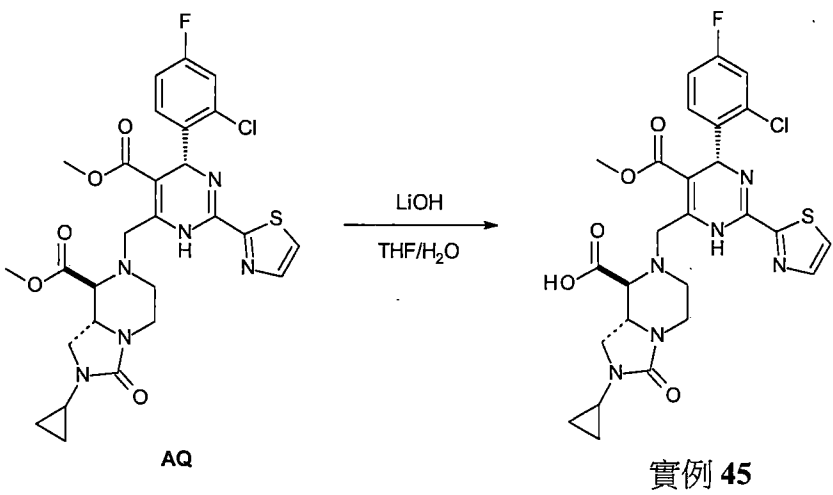
實例45：

7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-

6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例45之製備：



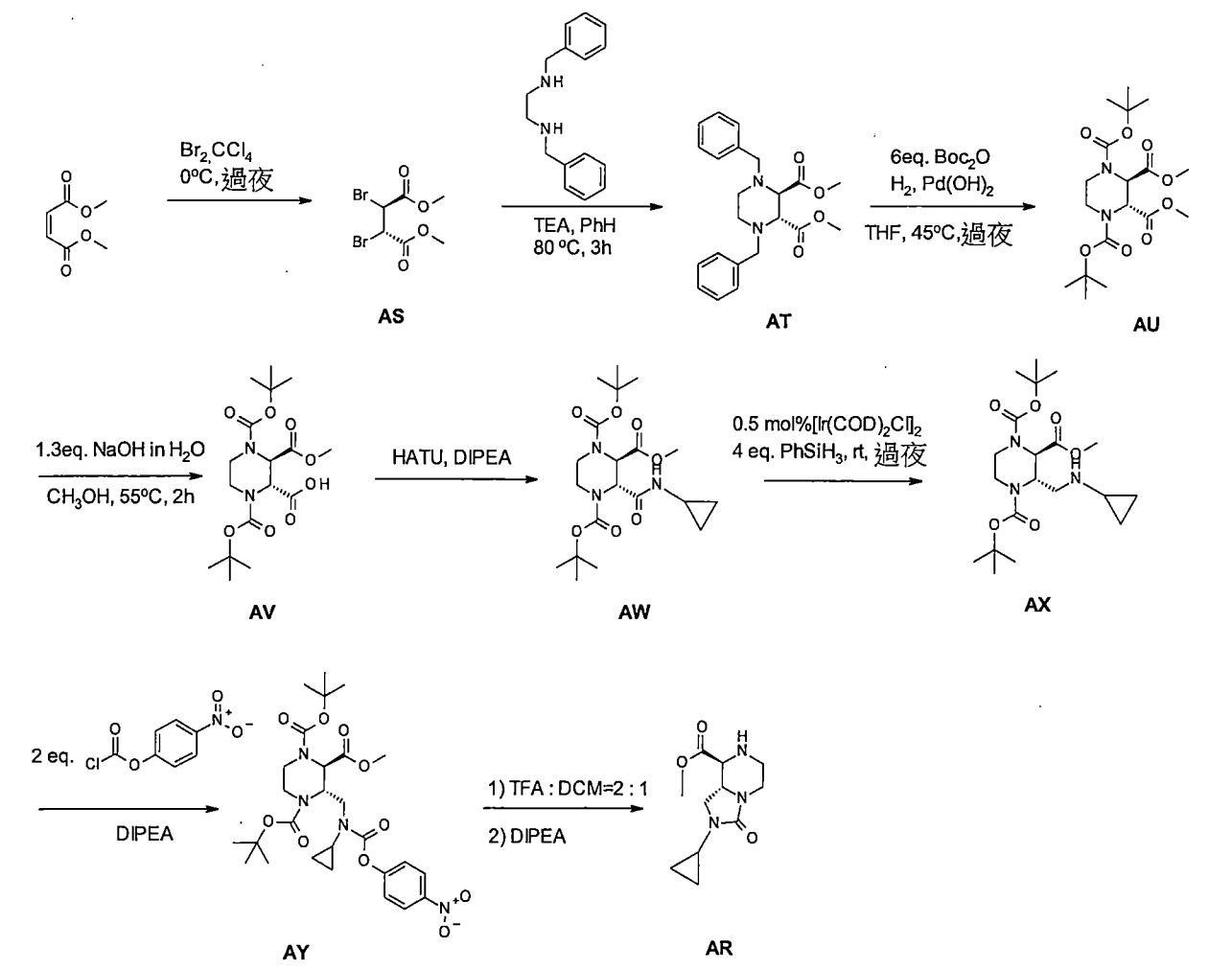
向7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物AQ, 150 mg, 0.25 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中添加水(1.5 mL)中之氫氧化鋰單水合物(52 mg, 1.25 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2小時後，藉由1N鹽酸鹽溶液將其中和至pH 3.0。用乙酸乙酯(30 mL)將混合物萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾且然後濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，以獲得呈兩種非鏡像異構物之混合物形式之實例45 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 6.18 (s, 1H),

4.37 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 0.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H)。MS：計算值為589 (MH^+)，量測值為589 (MH^+)。

7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸酯(化合物AQ)之製備

標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物AR)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。

順式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物AR)之製備



步驟1：在0℃下在氮氣氛下，向馬來酸二甲酯(7.2 g, 50 mmol)於四氯甲烷(150 mL)中之溶液中逐滴添加四氯甲烷(10 mL)中之溴化物(8.8 g, 55 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌過夜。藉由添加冰水驟冷反應混合物，且然後用Na₂SO₃溶液洗滌。用水洗滌有機相，分離，經Na₂SO₄乾燥且然後濃縮，以獲得粗化合物**AS** (15.2 g, 粗製物)。

步驟2：在40℃下在氮氣氛下，向化合物**AS** (10.6 g, 35 mmol)於苯(120 mL)中之溶液中逐滴添加苯(20 mL)中之*N,N*-二苄基伸乙基二胺(8.4 g, 35 mmol)及三乙胺(9.7 g, 70 mmol)。將反應混合物攪拌10分鐘且加熱至回流過夜。藉由添加冰水冷卻反應混合物，且然後用石油醚/乙酸乙酯= 10/1 (50 mL)萃取三次，經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾且然後濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，以獲得化合物**AT** (3.3 g)。

步驟3：向化合物**AT** (4.5 g, 11.8 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯及碳載氫氧化鈣(1.0 g)。在氫壓力氣氛下將反應混合物加熱至45℃過夜。過濾反應混合物並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，以獲得化合物**AU** (3.6 g)。

步驟4：在55℃下，向化合物**AU** (760 mg, 1.89 mmol)於甲醇(4.0 mL)中之溶液中逐滴添加水(1 mL)中之氫氧化鈉(98 mg, 2.46 mmol)。在55℃下將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物冷卻並中和至pH 3.0，且然後用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾且然後濃縮，以獲得粗化合物**AV** (660 mg)。

步驟5：向化合物**AV** (776 mg, 2.0 mmol)於二氯甲烷(8.0 mL)中之溶液中添加環丙胺(120 mg, 2.0 mmol)、HATU (950 mg, 2.5 mmol)及二異丙基乙胺(0.5 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由添加冰水驟冷反應混合物，且然後用二氯甲烷(30 mL)萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，且然後過濾並濃縮，以獲得粗化合物**AW**

(578 mg)。

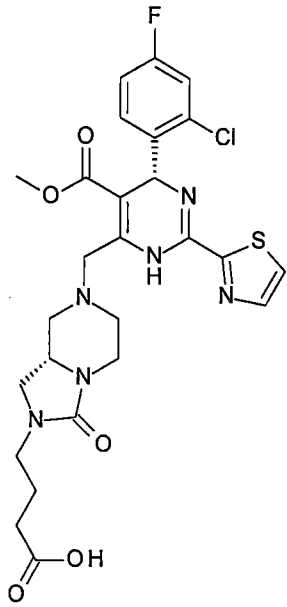
步驟6：向苯基矽烷(1.5 mL)及 $[\text{Ir}(\text{COD})_2\text{Cl}]_2$ (7 mg, 0.01 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之混合物中添加化合物**AW** (128 mg, 2.0 mmol)。在40°C下將反應混合物攪拌過夜。濃縮反應混合物且然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋，然後藉由添加3滴鹽酸鹽於二噁烷中之溶液(3N)驟冷。用水洗滌反應混合物。分離有機相並經 Na_2SO_4 乾燥，且然後過濾並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，以獲得粗化合物**AX** (70 mg)。

步驟7：向化合物**AX** (72 mg, 0.174 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(70 mg, 0.35 mmol)及二異丙基乙胺(5滴)。將反應混合物加熱至40°C並保持2小時後，將其濃縮且藉由管柱層析純化殘餘物，以獲得化合物**AY** (81 mg)。

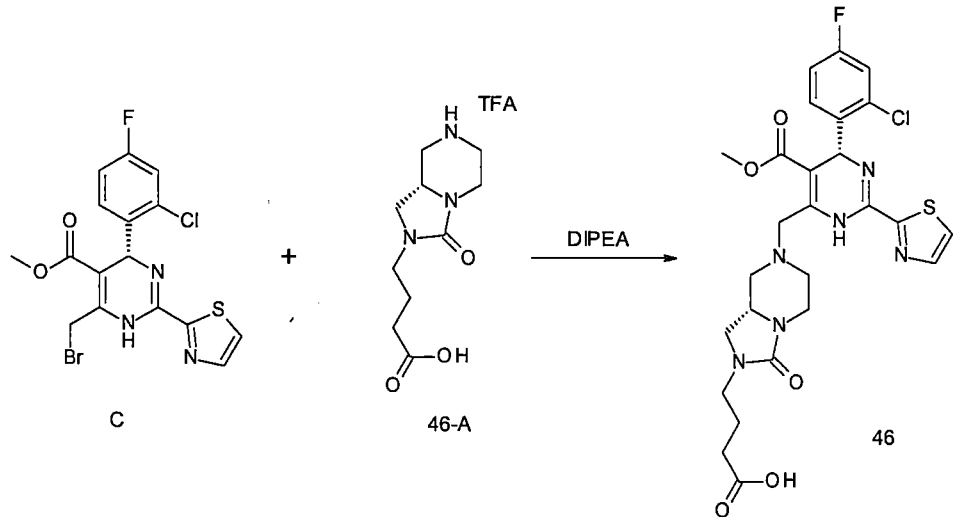
步驟8：在室溫下，將化合物**AY** (578 mg, 1.0 mmol)及TFA/DCM=2/1 (9 mL)之混合物攪拌2小時。濃縮反應混合物且添加甲苯用於共蒸發以去除三氟乙酸。將殘餘物溶解於二氯甲烷(8.0 mL)中，且然後添加二異丙基乙胺(2 mL)。在40°C下將反應混合物加熱3小時。濃縮反應混合物，以獲得化合物**AR** (239 mg，粗製物)。

實例46：

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸



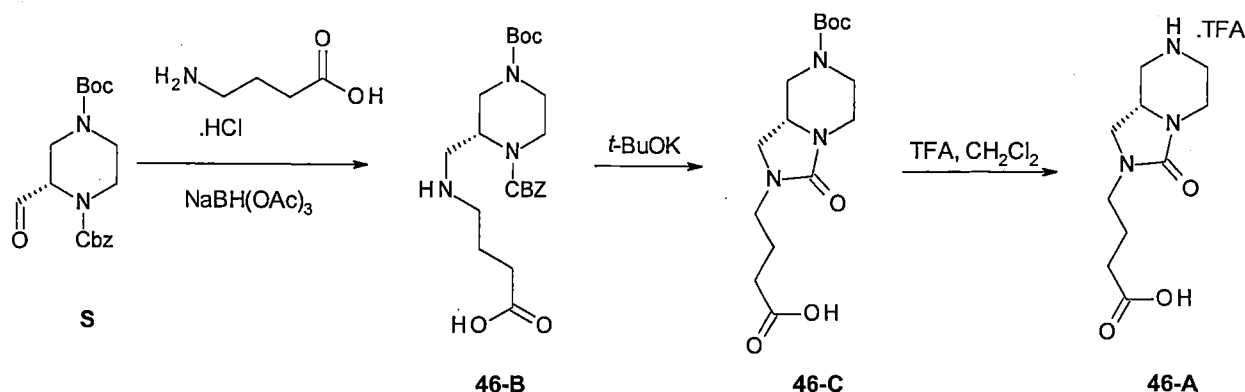
實例46之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸(化合物46-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例46 (65 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (dt, *J* = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* =

10.9 Hz, 1H), 1.03 - 0.81 (m, 4H), MS : 計算值為603 (MH⁺) , 量測值為603 (MH⁺) 。

4-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]丁酸(化合物46-A)之製備：



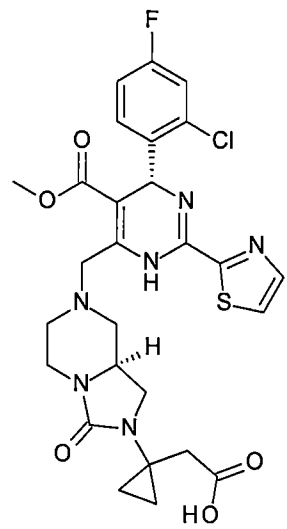
步驟1：向二氯甲烷(3 mL)及Et₃N (0.5 mL)中之(3*S*)-3-甲醯基-4-甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(化合物**S**, 346 mg, 1 mmol)中添加4-胺基丁酸(103 mg, 1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，然後在減壓下濃縮。然後添加甲醇(5 mL)及氰基硼氫化鈉(248 mg, 4 mmol)，且在室溫下將反應混合物再攪拌3小時。在減壓下濃縮混合物，以獲得粗化合物**46-B**。

步驟2：向THF (10 mL)中之化合物**46-B**中添加第三丁醇鉀(224 mg, 2 mmol)，在80℃下將反應混合物攪拌4 h。將溶液冷卻至室溫且用HCl水溶液酸化至pH 5。然後用乙酸乙酯將混合物萃取3次。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮，以獲得粗化合物**46-C** (301 mg)。

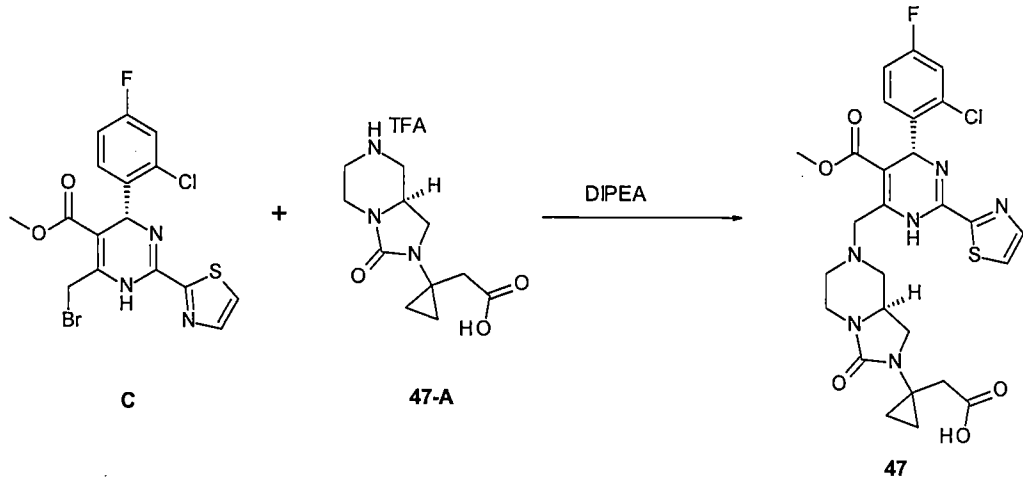
步驟3：在室溫下，將化合物**46-C** (301 mg, 0.92 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且用三氟乙酸(2 mL)處理。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得4-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]丁酸(化合物**46-A**)，其直接使用。

實例47：

2-[1-[(8aR)-7-[[4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸



實例47之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-[1-[(8aR)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2基]環丙基]乙酸(化合物47-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例47 (62 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 4H),

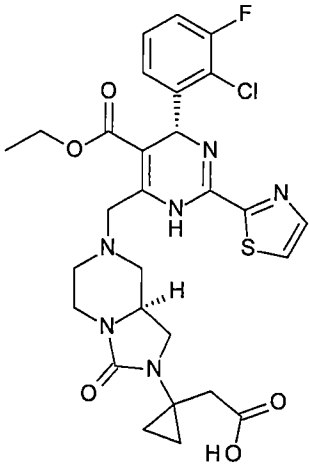
3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (dt, $J = 3.1, 11.6$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.03 - 0.81 (m, 4H)。MS：計算值為603 (MH^+)，量測值為603 (MH^+)。

2-[1-[(8aR)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2基]環丙基]乙酸(化合物47-A)之製備：

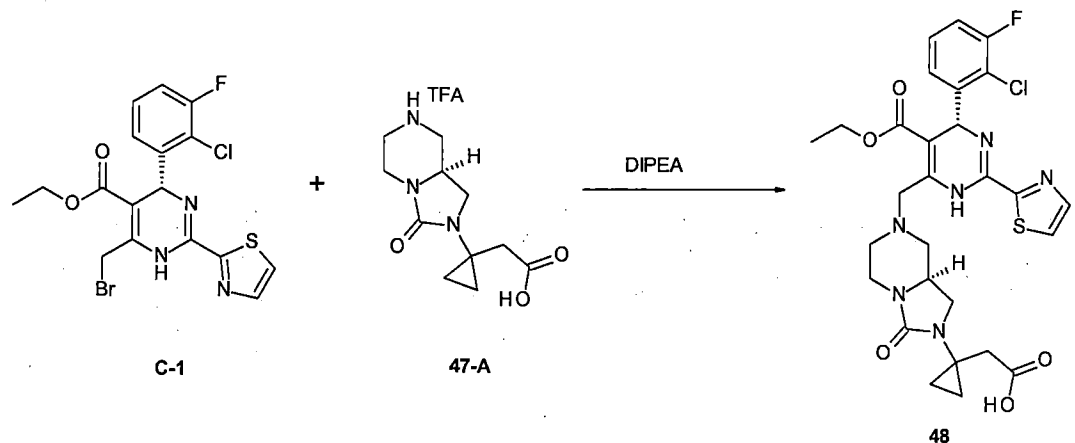
化合物**47-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用2-(1-胺基環丙基)乙酸甲酯鹽酸鹽(關於其合成參見：Sandstroem A.等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(10), 5590-5605; 2008)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例48：

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸



實例48之製備：



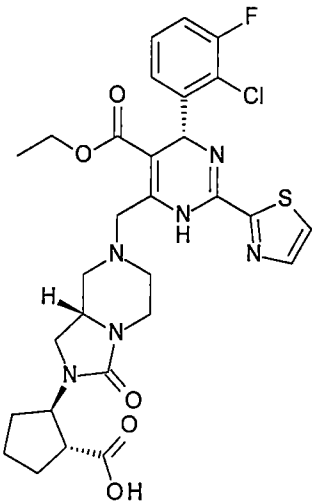
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-[1-[(8aR)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2基]環丙基]乙酸(化合物47-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例48 (76 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 - 0.81 (m, 4H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)之製備:

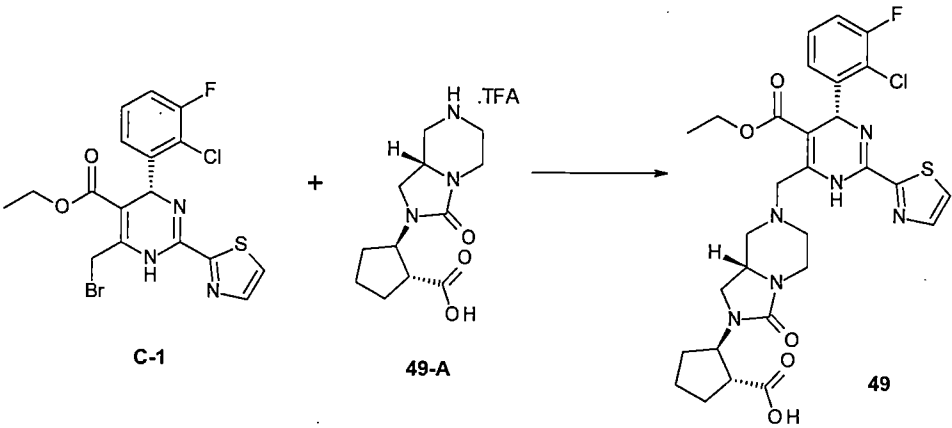
化合物C-1係以與化合物C類似之方式、藉由使用乙醯乙酸乙酯及2-氯-3-氟苯甲醛替代乙醯乙酸甲酯及2-氯-4-氟苯甲醛來製備。

實例49:

(1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸



實例49之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及(1R,2R)-2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸(化合物49-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例49 (48 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

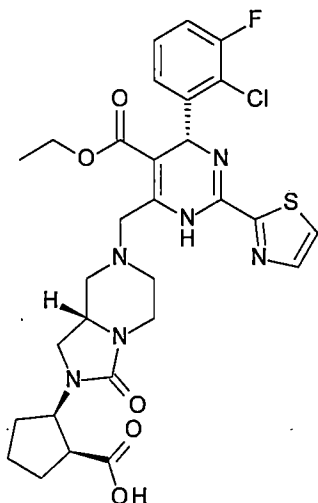
MS：計算值為631 (MH⁺)，量測值為631 (MH⁺)。

(1R,2R)-2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸(化合物49-A)之製備：

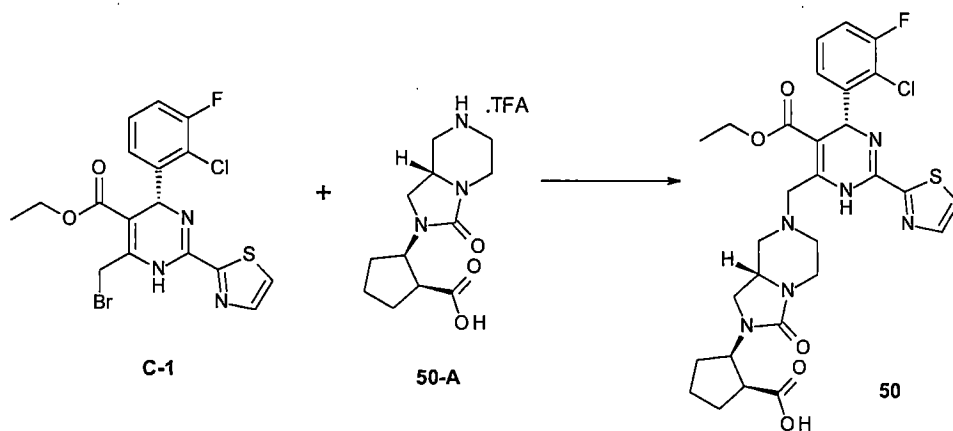
化合物49-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用(1R,2R)-2-胺基環戊烷甲酸乙酯(Accela Chembio Co.有限公司，SY024586)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例50：

(1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸



實例50之製備：



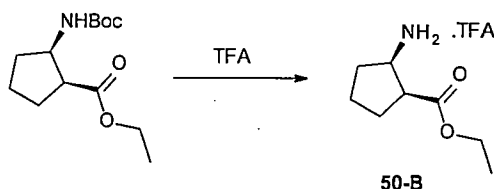
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)

及(1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8*a*-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸(化合物**50-A**)替代(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸甲酯(化合物**C**)及六氫-吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噻嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**50** (30 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.97-7.39 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.73-4.19 (m, 5H), 3.52 (m, 4H), 3.12-3.23 (m, 2H), 2.66-2.96 (m, 2H), 2.11-2.47 (m, 3H), 1.60-2.05 (m, 4H), 1.13 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為631 (MH⁺), 量測值為631 (MH⁺)。

(1*S*,2*R*)-2-[(8*aS*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8*a*-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸(化合物**50-A**)之製備:

化合物**50-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊烷甲酸乙酯三氟乙酸鹽(化合物**50-B**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

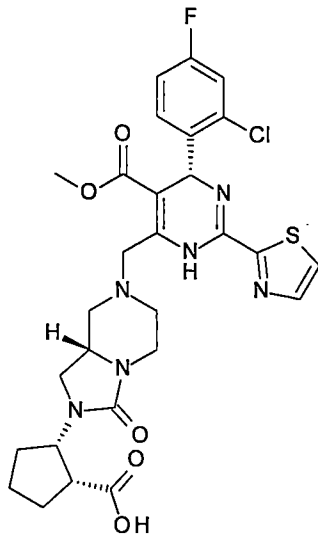
(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊烷甲酸乙酯三氟乙酸鹽(化合物**50-B**)之製備:



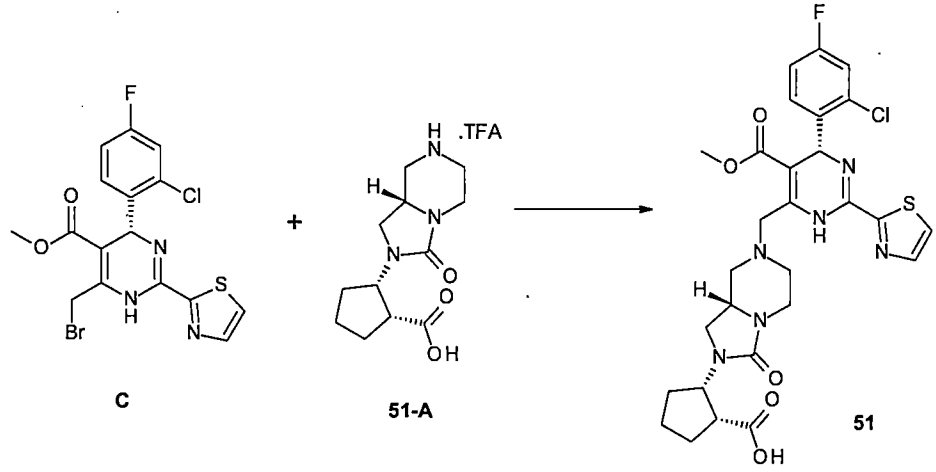
在0℃下, 將(1*R*,2*S*)-2-(Boc-胺基)環戊烷甲酸酯(CAS: 1140972-29-7, TCI) (1 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (3 mL)中, 然後緩慢添加TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時, 且然後在真空下去除溶劑, 以獲得粗產物**50-B**, 其直接用於下一步驟中。

實例**51**:

(1*R*,2*S*)-2-[(8*aS*)-7-[(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘓啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8*a*-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸



實例51之製備：



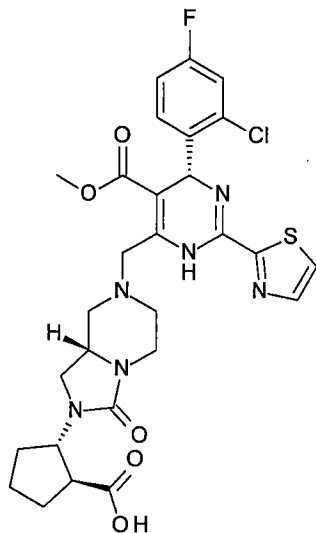
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(1R,2S)-2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**51-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**51** (68 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 8.07 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 4.3, 9.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.48 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 1H), 2.08 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 3H)。MS：計算值為 617 (MH⁺)，量測值為 617 (MH⁺)。

(1R,2S)-2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物51-A)之製備：

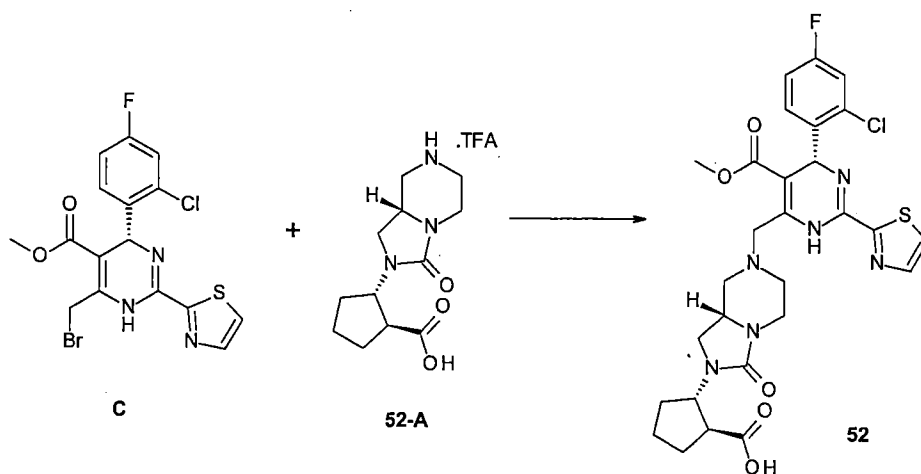
化合物51-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用(1R,2S)-2-胺基環戊烷甲酸乙酯(Accela Chembio Co.有限公司，CAS: 197916-36-2)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例52：

(1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸



實例52之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(1S,2S)-2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽

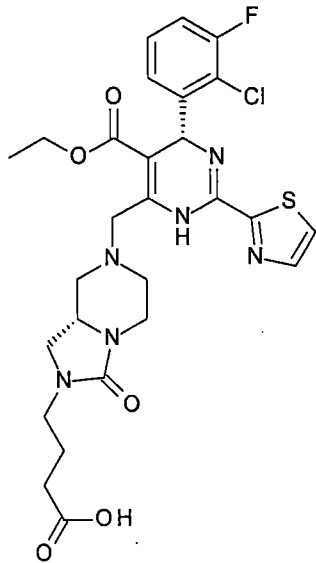
(化合物**52-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**52** (1.7 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): d = 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.26 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 3H)。MS: 計算值為 617 (MH⁺), 量測值為 617 (MH⁺)。

(1*S*,2*S*)-2-[(8*aS*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8*a*-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**52-A**)之製備：

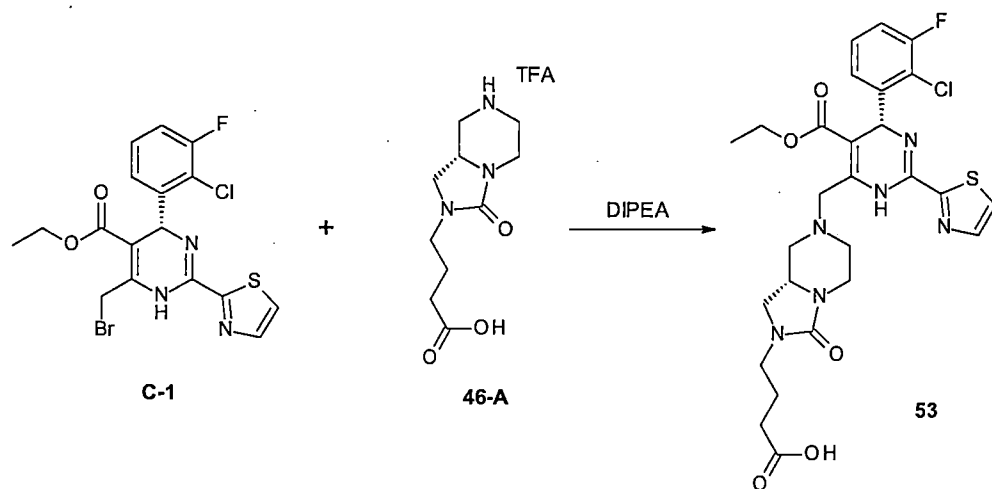
化合物**52-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用(1*S*,2*S*)-2-胺基環戊烷甲酸乙酯(Accela Chembio Co.有限公司, CAS: 752181-59-2)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例**53**：

4-[(8*aS*)-7-[[*(4R)*-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8*a*-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]丁酸



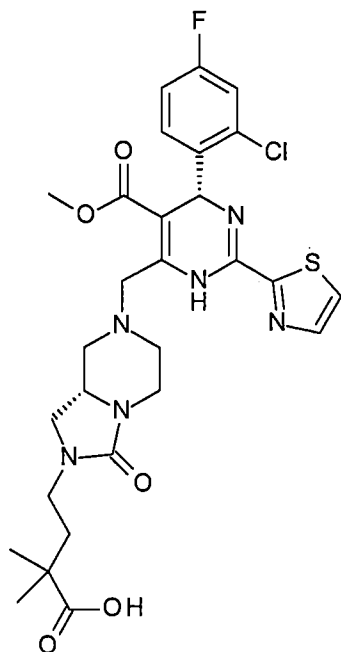
實例53之製備：



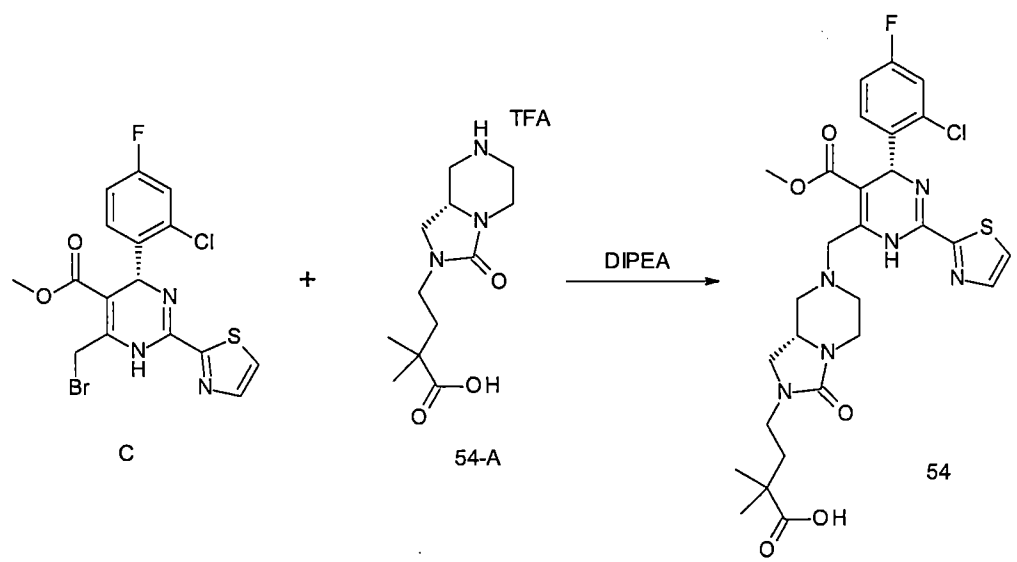
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸(化合物46-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例53 (2 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS：計算值為605 (MH⁺)，量測值為605 (MH⁺)。

實例54：

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸



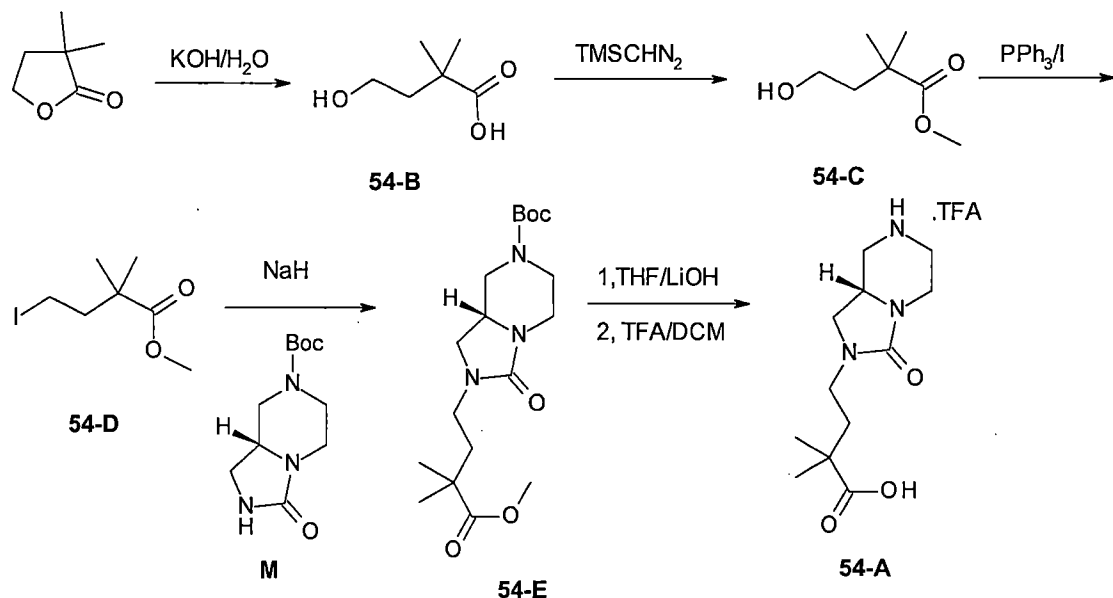
實例54之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸TFA鹽(化合物54-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例54 (23 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 8.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.9, 8.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 3.3, 14.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 5H), 3.58 (t, *J* =

9.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 6H)。MS：計算值為619 (MH⁺)，量測值為619 (MH⁺)。

4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸TFA鹽(化合物54-A)之製備：



步驟1：在回流下將2,2-二甲基丁內酯(6.84 g, 60 mmol)及KOH (3.36 g)於H₂O (60 mL)中之混合物加熱2 h。將溶液冷卻至室溫且用HCl水溶液酸化至pH 5。然後用乙酸乙酯將混合物萃取3次。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮，以獲得4-羥基-2,2-二甲基-丁酸化合物**54-B** (4 g)。

步驟2：在0℃下，向化合物**54-B** (2.2 g, 16.6 mmol)於乙醚(16 mL)及甲醇(24 mL)中之混合物中添加三甲基矽基重氮甲烷之己烷溶液(12.5 mL, 25 mmol, 2.0 M)。在0℃下將反應混合物攪拌1 h。蒸發溶劑且於乙酸乙酯中吸收殘餘物，相繼用稀HCl水溶液、飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥混合物並濃縮，以獲得4-羥基-2,2-二甲基-丁酸甲酯化合物**54-C** (1.5 g)。

