



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I551605 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：104111483

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D513/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/10 美國

61/977,774

2015/02/24 美國

62/119,862

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：布羅德尼 麥可 艾倫 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；貝克 伊莉薩貝斯 馬里 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；布爾特 克里斯多福 萊恩 BUTLER, CHRISTOPHER RYAN (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)；歐奈爾 布萊恩 湯瑪斯 O'NEILL, BRIAN THOMAS (US)；貝瑞歐 蓋布列拉 BARREIRO, GABRIELA (US)；萊恰貝爾 艾瑞克 奧爾菲 LACHAPELLE, ERIK ALPHIE (US)；羅傑斯 布魯斯 尼爾森 ROGERS, BRUCE NELSEN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201016708A

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 172 頁

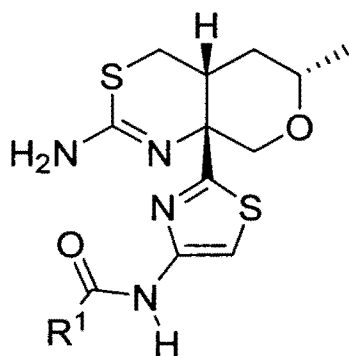
(54)名稱

2-胺基-6-甲基-4, 4a, 5, 6-四氫嘓喃并[3, 4-d][1, 3]噻吡-8a(8H)-基-1, 3-噻唑-4-基醯胺

2-AMINO-6-METHYL-4,4A,5,6-TETRAHYDROPYRANO[3,4-D][1,3]THIAZIN-8A(8H)-YL-1,3-THIAZOL-4-YL AMIDES

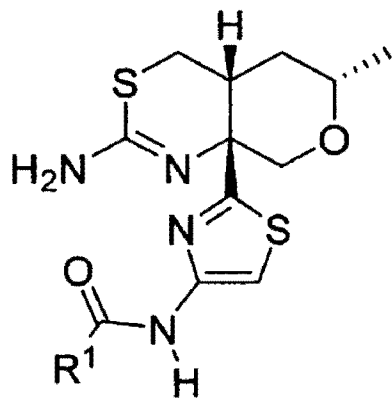
(57)摘要

本發明係關於一種化合物、該所揭示化合物之互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式 I 之結構，



且變數 R^1 係如本說明書中所定義。亦揭示相應的醫藥組合物、治療方法、合成方法及中間物。

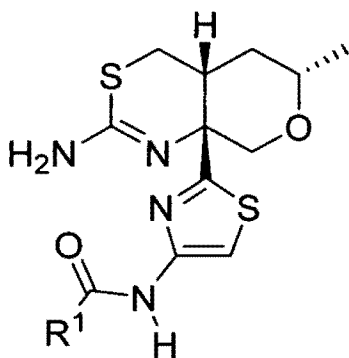
The present invention is directed to compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds which are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula I,



I

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

特徵化學式：



I

發明摘要

※ 申請案號：104111483

※ 申請日：104. 4. 9.

※IPC 分類：

C07D513/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P5/28 (2006.01)

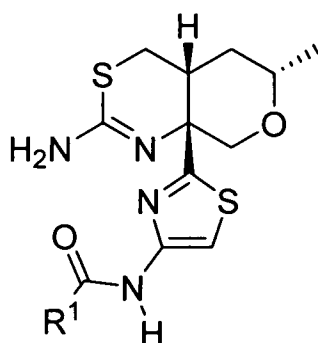
【發明名稱】

2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基-
1,3-噻唑-4-基醯胺

2-AMINO-6-METHYL-