步驟3：在0℃下，向醇**54-C** (45 mg, 0.34 mmol)於THF (4 mL)中

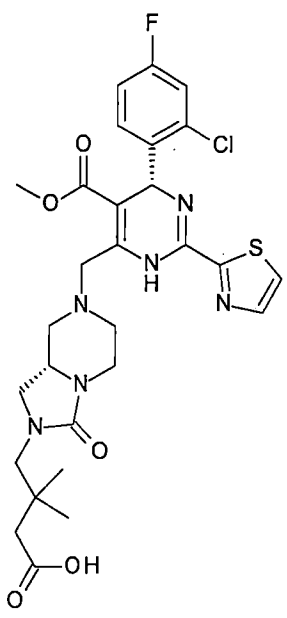
之溶液中添加 Ph_3P (136 mg, 0.52 mmol)、咪唑(71 mg, 1.04 mmol)及 I_2 (132 mg, 0.52 mmol)。1 h後，用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液驟冷反應混合物。用己烷將水層萃取兩次。經 Na_2SO_4 乾燥有機層並在真空下濃縮，以獲得呈粗產物形式之化合物**54-D**。

步驟4：在室溫下，向化合物**M** (256 mg, 1 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (48 mg, 2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌20 min，然後添加化合物**54-D** (256 mg, 1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4小時後，添加EA且用水及鹽水洗滌混合物。經 Na_2SO_4 乾燥混合物，並在減壓下濃縮，以獲得粗產物，藉由管柱純化該粗產物，以獲得化合物**54-E** (150 mg)。

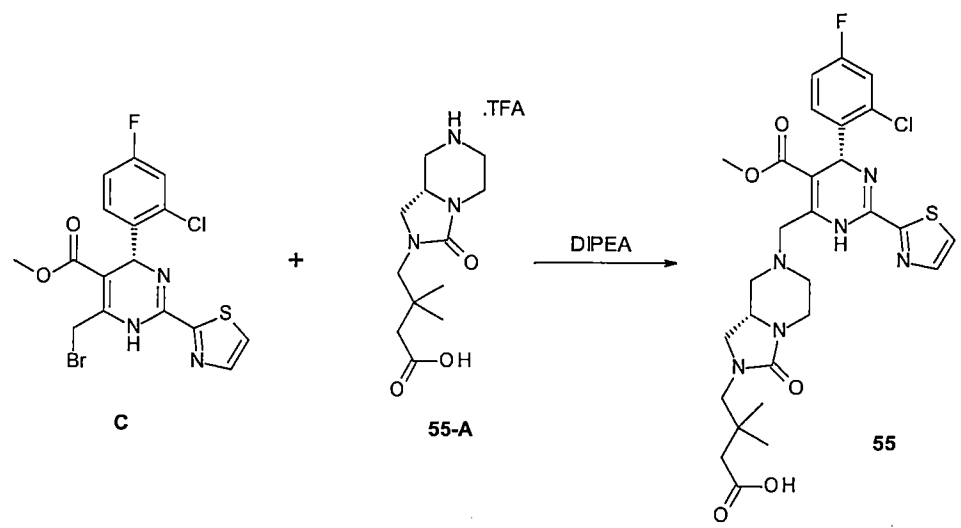
步驟5：向化合物**54-E** (150 mg, 0.4 mmol)於THF (5 mL)及水(2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (96 mg 2.4 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌18 h後，在減壓下將其濃縮，以獲得粗產物，將其溶解於DCM (4 mL)中且用TFA (4 mL)處理。在室溫下將混合物攪拌2小時，然後在減壓下將其濃縮，以獲得粗產物**54-A**，其直接使用。

實例55：

4-[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸

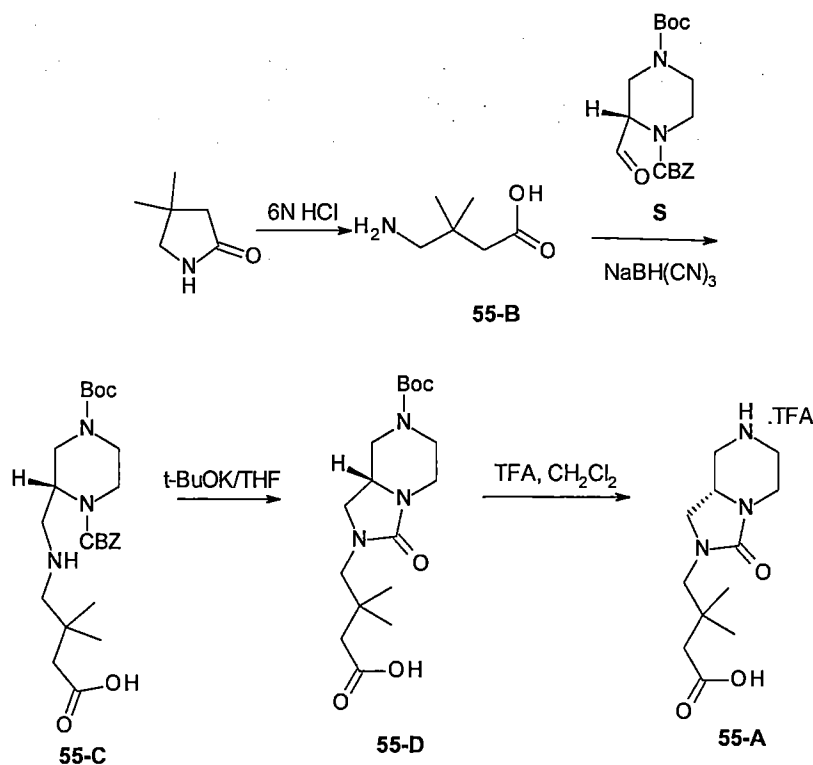


實例55之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用4-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸TFA鹽(化合物**55-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**55** (22 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 7.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.19 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.07 (s, 6H)。MS：計算值為619 (MH⁺)，量測值為619 (MH⁺)。

4-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸TFA鹽(化合物**55-A**)之製備：



步驟1：將4,4-二甲基-2-吡咯啉酮(2.52 g, 22.3 mmol)添加至濃HCl (50 mL)及水(50 mL)之混合物中，且在120℃下將所得混合物回流20小時。將其冷卻至升溫後，用二氯甲烷將混合物洗滌兩次。蒸發水層，以獲得白色固體狀4-胺基-3,3-二甲基-丁酸鹽酸鹽化合物**55-B** (3.4 g)。

步驟2：向二氯甲烷(3 mL)及 Et_3N (0.5 mL)中之醛**S** (346 mg, 1 mmol)中添加化合物**55-B** (131 mg, 1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，然後在減壓下濃縮。添加甲醇(5 mL)，然後添加氰基硼氫化鈉(248 mg, 4 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h後，在減壓下將其濃縮，以獲得粗產物**55-C**。

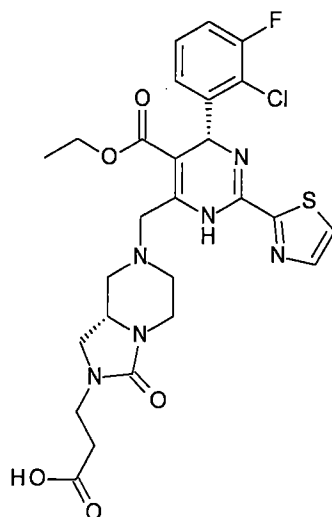
步驟3：向THF (10 mL)中之化合物**55-C**中添加第三丁醇鉀(224 mg, 2 mmol)，然後在80℃下將反應混合物攪拌4 h。將溶液冷卻至室溫且用HCl水溶液酸化至pH 5。然後用乙酸乙酯將混合物萃取3次。

用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮以獲得粗化合物**55-D**。

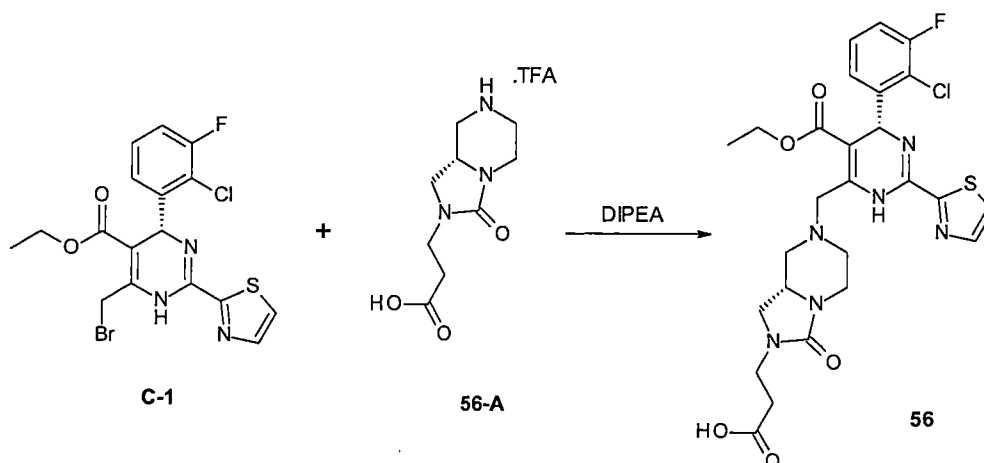
步驟4：在室溫下，向化合物**55-D** (301 mg, 0.92 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空下去除溶劑，以獲得粗產物**55-A**，其直接使用。

實例56：

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



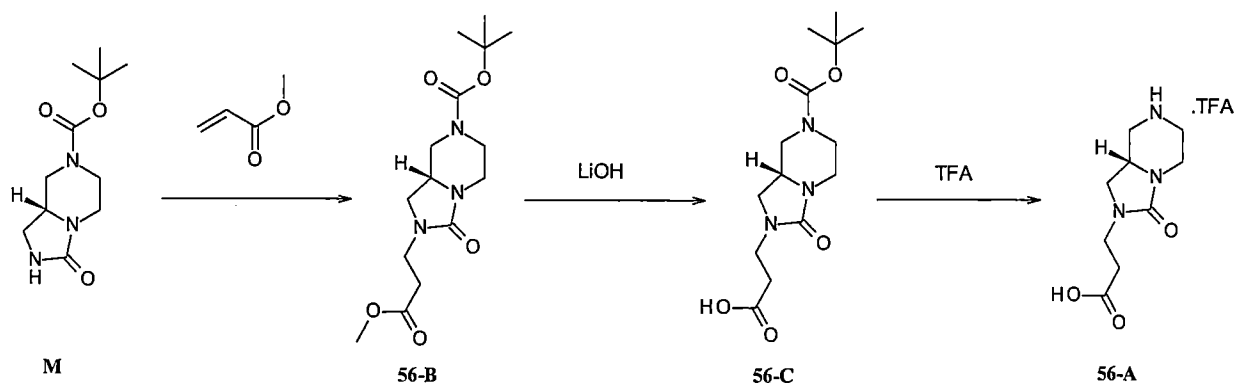
實例56之製備：



標題化合物係以與實例**1**類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物**C-1**)

及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丙酸TFA鹽(化合物**56-A**)替代(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘓啉-5-甲酸甲酯(化合物**C**)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**56** (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95-8.00 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.86-4.00 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.04 (d, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.40 (br. s., 1H), 1.13 (m, 3H)。MS: 計算值為591 (MH⁺), 量測值為591 (MH⁺)。

3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丙酸TFA鹽(化合物56-A)之製備:



步驟1. 在室溫下，向化合物**M** (150 mg, 0.62 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加丙烯酸甲酯(534 mg, 6.20 mmol)，然後添加少量NaOH作為觸媒。LC-MS指示化合物**M**已完全耗盡且已形成產物**56-B**。在室溫下將所得混合物攪拌6小時。然後將反應混合物濃縮且未經進一步純化即直接用於下一步驟中。粗產物量為180 mg。

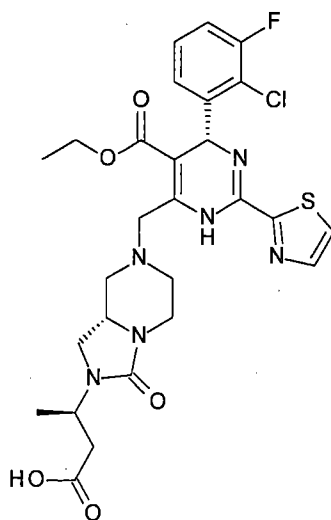
步驟2. 在室溫下，向化合物**56-B** (180 mg, 0.55 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(116 mg, 2.75 mmol)於H₂O (1 mL)中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌3小時。LC-MS顯示起始材料**56-B**完全耗盡。用1 N HCl將混合物調節至pH 4-5，然後濃縮。

殘餘物直接用於下一步驟中且粗產物**56-C**之量為300 mg。

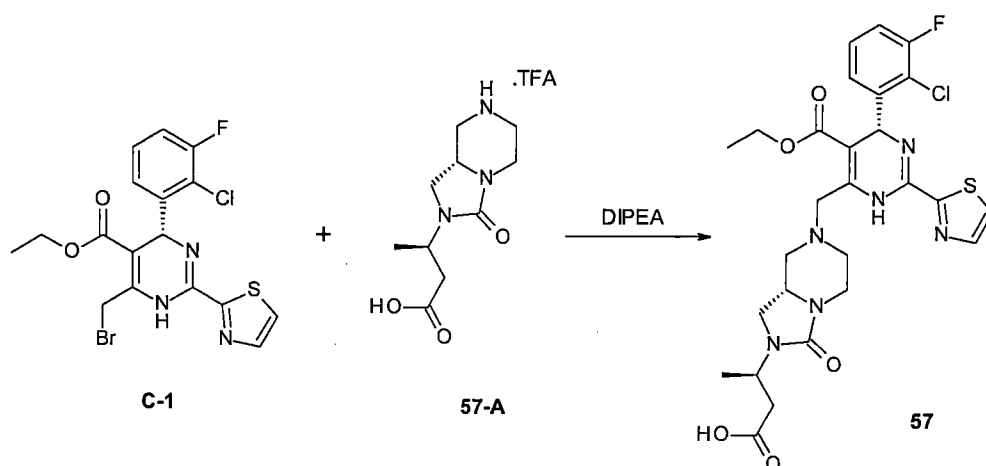
步驟3. 在室溫下，向**56-C** (粗製物，300 mg, 0.55 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌2小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物直接用於下一步驟中。粗產物**56-A**之量為350 mg。

實例57：

(R)-6-[(S)-2-((R)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



實例57之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物**C-1**)

及(3R)-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸TFA鹽(化合物**57-A**)替代(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物**C**)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**57** (48 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 4.03-4.19 (m, 4H), 3.60-3.74 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.04-3.25 (m, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.13 (m, 3H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

(3R)-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸TFA鹽(化合物57-A)之製備:

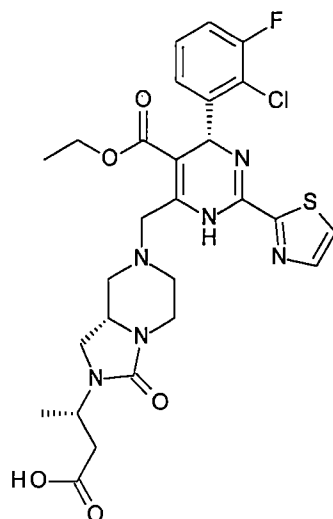
化合物**57-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用(3R)-3-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物**57-B**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

(3R)-3-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物57-B)之製備:

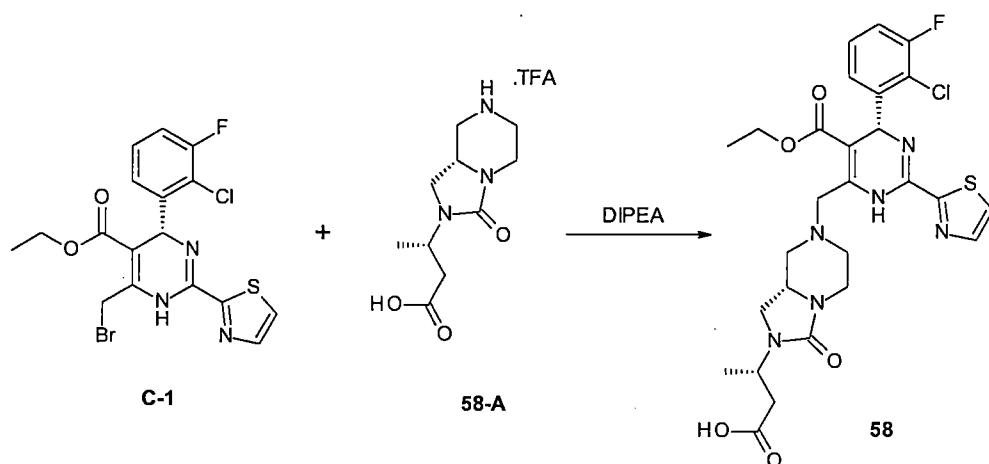
化合物**57-B**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用(*R*)-3-胺基丁酸替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

實例58:

(R)-6-[(S)-2-((S)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



實例58之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及(3S)-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸TFA鹽(化合物58-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例58 (50 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.20-4.20 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 4H), 3.56-3.66 (m, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.13 (m, 3H)。MS：計算值為605 (MH⁺)，量測值為605

(MH⁺)。

(3S)-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸 TFA鹽(化合物58-A)之製備：

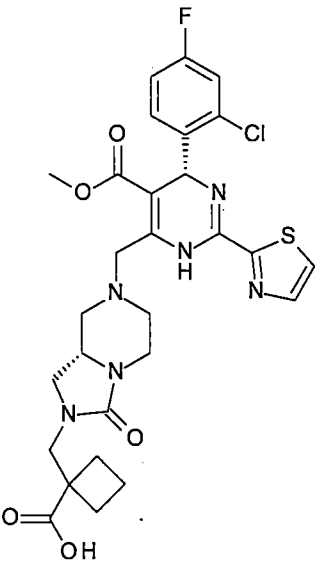
化合物**58-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用**(3S)-3-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物58-B)**替代**3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽**來製備。

(3R)-3-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物58-B)之製備：

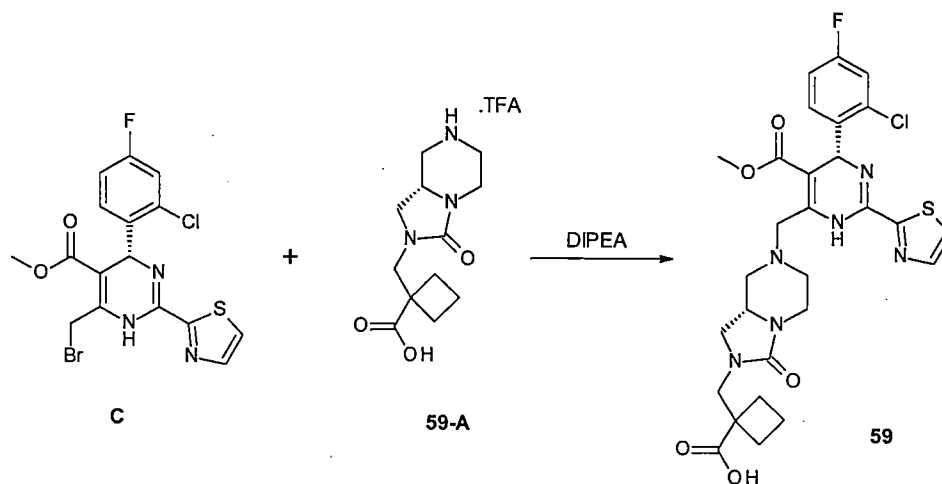
化合物**58-B**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用**(S)-3-胺基丁酸**替代**DL-3-胺基異丁酸**來製備。

實例59：

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



實例59之製備：



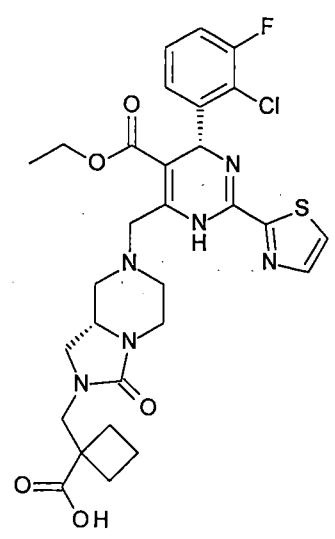
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用1-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丁烷甲酸TFA鹽(化合物**59-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**59** (15 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

1-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丁烷甲酸TFA鹽(化合物59-A)之製備:

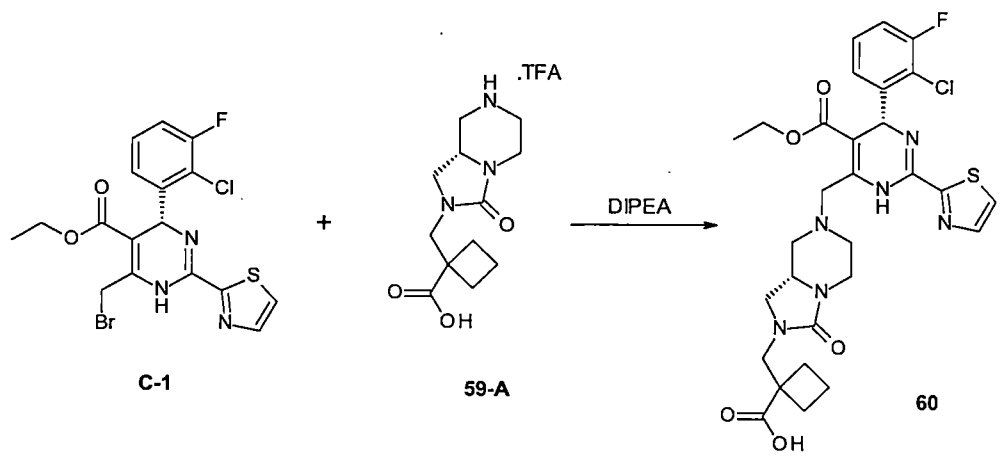
化合物**59-A**係以與實例19中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用1-胺基甲基-環丁烷甲酸乙酯(關於其合成請參見: Cao, Sheldon X.等人, PCT國際申請案(2009), WO 2009067547)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例60:

6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-((R)-2-氯-3-氟-苯基)-2-噁嗪-2-基-1,4-二氫-嘓啶-5-甲酸乙酯



實例60之製備：

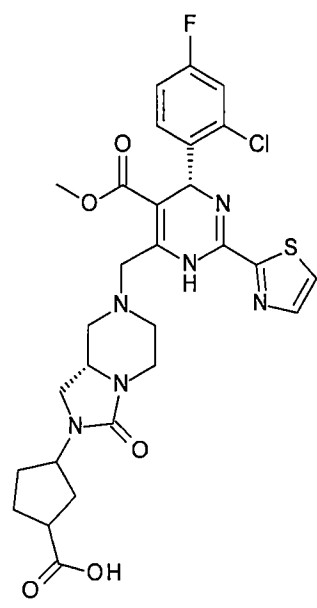


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及1-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基環丁烷甲酸TFA鹽(化合物59-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例59 (15 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.02-4.13 (m, 3H), 3.81-3.97 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.17 (br. s., 1H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.09-1.17 (m, 3H)。MS：計算值為631 (MH⁺)，量

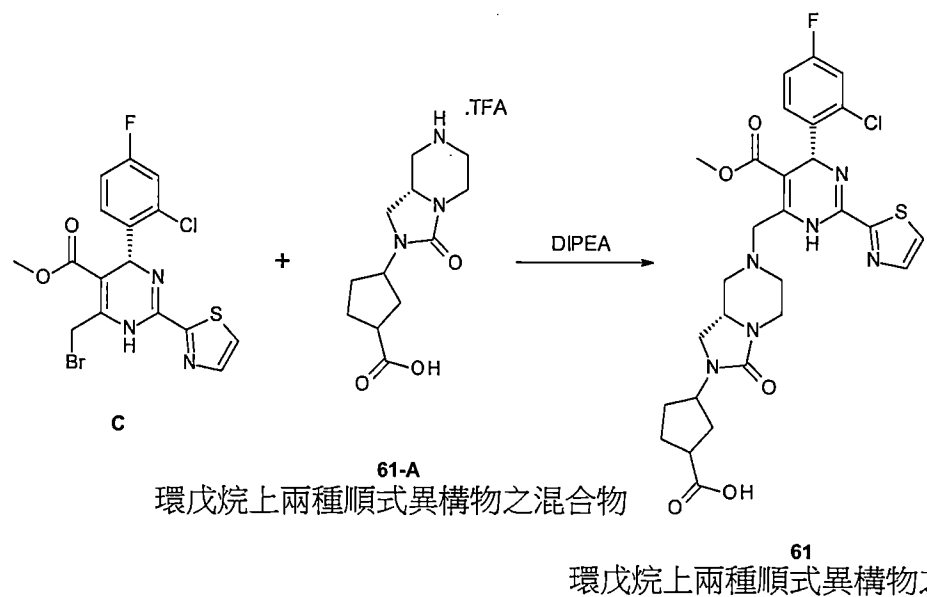
測值為631 (MH⁺)。

實例61 (2種異構物之混合物)：

(R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯及(R)-6-[(S)-2-((1S,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



實例61之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用順式-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化

合物**61-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**61** (30 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.82-3.94 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.04-2.23 (m, 2H), 1.67-2.00 (m, 5H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

順式-3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**61-A**)之製備:

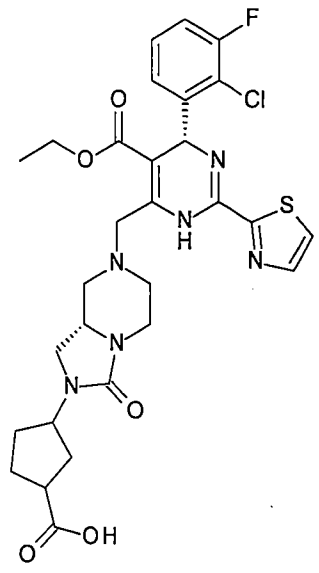
化合物**61-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用順式-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**61-B**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

順式-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**61-B**)之製備:

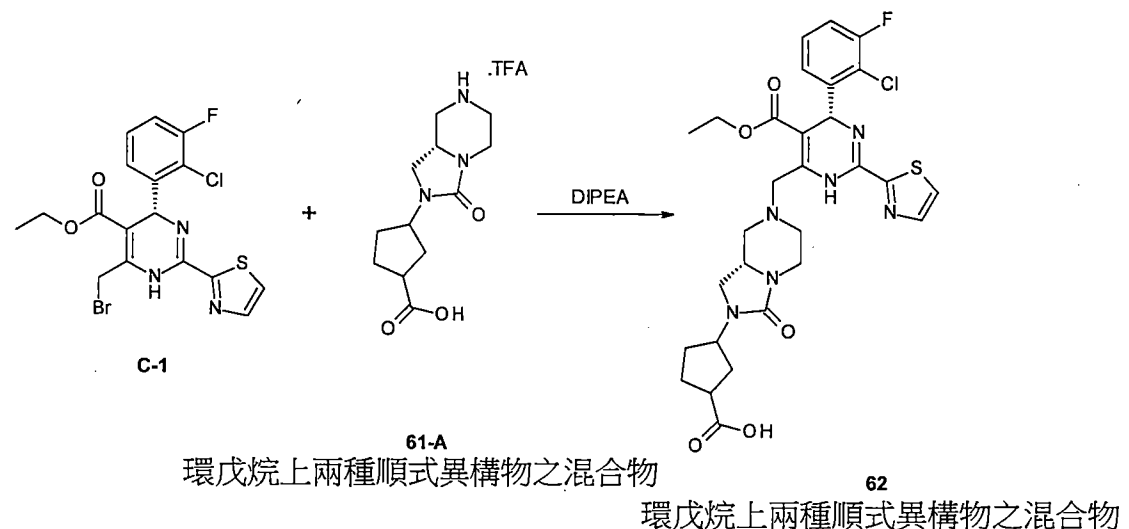
化合物**61-B**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用順式-3-胺基環戊烷甲酸(Accela Chembio Co.有限公司, CAS: 49805-32-5)替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

實例**62** (2種異構物之混合物):

(*R*)-6-[(*S*)-2-((1*R*,3*S*)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯及(*R*)-6-[(*S*)-2-((1*S*,3*R*)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



實例62之製備：

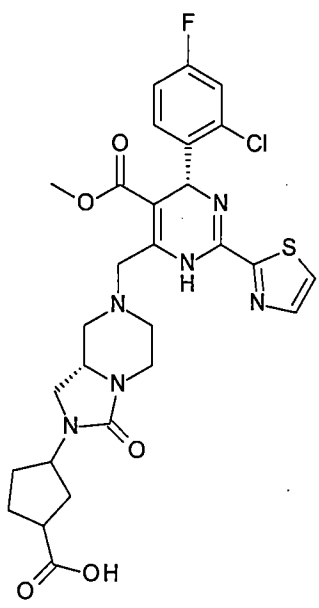


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物**C-1**)及順式-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**61-A**)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物**C**)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**62** (50 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 3H), 3.83-3.95 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 2H), 2.77-2.95 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.03-2.22 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H),

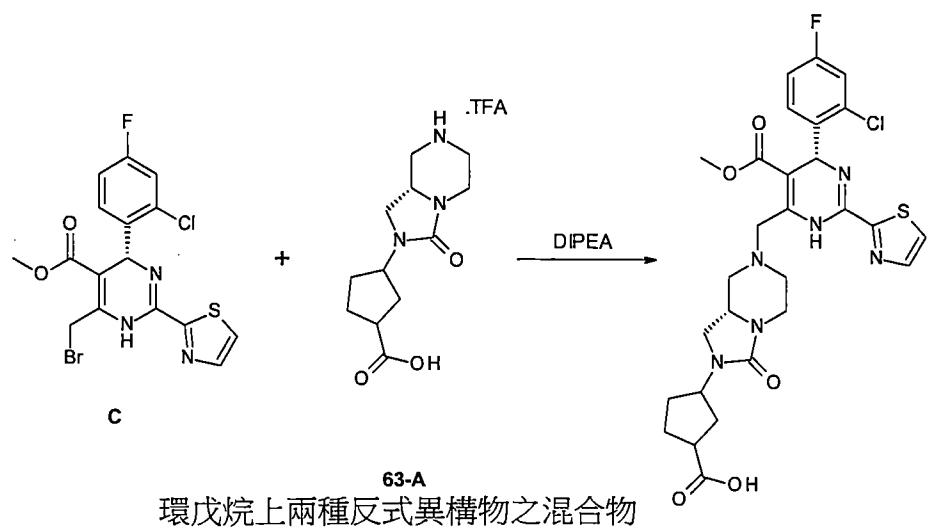
1.68-1.90 (m, 3H), 1.13 (m, 3H)。MS：計算值為631 (MH⁺)，量測值為631 (MH⁺)。

實例63 (兩種異構物之混合物)：

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯及(R)-6-[(S)-2-((1S,3S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



實例63之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用反式-3-[(8aS)-3-

側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**63-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**63** (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.84-3.92 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.89 (br. s., 3H), 2.38 (d, 1H), 2.07-2.19 (m, 3H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.70 (br. s., 1H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

反式-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物**63-A**)之製備:

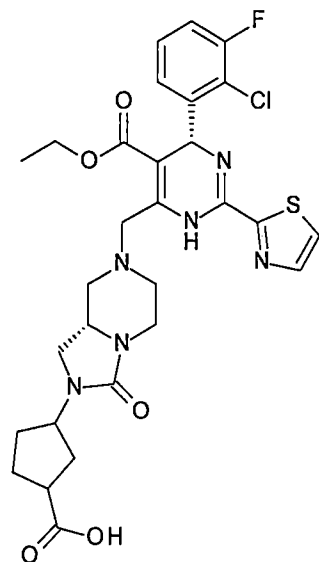
化合物**63-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用反式-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**63-B**)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

反式-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物**63-B**)之製備:

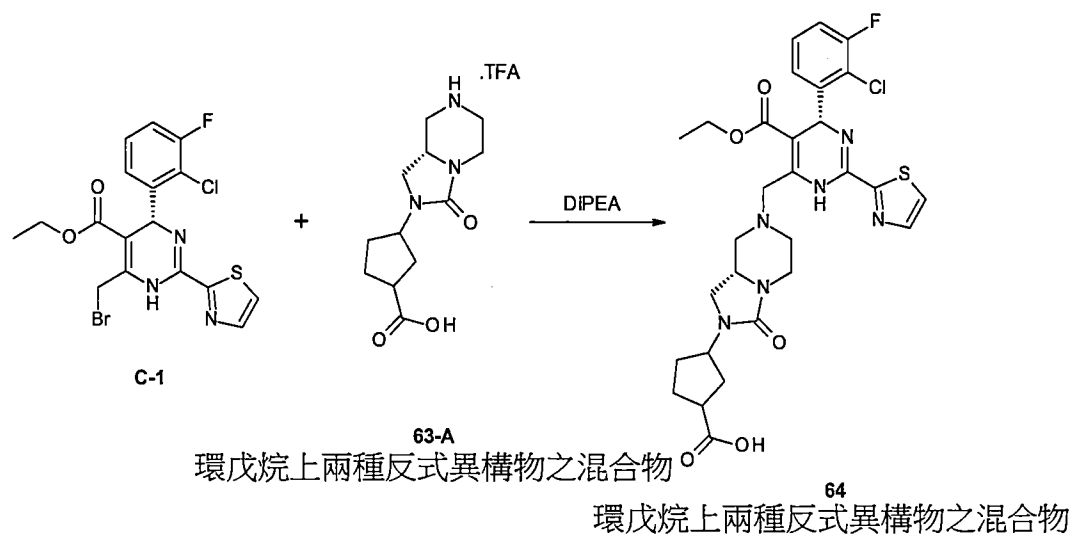
化合物**63-B**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用反式-3-胺基環戊烷甲酸(關於其合成請參見: Allan, Robin D.; Fong, Joyce *Australian Journal of Chemistry* (1986), 39(6), 855-64。)替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

實例**64** (兩種異構物之混合物):

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯及(R)-6-[(S)-2-((1S,3S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



實例64之製備：

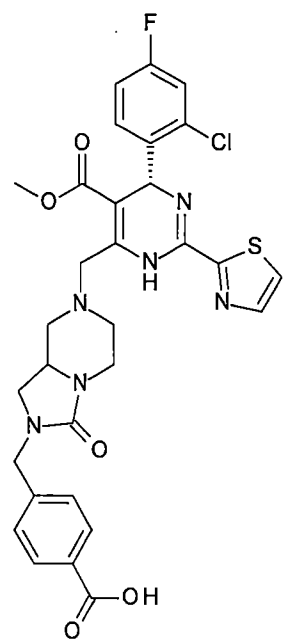


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及反式-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸TFA鹽(化合物63-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例64 (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.02-4.14 (m, 3H), 3.83-3.94 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H),

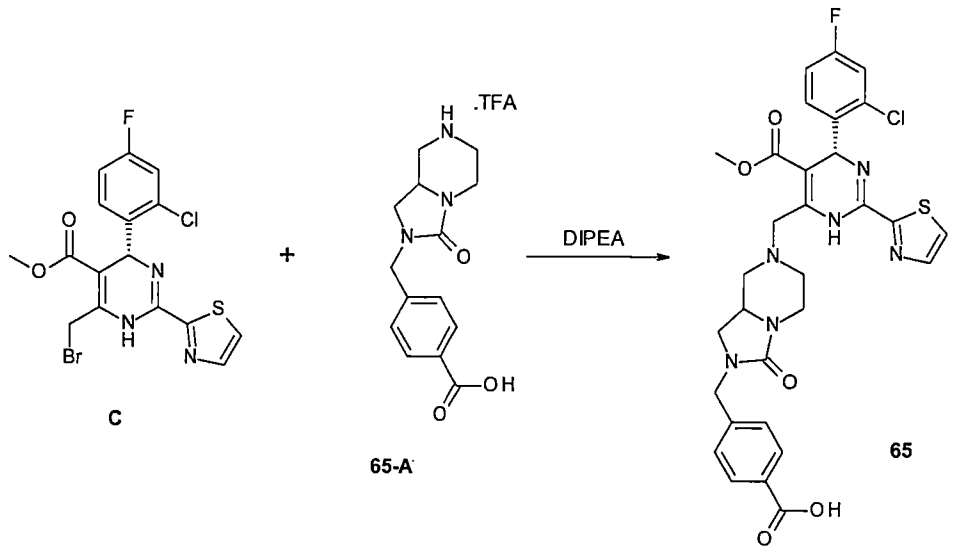
1.81-1.98 (m, 3H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.13 (m, 3H)。MS：計算值為631 (MH⁺)，量測值為631 (MH⁺)。

實例65：

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯



實例65之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用4-[(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基]苯甲酸TFA鹽(化合物65-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得

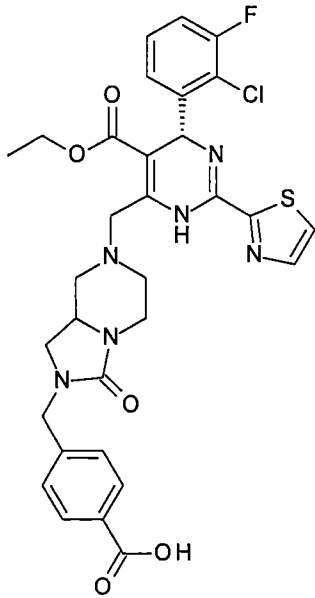
淺黃色固體狀實例**65** (90 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00-8.06 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 3H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.65 (d, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 1H)。MS: 計算值為 639 (MH⁺), 量測值為 639 (MH⁺)。

4-[(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基]苯甲酸 TFA鹽(化合物65-A)之製備:

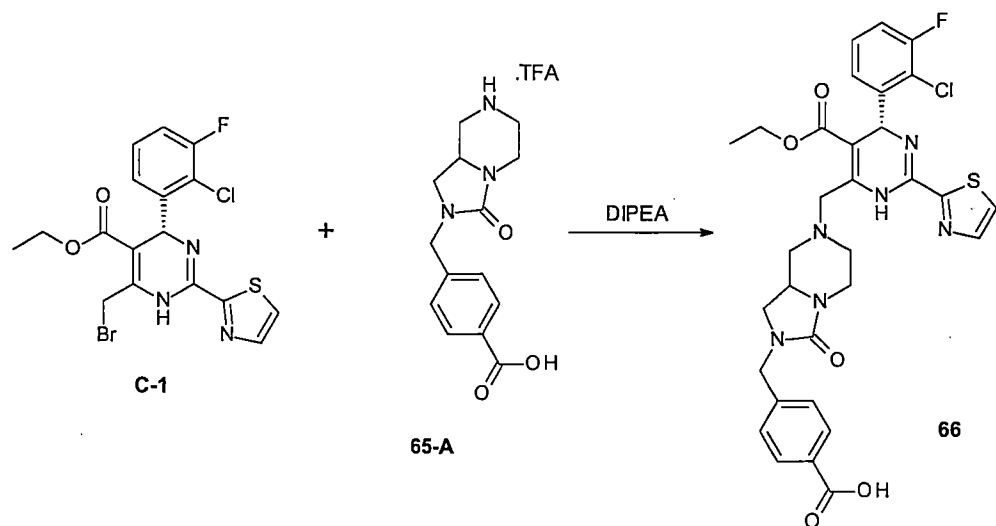
化合物**65-A**係以與實例**19**中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用4-胺基甲基-苯甲酸甲酯鹽酸鹽替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例66:

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯



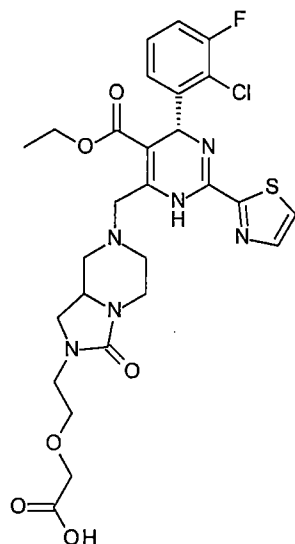
實例66之製備:



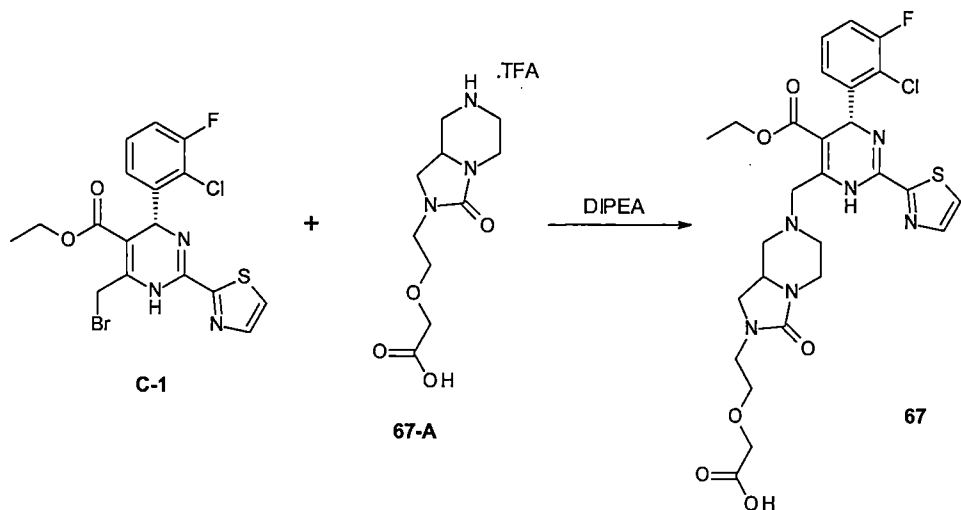
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及4-[(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基]苯甲酸TFA鹽(化合物65-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例66 (82 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.99-8.07 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 3H), 4.13-4.25 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.18-3.31 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 2H), 1.13 (m, 3H)。MS：計算值為653 (MH⁺)，量測值為653 (MH⁺)。

實例67：

2-[2-[7-[[4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]乙氧基]乙酸



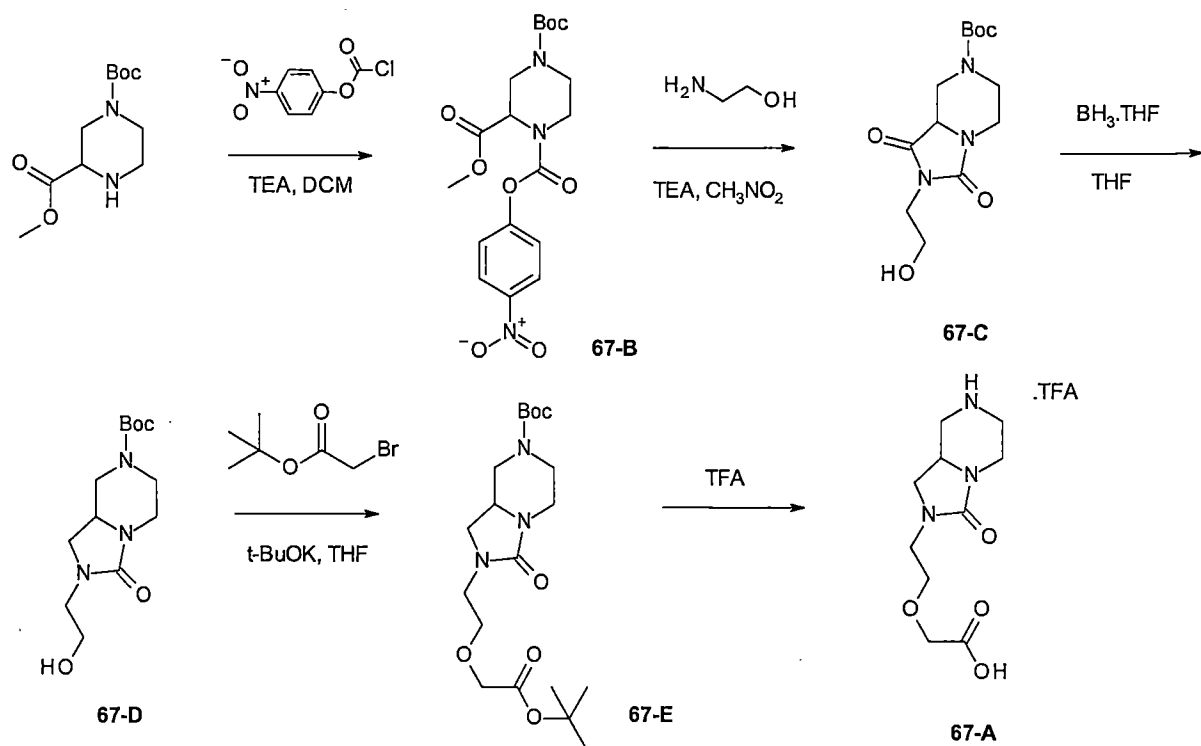
實例67之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-[2-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基]乙酸(化合物67-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例67 (2.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.00 - 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.90-7.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.35-7.38 (m, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.05-4.40 (m, 5 H), 3.70-3.83 (m, 3 H), 3.52-3.70 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.32 (m, 2 H), 1.13 (m, 3H)。MS：計算值

為621 (MH⁺)，量測值為621 (MH⁺)。

2-[2-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基]乙酸 (化合物67-A)之製備：



步驟1：將(±)-4-Boc-六氫吡嗪-2-甲酸甲酯(CAS: 129799-08-2, 2.44 g, 0.01 mol)、TEA (1.52 g, 0.015 mol)於DCM (10 mL)中之混合物添加至氯甲酸(4-硝基苯基)酯(2.42 g, 0.012 mol)於DCM (10 mL)中之溶液中。在室溫下保持1小時後，用水及飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥。去除溶劑後，獲得粗產物**67-B**且其未經純化即用於下一步驟中。MS：計算值為410 (MH⁺)，量測值為410 (MH⁺)。

步驟2：在130°C下使用微波將化合物**67-B** (1.0 g, 2.44 mmol)、2-胺基乙醇(1.0 g, 16.4 mmol)、TEA (0.49 g, 4.88 mmol)、硝基甲烷(2 mL)之混合物加熱3小時。去除溶劑後，用水處理殘餘物，用乙酸乙酯萃取。去除溶劑獲得粗產物**67-C**。MS：計算值為300 (MH⁺)，量測值為300 (MH⁺)。

步驟3：化合物**67-C** (730 mg, 2.44 mmol)及BH₃.THF (1M, 4.88

mL)之混合物被製備。在室溫下攪拌24小時後，用飽和碳酸氫鈉水溶液處理混合物，用乙酸乙酯萃取。去除溶劑後，獲得產物**67-D**。

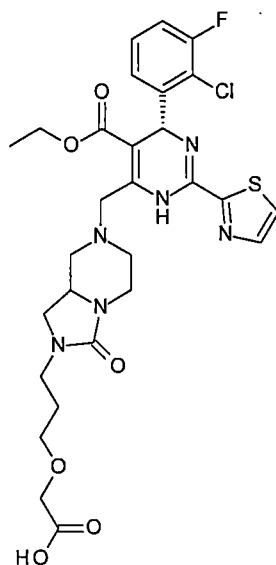
MS：計算值為286 (MH⁺)，量測值為286 (MH⁺)。

步驟4：向化合物**67-D** (0.5 g, 1.75 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中添加*t*-BuOK (0.294 g, 2.63 mmol)。攪拌30分鐘後，向其中添加溴乙酸第三丁基酯(0.68 g, 3.5 mmol)。然後在室溫下將混合物再攪拌2小時，用水驟冷，用乙酸乙酯萃取。去除溶劑後，獲得粗產物**67-E**且將其用於下一步驟中。MS：計算值為400 (MH⁺)，量測值為400 (MH⁺)。

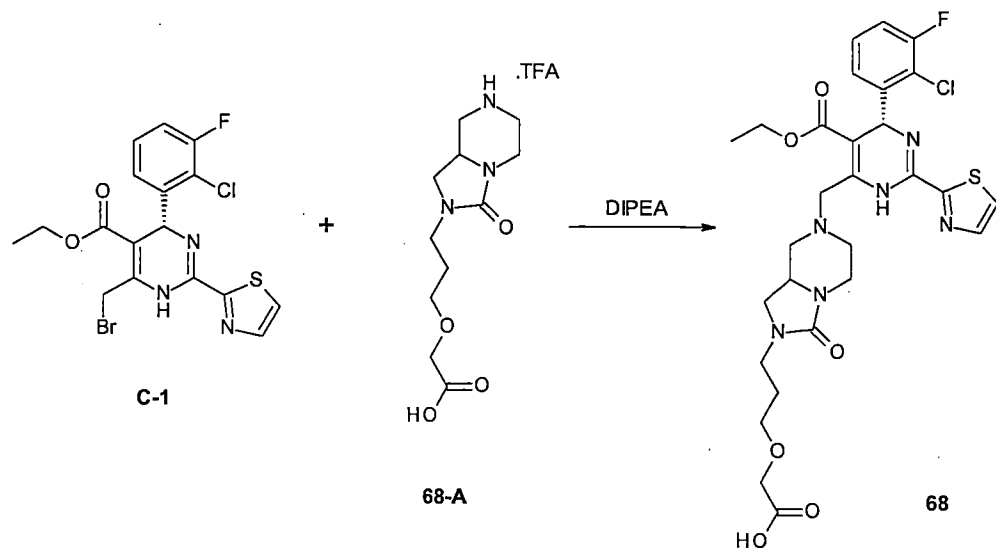
步驟5：用TFA (2 mL)處理化合物**67-E** (0.70 g, 1.75 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物。在室溫下攪拌1小時後，在減壓下去除溶劑及殘餘TFA以提供產物**67-A**。MS：計算值為244 (MH⁺)，量測值為244 (MH⁺)。

實例68：

2-[3-[7-[[(4R)**]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丙氧基]乙酸**



實例68之製備：



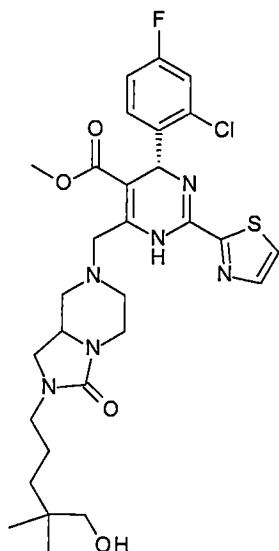
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-[3-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丙氧基]乙酸(化合物68-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例68 (6.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.99 - 7.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.81-7.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.90-4.35 (m, 6 H), 3.56 (m, 3 H), 3.10-3.40 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.15 (m, 3H)。MS: 計算值為635 (MH⁺)，量測值為635 (MH⁺)。

2-[3-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丙氧基]乙酸(化合物68-A)之製備：

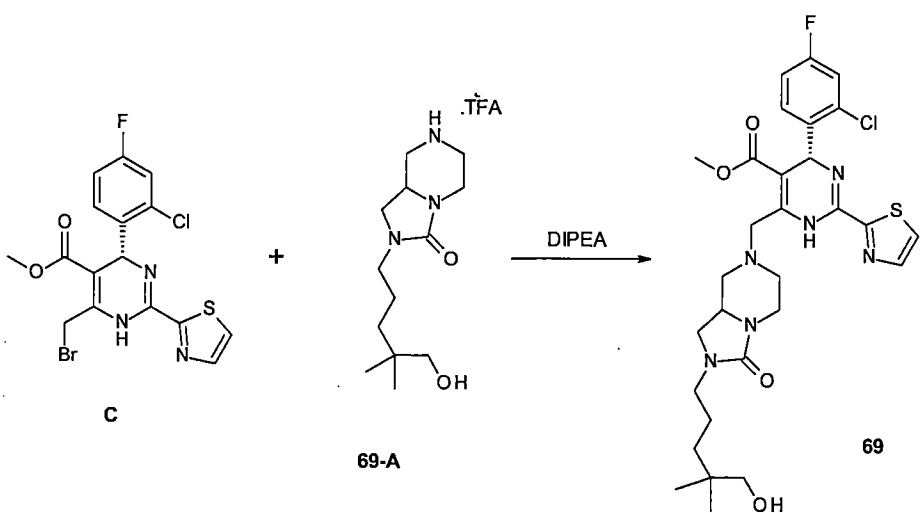
化合物68-A係以與化合物67-A類似之方式、藉由使用3-胺基丙-1-醇替代2-胺基乙醇來製備。

實例69：

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[[2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



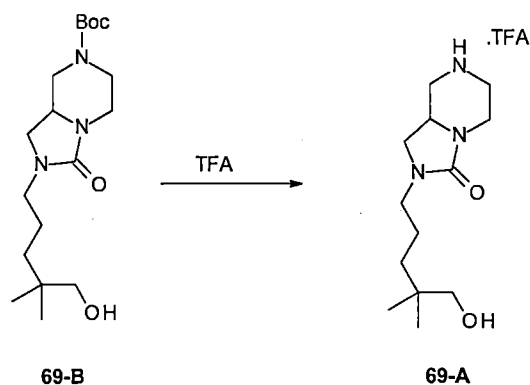
實例69之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物69-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例69 (55 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 - 7.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.80-7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.08 (m, 1H), 6.18 (s, 1 H), 3.80-4.40 (m, 4 H), 3.65 (s, 3 H), 3.55 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 6 H), 2.50 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.89 (s, 6H)。MS：計算值為619 (MH⁺)，量測值為619 (MH⁺)。

2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮

(化合物69-A)之製備：



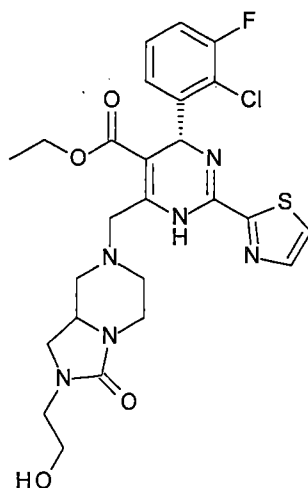
在0℃下，將2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物69-B) (1 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (3 mL)中，然後緩慢添加TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，且然後在真空下去除溶劑，以獲得粗產物69-A，其直接用於下一步驟中。

2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物69-B)之製備：

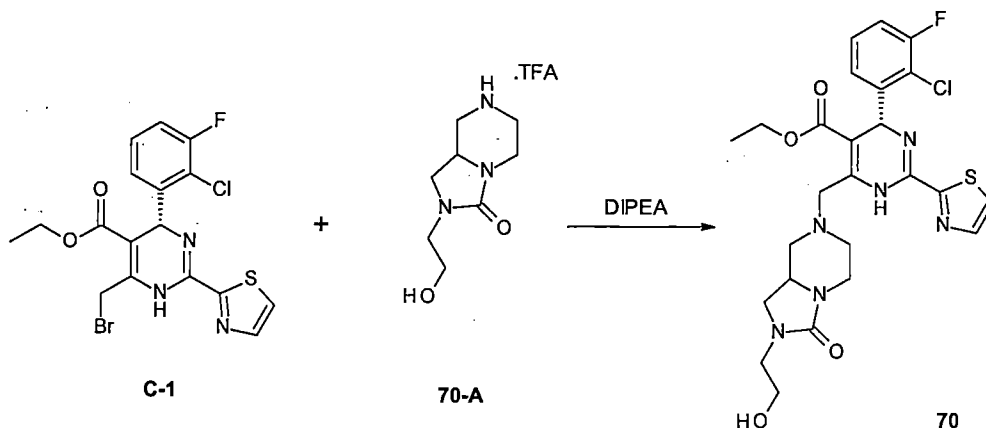
化合物69-B係以與化合物67-D類似之方式、藉由使用5-胺基-2,2-二甲基-戊-1-醇替代2-胺基乙醇來製備。

實例70：

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯

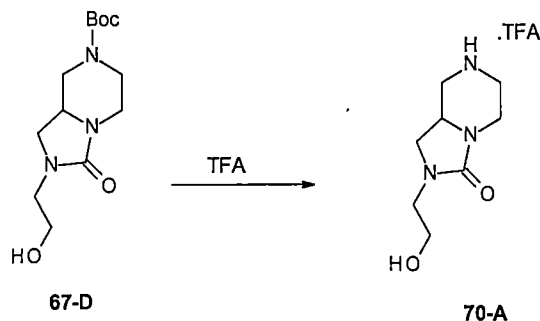


實例70之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-(2-羥基乙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物70-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例70 (45 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 8.01 - 8.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.91-7.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.55-4.78 (m, 2 H), 4.10-4.25 (m, 4 H), 3.72 (m, 5 H), 3.45 (m, 2H), 3.10-3.35 (m, 7 H)。MS：計算值為563 (MH⁺)，量測值為563 (MH⁺)。

2-(2-羥基乙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物70-A)之製備：

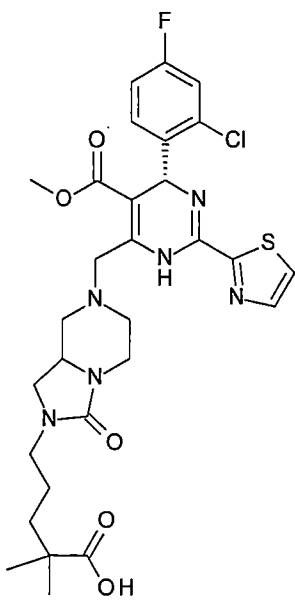


在0℃下，將2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物67-D) (1 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (3

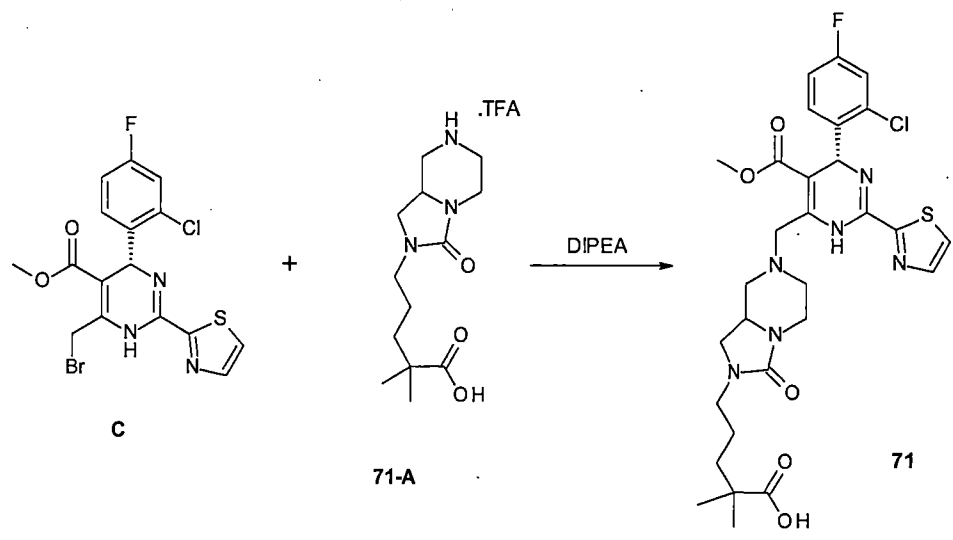
mL)中，然後緩慢添加TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，且然後在真空中去除溶劑，以獲得粗產物**70-A**，其直接用於下一步驟中。

實例71：

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



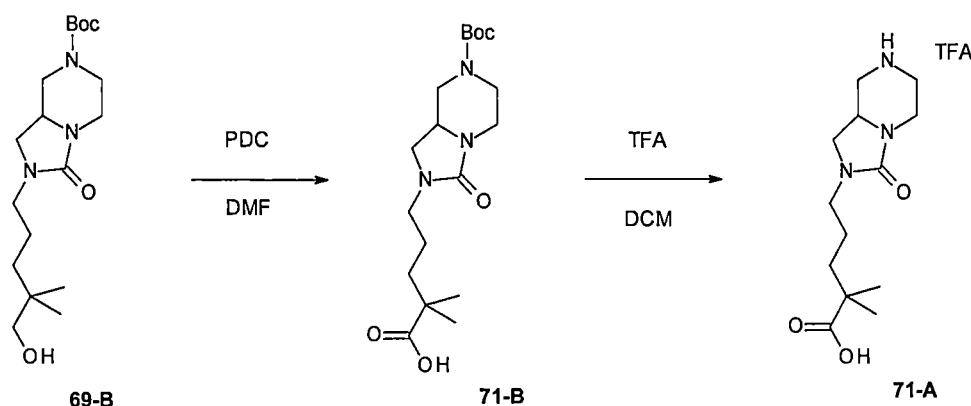
實例71之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2,2-二甲基-5-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)戊酸(化合物**71-A**)替

代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**71** (45 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.01 - 8.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.91-7.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.10 (m, 1H), 6.20 (s, 1 H), 4.52-4.75 (m, 2 H), 4.10-4.25 (m, 2 H), 3.65 (m, 5 H), 3.45 (m, 1H), 3.10-3.35 (m, 4 H), 1.55 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。MS：計算值為563 (MH^+)，量測值為563 (MH^+)。

2,2-二甲基-5-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)戊酸(化合物71-A)之製備：



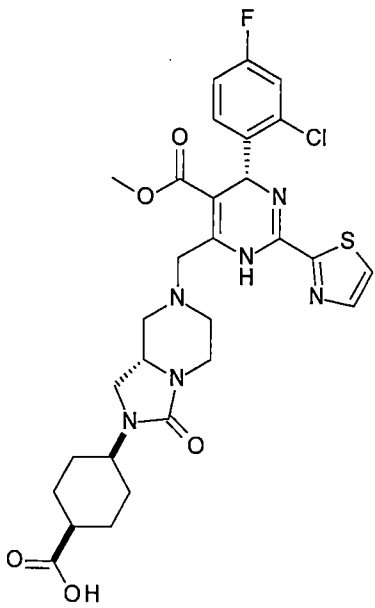
步驟1：將2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物**69-B**) (0.4 g, 1.1 mmol)及重鉻酸吡啶鎊鹽(1.7 g, 4.4 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物攪拌12小時，然後用水處理，用乙酸調節pH<7，用乙酸乙酯萃取。去除溶劑後，獲得粗產物**71-B**。MS：計算值為370 (MH^+)，量測值為370 (MH^+)。

步驟2：在室溫下，將化合物**71-B** (0.41 g, 1.1 mmol)、TFA (2 mL)於DCM (2 mL)中之混合物攪拌1.2小時。去除溶劑及TFA後，獲得粗產物**71-A**且將其用於下一步驟中。MS：計算值為270 (MH^+)，量測值為270 (MH^+)。

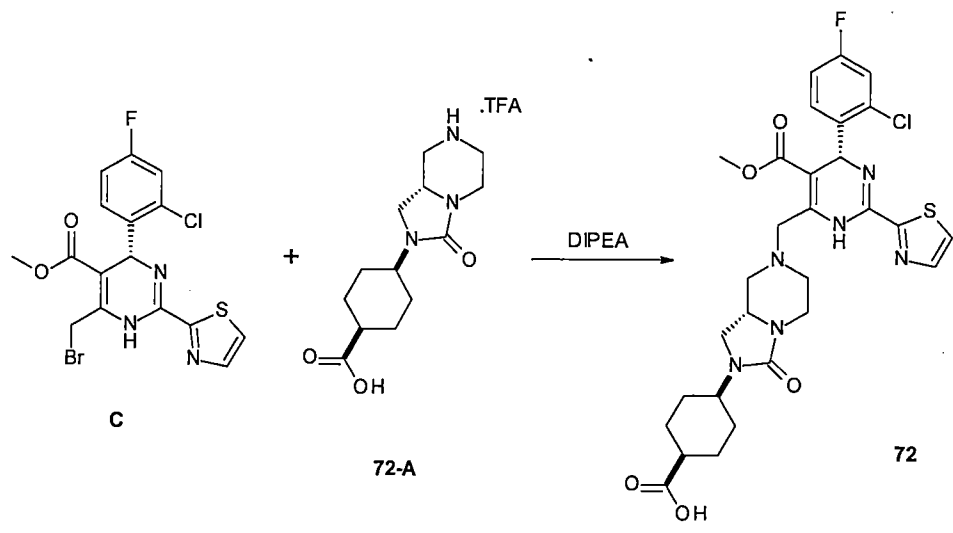
實例72：

4-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基]-1,4-

二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸



實例72之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用順式-4-[(2R)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸TFA鹽(化合物72-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例72 (30 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.79-3.97 (m, 3H),

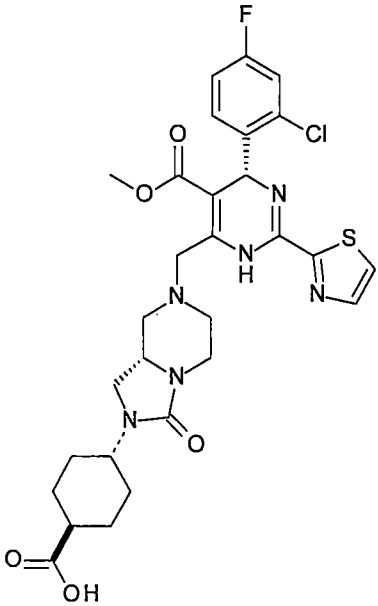
3.55-3.70 (m, 4H), 3.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.71-2.96 (m, 3H), 2.04-2.42 (m, 5H), 1.77 (br. s., 2H), 1.46-1.62 ppm (m, 3H)。MS：計算值為631 (MH^+)，量測值為631 (MH^+)。

順式-4-[(2R)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸TFA鹽(化合物72-A)之製備：

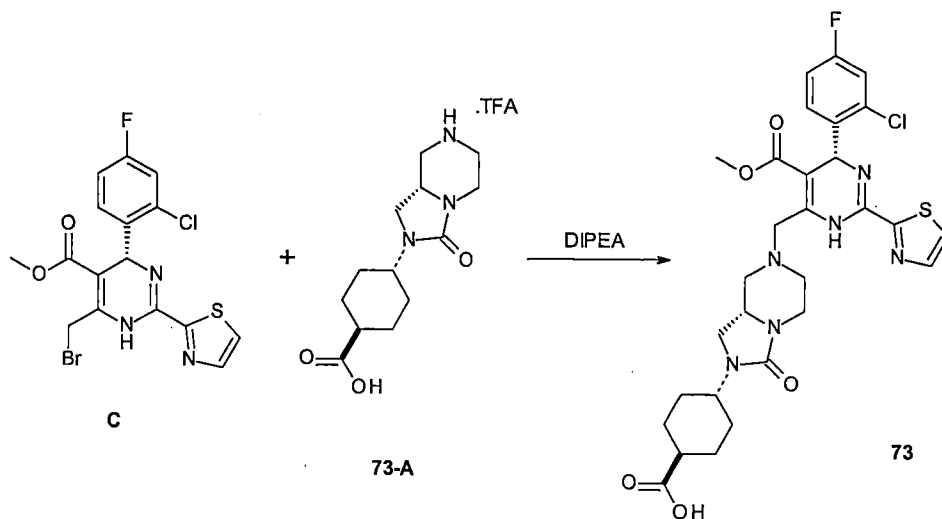
化合物72-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用順式-4-胺基環己烷甲酸甲酯鹽酸鹽(CAS: 61367-16-6, TCI)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例73：

4-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸



實例73之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用反式-4-[(2R)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸TFA鹽(化合物73-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例73 (46 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.78-3.97 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.75-2.94 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 11.7, 7.9 Hz, 2H), 1.93-2.24 (m, 5H), 1.77 (br. s., 2H), 1.53 ppm (d, *J* = 10.0 Hz, 3H)。MS: 計算值為631 (MH⁺), 量測值為631 (MH⁺)。

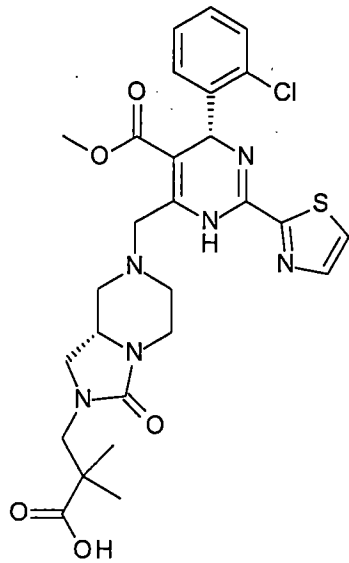
反式-4-[(2R)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸TFA鹽(化合物73-A)之製備：

化合物73-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用反式-4-胺基-環己烷甲酸甲酯(CAS: 61367-07-5, TCI)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

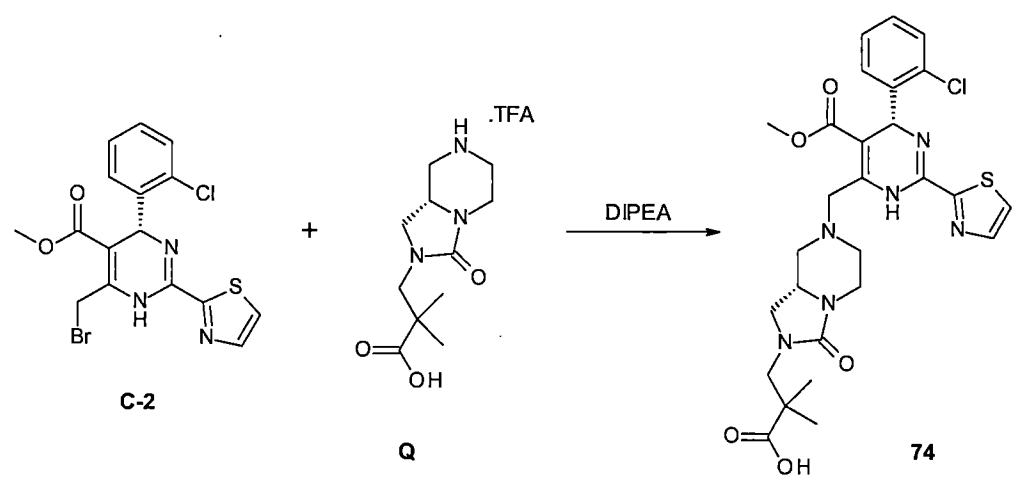
實例74：

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氫噁

啖-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-
2,2-二甲基-丙酸



實例74之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C-2)及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例74 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 7.19-7.33 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.08

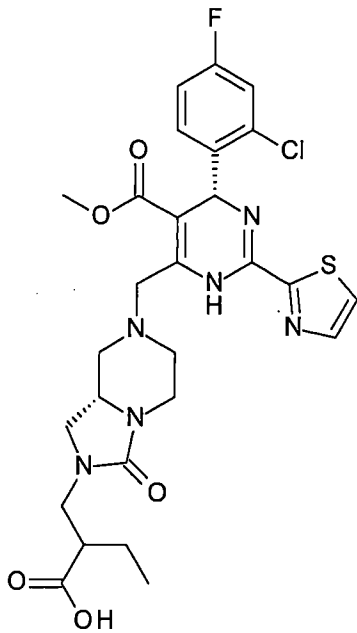
(d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.79-3.96 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.07-3.28 (m, 3H), 2.74-2.94 (m, 2H), 2.12-2.41 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.18 ppm (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。
 MS：計算值為587 (MH^+)，量測值為587 (MH^+)。

(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯
(化合物C-2)之製備：

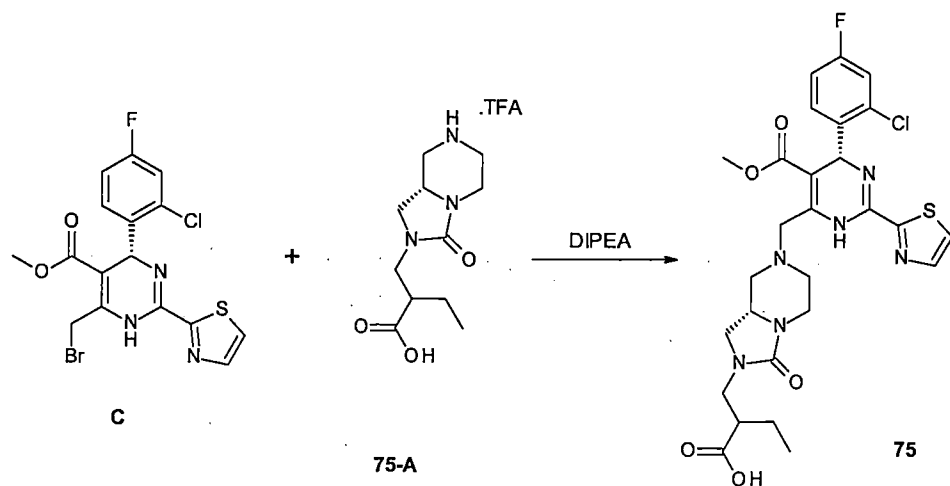
化合物C-2係以與化合物C類似之方式、藉由使用2-氯苯甲醛替代2-氯-4-氟苯甲醛來製備。

實例75：

2-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]丁酸



實例75之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-[[[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]丁酸TFA鹽(化合物75-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例75 (50 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96-7.97 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64-4.81 (m, 2H), 4.46-4.60 (m, 1H), 4.01-4.26 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 5H), 3.35-3.57 (m, 3H), 3.03-3.29 (m, 3H), 2.62 (dtd, *J* = 14.1, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.50-1.74 (m, 2H), 0.99 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MS：計算值為605 (MH⁺)，量測值為605 (MH⁺)。

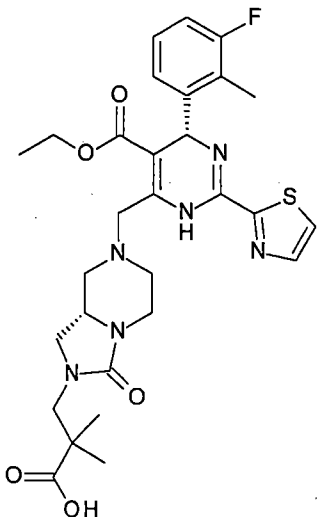
2-[[[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]丁酸TFA鹽(化合物75-A)之製備：

化合物75-A係以與化合物Q類似之方式、藉由使用2-(胺基甲基)丁酸甲酯(關於其合成請參見：Kaptein, Bernardus等人，PCT國際申請案2005, WO 2005085462)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

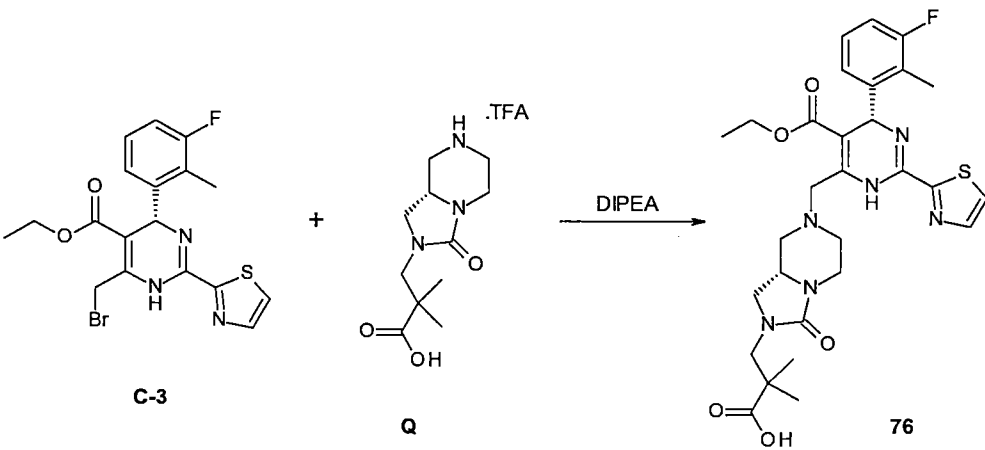
實例76：

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-

2-基]-2,2-二甲基-丙酸



實例76之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4S)-6-(溴甲基)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-3)及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例76 (132 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.02-4.17 (m, 3H), 3.79-4.00 (m, 3H), 3.36-3.57 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 2.78-2.99 (m,

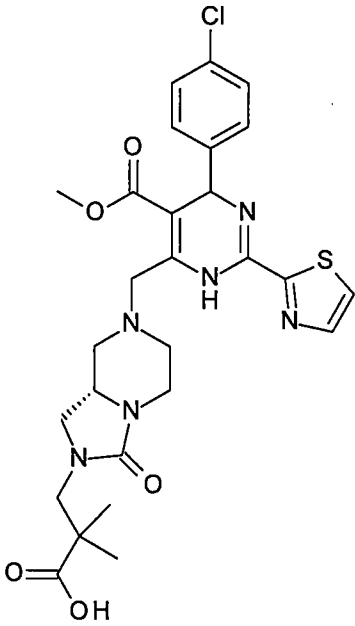
2H), 2.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.39 (dd, $J = 11.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H), 1.15 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS : 計算值為599 (MH^+)，量測值為599 (MH^+)。

(4S)-6-(溴甲基)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-3)之製備：

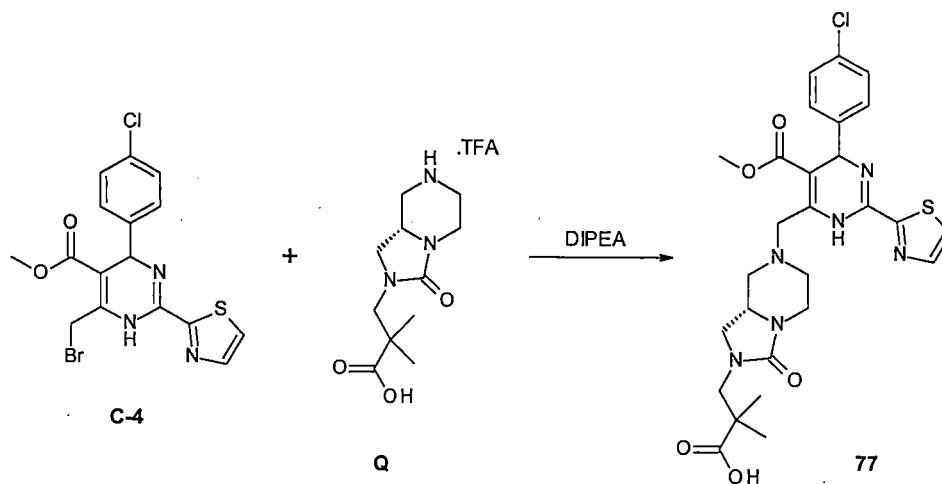
化合物C-3係以與化合物C類似之方式、藉由使用2-甲基-3-氟苯甲醛替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸乙酯替代乙醯乙酸甲酯來製備。

實例77：

3-[(8aS)-7-[[4-(4-氯苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



實例77之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用6-(溴甲基)-4-(4-氯苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C-4)及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例77 (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.99 (dd, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 4H), 5.64-5.82 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 16.8, 4.3 Hz, 1H), 3.72-3.90 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.37-3.61 (m, 2H), 3.00-3.24 (m, 2H), 2.55-2.97 (m, 3H), 2.11-2.39 (m, 2H), 1.19 ppm (dd, *J* = 4.4, 2.9 Hz, 6H)。MS: 計算值為587 (MH⁺), 量測值為587 (MH⁺)。

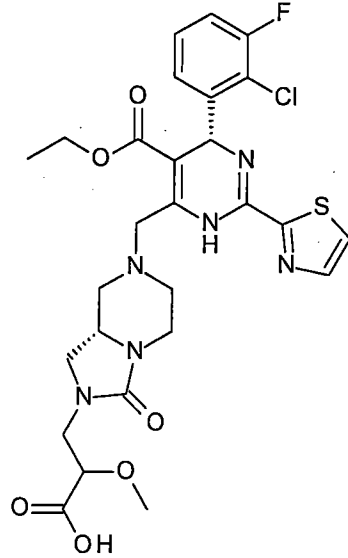
6-(溴甲基)-4-(4-氯苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C-4)之製備:

化合物C-4係以與化合物C類似之方式、藉由使用4-氯苯甲醛替代2-氯-4-氟苯甲醛、但不對方案1-1中之二氫嘧啶中間體進行對掌性SFC分離來製備。

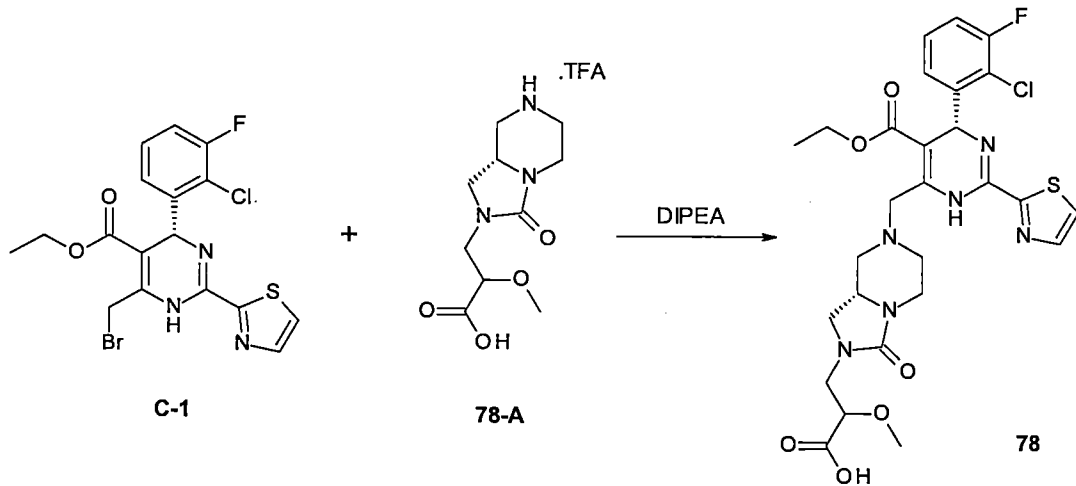
實例78:

3-[(8aS)-7-[[4*R*]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-a]吡嗪-

2-基]-2-甲氧基-丙酸



實例78之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-甲氧基-3-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丙酸TFA鹽(化合物78-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例78 (25 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.96-4.21 (m, 6H), 3.41-3.83

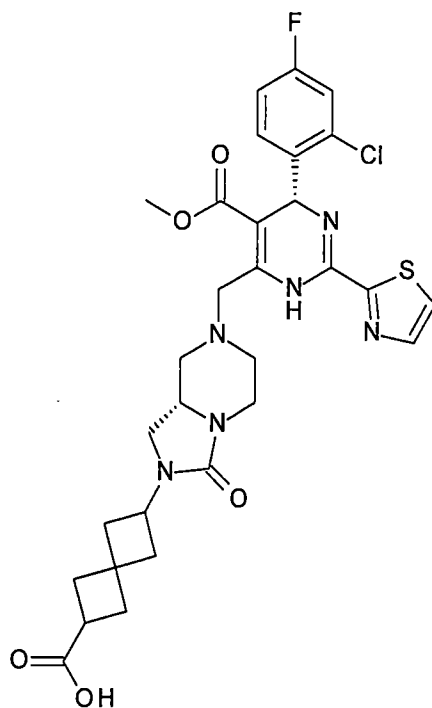
(m, 10H), 3.10-3.31 (m, 5H), 1.13 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為621 (MH^+)，量測值為621 (MH^+)。

2-甲氧基-3-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)丙酸 TFA鹽(化合物78-A)之製備：

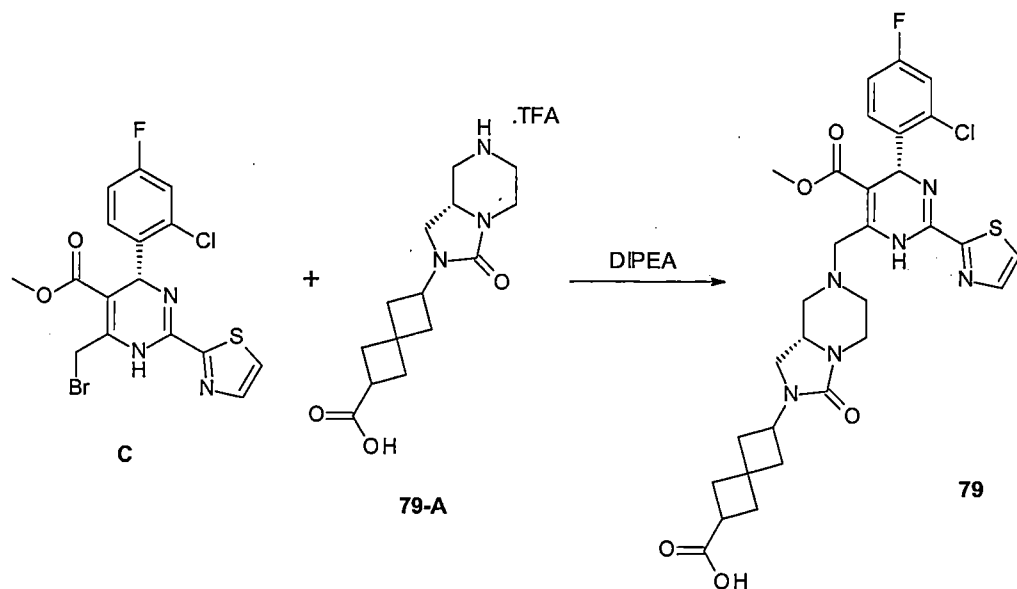
化合物**78-A**係以與實例19中之化合物**Q**類似之方式、藉由使用2-(胺基甲基)丁酸甲酯(關於其合成請參見：Liang, Congxin；Feng, Yangbo，美國專利申請公開案2007, US 20070072934)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例79：

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸



實例79之製備：



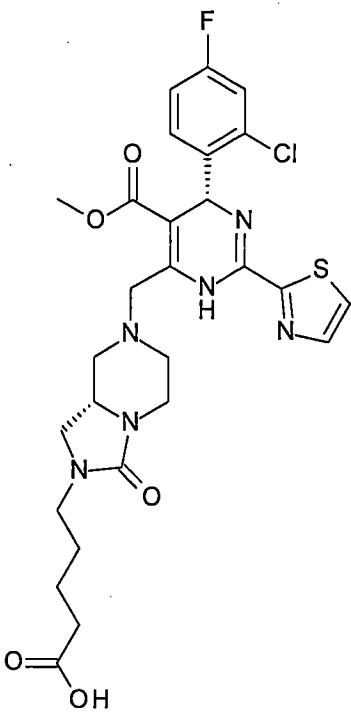
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸TFA鹽(化合物79-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例79 (7 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.3, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.4, 16.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 4H), 3.66 - 3.58 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.21 - 2.97 (m, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.05 (m, 8H)。MS：計算值為626 (MH⁺)，量測值為626 (MH⁺)。

2-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸TFA鹽(化合物79-A)之製備：

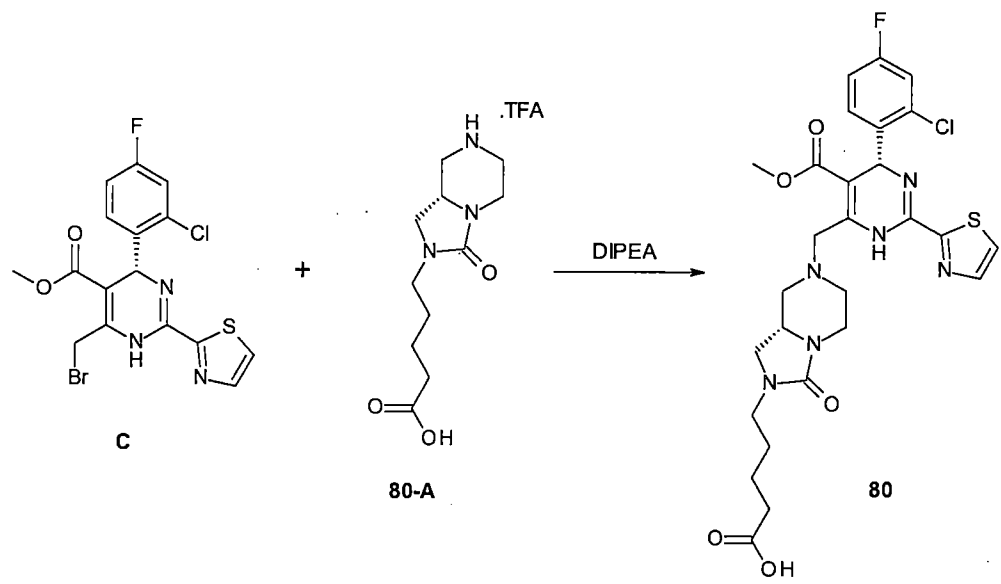
化合物79-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用2-胺基螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯鹽酸鹽(PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. 有限公司, PBLG1036)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例80：

5-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]戊酸



實例80之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用5-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]戊酸TFA鹽(化合物80-A)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例80 (18 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.02 (d, *J*

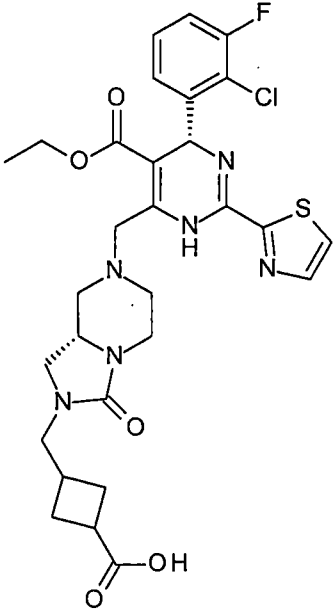
= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 1.5, 6.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 1H), 4.20 (td, $J = 3.4, 11.7$ Hz, 1H), 4.10 (td, $J = 4.1, 14.8$ Hz, 1H), 3.83 - 3.56 (m, 6H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 5H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.62 (dd, $J = 3.1, 5.9$ Hz, 4H)。MS：計算值為605 (MH^+)，量測值為605 (MH^+)。

5-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]戊酸TFA鹽(化合物80-A)之製備：

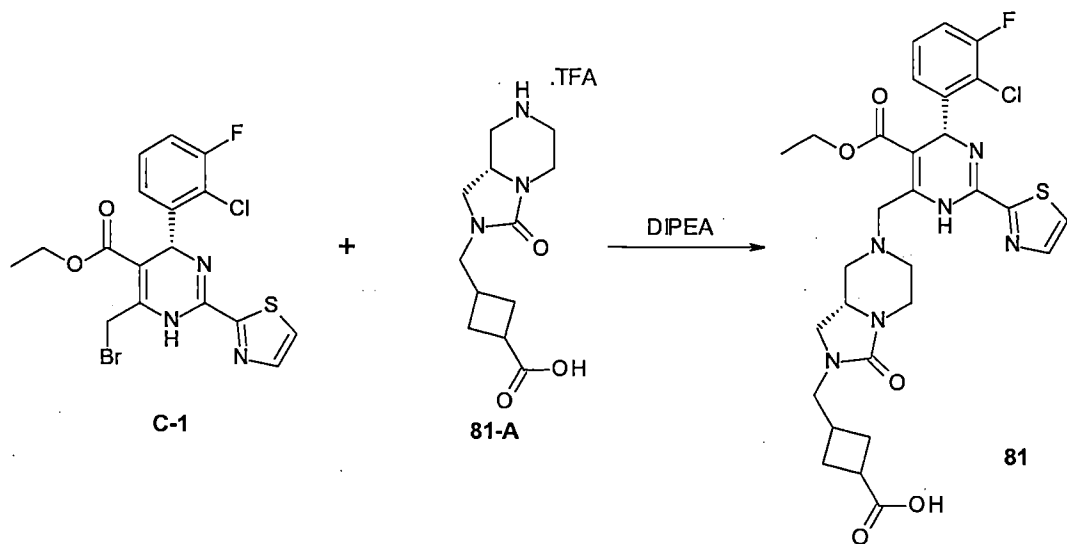
化合物80-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用5-胺基戊酸甲酯鹽酸鹽替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

實例81：

3-[[[(8a*S*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]甲基]環丁烷甲酸



實例81之製備：

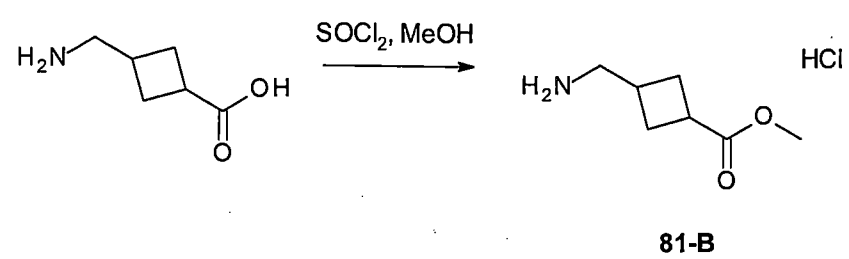


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及3-[(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基]環丁烷甲酸TFA鹽(化合物81-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例81 (7 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 2.98 (m, 7H), 2.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為631 (MH⁺), 量測值為631 (MH⁺)。

3-[(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基]環丁烷甲酸TFA鹽(化合物81-A)之製備:

化合物81-A係以與實例19中之化合物Q類似之方式、藉由使用3-(胺基甲基)環丁烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物81-B)替代3-胺基-2,2-二甲基-丙酸乙酯鹽酸鹽來製備。

3-(胺基甲基)環丁烷甲酸甲酯鹽酸鹽(化合物81-B)之製備:

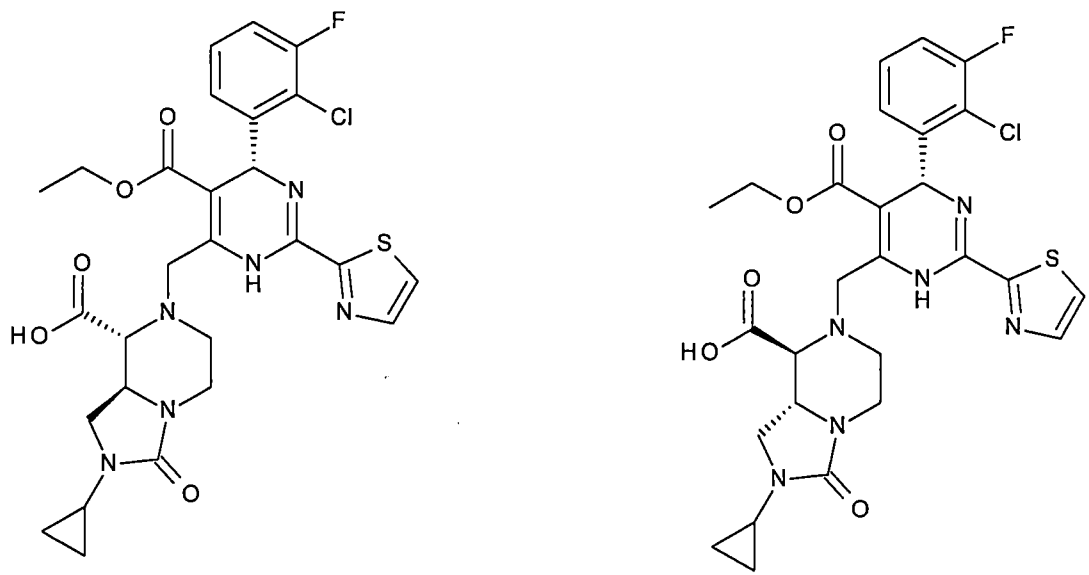


化合物**81-B**係以與實例**20**中之化合物**W**類似之方式、藉由使用3-(胺基甲基)環丁烷甲酸(PharmaBlock (Nanjing) R&D Co.有限公司，CAS: 1310729-95-3)替代DL-3-胺基異丁酸來製備。

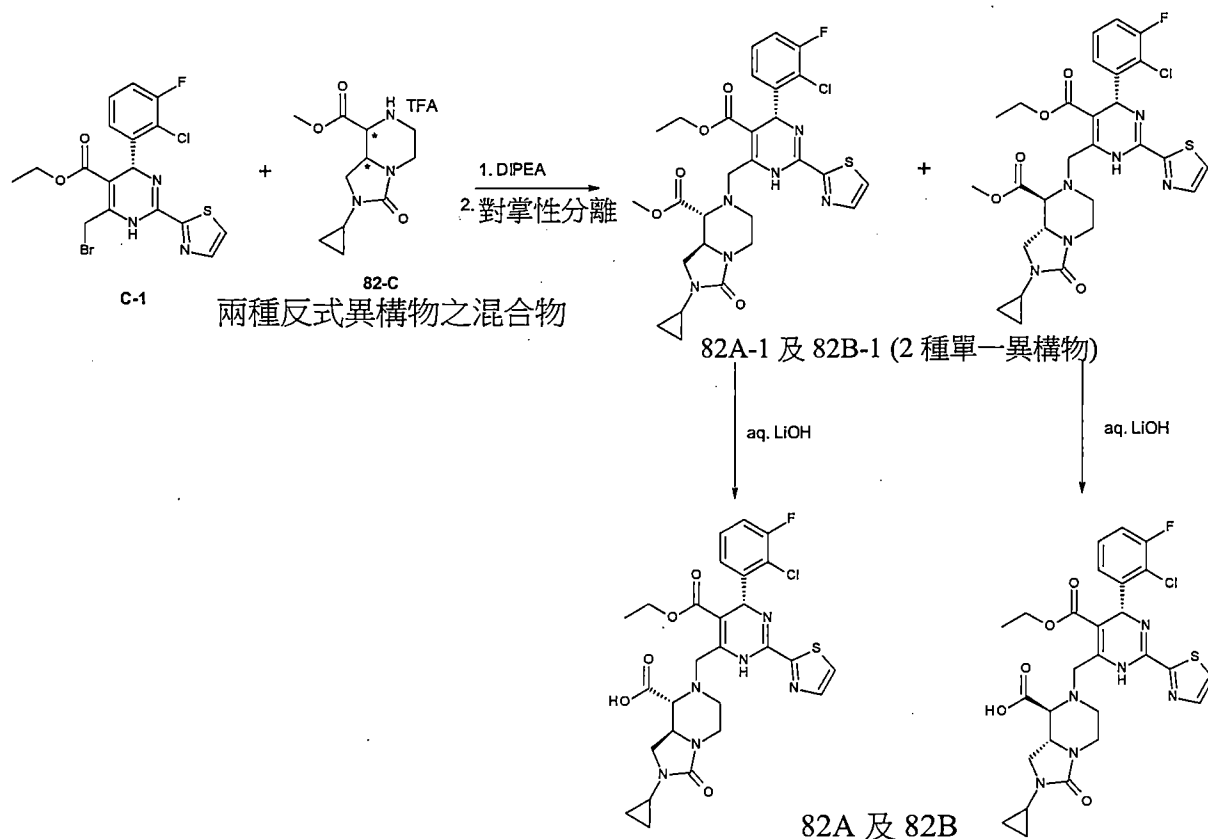
實例**82A**及**82B** (經分離之兩種單一異構物)：

(**8R,8aS**)-7-[[**(4R)**-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(**8S,8aR**)-7-[[**(4R)**-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例**82A**及**82B**之製備：



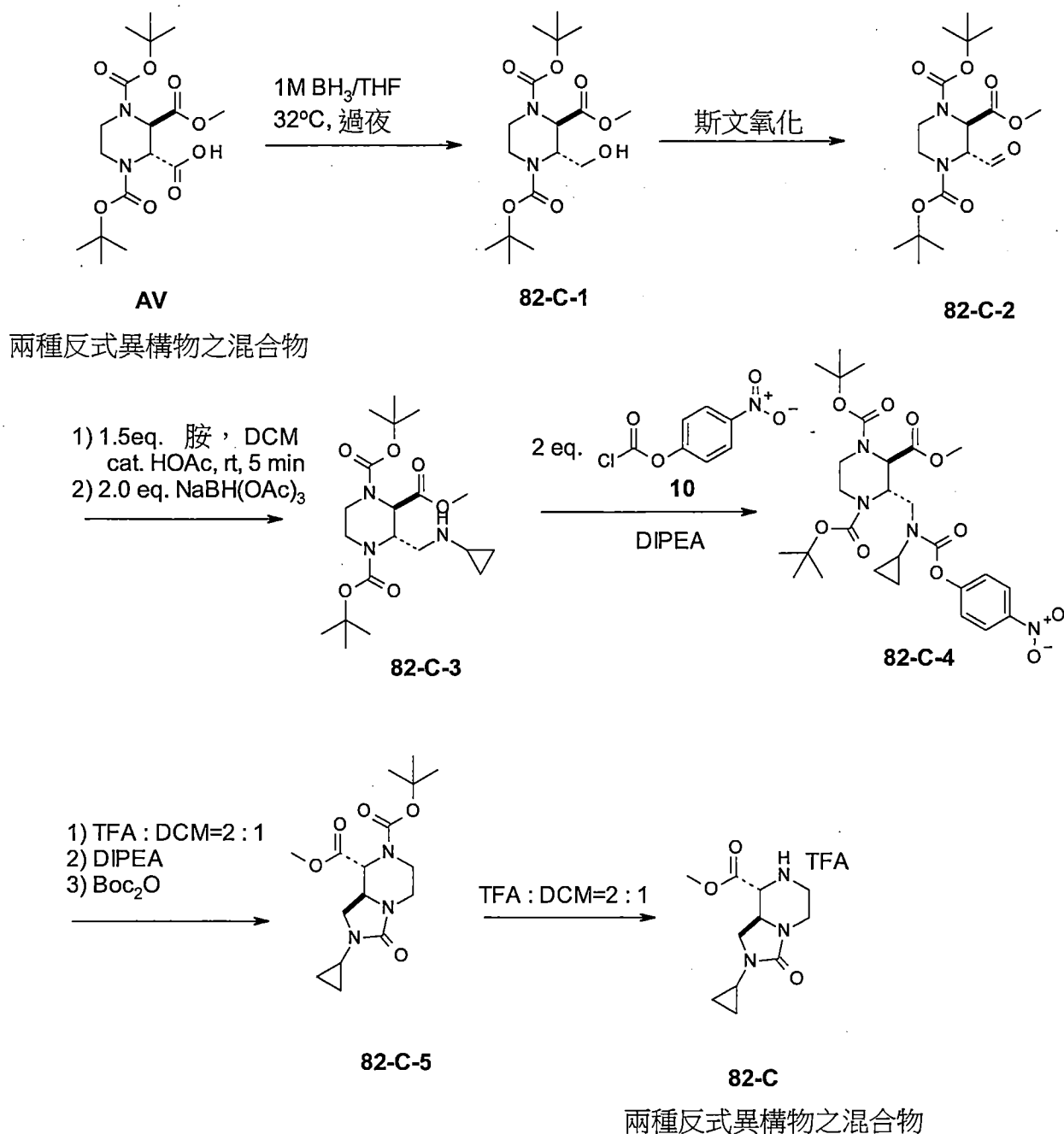
向反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**, 176 mg, 0.5 mmol)於無水二甲基甲醯胺(3.0 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(1.0 mL)、碘化鉀(125 mg, 0.75 mmol)及化合物**C-1** (250 mg, 0.55 mmol)。用氮沖洗反應混合物且加熱至55℃並保持2小時。藉由添加冰水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。在ChiralPak AD-3管柱上使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂，藉由HPLC純化殘餘物，以獲得兩種異構物之混合物，藉由SFC進一步拆分該混合物，以獲得兩種單一異構物：**82A-1** (較快速溶析，77.3 mg，產率：25%)及**82B-1** (較緩慢溶析，93 mg，產率：30%)。MS：計算值為617 (MH⁺)，量測值為617 (MH⁺)。

向化合物**82A-1** (77.3 mg, 0.125 mmol)於四氫呋喃(0.62 mL)中之溶液中添加水(0.62 mL)中之氫氧化鋰單水合物(52.7 mg, 1.25 mmol)。在35℃下將反應混合物攪拌2小時後，用1N鹽酸鹽溶液將其中和至pH

3.0。用乙酸乙酯(30 mL)將混合物萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾且然後濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，以獲得實例**82A** (56.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.4, 9.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.46 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 - 0.66 (m, 4H)。MS：計算值為603 (MH⁺)，量測值為603 (MH⁺)。

實例**82B** (68.3 mg)係以與實例**82A**類似之方式製備。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.3, 9.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H)。MS：計算值為603 (MH⁺)，量測值為603 (MH⁺)。

反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯三氟乙酸鹽(化合物**82-C**)之製備



步驟1：在32℃下，將化合物AV (6.5 g, 16.7 mmol)及硼烷-THF複合物於THF中之1.0 M溶液(40 mL, 40 mmol)之混合物攪拌過夜。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(60 mL)中且添加2.0 mL氯化氫溶液(4.0 M於二噁烷中)。用乙酸乙酯(50 mL)將混合物萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾並濃縮。藉由管柱純化殘餘物，以獲得化合物82-C-1 (4.0 g)。

步驟2：在氮下在-78℃下，向草醯氯(2.0 mL)於無水二氯甲烷(60 mL)中之溶液中逐滴添加無水二氯甲烷(2.0 mL)中之二甲基亞碲(3.3

mL, 47 mmol)。添加後，在 -78°C 下將反應混合物攪拌1小時。然後在 -78°C 下，向反應混合物中逐滴添加無水二氯甲烷(6.0 mL)中之化合物**82-C-1** (4.0 g, 10.7 mmol)，並再攪拌1小時。藉由經30分鐘逐滴添加三乙胺(12 mL, 86 mmol)驟冷反應物。將所得混合物升溫至室溫，且藉由冰水洗滌有機相，分離並經 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾且濃縮，以獲得粗化合物**82-C-2** (3.72 g, 粗製物)，其直接使用。

步驟3：向化合物**82-C-2** (930 mg, 2.5 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加環丙胺(260 μL , 3.75 mmol)、催化量之乙酸(2滴)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.06 g, 5 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由添加冰水驟冷反應物，用二氯甲烷(30 mL)萃取兩次，且用碳酸氫鈉溶液洗滌有機相並經 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾且濃縮，以獲得粗化合物**82-C-3** (1.03 g, 粗製物)。

步驟4：向化合物**82-C-3** (1.03 g, 2.5 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物中添加二異丙基乙胺(1.0 mL)及氯甲酸4-硝基苯基酯(1.0 g, 5.0 mmol)。在 40°C 下將反應混合物攪拌2小時。藉由添加冰水驟冷反應物且用二氯甲烷(30 mL)萃取兩次。用碳酸氫鈉溶液洗滌有機相且經 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾並濃縮。藉由管柱純化殘餘物，以獲得化合物**82-C-4** (1.4 g)。

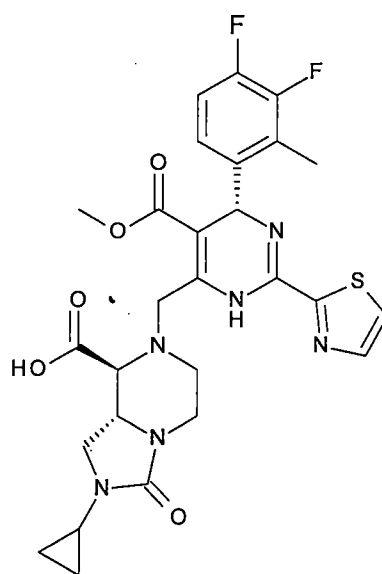
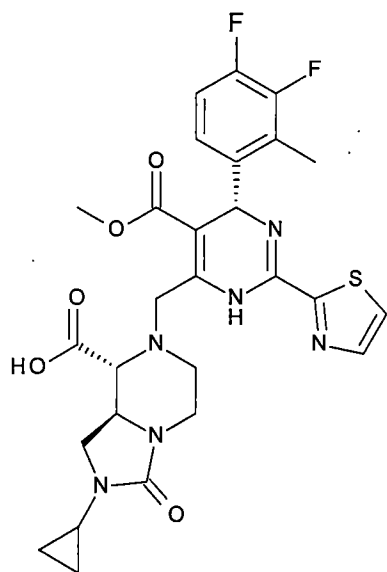
步驟5：在室溫下，將化合物**82-C-4** (1.4 g, 2.42 mmol)及TFA/DCM=2/1 (6 mL)之混合物攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且添加甲苯用於共蒸發以去除三氟乙酸。將殘餘物溶解於二氯甲烷(15 mL)中，且然後添加二異丙基乙胺(2 mL)。將反應混合物加熱至 40°C 過夜。向反應混合物中添加二碳酸二-第三丁基酯(1.1 g, 5.0 mmol)並再攪拌5小時。藉由添加冰水驟冷反應混合物，用乙酸乙酯(30 mL)萃取兩次。分離有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱純化殘餘物，以獲得化合物**82-C-5** (680 mg)。

步驟6：在室溫下，將化合物 **82-C-5** (170 mg, 0.5 mmol) 及 TFA/DCM=2/1 (3 mL) 之混合物攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且添加甲苯用於共蒸發以去除三氟乙酸，以獲得粗化合物 **82-C**，其直接使用。

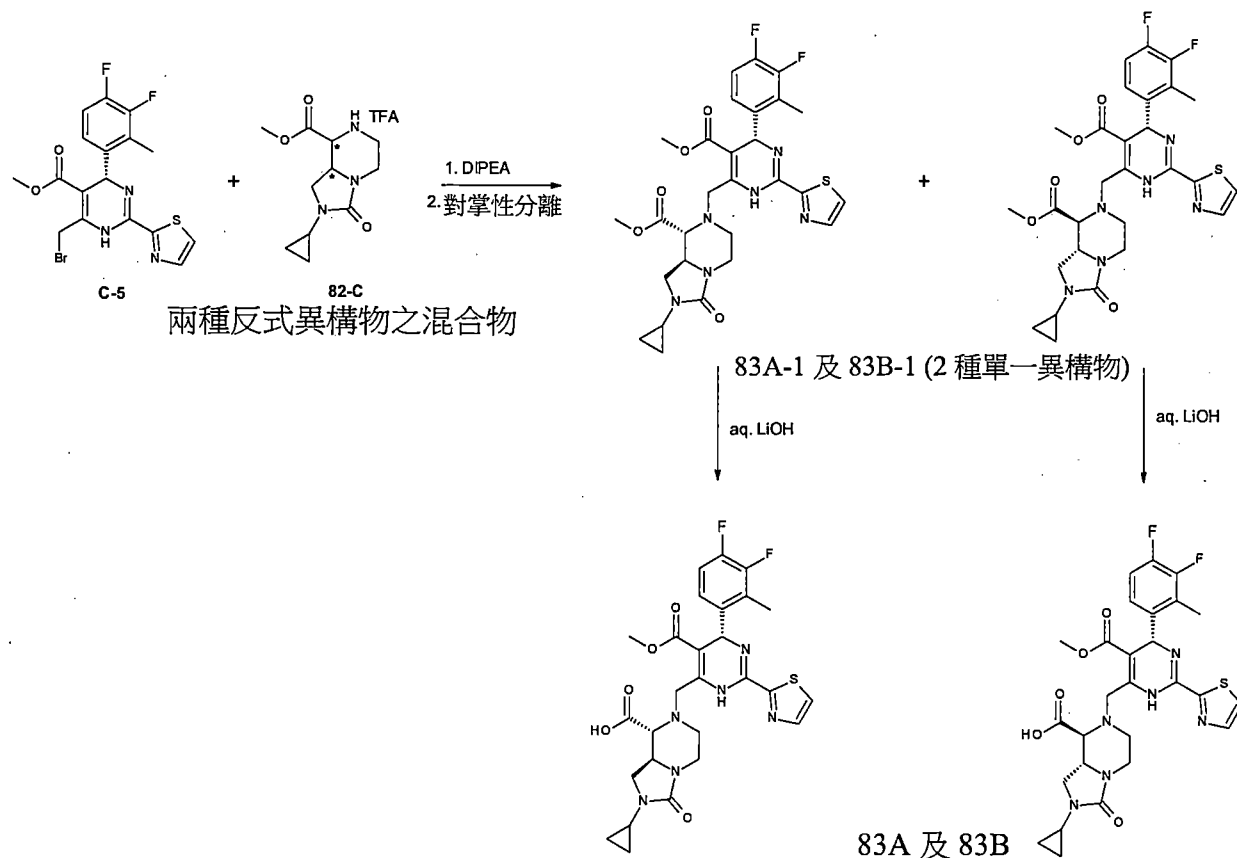
實例83A及83B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例83A及83B之製備：



兩種標題化合物係以與實例 **82A** 及 **82B** 類似之方式、藉由使用 (4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物 **C-5**) 替代 (4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物 **C-1**) 來製備。

獲得淺黃色固體狀實例 **83A** (99 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 7.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 2H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 4H)。MS: 計算值為 587 (MH⁺), 量測值為 587 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例 **83B** (72.9 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) d ppm 7.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*

= 4.8 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 0.79 - 0.66 (m, 4H)。MS：計算值為 587 (MH^+)，量測值為 587 (MH^+)。

在使用 25% 甲醇 (0.05% DEA)/CO₂ 溶析之 ChiralCel OJ-H 管柱上，實例 **83A** 係自化合物 **83A-1** (較快速溶析) 合成，且實例 **83B** 係自化合物 **83B-1** (較緩慢溶析) 合成。

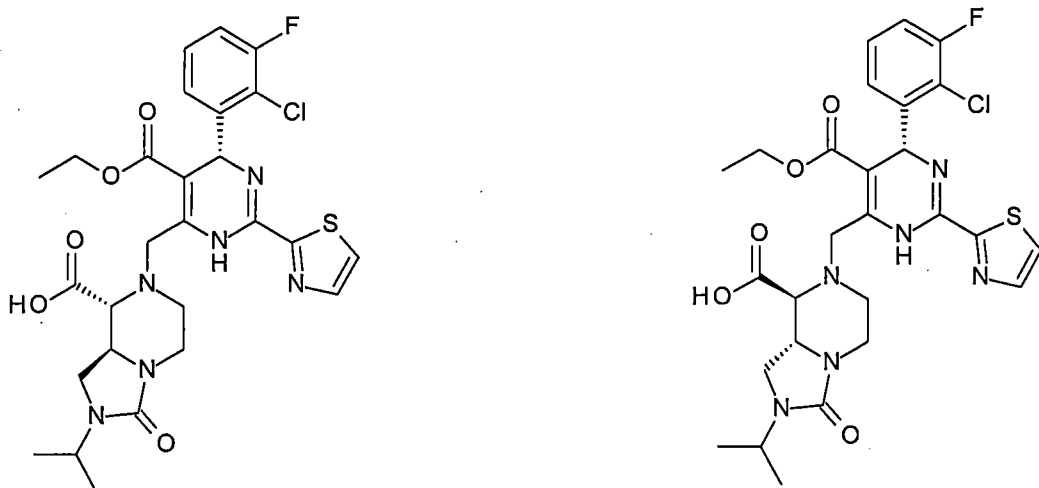
(4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯 (化合物 **C-5**) 之製備：

化合物 **C-5** 係以與化合物 **C** 類似之方式、藉由使用 3,4-二氟-2-甲基苯甲醛替代 2-氯-4-氟苯甲醛來製備。

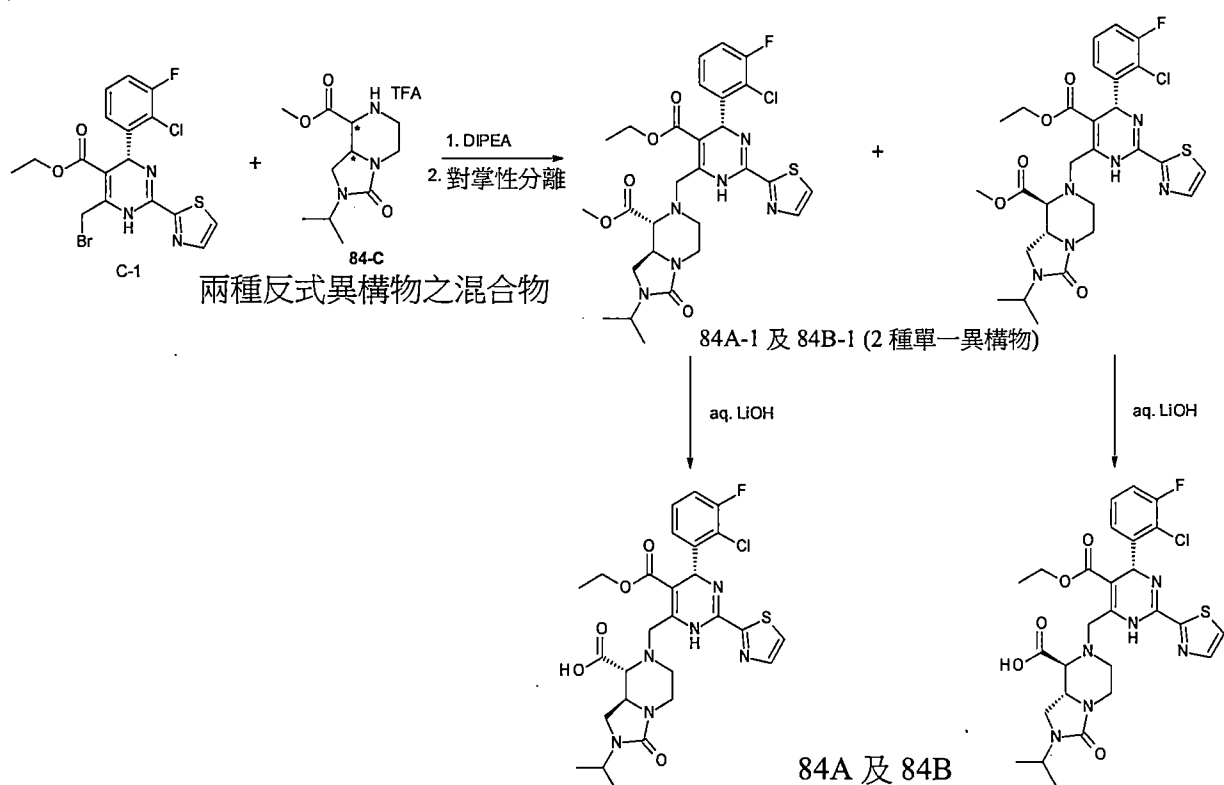
實例 **84A** 及 **84B** (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例84A及84B之製備：



兩種標題化合物係以與實例**82A**及**82B**類似之方式、藉由使用2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**84-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**84A** (20.3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.3 Hz,

1H), 4.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 9H)。MS：計算值為605 (MH^+)，量測值為605 (MH^+)。

獲得淺黃色固體狀實例**84B** (32.5 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 4H), 3.87 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 9H)。MS：計算值為605 (MH^+)，量測值為605 (MH^+)。

在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上，實例**84A**係自化合物**84A-1** (較快速溶析)合成，且實例**84B**係自化合物**84B-1** (較緩慢溶析)合成。

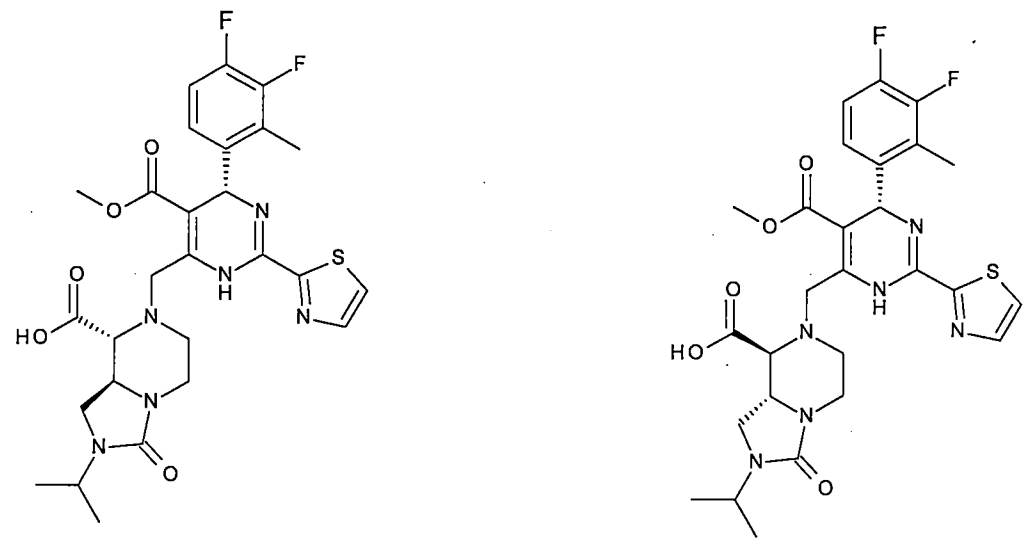
2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**84-C**)之製備：

化合物**84-C**係以與化合物**82-C**類似之方式、藉由使用異丙基胺替代環丙胺來製備。

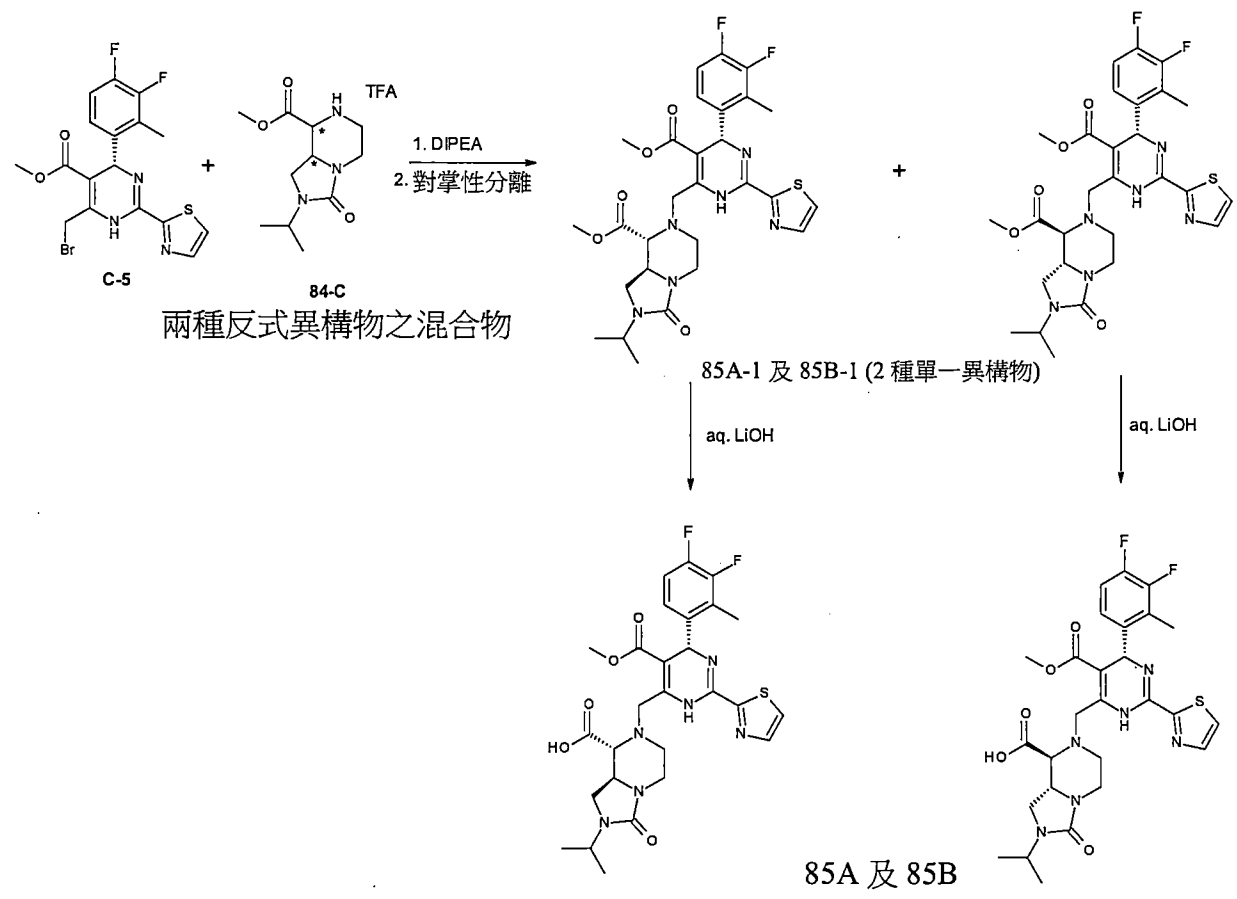
實例**85A**及**85B** (經分離之兩種單一異構物)：

(**8R,8aS**)-7-[[**(4S)**-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(**8S,8aR**)-7-[[**(4S)**-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例85A及85B之製備：



兩種標題化合物係以與實例 82A 及 82B 類似之方式、藉由使用 (4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物 C-5)替代(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物 C-1)及2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物 84-C)替代反式

-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**85A** (3.6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.20 (dd, *J* = 6.8, 14.3 Hz, 6H)。MS: 計算值為589 (MH⁺), 量測值為589 (MH⁺)。

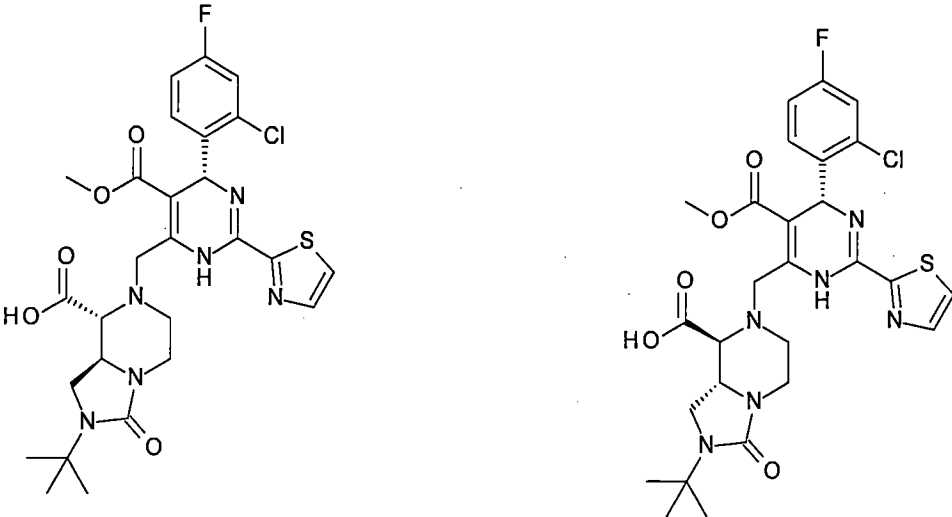
獲得淺黃色固體狀實例**85B** (2.3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.19 (dd, *J* = 6.8, 14.1 Hz, 6H)。MS: 計算值為589 (MH⁺), 量測值為589 (MH⁺)。

在使用20%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上, 實例**85A**係自化合物**85A-1** (較快速溶析)合成, 且實例**85B**係自化合物**85B-1** (較緩慢溶析)合成。

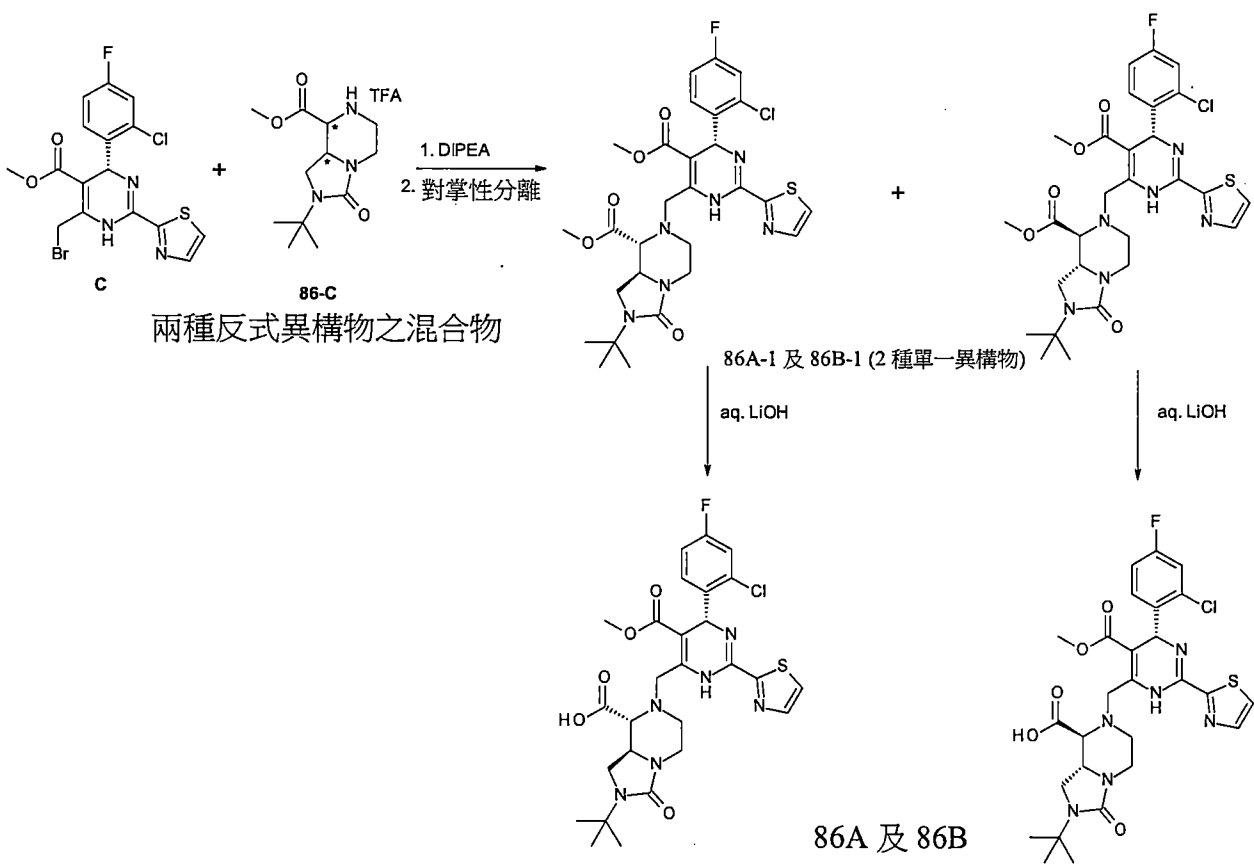
實例**86A**及**86B** (經分離之兩種單一異構物):

(**8R,8aS**)-2-第三丁基-7-[[**(4R)**-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸; 及

(**8S,8aR**)-2-第三丁基-7-[[**(4R)**-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例86A及86B之製備：



兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)替代(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物86-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物82-

C)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**86A** (64.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**86B** (71.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

在使用25%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上, 實例**86A**係自化合物**86A-1** (較快速溶析)合成, 且實例**86B**係自化合物**86B-1** (較緩慢溶析)合成。

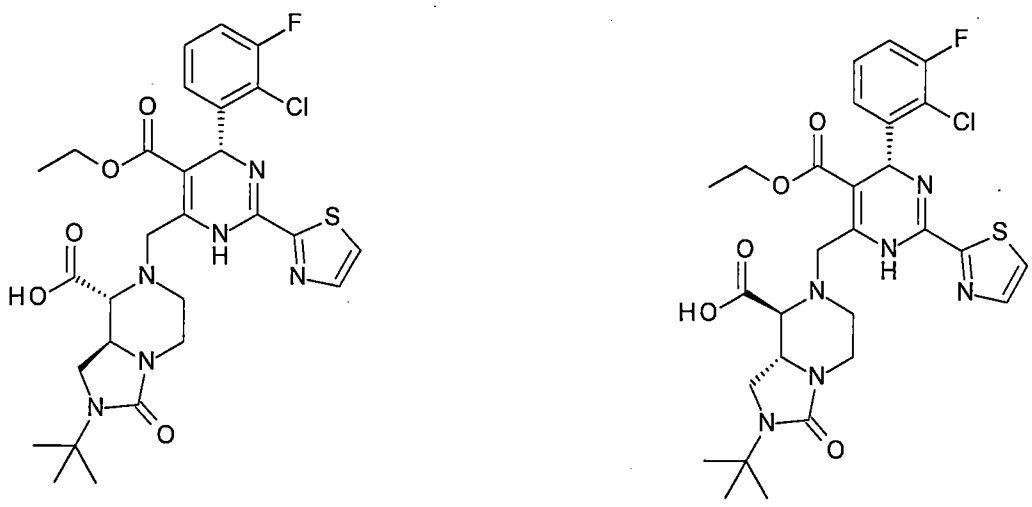
2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯 (化合物**86-C**)之製備:

化合物**86-C**係以與化合物**82-C**類似之方式、藉由使用第三丁基胺替代環丙胺來製備。

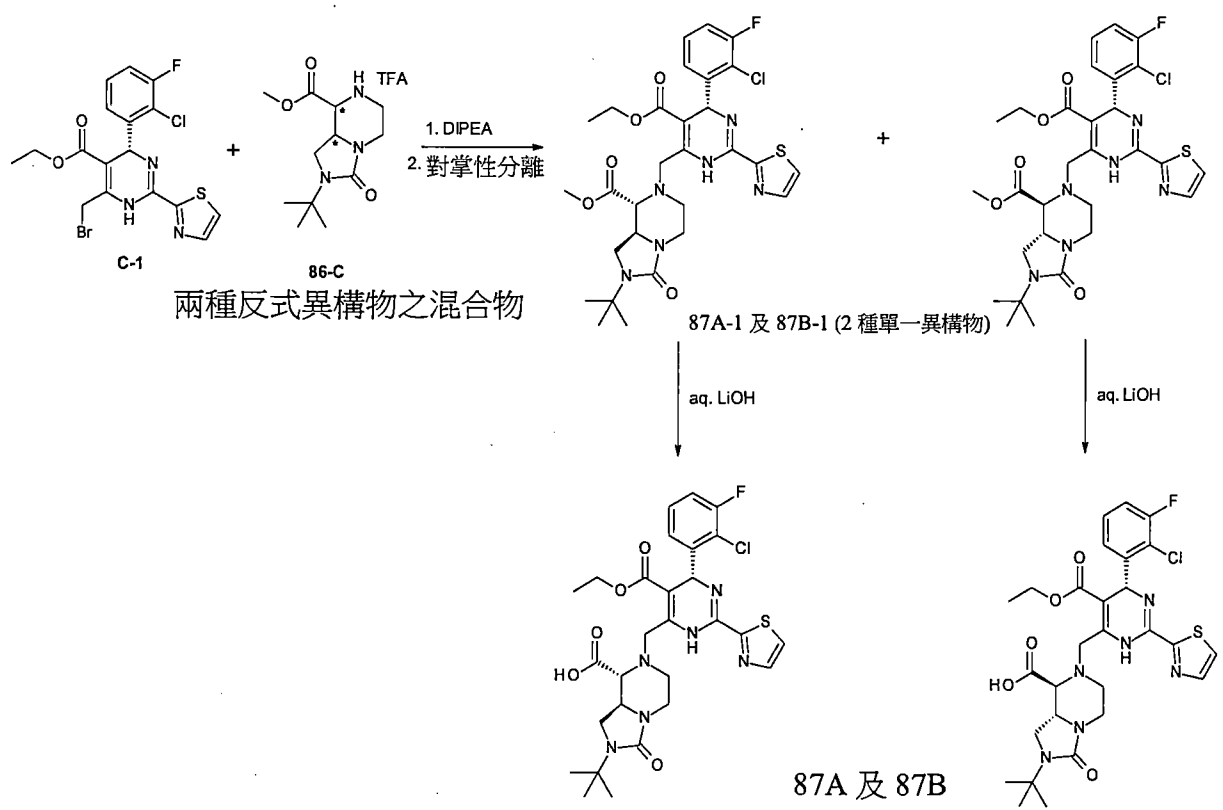
實例**87A**及**87B** (經分離之兩種單一異構物):

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸; 及

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例87A及87B之製備：



兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物86-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物82-C)來製備。

化合物**87B-1** (單一異構物。結構係上文所顯示結構中之任一者) : (8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯 ; 或(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯

獲得淺黃色固體狀化合物**87B-1** (316 mg) 。 ^1H NMR (400 MHz , 甲醇- d_4) d ppm 7.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 5H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.52 (dt, $J = 3.4, 12.0$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 MS : 計算值為633 (MH^+) , 量測值為633 (MH^+)

獲得淺黃色固體狀實例**87A** (52.7 mg) 。 ^1H NMR (400 MHz , 甲醇- d_4) d ppm 7.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 MS : 計算值為619 (MH^+) , 量測值為619 (MH^+) 。

獲得淺黃色固體狀實例**87B** (61.3 mg) 。 ^1H NMR (400 MHz , 甲醇- d_4) d ppm 7.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.27 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.66 (br. s., 1H),

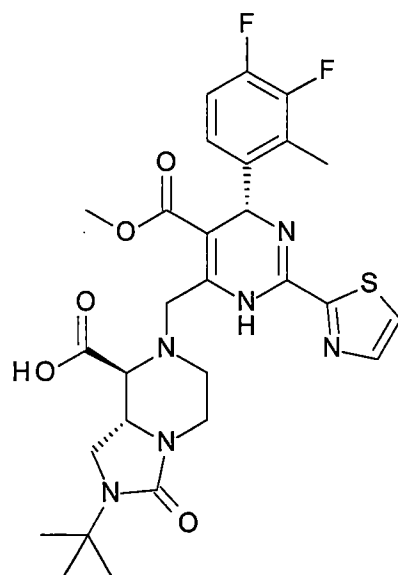
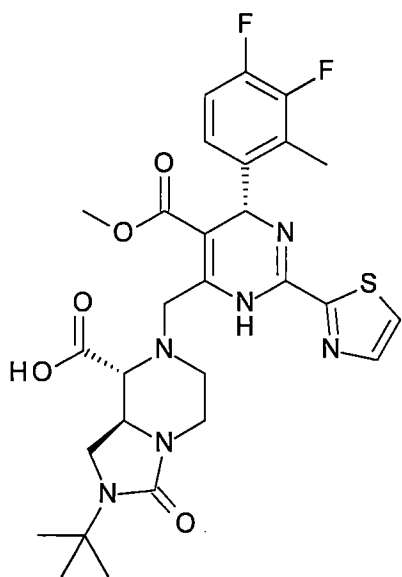
1.40 (s, 9H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為619 (MH^+)，量測值為619 (MH^+)

在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上，實例87A係自化合物87A-1 (較快速溶析)合成，且實例87B係自化合物87B-1 (較緩慢溶析)合成。

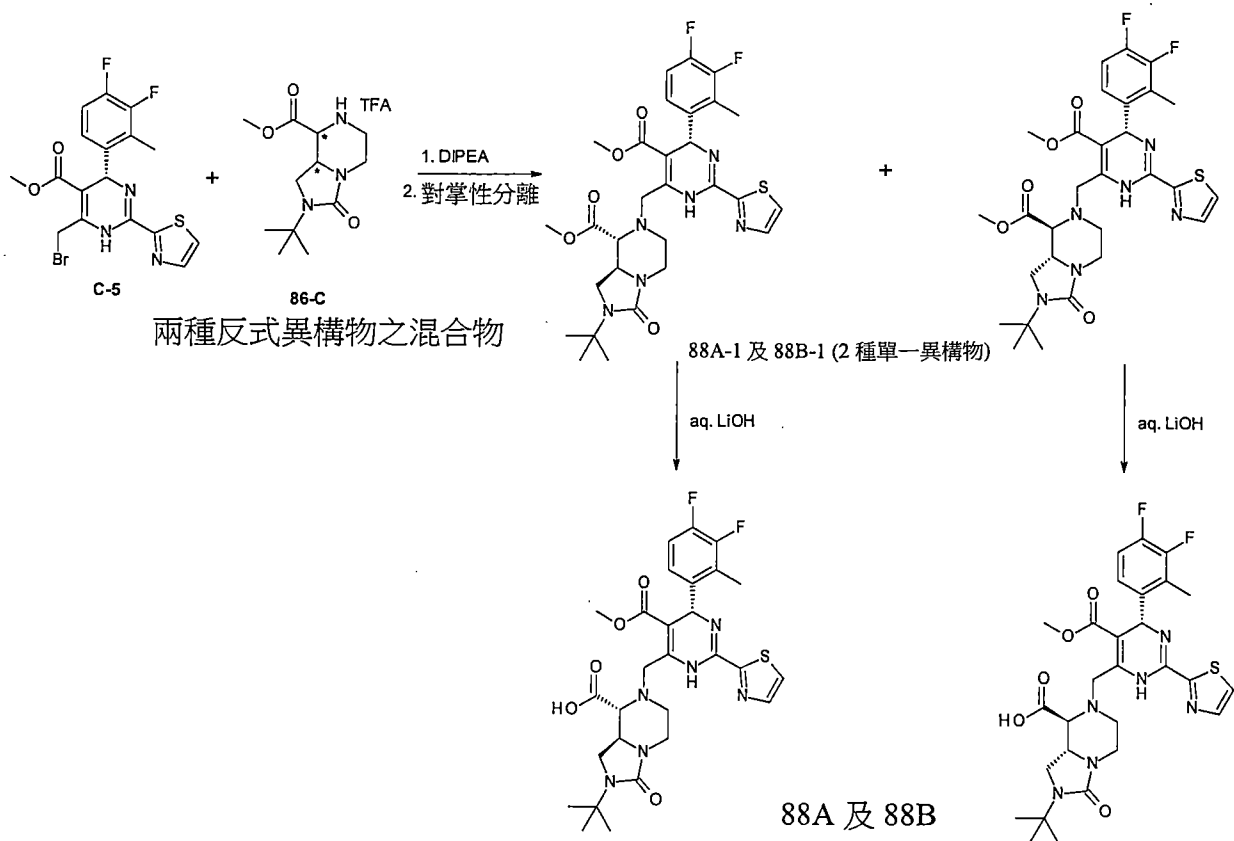
實例88A及88B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例88A及88B之製備：



兩種標題化合物係以與實例**82A**及**82B**類似之方式、藉由使用(4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物**C-5**)替代(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物**C-1**)及2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**86-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

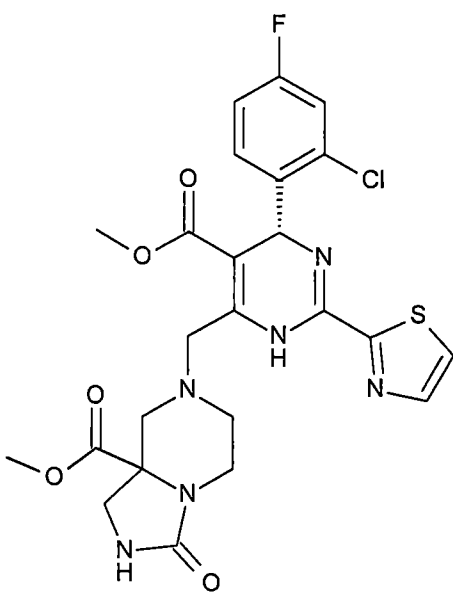
獲得淺黃色固體狀實例**88A** (37.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 1.40 (s, 9H)。MS: 計算值為603 (MH⁺), 量測值為603 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**88B** (61.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.37 (br. s., 1H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H)。MS: 計算值為603 (MH⁺), 量測值為603 (MH⁺)。

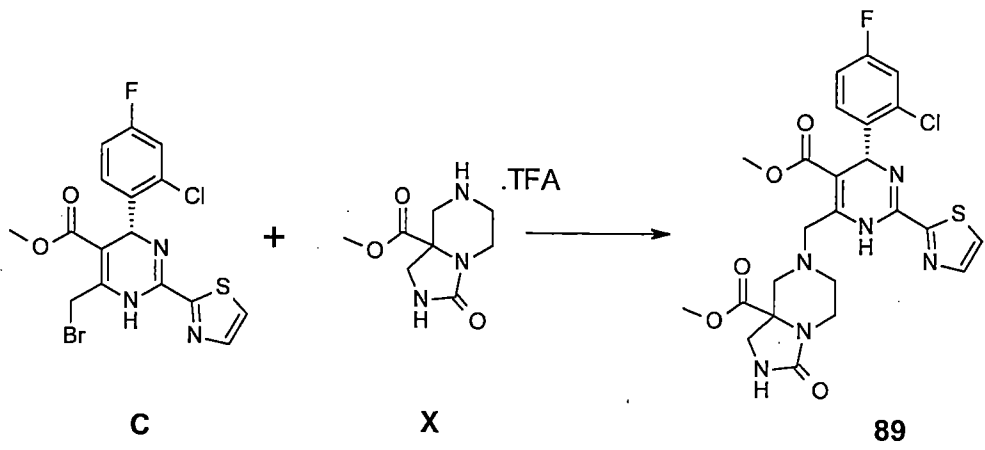
在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上, 實例**88A**係自化合物**88A-1** (較快速溶析)合成, 且實例**88B**係自化合物**88B-1** (較緩慢溶析)合成。

實例**89**:

7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯



實例**89**之製備:

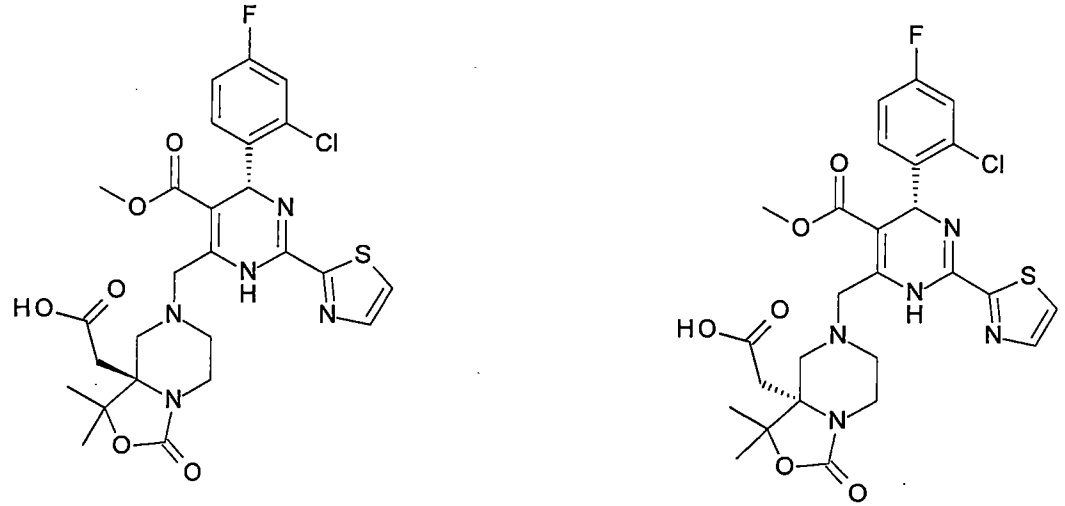


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用3-側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯TFA鹽(化合物X)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。

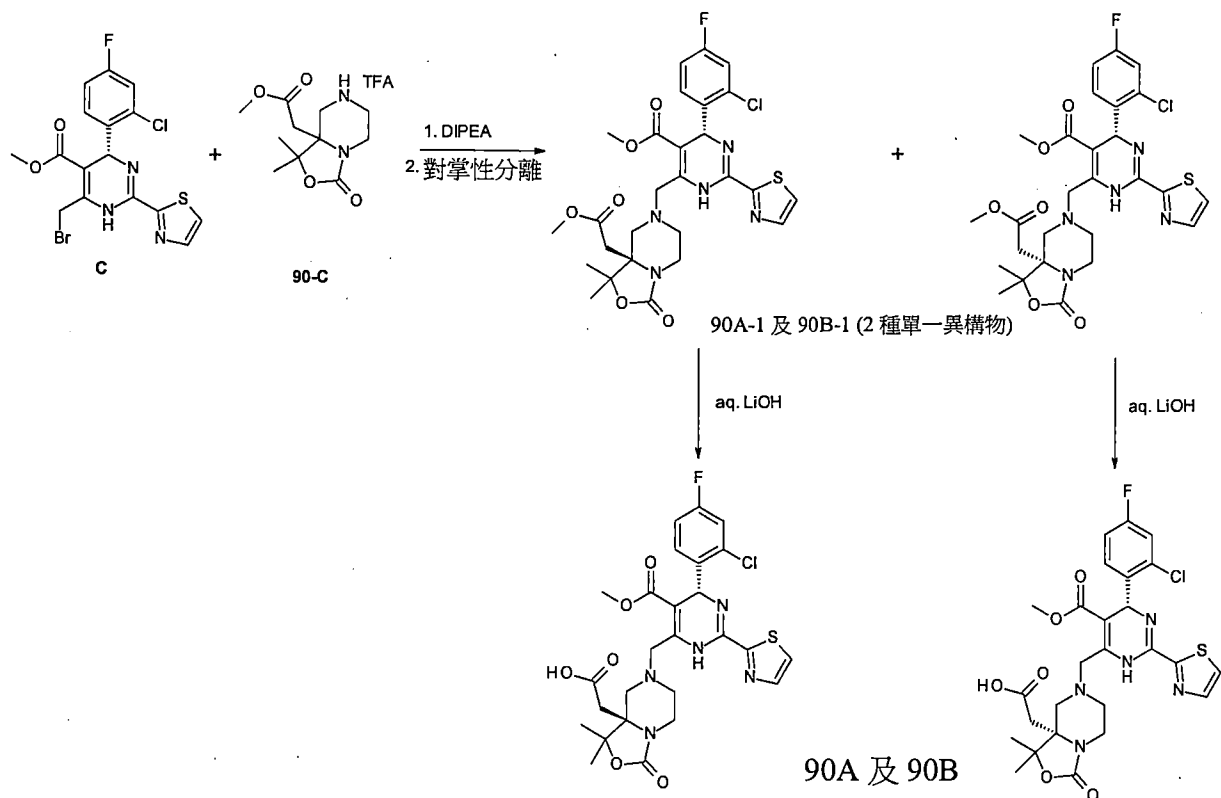
實例90A及90B (經分離之兩種單一異構物)：

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸；及

2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸



實例90A及90B之製備：



兩種標題化合物係以與實例**82A**及**82B**類似之方式、藉由使用(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物**C**)替代(4*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物**C-1**)及2-(1,1-二甲基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫噁唑并[3,4-*a*]吡嗪-8*a*-基)乙酸甲酯(化合物**90-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8*a*-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

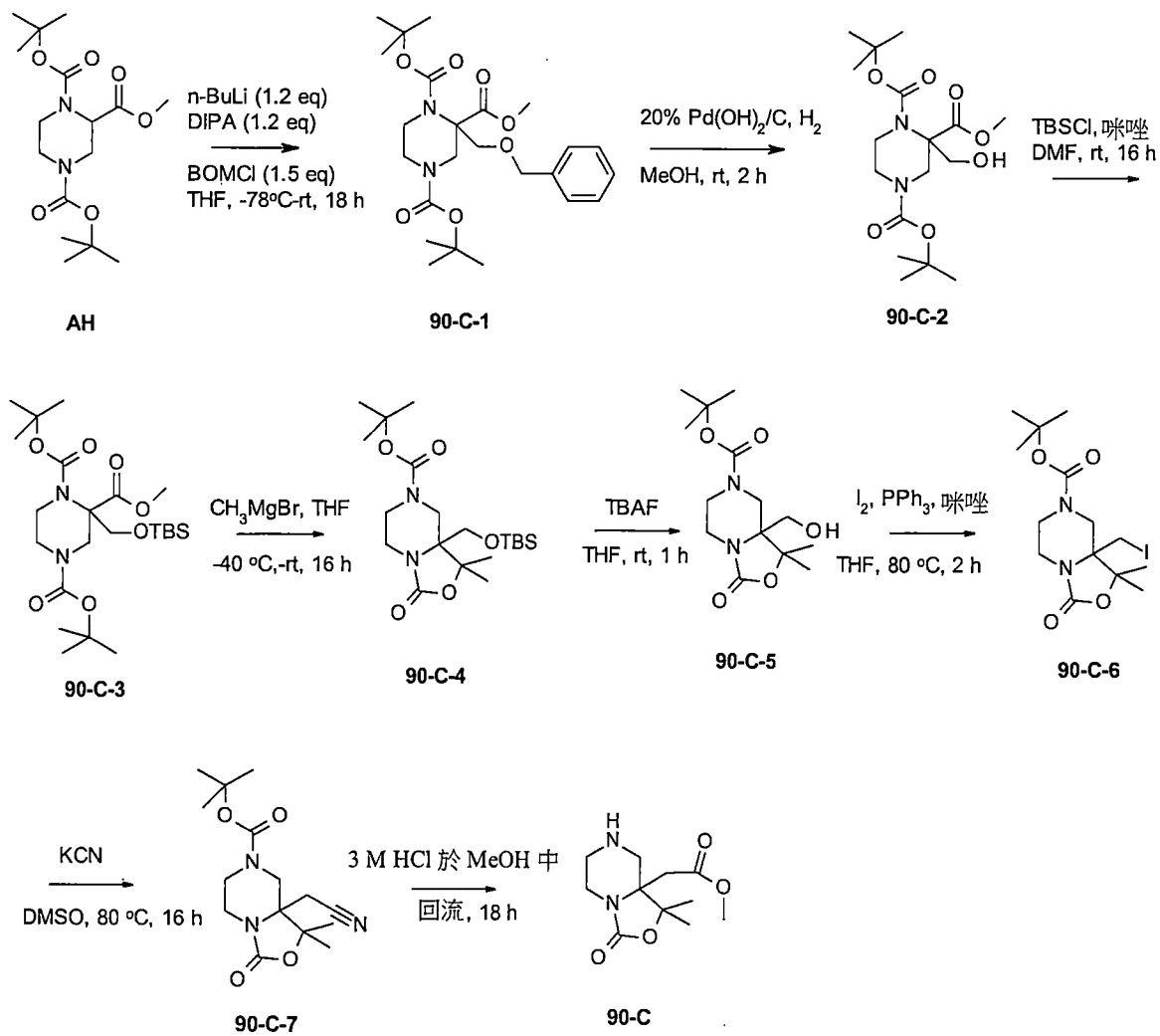
獲得淺黃色固體狀實例**90A** (13 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.92 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.37 (br, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。LC/MS：計算值為592 (MH⁺)，實驗值為592 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**90B** (25 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD)

δ ppm 7.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 6.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 2.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.36 (br, 1H), 2.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 4.0, 11.9$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); LC/MS : 計算值為592 (MH⁺) , 實驗值為592 (MH⁺) 。

在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上，實例90A係自化合物90A-1 (較快速溶析)合成，且實例90B係自化合物90B-1 (較緩慢溶析)合成。

2-(1,1-二甲基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基)乙酸甲酯(化合物90-C)之製備：



步驟1：在-78℃下經15 min，向DIPA (3.67 g, 36 mmol, 1.2當量)於THF (18 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2M, 18 mL, 1.2當量)，且在-78℃下將混合物再攪拌15 min。然後在-78℃下將THF (30 mL)中之化合物**AH** (10.3 g, 30 mmol, 1.0當量)逐滴添加至反應物中，完成添加後，在-78℃下將混合物再攪拌30 min。在-78℃下經20 min逐滴添加THF (20 mL)中之BOMCl (7 g, 45 mmol)，將反應混合物攪拌16 h，且在此時段期間將溫度升溫至室溫。用1M HCl (50 mL)驟冷反應物，用EA (100 mL)萃取兩次，乾燥有機層並濃縮，在矽膠(EA/PE: 0%-20%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-1** (8.2 g)。

步驟2：在室溫下在氫下，將化合物**90-C-1** (8.2 g, 17.6 mmol)及Pd(OH)₂/C (500 mg, 20%)於MeOH (100 mL)中之混合物攪拌2 h，然後過濾掉固體，濃縮濾液且在矽膠(EA/PE: 0%-40%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-2** (6.1 g)。

步驟3：在室溫下，向**90-C-2** (3.74 g, 0.01 mol, 1.0當量)及咪唑 (0.81 g, 0.012 mol, 1.2當量)於DMF (20 mL)中之溶液中緩慢添加TBSCl (1.65 g, 0.11 mol, 1.1當量)，然後在室溫下將混合物攪拌16 h，用EA (50 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮，以獲得無色油狀化合物**90-C-3** (4.4 g)。MS：計算值為489 (MH⁺)，量測值為489 (MH⁺)。

步驟4：在-40℃下經15 min，向**90-C-3** (4.4 g, 9 mmol, 1.0當量)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加CH₃MgBr (3.2M, 15 mL, 5.0當量)，然後將反應混合物攪拌16 h，且在此時段期間將溫度升溫至室溫。用1M HCl (50 mL)驟冷反應物，用EA (100 mL)萃取，乾燥有機層並濃縮，且在矽膠(EA/PE: 20%-40%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-4** (1.9 g)。MS：計算值為415 (MH⁺)，量測值為415 (MH⁺)。

步驟5：在室溫下，將**90-C-4** (1.86 g, 4.5 mmol, 1.0當量)及TBAF (1 M, 9 mL, 2.0當量)於THF (20 mL)中之溶液攪拌2 h，用EA (50 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮，在矽膠(EA/PE: 30%-70%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-5** (1.2 g)。MS：計算值為301 (MH⁺)，量測值為301 (MH⁺)。

步驟6：將**90-C-5** (0.9 g, 3 mmol, 1.0當量), PPh₃ (1.57 g, 6 mmol, 2.0 eq)及咪唑(0.41 g, 6 mmol, 2.0當量)於THF (20 mL)中之溶液回流1 h，然後添加碘(1.3 g, 4.5 mmol, 1.5當量)且回流2 h。然後用EA (50 mL)稀釋反應物，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)有機層並濃縮，在矽膠(EA/PE: 0%-25%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-6** (0.61 g)。MS：計算值為411 (MH⁺)，量測值為411 (MH⁺)。

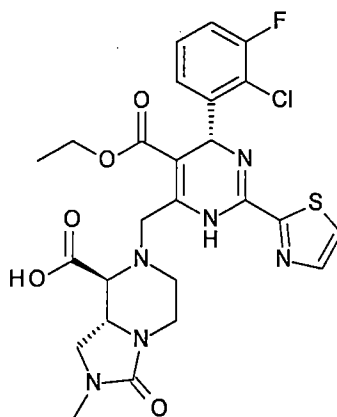
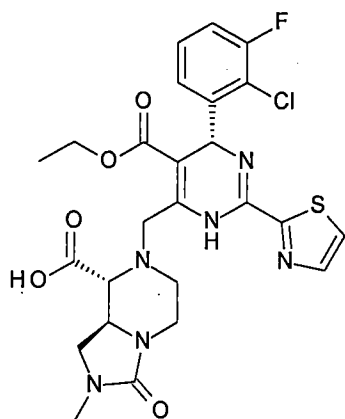
步驟7：在80℃下，將**90-C-6** (0.61 g, 1.5 mmol, 1.0當量)及KCN (0.195 g, 3 mmol, 2.0當量)於DMSO (10 mL)中之混合物攪拌16 h。然後用EA (50 mL)稀釋反應物，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮，在矽膠(EA/PE: 0%-25%)上純化殘餘物，以獲得無色油狀化合物**90-C-7** (0.41 g)。MS：計算值為310 (MH⁺)，量測值為310 (MH⁺)。

步驟8：在80℃下，將**90-C-7** (0.41 g, 1.3 mmol, 1.0當量)於HCl/MeOH (3M, 10 mL)中之混合物攪拌16 h。然後濃縮反應物，以獲得白色固體狀化合物**90-C** (0.36 g)。MS：計算值為243 (MH⁺)，量測值為243 (MH⁺)。

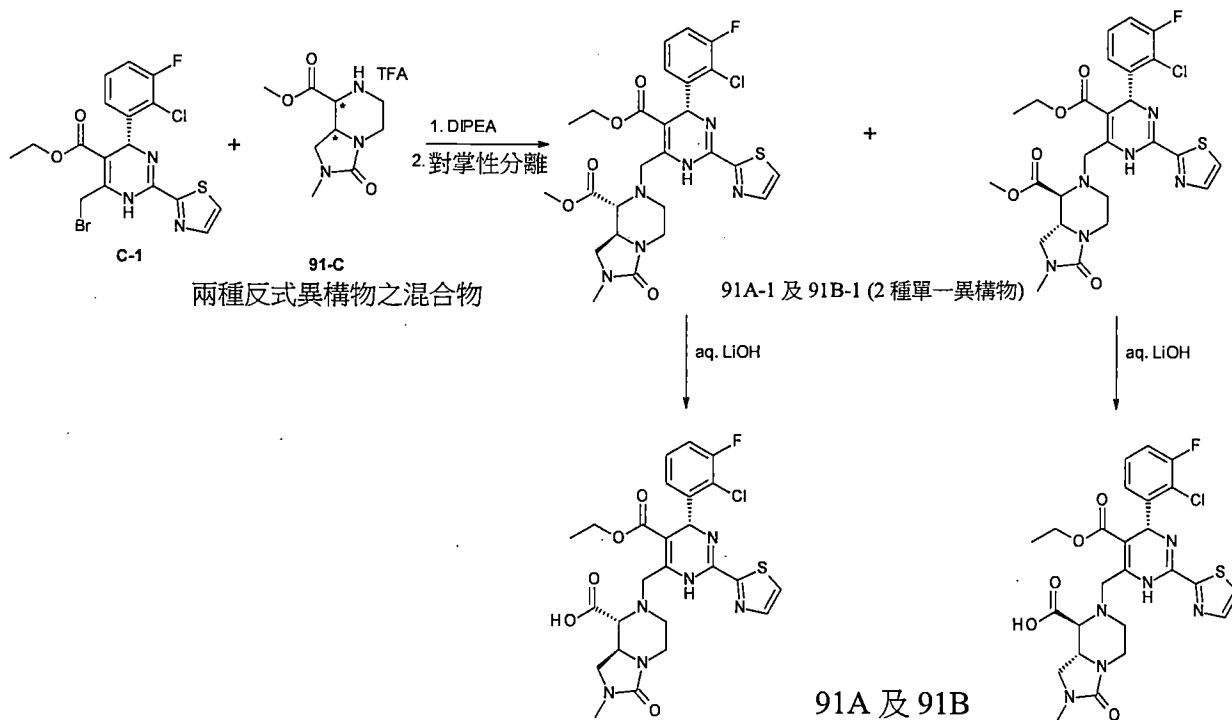
實例91A及91B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑啉-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例91A及91B之製備：



兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用2-甲基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物91-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物82-C)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例91A (26 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H),

7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.49 (br, 1H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

LC/MS：計算值為577 (MH⁺)，實驗值為577 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**91B** (38 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (td, $J = 2.0, 7.5, 9.1$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (br, 1H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LC/MS：計算值為577 (MH⁺)，實驗值為577 (MH⁺)。

在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上，實例**91A**係自化合物**91A-1** (較快速溶析)合成，且實例**91B**係自化合物**91B-1** (較緩慢溶析)合成。

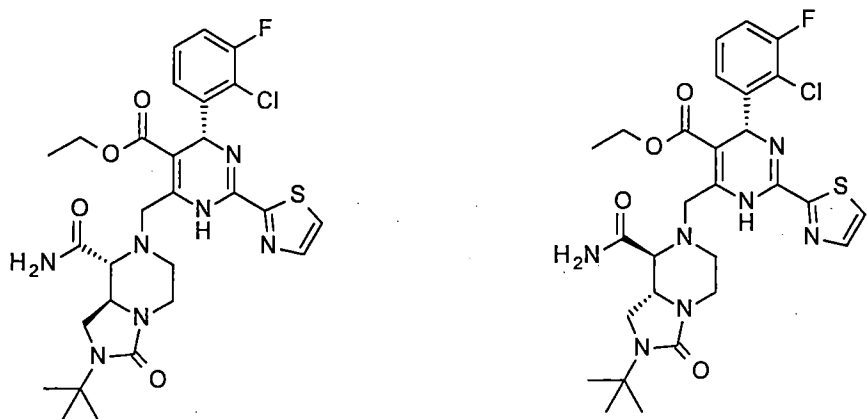
2-甲基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**91-C**)之製備：

化合物**91-C**係以與化合物**82-C**類似之方式、藉由使用甲基胺替代環丙胺來製備。

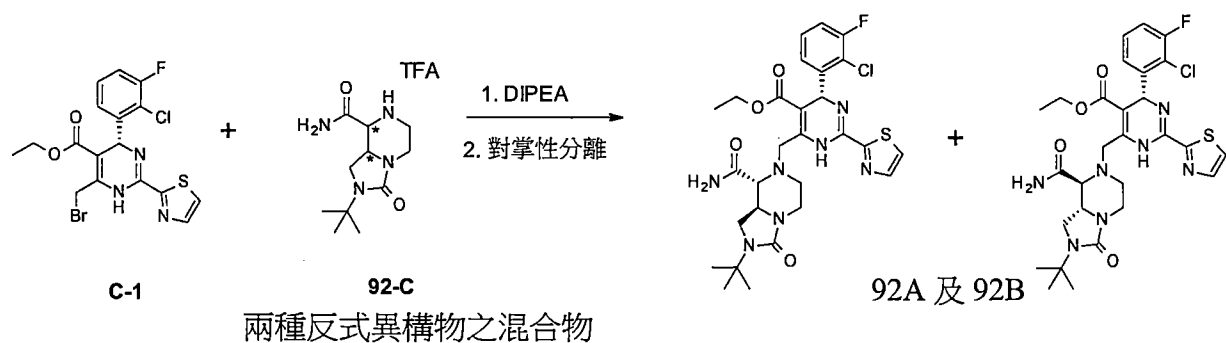
實例**92A**及**92B** (經分離之兩種單一異構物)：

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-胺甲鹽基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；及

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-胺甲鹽基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯



實例92A及92B之製備：

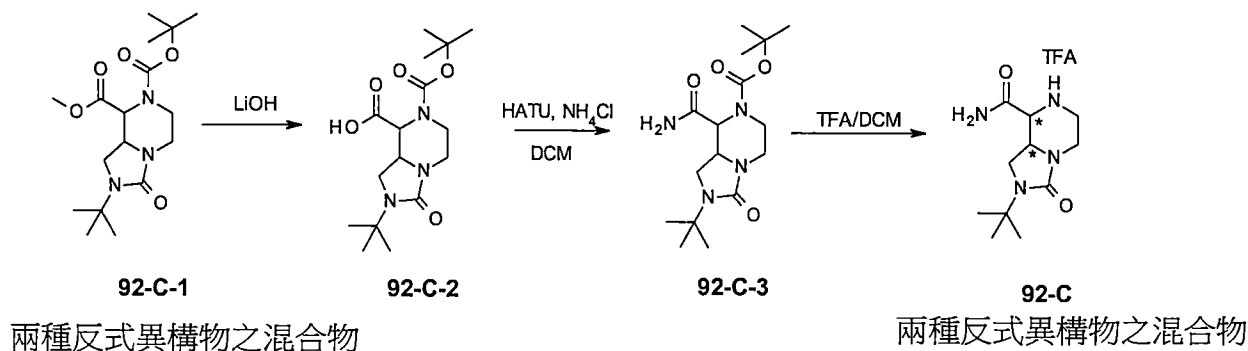


兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用反式-2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲醯胺(化合物92-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物82-C)來製備。在ChiralPak AD-3管柱上使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂，藉由HPLC純化粗產物，以獲得兩種異構物之混合物，藉由SFC進一步拆分該混合物，以獲得兩種單一異構物：92A (較快速溶析)及92B (較緩慢溶析)。

獲得淺黃色固體狀實例92A (30 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.18 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 3H), 3.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.14 (dt, J = 3.5, 12.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.45 (dt, J = 3.5, 11.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS：計算值為618 (MH⁺)，實驗值為618 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**92B** (30 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 3.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.37 - 2.35 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.32 (dt, J = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 1.49 - 1.34 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS：計算值為618 (MH⁺)，實驗值為618 (MH⁺)。

反式-2-第三丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲醯胺(化合物**92-C**)之製備：



步驟1：向化合物**92-C-1** (355 mg, 1 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加水(1 mL)中之氫氧化鋰單水合物(124 mg, 3 mmol)。在35℃下將反應混合物攪拌2小時後，用1N鹽酸鹽溶液將其中和至pH 3.0。用乙酸乙酯(30 mL)將混合物萃取三次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾且然後濃縮，以獲得白色固體狀化合物**92-C-2** (340 mg)。MS：計算值為356 (MH⁺)，實驗值為356 (MH⁺)。

步驟2：在50℃下，將化合物**92-C-2** (340 mg, 1 mmol)、HATU (380 mg, 1 mmol)、NH₄Cl (275 mg, 5 mmol)及DIPEA (775 mg, 6 mmol)於THF(10 mL)中之混合物攪拌2小時。然後過濾掉未溶解之材料，並濃縮濾液。在矽膠(EA/PE: 0%-40%)上純化殘餘物，以獲得白色固體狀化合物**92-C-3** (200 mg)。MS：計算值為355 (MH⁺)，實驗值為355 (MH⁺)。

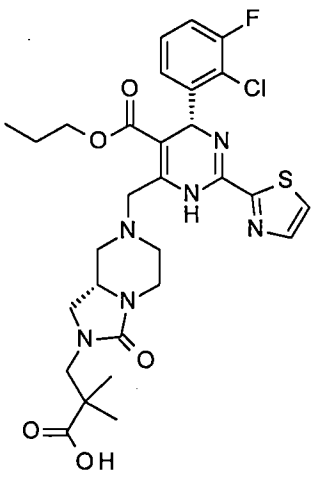
步驟3：在室溫下，將化合物 **92-C-3** (200 mg, 0.6 mmol) 於 DCM/TFA (5 mL, 2:1) 中之混合物攪拌2小時，然後在減壓下濃縮混合物，以獲得微黃色油狀化合物 **92-C** (200 mg)，其直接用於下一步驟中。MS：計算值為255 (MH⁺)，實驗值為255 (MH⁺)。

反式-2-第三丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7,8-二甲酸7-第三丁基-8-甲酯(化合物**92-C-1**)之製備：

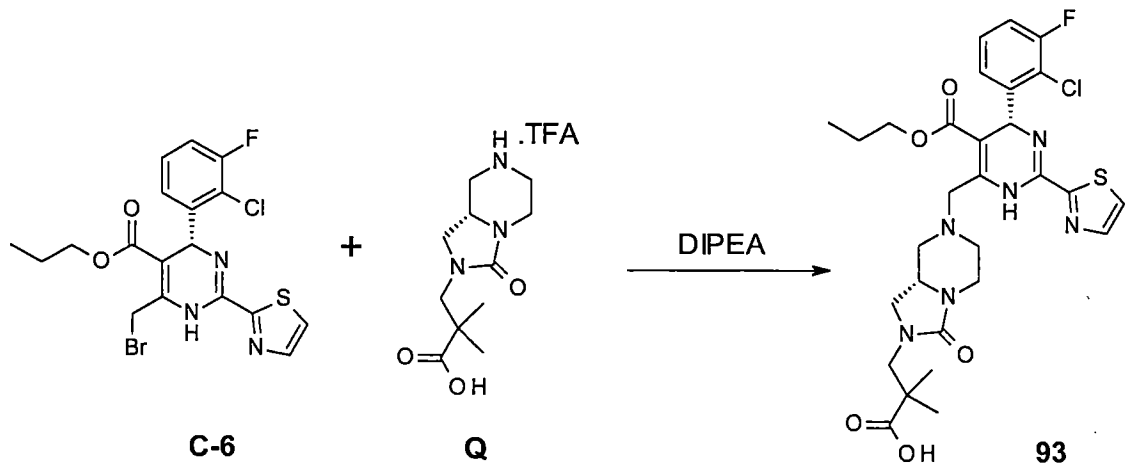
化合物**92-C-1**係以與化合物**82-C-5**類似之方式、藉由使用第三丁基胺替代環丙胺來製備。

實例93：

3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-丙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



實例93之製備：



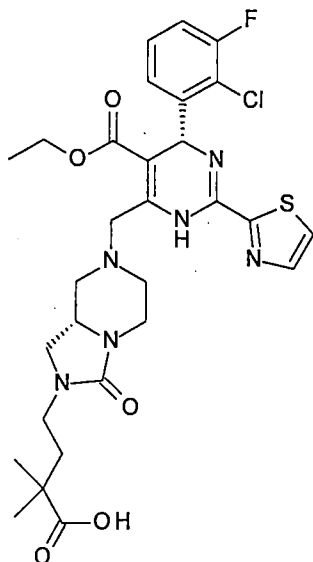
標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用3-[(8aS)-7-[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-丙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物C-6)及3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例93 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 5H), 3.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 4.0, 9.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.19 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.21 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS: 計算值為633 (MH⁺)，量測值為633 (MH⁺)。

(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸丙基酯(化合物C-6)之製備：

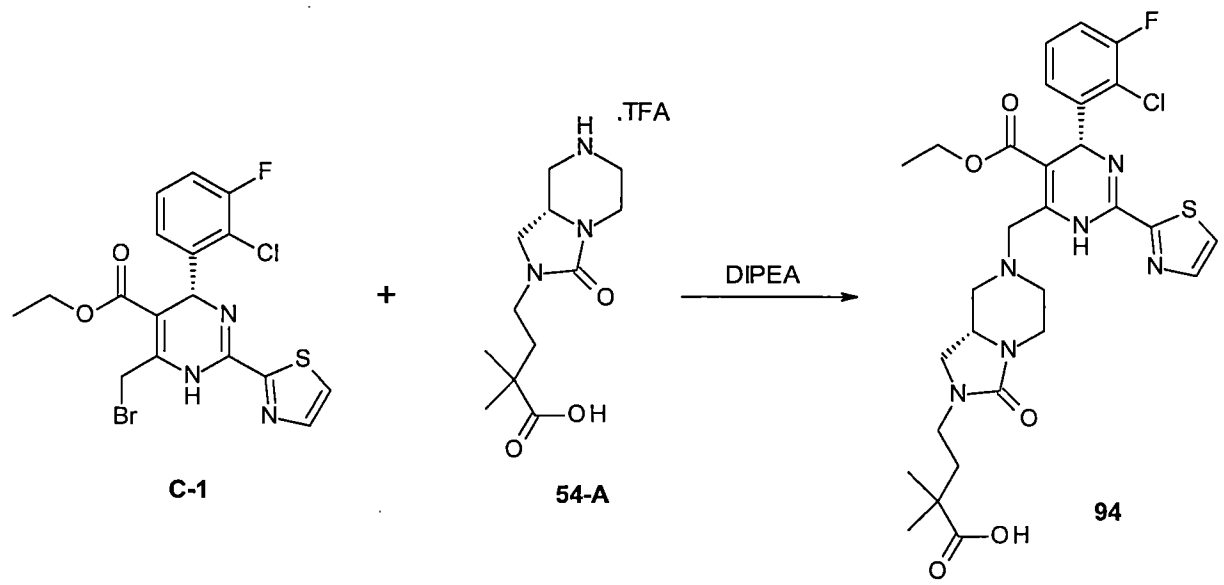
化合物C-6係以與化合物C類似之方式、藉由使用乙醯乙酸正丙基酯替代乙醯乙酸甲酯來製備。

實例94：

4-[(8aS)-7-[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸



實例94之製備：

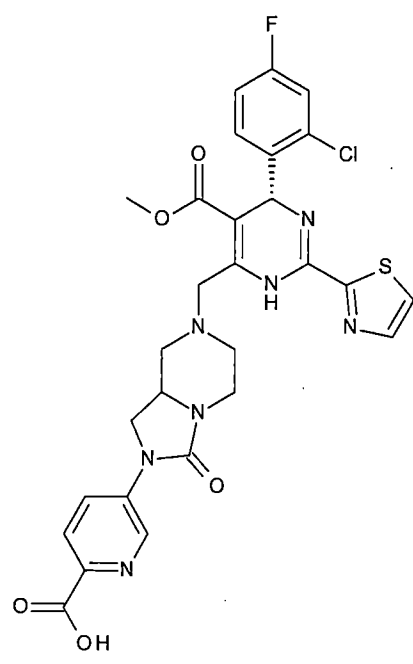


標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-1)及(3R)-3-[(8aS)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸TFA鹽(化合物54-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例57 (48 mg)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ = 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02-7.39 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 3.99-4.16 (m, 2H), 3.73-3.95 (m, 3H), 3.47 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.02-3.25 (m, 3H), 2.68-2.97 (m, 2H),

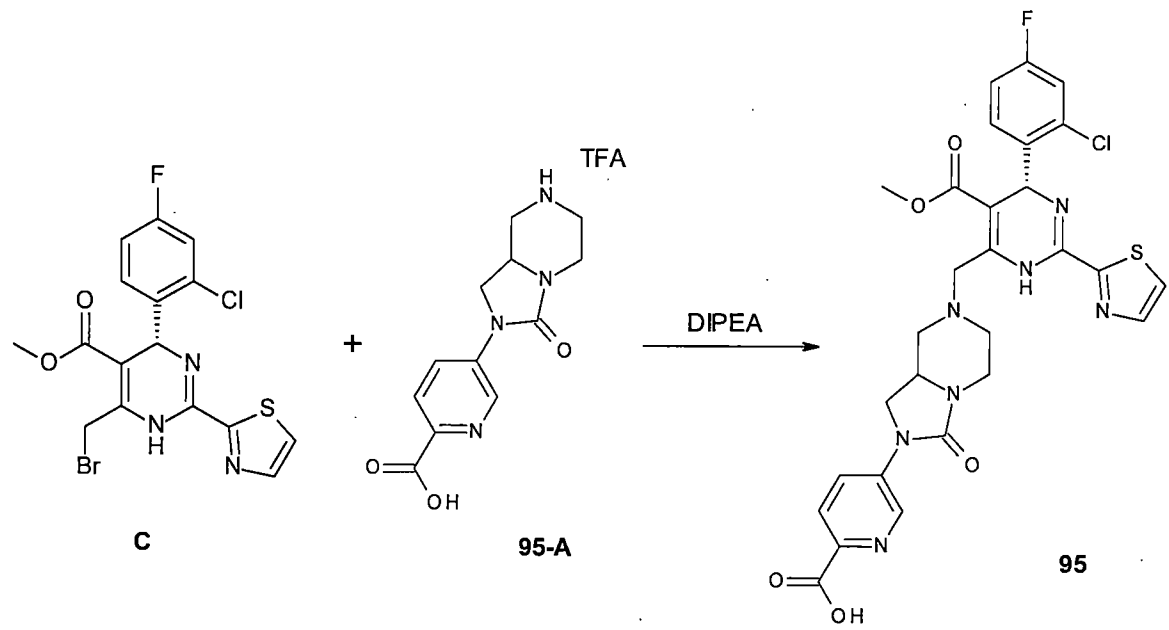
2.10-2.48 (m, 3H), 1.76 (br. s., 2H), 1.23 (s, 6H), 1.13 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為633 (MH⁺)，量測值為633 (MH⁺)。

實例95：

5-[7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]吡啶-2-甲酸



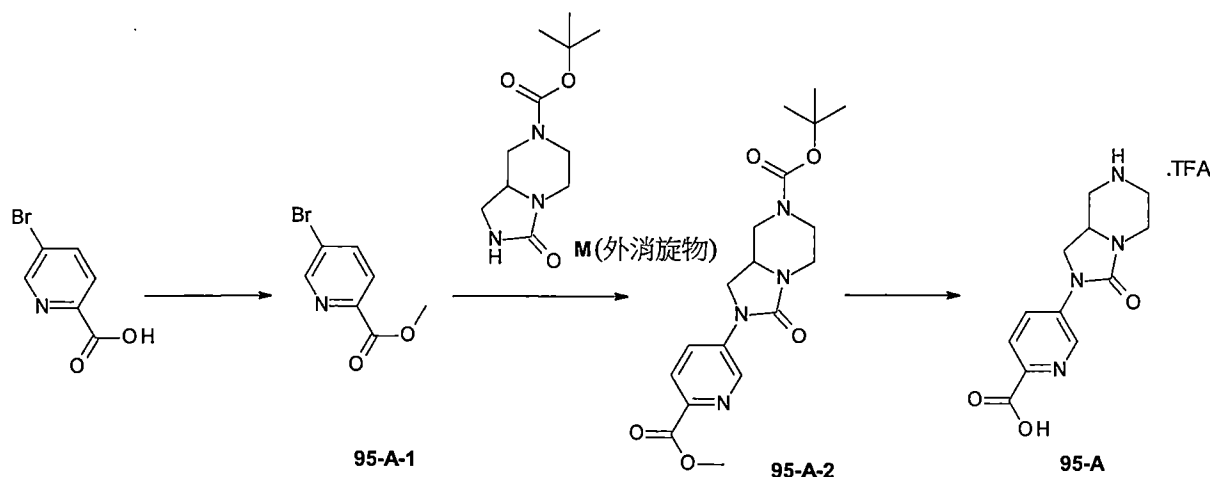
實例95之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用5-(3-側氧基-

1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)吡啶-2-甲酸TFA鹽(化合物**95-A**)替代六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物**D**)來製備。獲得淺黃色固體狀實例**95** (48 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.10-7.13 (m, 1 H), 6.20 (s, 1H), 4.41-4.63 (m, 2H), 4.17-4.35 (m, 3H), 3.51-3.75 (m, 7 H), 3.01-3.12 (m, 2H)。MS: 計算值為626 (MH⁺), 量測值為626 (MH⁺)。

5-(3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)吡啶-2-甲酸(化合物95-A)之製備:



步驟1: 在0℃下, 向5-溴吡啶-2-甲酸(5.0 g, 24.75 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(10 mL)。然後在60℃下將混合物攪拌12小時。去除溶劑及殘餘亞硫醯氯後, 獲得粗產物5-溴吡啶-2-甲酸甲酯且其未經進一步純化即用於下一步驟中。

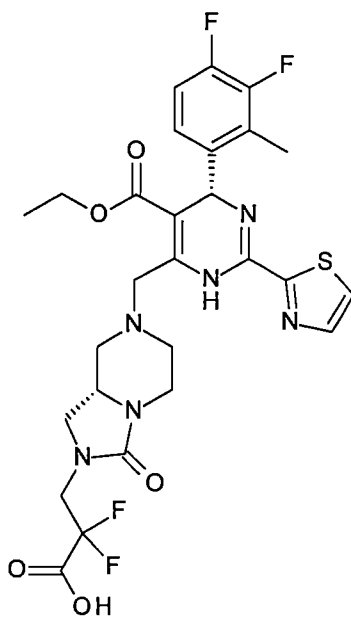
步驟2: 在130℃下在微波中, 將5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(化合物**95-A-1**, 0.72 g, 3.28 mmol)、3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(外消旋化合物**M**, 0.40 g, 1.64 mmol)、雙(二亞苺基丙酮)鈹(94.4 mg, 0.164 mmol)、(±)-2,2'-雙(二苺基磷基)-1,1'-聯萘(196.8 mg, 0.33 mmol)、碳酸銨(160.4 mg, 4.92 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物攪拌3小時。去除溶劑後, 藉由管柱純化殘餘物以提

供白色固體狀產物**95-A-2**。MS：計算值為377 (MH^+)，量測值為377 (MH^+)。

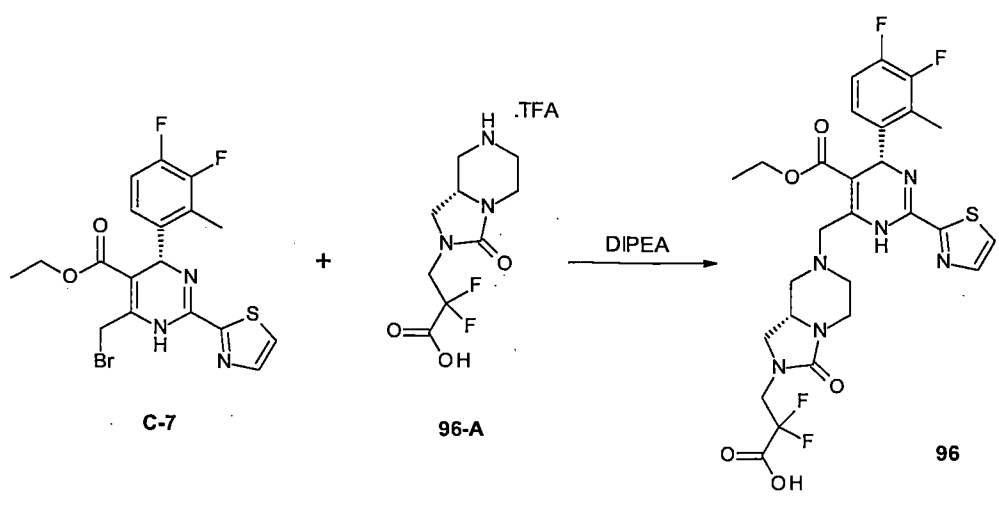
步驟3：在室溫下，將化合物**95-A-2** (0.24 g, 0.64 mmol)、氫氧化鋰(0.13 g, 3.2 mmol)於水(2 mL)及MeOH (5 mL)中之混合物攪拌12小時。然後用1 N HCl將反應混合物中和至pH 6，用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥有機層。去除溶劑後，用DCM (10 mL)中之TFA (2 mL)處理殘餘物。將反應混合物攪拌30分鐘後，去除溶劑，以獲得粗產物，其直接用於下一步驟中。MS：計算值為263 (MH^+)，量測值為263 (MH^+)。

實例96：

(S)-6-[(S)-2-(2-羧基-2,2-二氟-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯

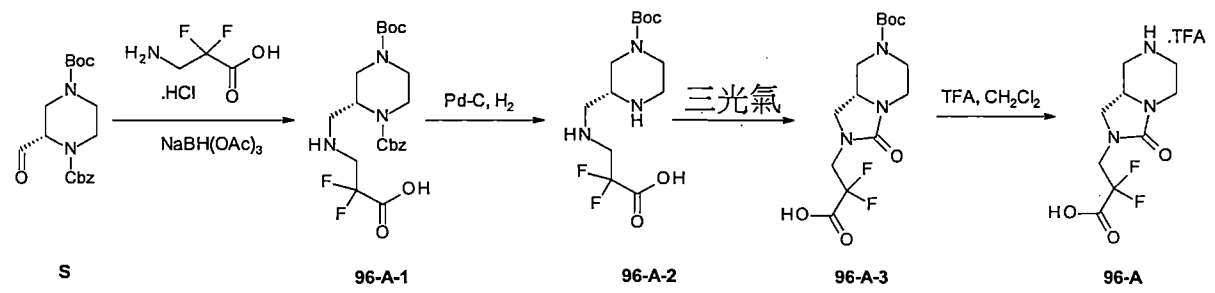


實例96之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-7)及2,2-二氟-3-((S)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-丙酸三氟乙酸鹽(化合物96-A)替代(R)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例96 (15 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 5.94-5.98 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.05-4.20 (m, 4H), 3.86-3.98 (m, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.07-3.22 (m, 3H), 2.52 (d, 3H), 1.15 (m, 3H)。MS: 計算值為625 (MH⁺), 量測值為625 (MH⁺)。

2,2-二氟-3-((S)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-丙酸三氟乙酸鹽(化合物96-A)之製備：



步驟1. 在0℃下向3-胺基-2,2-二氟-丙酸鹽酸鹽(400 mg, 1.10 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (142 mg, 1.10

mmol)，然後相繼添加化合物S (350 mg, 1 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在0℃下將反應混合物攪拌5分鐘。然後將NaBH(OAc)₃添加至混合物中。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。使反應混合物在DCM與水之間分配。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，在真空中濃縮並分離，以獲得化合物**96-A-1** (320 mg)。

步驟2. 在室溫下使用氫氣球將化合物**96-A-1** (320 mg, 0.70 mmol)及Pd/C (30 mg)於MeOH (5 mL)中之混合物攪拌過夜。過濾反應混合物並濃縮濾液。獲得粗產物**96-A-2** (226 mg)且其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3. 在0℃下，向化合物**96-A-2** (粗製物，226 mg, 0.70 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.6 mL, 3.50 mmol)，然後將三光氣(103 mg, 0.35 mmol)添加至反應混合物中。將所得混合物升溫至室溫並攪拌過夜。濃縮反應混合物，且將殘餘物直接用於下一步驟中。粗產物**96-A-3**之量為340 mg。

步驟4. 在室溫下，向化合物**96-A-3** (粗製物，340 mg, 0.70 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。將反應混合物攪拌1.5小時後，去除溶劑，以獲得粗產物**96-A** (260 mg)，其直接用於下一步驟中。

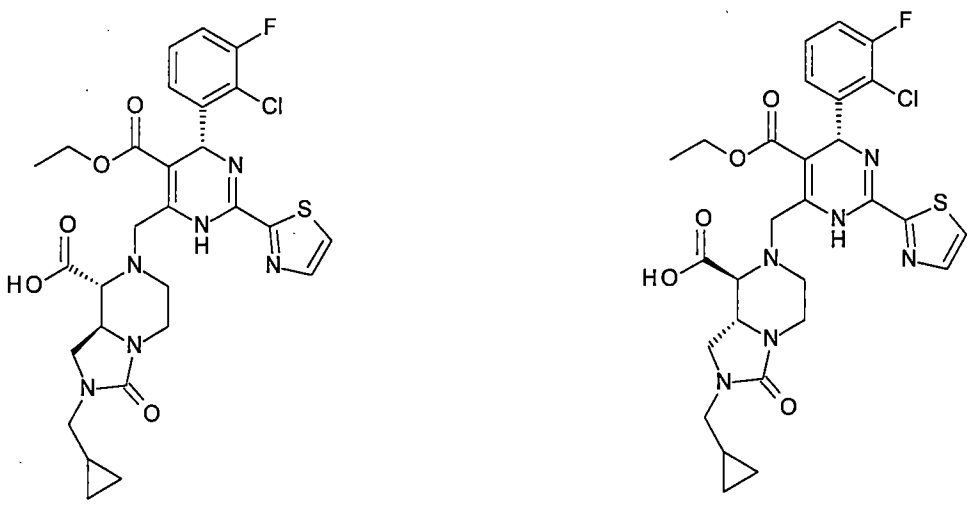
(4S)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-7)之製備：

化合物**C-7**係以與化合物**C**類似之方式、藉由使用3,4-二氟-2-甲基苯甲醛及乙醯乙酸乙酯替代2-氯-4-氟苯甲醛及乙醯乙酸甲酯來製備。

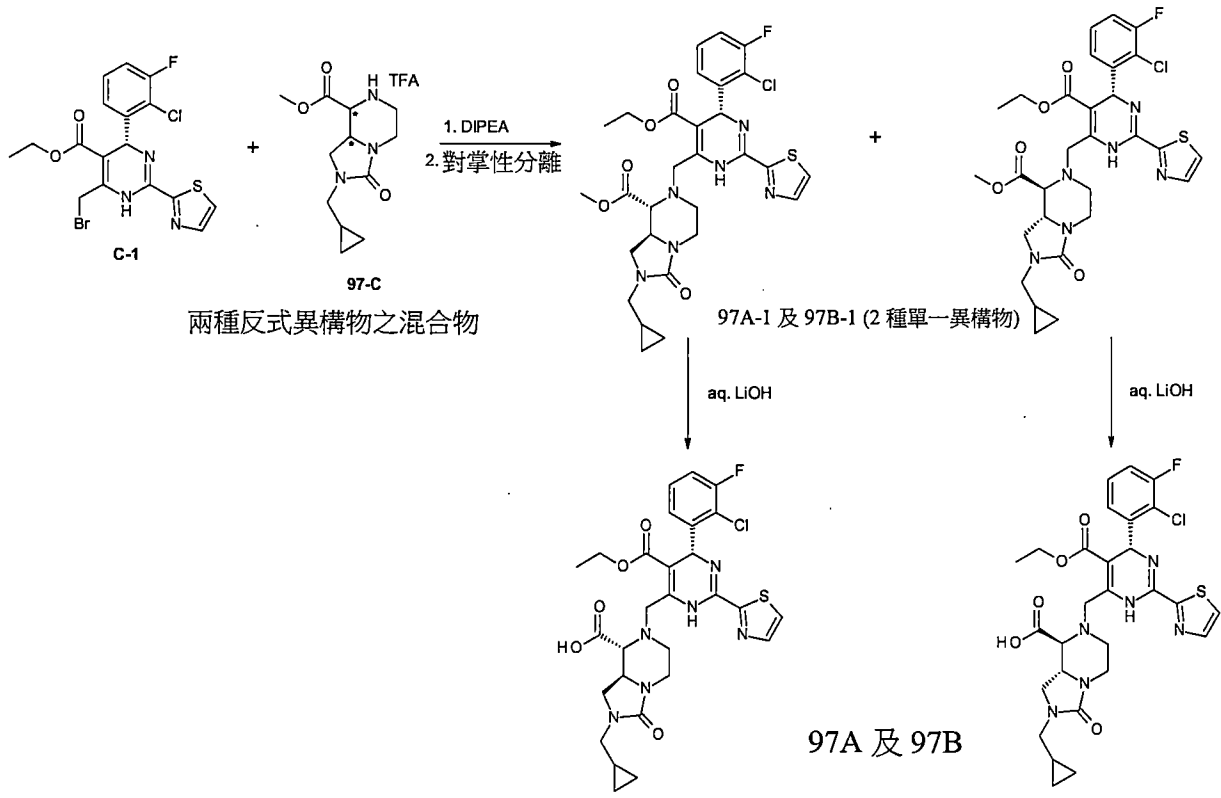
實例97A及97B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑

并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及
(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例97A及97B之製備：



兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用反式-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物97-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪

唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**97A** (25 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.28 - 0.23 (m, 2H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**97B** (19 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.37 (dt, *J* = 3.4, 11.6 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為617 (MH⁺), 量測值為617 (MH⁺)。

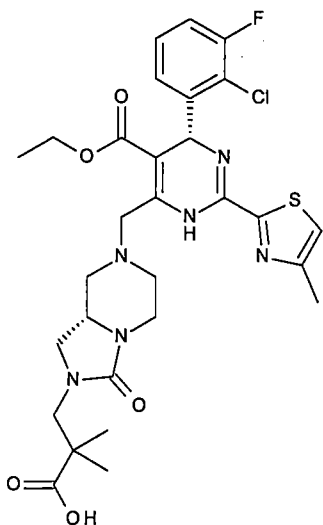
在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上, 實例**97A**係自化合物**97A-1** (較快速溶析)合成, 且實例**97B**係自化合物**97B-1** (較緩慢溶析)合成。

反式-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**97-C**)之製備:

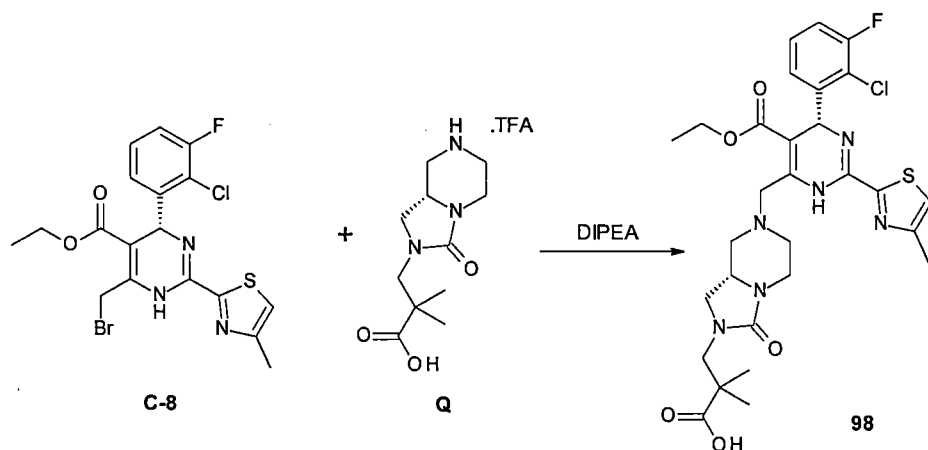
化合物**97-C**係以與化合物**82-C**類似之方式、藉由使用環丙基甲胺替代環丙胺來製備。

實例**98**:

3-[(8a*S*)-7-[[*(4R)*-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸



實例98之製備：



標題化合物係以與實例1類似之方式、藉由使用(4*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-8)及3-[(8a*S*)-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸(化合物Q)替代(*R*)-6-溴甲基-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯(化合物C)及六氫-吡嗪并[1,2-*c*][1,3]噁嗪-6-酮(化合物D)來製備。獲得淺黃色固體狀實例93 (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.52

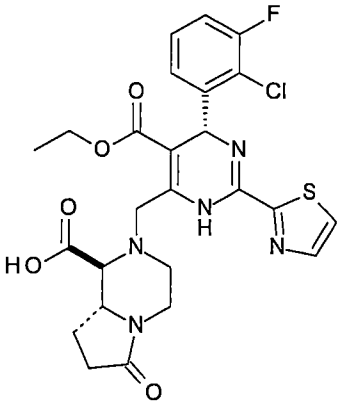
(t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.37 (dt, $J = 3.4, 11.6$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為633 (MH^+)，量測值為633 (MH^+)。

(4R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物C-8)之製備：

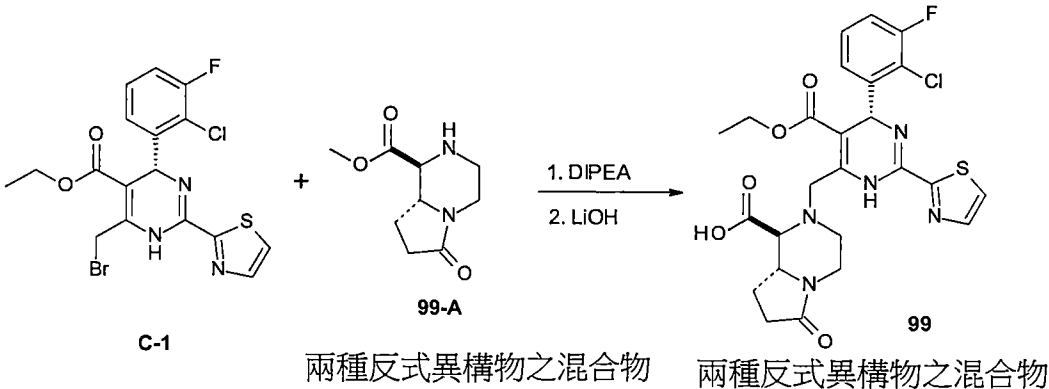
化合物C-8係以與化合物C類似之方式、藉由使用4-甲基噻唑-2-甲腈及乙醯乙酸乙酯替代噻唑-2-甲腈及乙醯乙酸甲酯來製備。

實例99：

2-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(兩種異構物之混合物)



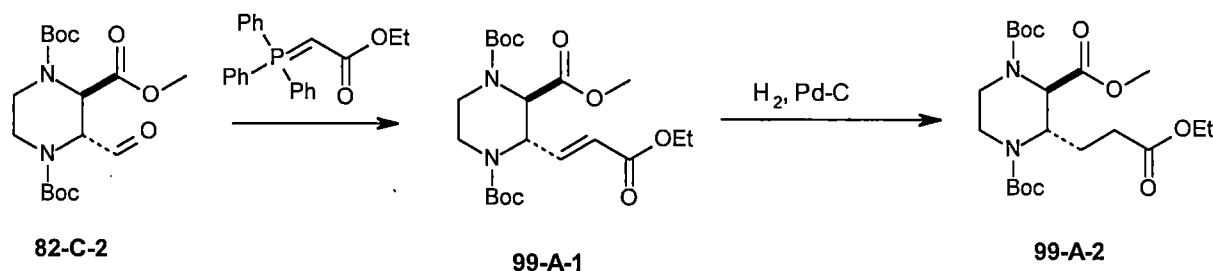
實例99之製備：



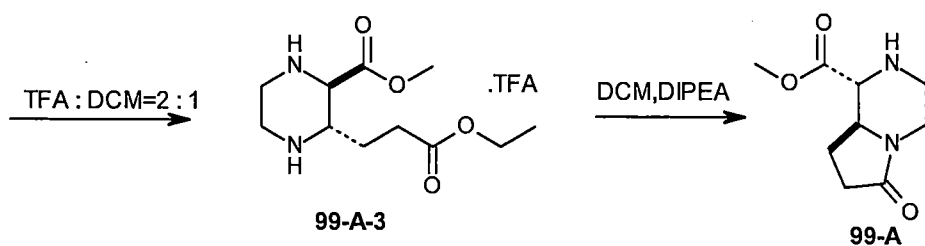
兩種標題化合物係以與實例82A及82B類似之方式、藉由使用反

式-6-側氧基-2,3,4,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(化合物**99-A**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)、但不對兩種反式異構物進行對掌性分離來製備。獲得呈兩種異構物之混合物形式之實例**99** (淺黃色固體, 79 mg)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 3H), 2.61 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為 562 (MH⁺), 量測值為 562 (MH⁺)。

反式-6-側氧基-2,3,4,7,8,8a-六氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(化合物**99-A**)之製備:



兩種反式異構物之混合物



兩種反式異構物之混合物

步驟1: 向化合物**82-C-2** (12 g, 32.3 mmol)於DCM (100 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (6.6 g, 64.5 mmol)及(三苯基正膦亞基)乙酸乙酯 (12.3 g, 35.5 mmol)。在25°C下將混合物攪拌15 h。添加水(100 mL), 且用DCM (100 mL)萃取混合物。分離有機層且經Na₂SO₄乾燥。去除溶劑且藉由管柱純化殘餘物, 以獲得化合物**99-A-1** (10 g)。¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ = 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 5H), 3.21 - 2.87 (m, 2H), 2.31 (dq, J = 8.5, 16.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 21H), 1.33 - 1.23 (m, 3H)。

步驟2：向化合物**99-A-1** (20 g, 45.2 mmol)於MeOH (600 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (10 g)。在30°C (50 Psi)下將混合物攪拌15 h。過濾混合物且在真空中去除溶劑，以獲得粗產物，藉由管柱純化該粗產物，以獲得化合物**99-A-2** (17 g，粗製物)。

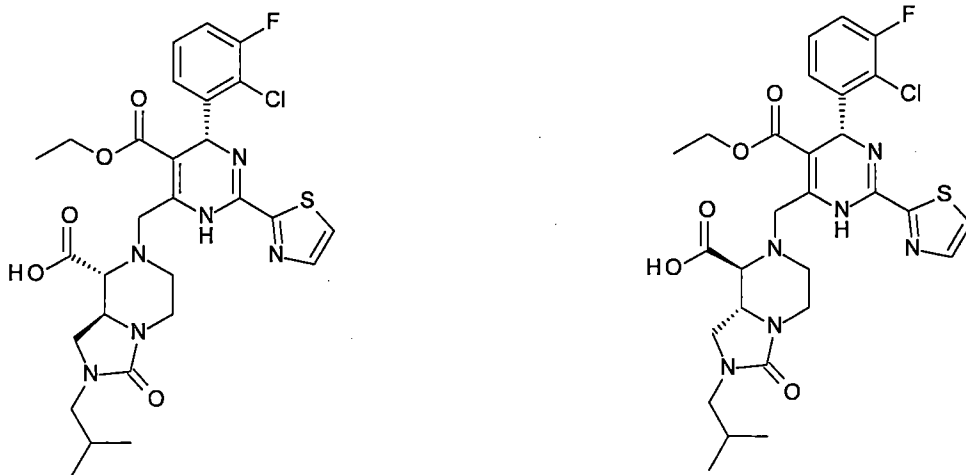
步驟3：向化合物**99-A-2** (17 g, 38.2 mmol)於無水DCM (90 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (180 mL)。將反應混合物攪拌3小時後，在真空中去除溶劑，以獲得粗產物**99-A-3** (19 g，粗製物)。

步驟4：向化合物**99-A-3** (11 g, 25.1 mmol)於無水DCM (250 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (16 g, 125.6 mmol)。將混合物回流4小時後，去除溶劑，以獲得粗產物**99-A** (7 g)，其直接用於下一步驟中。

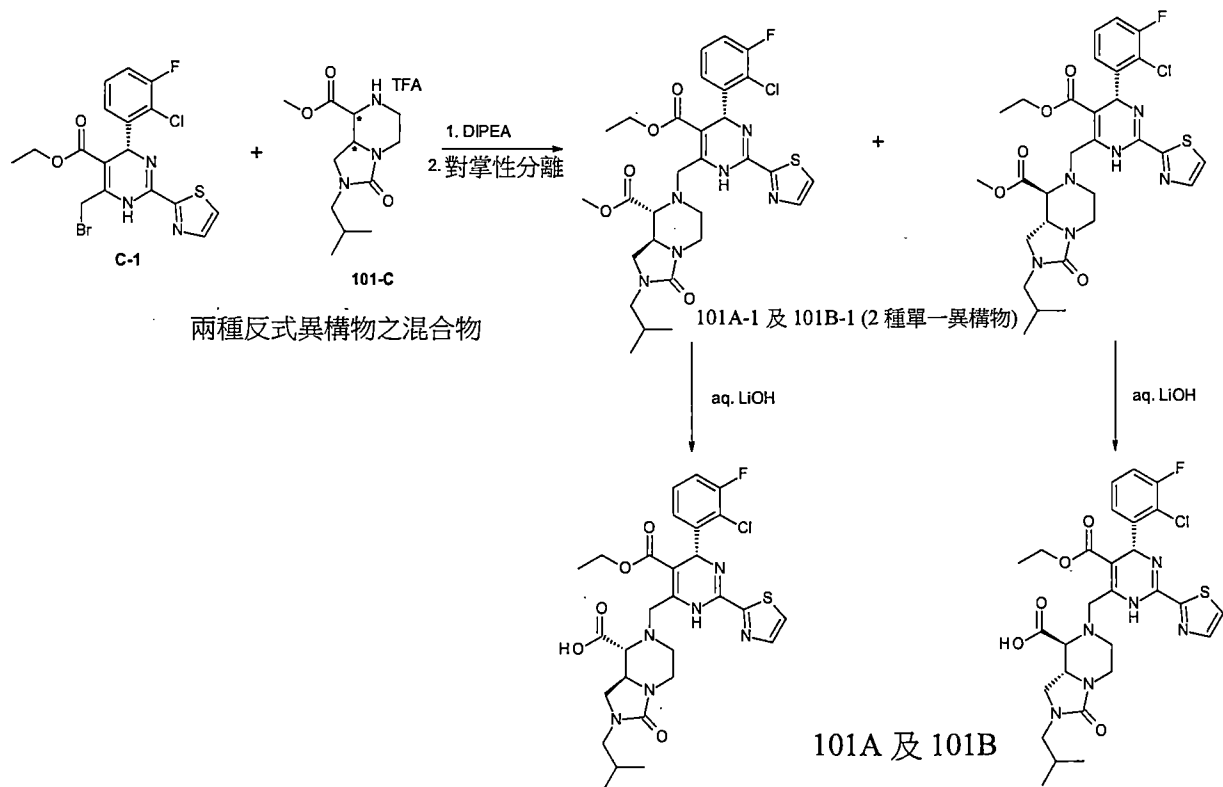
實例101A及101B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例101A及101B之製備：



兩種標題化合物係以與實例**82A**及**82B**類似之方式、藉由使用反式-2-異丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**101-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**101A** (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-
d₄) d ppm 7.98 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.27
(m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H),

4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 4.9, 6.7$ Hz, 6H)。MS：計算值為 619 (MH^+)，量測值為 619 (MH^+)。

獲得淺黃色固體狀實例**101B** (14 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.03 (dd, $J = 7.5, 11.0$ Hz, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。MS：計算值為 619 (MH^+)，量測值為 619 (MH^+)。

在使用 30% 異丙醇 (0.05% DEA)/ CO_2 溶析之 ChiralPak AD-3 管柱上，實例**101A**係自化合物**101A-1** (較快速溶析) 合成，且實例**101B**係自化合物**101B-1** (較緩慢溶析) 合成。

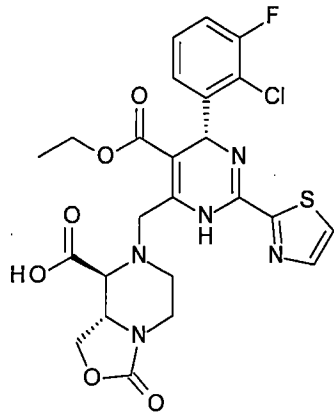
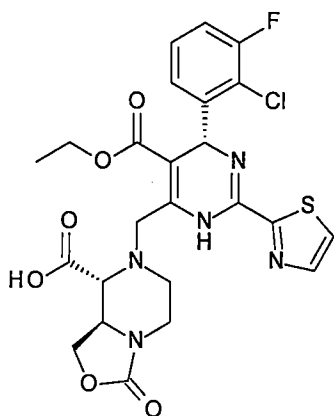
反式-2-異丁基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**101-C**)之製備：

化合物**101-C**係以與化合物**82-C**類似之方式、藉由使用 2-甲基丙-1-胺替代環丙胺來製備。

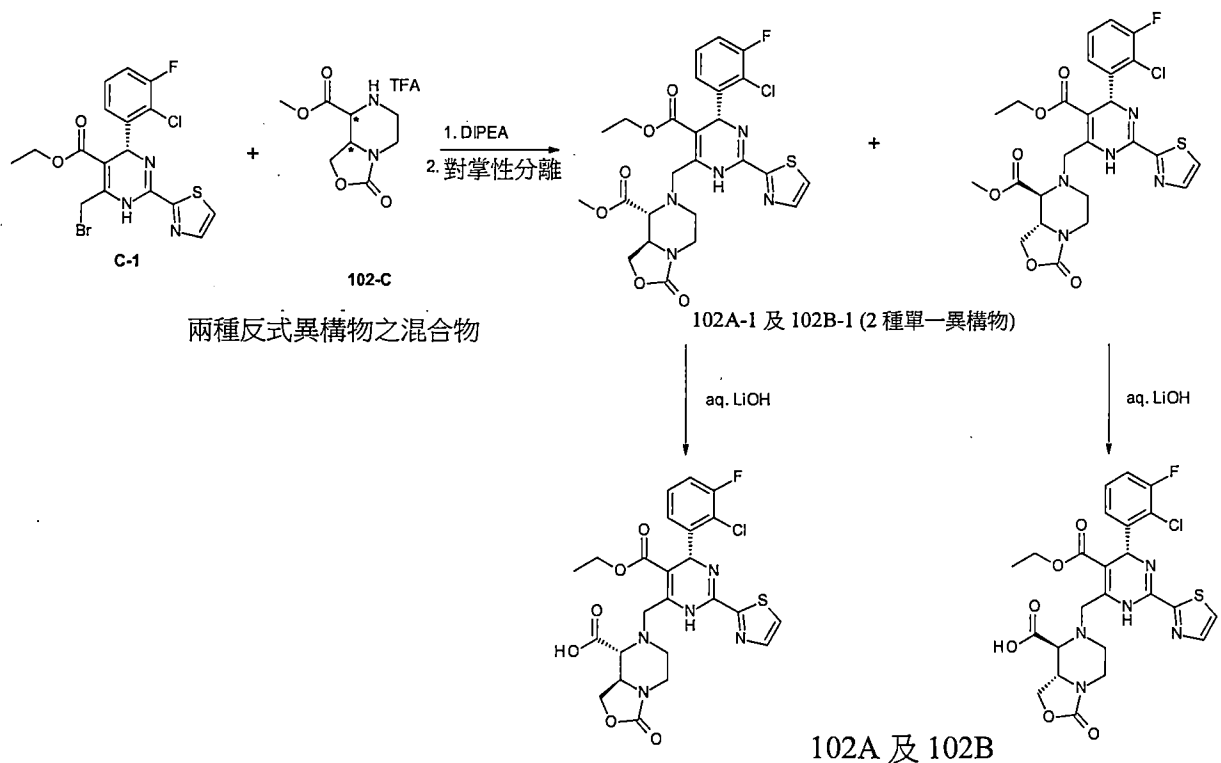
實例**102A**及**102B** (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸



實例102A及102B之製備：



兩種標題化合物係以與實例**82A**及**82B**類似之方式、藉由使用反式-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**102-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

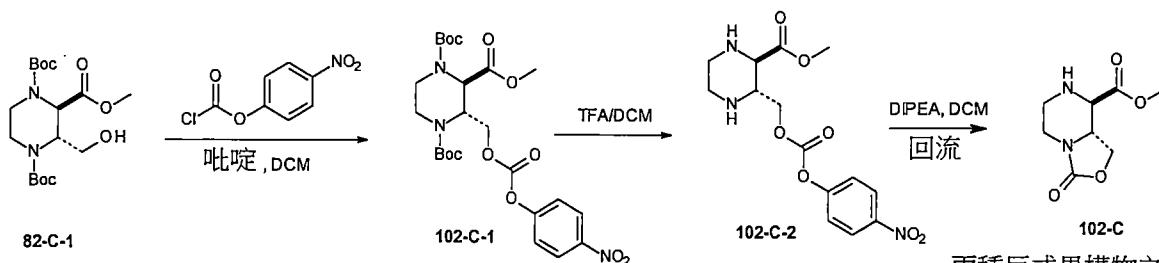
獲得淺黃色固體狀實例**102A** (29 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 6.0, 9.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 4H), 3.77 (dd, *J* = 2.3, 13.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* =

3.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 2.1, 12.2$ Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為564 (MH^+)，量測值為564 (MH^+)。

獲得淺黃色固體狀實例**102B** (27 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) d ppm 7.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 6.3, 9.3$ Hz, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 4H), 3.80 (dd, $J = 2.5, 13.6$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 2.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.73 (dt, $J = 3.6, 12.2$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS：計算值為564 (MH^+)，量測值為564 (MH^+)。

在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂溶析之ChiralPak AD-3管柱上，實例**102A**係自化合物**102A-1** (較快速溶析)合成，且實例**102B**係自化合物**102B-1** (較緩慢溶析)合成。

反式-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**102-C**)之製備：



兩種反式異構物之混合物

兩種反式異構物之混合物

步驟I：在0°C下，向化合物**82-C-1** (8.6 g, 23 mmol)及吡啶(3.64 g, 46 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中添加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(6.95 g, 34.5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。然後將混合物升溫至室溫並攪拌約2-3 hr。用DCM (100 mL)稀釋溶劑，且相繼用0.6N HCl (50 mL)、NaHCO₃水溶液(50 mL)及鹽水洗滌混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上之管柱層析純化所獲得粗產物，以獲得標題產物**102-C-1** (9.5 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) d ppm 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.30-

5.09 (m, 1H), 4.88-4.71 (m, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 2H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 5H), 3.33-2.97 (m, 1H), 3.33-2.97 (m, 1H), 1.51-1.47(t, 18 H)

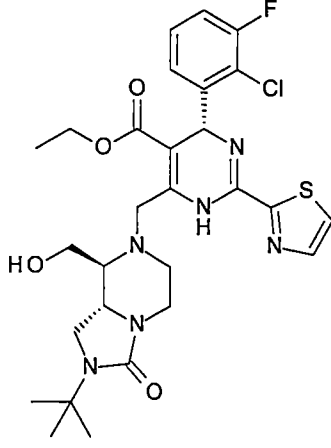
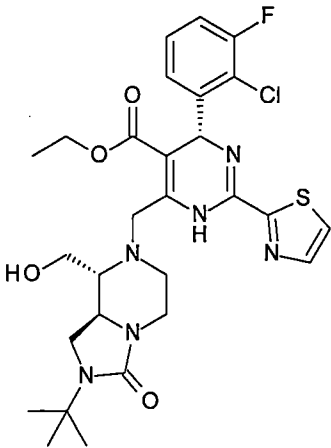
步驟II：在室溫下，向化合物**102-C-1** (9.5 g, 17.6 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加TFA (70 mL)。然後將混合物攪拌約3 h。在減壓下去除溶劑，以獲得呈TFA鹽形式之粗產物**102-C-2** (10 g粗製物)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟III：在室溫下，向化合物**102-C-2** (粗製物，10 g, 17.6 mmol)於DCM (160 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (28 mL)。然後將混合物加熱至回流並攪拌約4 h。藉由二氧化矽上之管柱層析純化粗產物，以獲得標題化合物**102-C** (2 g)。MS：計算值為201 (MH⁺)，量測值為201 (MH⁺)。

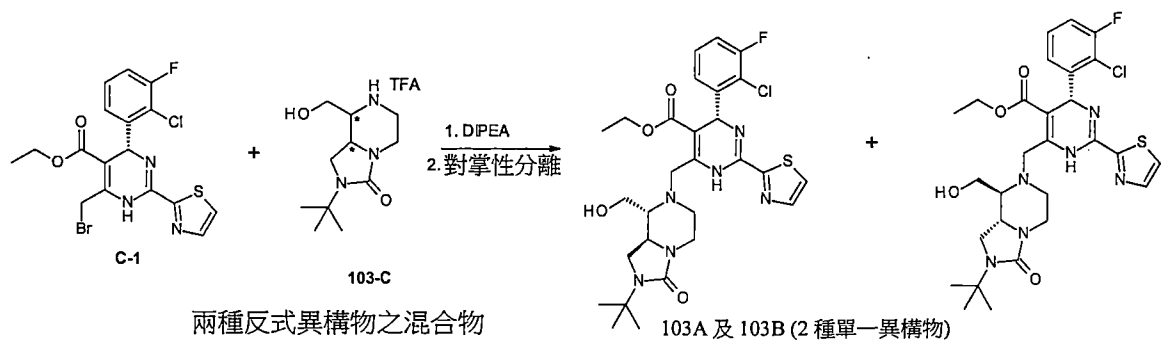
實例103A及103B (經分離之兩種單一異構物)：

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；及

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



實例103A及103B之製備：



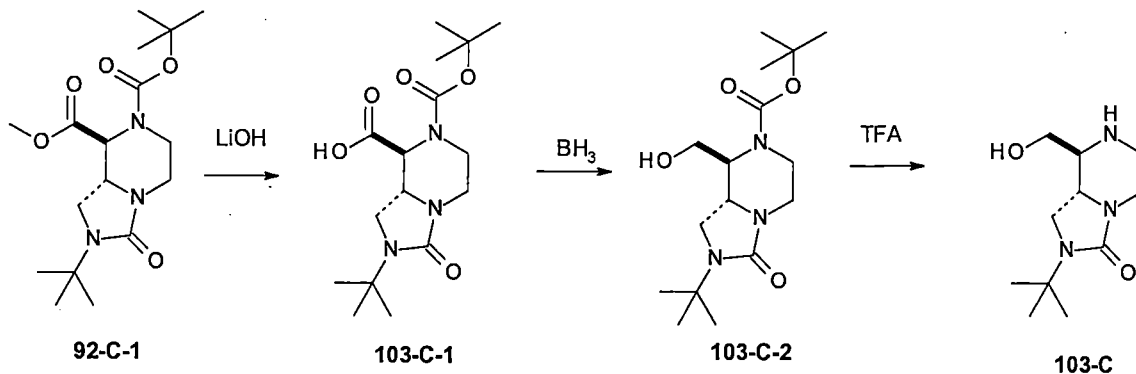
兩種標題化合物係以與實例**82A-1**及**82B-1**類似之方式、藉由使用反式-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物**103-C**)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**103A** (在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較快速溶析) (43 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 4.0, 12.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 7.2, 8.7 Hz, 1H), 3.01 (dt, *J* = 3.1, 12.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為605 (MH⁺), 量測值為605 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**103B** (在使用溶析30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較緩慢溶析) (25 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 4H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 7.4, 8.7 Hz, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 3.5, 11.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 1.39 (s, 9H),

1.16 - 1.10 (m, 3H)。MS：計算值為 605 (MH^+)，量測值為 605 (MH^+)。

反式-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**102-C**)之製備：



兩種反式異構物之混合物

兩種反式異構物之混合物

步驟I：在室溫下，將 H_2O (10 mL)中之 $LiOH \cdot H_2O$ (1.26 g, 30 mmol)添加至化合物**92-C-1** (3.55 g, 10 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中。在室溫下將混合物攪拌5 h後，在減壓下去除甲醇，且用2N HCl 溶液將混合物調節至 $pH=5$ 。用乙酸乙酯(50 mL, 3次)萃取混合物。乾燥合併之有機相並濃縮以提供粗產物**103-C-1** (3.14 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS：計算值為 342 (MH^+)，量測值為 342 (MH^+)。

步驟II：在室溫下，將 $BH_3 \cdot THF$ (1M於THF中，30 mL)添加至化合物**103-C-1** (3 g, 8.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中。使反應混合物回流3小時後，將其冷卻至 $0^\circ C$ 。將甲醇緩慢添加至先前反應混合物中以驟冷反應物。去除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物以提供產物**103-C-2** (2.47 g)。MS：計算值為 328 (MH^+)，量測值為 328 (MH^+)。

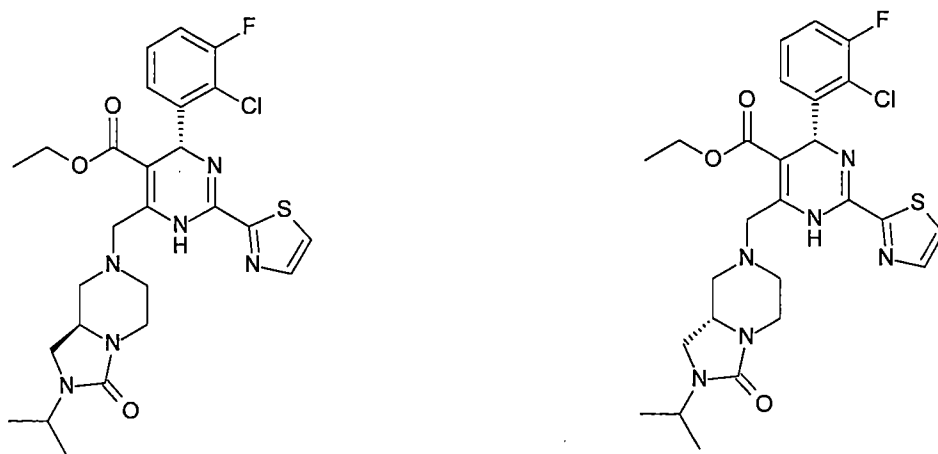
步驟III：在室溫下，將TFA (2 mL)添加至化合物**103-C-2** (2 g, 6.1 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之攪拌溶液中。3小時後，LC-MS指示起始材料耗盡。去除溶劑，以獲得粗產物**103-C**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS：計算值為 228 (MH^+)，量測值為 228

(MH⁺)。

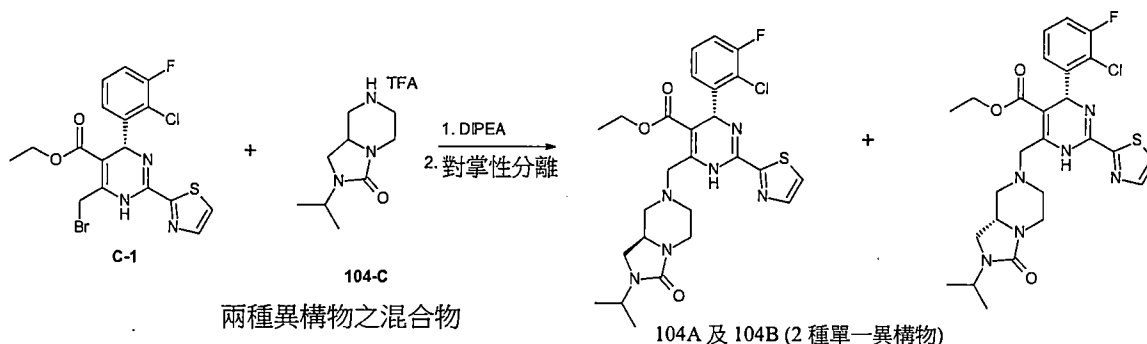
實例104A及104B (經分離之兩種單一異構物)：

(4R)-6-[[[(8aR)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；及

(4R)-6-[[[(8aS)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



實例104A及104B之製備：



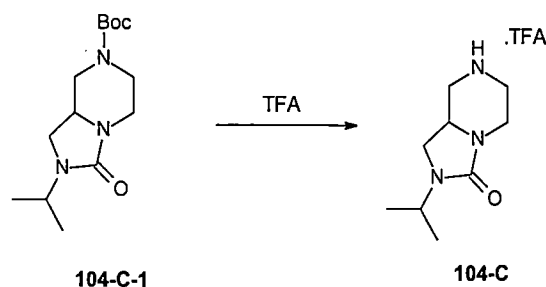
兩種標題化合物係以與實例82A-1及82B-1類似之方式、藉由使用2-異丙基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物104-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物82-C)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例104A (在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較快速溶析) (71 mg)。¹H NMR

(400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 2.0, 13.3$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.99 (dd, $J = 2.8, 10.8$ Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 9H)。MS：計算值為561 (MH^+)，量測值為561 (MH^+)。

獲得淺黃色固體狀實例**103B** (在使用溶析30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較緩慢溶析) (77 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 4.0, 9.3$ Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.34 (dt, $J = 3.4, 11.6$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 9H)。MS：計算值為561 (MH^+)，量測值為561 (MH^+)。

2-異丙基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物104-C)之製備：



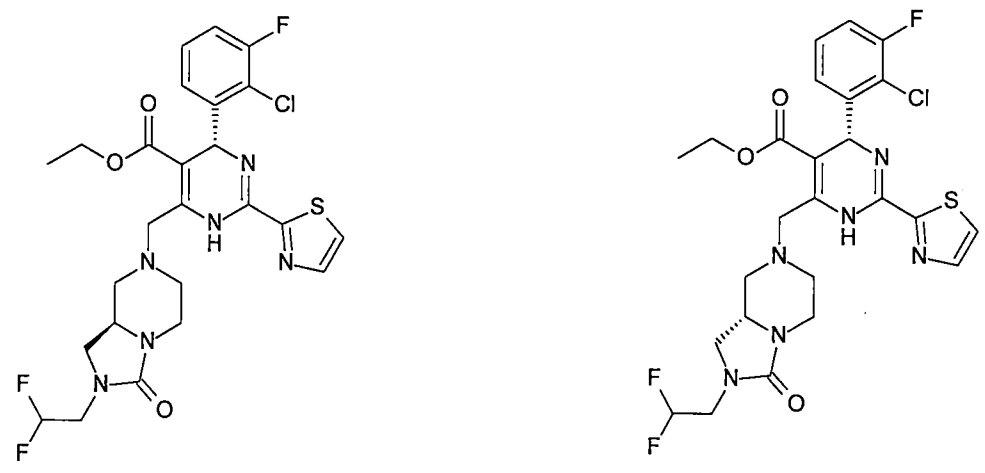
2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物104-C-1)之製備：

化合物104-C-1係以與化合物67-D類似之方式、藉由使用異丙胺替代2-胺基乙醇來製備。

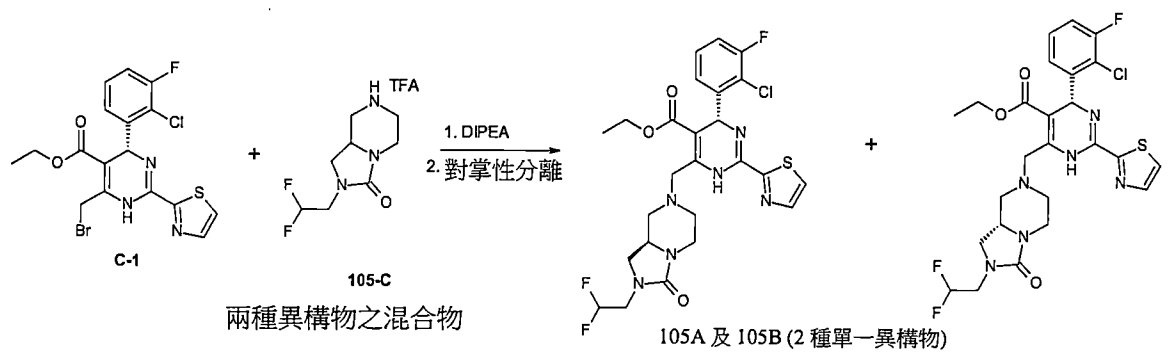
實例105A及105B (經分離之兩種單一異構物)：

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸



實例105A及105B之製備：



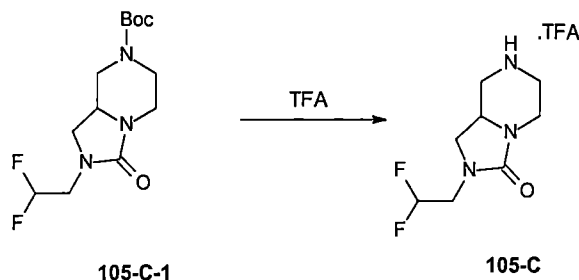
兩種標題化合物係以與實例82A-1及82B-1類似之方式、藉由使用2-(2,2-二氟乙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物

105-C)替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物**82-C**)來製備。

獲得淺黃色固體狀實例**105A** (在使用30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較快速溶析) (22 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.17 - 5.83 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 2.0, 13.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.53 (dt, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為627 (MH⁺), 量測值為627 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例**105B** (在使用溶析30%異丙醇(0.05% DEA)/CO₂之ChiralPak AD-3管柱上較緩慢溶析) (22 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.16 - 5.83 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為627 (MH⁺), 量測值為627 (MH⁺)。

2-(2,2-二氟乙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物**105-C**)之製備:



在0°C下, 將2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并

[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物**105-C-1**) (1 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (3 mL)中，然後緩慢添加TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得粗產物**105-C**，其直接用於下一步驟中。

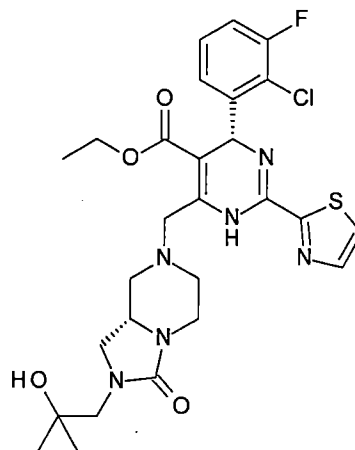
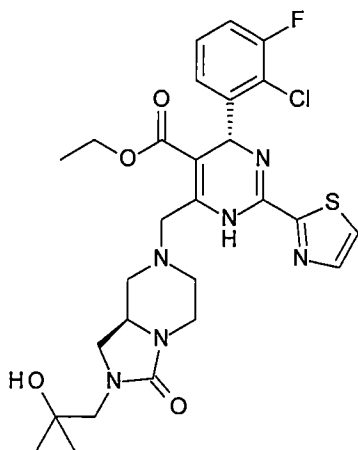
2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物**105-C-1**)之製備：

化合物**105-C-1**係以與化合物**67-D**類似之方式、藉由使用2,2-二氟乙胺替代2-胺基乙醇來製備。

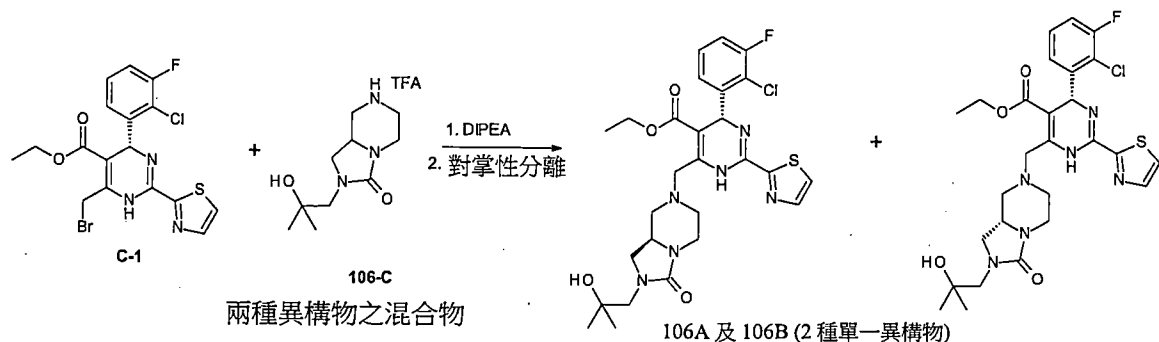
實例**106A**及**106B** (經分離之兩種單一異構物)：

(4R)-6-[[(8aR)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；及

(4R)-6-[[(8aS)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯



實例**106A**及**106B**之製備：



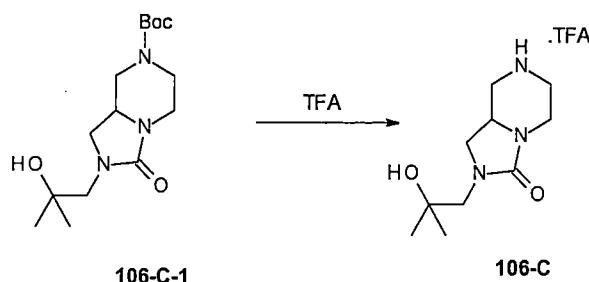
兩種標題化合物係以與實例 **82A-1** 及 **82B-1** 類似之方式、藉由使用 2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物 **106-C**) 替代反式-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(化合物 **82-C**) 來製備。

獲得淺黃色固體狀實例 **106A** (在使用 30% 異丙醇 (0.05% DEA)/CO₂ 之 ChiralPak AD-3 管柱上較快速溶析) (18 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 2.0, 13.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.22 (dt, *J* = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: 計算值為 591 (MH⁺)，量測值為 591 (MH⁺)。

獲得淺黃色固體狀實例 **106B** (在使用溶析 30% 異丙醇 (0.05% DEA)/CO₂ 之 ChiralPak AD-3 管柱上較緩慢溶析) (26 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 3H), 3.66 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.36 (dt, *J* = 3.4, 11.6 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz,

3H)。MS：計算值為591 (MH⁺)，量測值為591 (MH⁺)。

2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1,5,6,7,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮(化合物106-C)之製備：



在0℃下，將2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物**106-C-1**) (1 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (3 mL)中，然後緩慢添加TFA (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時後，在真空中去除溶劑，以獲得粗產物**106-C**，其直接用於下一步驟中。

2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-甲酸第三丁基酯(化合物106-C-1)之製備：

化合物**105-C-1**係以與化合物**67-D**類似之方式、藉由使用1-胺基-2-甲基-丙-2-醇替代2-胺基乙醇來製備。

實例107：HBV抑制分析

細胞及培養條件：

HepG2.2.15及HepDE19係含有HBV基因組之經穩定轉染之細胞系。兩種細胞系皆分別藉由以下文獻中所述之公開程序源自肝母細胞瘤細胞系Hep G2 (美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection), ATCC® HB-8065™): MA Selles等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 1005-1009及H Guo等人, Journal of Virology 2007, 81, 12472-12484。將兩種細胞系維持在補充有10%胎牛血清、100 U/mL青黴素(penicillin)、100 µg/mL鏈黴素(streptomycin)及0.5 mg/mL G418之達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's

medium，DMEM)-F12培養基中。

儘管HepG2.2.15細胞以組成型方式支持HBV複製及病毒粒子產生，但HepDE19細胞仍可由四環素誘導。在培養基中添加1 μg/mL四環素會阻抑HBV在HepDE19細胞中之複製，而轉換至不含四環素之培養基中再次出現此過程。

活體外抗HBV活性：

將HepG2.2.15細胞接種於96孔板(每孔100 μL培養基中為3 × 10⁴個細胞)中且在37℃下培育過夜。取測試化合物於DMSO中進行連續半對數稀釋，然後在培養基中稀釋100倍。將100 μL所稀釋化合物添加至板中，以達到每孔0.5%最終DMSO濃度。在化合物處理後5天，收集培養物上清液用於進一步分析。

對於細胞外HBV DNA之定量PCR檢測，收集100 μL培養物上清液，且在用於提取病毒DNA之MagNA Pure 96核酸純化系統(Roche Applied Science)中處理。藉由qPCR定量所提取樣品之HBV DNA。表1出示測定抑制50% HBV複製時之有效化合物濃度(EC₅₀)。

如本文所述測試本發明化合物抑制HBV活性及活化之能力。如本文所述在上述分析中測試該等實例且發現在HepG2.2.15分析中具有EC₅₀ <0.2 μM。發現本發明之特定式(I)化合物或其他化合物在HepG2.2.15分析中具有EC₅₀ <0.02 μM。

表1：特定化合物在HepG2.2.15細胞中之抗HBV活性數據

實例編號	EC ₅₀ (μM)	實例編號	EC ₅₀ (μM)
1	0.104	2	0.054
3	0.023	4	0.003
5	0.159	6	0.014
7	0.014	8	0.011
9	0.064	10	0.057
11	0.001	12	0.149

13	0.066	14	0.002
15	0.110	16	0.041
17	0.039	18	0.108
19	0.003	20	0.052
21	0.016	22	0.003
23	0.003	24	0.001
25	0.002	26	0.002
27	0.003	28	0.030
29	0.007	30	0.095
31	0.100	32	0.199
33	0.030	34	0.008
35	0.011	36	0.006
37	0.017	38	0.005
39	0.030	40	0.034
41	0.014	42	0.006
43	0.006	44	0.016
45	0.026	46	0.026
47	0.051	48	0.022
49	0.008	50	0.015
51	0.031	52	0.030
53	0.019	54	0.008
55	0.005	56	0.026
57	0.032	58	0.019
59	0.011	60	0.006
61	0.012	62	0.006
63	0.012	64	0.008
65	0.009	66	0.004
67	0.438	68	0.143
69	0.013	70	0.005
71	0.014	72	0.009

73	0.009	74	0.036
75	0.024	76	0.007
77	0.146	78	0.387
79	0.008	80	0.032
81	0.010	82A/82B	0.145/0.002
83B	0.009	84A/84B	0.045/0.001
85A/85B	0.259/0.006	86B	0.004
87A/87B	0.062/0.001	87B-1	0.004
88A/88B	0.677/0.005	89	0.007
90A/90B	0.096/0.300	91A/91B	0.150/0.002
92A/92B	0.078/0.0007	93	0.012
94	0.004	95	0.011
96	0.150	97A/97B	0.037/0.0009
98	0.011	99	0.014
101A/101B	0.040/0.0008	102A/102B	0.147/0.014
103A/103B	0.140/0.010	104A/104B	0.131/0.004
105A/105B	0.188/0.003	106A/106B	0.032/0.003

細胞毒性及選擇性指數：

將HepDE19細胞接種於96孔板(5×10^3 個細胞/孔)中，且用化合物治療以測定 EC_{50} 。在治療後5天，藉由添加20 μ L CCK-8試劑量測細胞活力。在37°C下培育後兩小時，藉由板讀取器記錄450 nm及630 nm波長下之吸光度(OD_{450} 及 OD_{630})。測定每一化合物之50%宿主細胞死亡之濃度結果(CC_{50})。

化合物在抑制病毒複製與誘導細胞死亡相比之相對有效性定義為選擇性指數(CC_{50} 值/ EC_{50} 值)。基於 CC_{50} 及 EC_{50} 數據，確定選擇性指數。

CC_{50} 及相應選擇性指數之結果於表2中給出。

表2：特定化合物之 CC_{50} 及選擇性指數

實例編號	CC ₅₀ (μM)	選擇性指數 (CC ₅₀ /EC ₅₀)	實例編號	CC ₅₀ (μM)	選擇性指數 (CC ₅₀ /EC ₅₀)
4	79	23872	11	52	30635
14	23	13016	19	>100	>30303
21	>100	>6211	22	>100	>34482
24	53	37857	26	28	18620
34	81	10655	35	>100	>9259
36	>100	>18181	38	100	21276
41	>100	>7194	42	>100	>15625
44	>100	>6369	54	>100	>12500
55	>100	>20000	59	>100	>9091
60	68	11333	61	>100	>8333
62	>100	>16667	63	91	7583
64	67	8375	65	>100	>11111
66	60	15000	70	63	12600
71	>100	>7143	73	70	7778
76	>100	>14286	79	52	6500
81	85	8500	82B	>100	>50000
83B	>100	>11111	84B	>100	>100000
85B	>100	>16667	86B	>100	>25000
87B	>100	>100000	88B	>100	>20000
89	75	10714	91B	>100	>50000
92B	66	94285	93	86	7167
94	48	12000	97B	>100	>100000
98	73	6636	99	>100	>7142
101B	>100	>100000	102B	>100	>7142
104B	27	>6750	105B	>100	>33333
106B	65	21666			

實例108： 人類微粒體代謝穩定性

在37°C下在100 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中，將人類微粒體(BD

Gentest)與測試化合物一起預培育10分鐘。藉由添加NADPH或NADPH再生系統起始反應，以獲得400 µL之最終培育體積。對於NADPH系統，最終培育物含有1 µM測試化合物、0.5 mg/mL肝微粒體蛋白、1 mM NADPH於100 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中。對於NADPH再生系統，最終培育物含有1 µM測試化合物、0.5 mg/mL肝微粒體蛋白、3 mM葡萄糖6-磷酸、1 mM NADP、3 mM MgCl₂及0.05 mg/mL葡萄糖6-磷酸去氫酶於100 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中。在37°C下0分鐘、3分鐘、6分鐘、9分鐘、15分鐘及30分鐘之培育時間後，自每一時間點獲得1種樣品，且將每一樣品之50 µL去除並轉移至150 µL甲醇溶液，該甲醇溶液維持在4°C下且含有2 µM甲苯磺丁脲作為內部標準物。在沈澱及離心後，藉由LC-MS/MS測定樣品中剩餘化合物之量。亦製備在0分鐘及30分鐘時不含NADPH或不含NADPH再生系統之對照並分析。

人類微粒體中代謝穩定性研究之結果於表3中給出。

表3 人類微粒體中之代謝穩定性

實例編號	人類微粒體清除率(mL/min/kg)	實例編號	人類微粒體清除率(mL/min/kg)
19	0.4	20	0.1
21	2.7	25	0.4
28	4.4	29	0.3
30	1.7	31	0.3
32	1.6	33	2.5
34	1.8	35	0.3
36	4.4	37	2.5
38	2.0	39	0.4
41	2.0	42	2.0
43	3.1	44	1.7
45	0	46	0

47	0	48	3.8
49	0	50	3.6
51	2.0	52	0.0
53	5.1	54	4.6
55	0.0	56	0.0
59	2.3	60	0.0
61	0.4	62	1.7
63	5.3	64	5.6
65	6.2	66	7.1
67	4.7	68	4.5
72	5.2	73	8.1
74	1.0	75	0.0
76	0.8	78	6.7
79	3.6	80	8.3
81	0.1	82A/82B	1.7/2.7
83A/83B	0.0/2.9	84A/84B	0.0/3.6
85A/85B	4.9/0	86B	4.7
87B	5.0	88B	4.5
90A/90B	0.3/0	91B	5.8
99	6.1	101B	6.1
102B	6.2		

實例109： Lysa溶解度

自10 mM DMSO原液以一式兩份製備樣品。在使用離心真空蒸發器使DMSO蒸發後，將殘餘物溶解於0.05 M磷酸鹽緩衝液(pH 6.5)中，攪拌1小時且振盪2小時。一夜後，使用微量滴定過濾板過濾溶液。然後藉由直接UV量測或藉由HPLC-UV分析濾液及其1/10稀釋物。此外，自10 mM原液製備四點校準曲線且用於化合物之溶解度測定。結果以 $\mu\text{g/mL}$ 表示。倘若在蒸發後溶液中量測之樣品除以所計算之最大樣品量之百分比超過80%，則溶解度報告為高於此值。

Lysa之結果示於表4中給出。

表4：特定化合物之溶解度數據

實例編號	溶解物($\mu\text{g/mL}$)	實例編號	溶解物($\mu\text{g/mL}$)
19	>727.0	20	>780.0
21	>786.0	28	337
30	610	31	>775.0
32	>701.0	33	>748.0
34	326	35	>754.0
36	485	37	422
38	627	39	>770.0
41	>804.0	42	>785.0
44	207	45	>690.0
46	>744	47	>767
48	>807	49	312
50	339	51	589
53	>723	54	387
55	470	56	>740
59	>685	60	436
61	>742	62	374
63	>751	64	>669
65	194	67	>794
68	>794	71	232
72	551	73	564
74	>716	75	>774
76	565	78	>793
79	180	80	>616
81	279	82A/82B	>765/>760
83A/83B	>740/780	84A/84B	570/770
85A/85B	>660/770	86B	>740
88B	>745	90A/90B	>730/>740

91B	>705	95	307
99	>710	102B	>665

實例110：細胞色素P450 (Cyp450)誘導篩選分析 - mRNA誘導

材料

細胞培養

將冷藏保存之人類肝細胞(Life Technologies, Carlsbad, USA)解凍且於膠原I塗覆之96孔板中以52,000個細胞/孔之密度培養。附接後，更換培養基且將細胞於肝細胞維持培養基(HMM; Lonza, Switzerland)中預培養過夜。

第二天早上，在含有慶大黴素(gentamycin)及恆定0.1% DMSO之HMM培養基中將測試化合物以指示濃度(最高10 μ M)投向細胞。類似地，在含有慶大黴素之HMM中，自1000倍DMSO原液製備以下陽性誘導劑化合物之稀釋物：奧美拉唑(omeprazole，人類CYP1A2之原型誘導劑；最終濃度：1 μ M及10 μ M)、苯巴比妥(phenobarbital，人類CYP2B6之原型誘導劑；最終濃度：100 μ M及1000 μ M)及利福平(rifampicin，人類CYP3A4之原型誘導劑；最終濃度：1 μ M及10 μ M)。然後更換培養基，且使細胞於測試化合物、陽性誘導劑化合物或媒劑(0.1% DMSO)下分別暴露24小時。

在化合物暴露時段結束時，去除培養基，且使用100 μ L/孔 MagNA 純 LC RNA 分離組織溶解緩衝液(Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland)溶解細胞。然後將板密封且冷凍於-80下直至進一步處理。

mRNA分離、處理及qRT-PCR

使用 MagNA 純 96 系統 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 及各別細胞 RNA 大體積套組 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Switzerland) 自使用 PBS 以 1:1 稀釋之解凍樣品實施 mRNA 分

離。使用100 μL之細胞溶解物體積及溶析體積。然後使用20 μL所得 mRNA懸浮液使用20 μL轉錄本或第一鏈cDNA合成套組(Roche prime Supply, Mannheim, Germany)進行反轉錄。用40 μL H₂O稀釋所得 cDNA，然後用於qRT-PCR。在ABI 7900機器(Applied Biosystems)上，藉由使用前置引子及後置引子、相應的UPL (皆來自Microsynth, Balgach, Switzerland)及Taqman快速先進主混合物(Taqman Fast advanced master mix, Applied Biosystems)來實施qRT-PCR。

計算

將各別P450之qRT-PCR Ct值與相同樣品之RN18S1 (microsynth, Balgach, Switzerland)之Ct值相關聯。藉此計算各別Δct值。使用媒劑對照樣品之所有Δct值之平均值，計算每一樣品之ΔΔct值(ΔΔct值(樣品) = Δct值(樣品) - 所有媒劑對照之Δct值之平均值)。各別樣品之誘導倍數計算為2^(-ΔΔct)。然後根據處理條件平均化個別誘導倍數(通常n=3個生物複製)。

然後自誘導倍數如下計算針對各別陽性誘導劑化合物條件之相對誘導值(用於CYP1A2之10 μM奧美拉唑；用於CYP2B6之1000 μM苯巴比妥；用於CYP3A4之10 μM利福平)：

$$\text{相對誘導}(\%) = 100 \times (T - V) / (P - V)$$

T：測試化合物條件之誘導倍數

P：陽性誘導劑化合物之誘導倍數

V：媒劑對照之誘導倍數

CYP3A4誘導之結果於表5中給出。

表5：特定化合物針對10 μM利福平之相對誘導值

實例編號	陽性對照% (10 μM利福平)
11	17
19	1

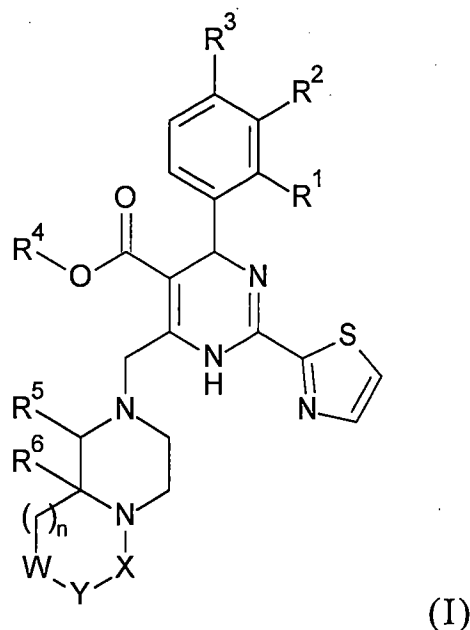
21	2.4
22	0
25	0
27	0.2
30	7.3
34	0.2
36	6
38	0.2
42	0.6
43	0.2
45	20
54	0
55	0.1
59	2.2
62	0
73	0
76	1.3
82B	6
86B	11
87B	4.0
88B	3.7
91B	1.7

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物之鏡像異構物或非鏡像異構物，



其中

R^1 係氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫、羥基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基；

R^6 係氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基- C_mH_{2m} -；

X 係羰基或磺基；

Y 係-CH₂-、-O-或-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -、 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_mH_{2m} -、-C_tH_{2t}-COOH、-鹵基 C_{1-6} 烷基-COOH、-(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基-COOH、- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基-COOH、- C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -COOH、- C_mH_{2m} - C_{3-7} 環烷基-COOH、羥基-C_tH_{2t}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- C_mH_{2m} -、

羧基吡啶基- C_mH_{2m} -；

W 係- CH_2 -、- $C(C_{1-6}\text{烷基})_2$ -、-O-或羰基；

n 係0或1；

m 係0至7；

t 係1至7。

2. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氫、氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、羥基甲基、胺基羰基、甲氧基羰基或羧基；

R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

X 係羰基或磺醯基；

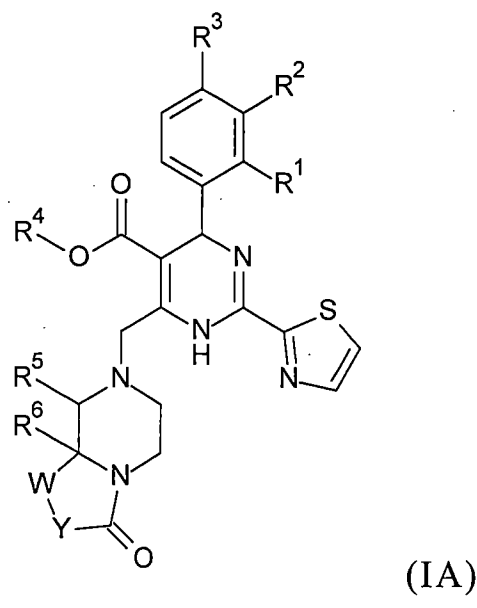
Y 係- CH_2 -、-O-、- $N(R^7)$ -，

其中 R^7 係氫、甲基、二氟乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、甲基-O-羰基異丙基、羧基乙基、羧基二氟乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羥基乙基、羥基甲基(偕二甲基)丁基、羥基(偕二甲基)乙基、羧基苯基、羧基吡啶基或羧基苯基甲基；

W 係- CH_2 -、- $C(CH_3)_2$ -、-O-或羰基；

n 係0或1。

3. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(IA)，



其中

- R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；
- R² 係氫或鹵素；
- R³ 係氫或鹵素；
- R⁴ 係C₁₋₆烷基；
- R⁵ 係氫、羟基C₁₋₆烷基、胺基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基；
- R⁶ 係氫、C₁₋₆烷氧基羰基或羧基-C_mH_{2m}-；
- Y 係-N(R⁷)-，

其中R⁷係氫、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-、C₁₋₆烷氧基羰基-C_mH_{2m}-、-C_tH_{2t}-COOH、-鹵基C₁₋₆烷基-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、羟基-C_tH_{2t}-、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-、羧基吡啶基-C_mH_{2m}-；

W 係-CH₂-或羰基；

m 係0至7；

t 係1至7。

4. 如請求項1或3之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氫、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫、氯或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、羥基甲基、胺基羰基、甲氧基羰基或羧基；

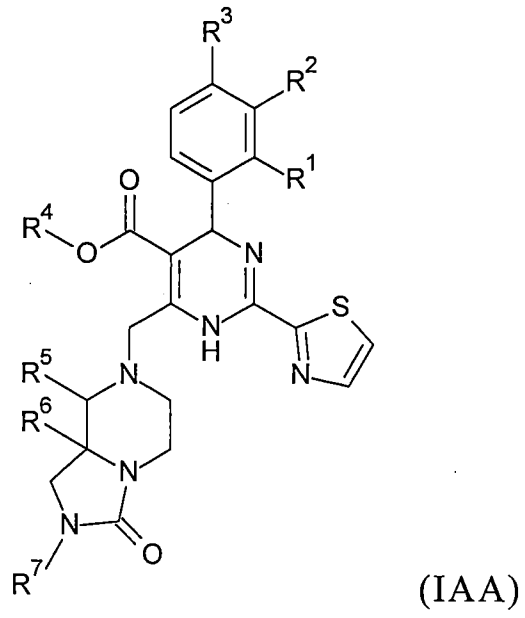
R^6 係氫、甲基-O-羰基或羧基甲基；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、二氟乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、甲基-O-羰基異丙基、羧基乙基、羧基二氟乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基(甲基)乙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基、羧基環丁基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羥基乙基、羥基甲基(偕二甲基)丁基、羥基(偕二甲基)乙基、羧基苯基、羧基吡啶基或羧基苯基甲基；

W 係-CH₂-或羰基。

5. 如請求項1或3之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(IAA)，



其中

R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R² 係氫或鹵素；

R³ 係氫或鹵素；

R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R⁵ 係氫、胺基羰基或羧基；

R⁶ 係氫；

R⁷ 係 C₁₋₆ 烷基、鹵基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基 - C_mH_{2m}-、-C_tH_{2t}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH或羧基苯基；
m 係0至7；
t 係1至7。

6. 如請求項1或3之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R¹ 係氯或甲基；

R² 係氫或氟；

R³ 係氫或氟；

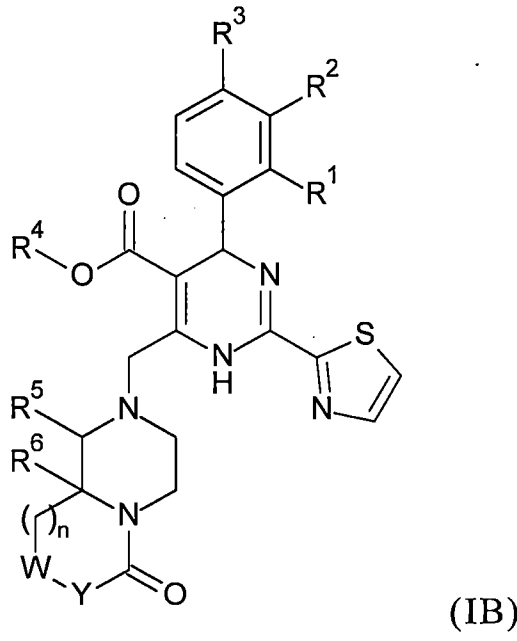
R⁴ 係甲基或乙基；

R⁵ 係氫、胺基羰基或羧基；

R⁶ 係氫；

R⁷ 係甲基、異丙基、異丁基、第三丁基、二氟乙基、環丙基、環丙基甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基環丙基甲基、羧基環丁基甲基或羧基苯基。

7. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(1B)，



其中

R¹ 係氫或鹵素；

R² 係氫或鹵素；

R³ 係氫或鹵素；

R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R⁵ 係氫；

R⁶ 係氫或羧甲基；

Y 係-CH₂-或-O-；

W 係-CH₂-、-C(C₁₋₆烷基)₂-或-O-；

n 係0或1。

8. 如請求項1或7之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R¹ 係氫、氯或溴；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫；

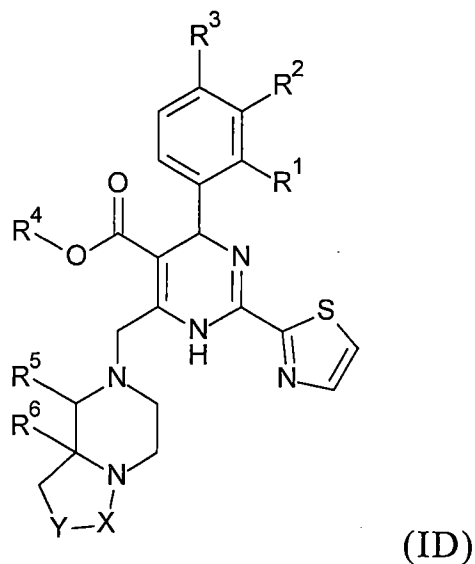
R^6 係氫或羧甲基；

Y 係-CH₂-或-O-；

W 係-CH₂-、-C(CH₃)₂-或-O-；

n 係0或1。

9. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(ID)，



其中

R^1 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係C₁₋₆烷基；

R^5 係氫、胺基羰基或羧基；

R^6 係氫或C₁₋₆烷氧基羰基；

X 係羰基；

Y 係-O-或-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_mH_{2m} -、 $-C_tH_{2t}-COOH-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ 環烷基- $COOH$ 、羥基- C_tH_{2t} -、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基- C_mH_{2m} -；

m 係0至7；

t 係1至7。

10. 如請求項1或9之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氯、溴或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基、乙基或丙基；

R^5 係氫、胺基羰基或羧基；

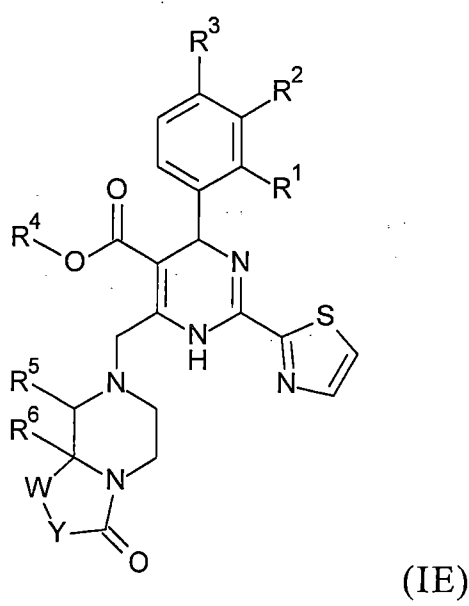
R^6 係氫或甲基-O-羰基；

X 係羰基；

Y 係-O-、-N(R^7)-或- CH_2 -，

其中 R^7 係氫、甲基、異丙基、二氟乙基、異丁基、第三丁基、環丙基、環丙基甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丙基甲基、羧基苯基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(偕二甲基)丁基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羥基乙基、羥基(偕二甲基)乙基或羧基苯基甲基。

11. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(IE)，



其中

R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R² 係氫或鹵素；

R³ 係氫或鹵素；

R⁴ 係C₁₋₆烷基；

R⁵ 係氫或羧基；

R⁶ 係氫或羧基-C_mH_{2m}-；

Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、-C_tH_{2t}-COOH、-C₃₋₇環烷基-C_mH_{2m}-COOH、-C_mH_{2m}-C₃₋₇環烷基-COOH、-(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基-COOH、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-COOH、羧基螺[3.3]庚基或羧基苯基-C_mH_{2m}-；

W 係-CH₂-或-C(C₁₋₆烷基)₂-；

m 係0至7；

t 係1至7。

12. 如請求項1或11之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

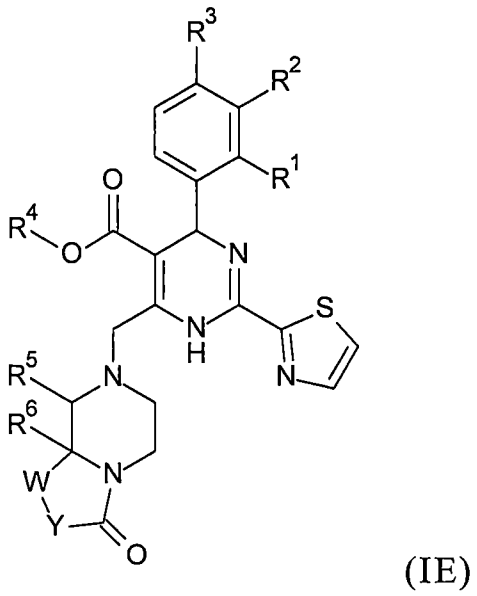
R¹ 係氯或甲基；

- R² 係氫或氟；
- R³ 係氫或氟；
- R⁴ 係甲基或乙基；
- R⁵ 係氫或羧基；
- R⁶ 係氫或羧甲基；
- Y 係-O-、-N(R⁷)-或-CH₂-，

其中R⁷係異丙基、甲基、異丁基、第三丁基、環丙基、羧基乙基、羧基丙基、羧基丁基、羧基(偕二甲基)甲基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丁基、羧基環丙基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基甲基環丙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(乙基)乙基、羧基(甲氧基)乙基、羧基環丁基甲基、羧基螺[3.3]庚基、羧基甲氧基乙基、羧基甲氧基丙基、羧基苯基甲基或羧基苯基；

W 係-CH₂-或-C(CH₃)₂-。

13. 如請求項1之鏡像異構物或非鏡像異構物，其具有式(IE)，



其中
R¹ 係鹵素或C₁₋₆烷基；

R^2 係氫或鹵素；

R^3 係氫或鹵素；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧基- C_mH_{2m} -；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 $-C_tH_{2t}-COOH$ 、 $-C_mH_{2m}-C_{3-7}$ 環烷基- $COOH$ 或羧基苯基；

W 係- CH_2 -；

m 係0至7；

t 係1至7。

14. 如請求項1或13之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中

R^1 係氫或甲基；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫或氟；

R^4 係甲基或乙基；

R^5 係氫或羧基；

R^6 係氫或羧甲基；

Y 係-N(R^7)-，

其中 R^7 係氫、甲基、第三丁基、環丙基、羧基(偕二甲基)乙基、羧基(偕二甲基)丙基、羧基(甲基)乙基、羧基環丙基甲基、羧基環戊基、羧基環己基、羧基環丁基甲基或羧基苯基；

W 係- CH_2 -。

15. 如請求項1至3、7、9、11及13中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中2-噻唑基進一步經 C_{1-6} 烷基取代。

16. 如請求項15之鏡像異構物或非鏡像異構物，其中該2-噻唑基進一步經甲基取代。

17. 如請求項1至3、7、9、11及13中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物，其選自

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-1,3,4,8,9,9a-六氫吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[(4-側氧基-6,7,9,9a-四氫-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aR)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aS)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aS)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-

基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4S)-6-[[[(8aR)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基]-4-(3,4-二氟苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[(6-側氧基-3,4,7,8,9,9a-六氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-3-側氧基-1,2,5,6,8,8a-六氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-溴-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8aS)-1,3-二側氧基-5,6,8,8a-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(3aS)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(3aR)-1,1-二側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪-5-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[[2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸

甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-1,5,6,8-四氫咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-

基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[[[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(2S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丁烷甲酸；

3-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丁烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；及

7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

2-[1-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環丙基]乙酸；

(1R,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1S,2R)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1R,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-

咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

(1S,2S)-2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環戊烷甲酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸；

(R)-6-[(S)-2-(2-羧基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((R)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((S)-2-羧基-1-甲基-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡

噻-7-基甲基]-4-((R)-2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-((R)-(S)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-((1R,3R)-3-羧基-環戊基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[2-(4-羧基-苄基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢-嘧啶-5-甲酸乙酯；

2-[2-[7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]乙氧基]乙酸；

2-[3-[7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]丙氧基]乙酸；

(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-6-[[2-(5-羥基-4,4-二甲基-戊基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-6-[[2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]環己烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

2-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]丁酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[4-(4-氯-1-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-

2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2-甲氧基-丙酸；

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

5-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]戊酸；

3-[[[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丁烷甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-

基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噁唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-2,5,6,8-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8a-甲酸甲酯；

2-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

2-[(8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-1,1-二甲基-3-側氧基-6,8-二氫-5H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8a-基]乙酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-丙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并

[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

5-[7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]吡啶-2-甲酸；

(S)-6-[(S)-2-(2-羧基-2,2-二氟-乙基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

2-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-

基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丁基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-(羥基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(4R)-6-[[[(8aR)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；及

(4R)-6-[[[(8aS)-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8aR)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

及(4R)-6-[[[(8aS)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

18. 如請求項1至3、7、9、11及13中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物，其選自

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二.氟-2-甲基-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

(R)-6-[(S)-2-(4-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

(R)-6-[(S)-2-(3-羧基-苯基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸

甲酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3-甲基-丁酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

1-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]甲基]環丙烷甲酸；

3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；及

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-丁酸；

(R)-6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-

a]吡嗪-7-基甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸甲酯；

6-[(S)-2-(1-羧基-環丁基甲基)-3-側氧基-六氫-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-4-((R)-2-氯-3-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫-嘧啶-5-甲酸乙酯；

3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-環丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-環丙基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-異丙基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-2-第三丁基-7-[[[(4S)-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-甲基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(4R)-6-[[[(8R,8aS)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

(4R)-6-[[[(8S,8aR)-2-第三丁基-8-胺甲醯基-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基]甲基]-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯；

4-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丁酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

2-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸；

(8R,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并

[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

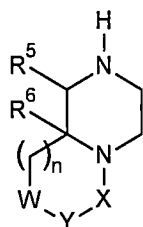
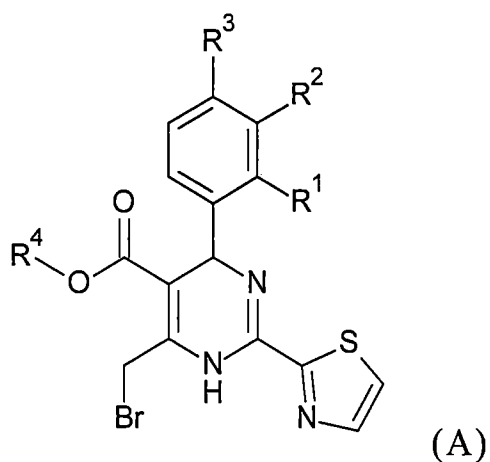
(8S,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-8-甲酸；

(8R,8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；及

(8S,8aR)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基-1,4-二氫嘧啶-6-基]甲基]-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-5,6,8,8a-四氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-甲酸；

或其醫藥上可接受之鹽或鏡像異構物或非鏡像異構物。

19. 一種製備如請求項1至18中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物的方法，其包含使式(A)化合物



與 在鹼存在下反應；

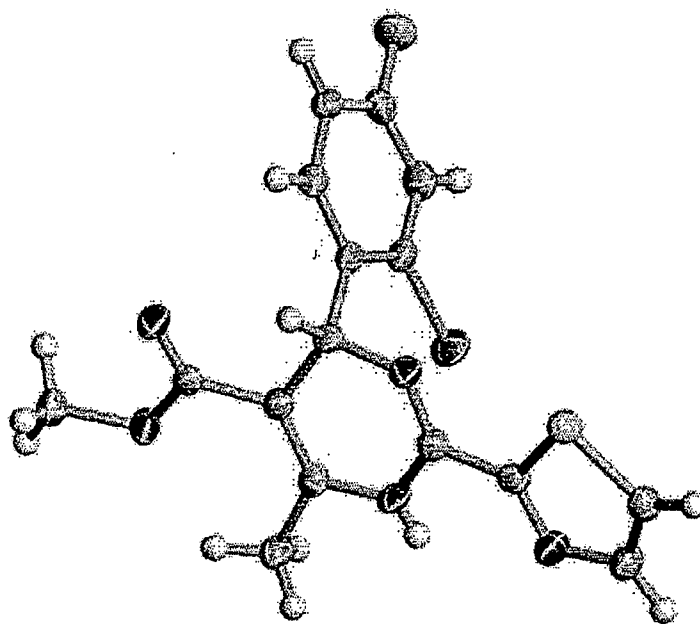
其中 R^1 至 R^6 、X、Y、W及n係如請求項1至16中之任一項所定義。

20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之鏡像異構物

或非鏡像異構物及治療惰性載劑。

21. 一種如請求項1至18中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物之用途，其用於製備用來治療或預防B型肝炎病毒感染之藥劑。
22. 如請求項1至3、7、9、11及13中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物，其用於治療或預防B型肝炎病毒感染。
23. 一種如請求項1至18中任一項之鏡像異構物或非鏡像異構物之用途，其係用於製備作為HBV衣殼抑制劑之藥劑。

圖式



化合物 B1 之 X 射線晶體結構

圖 1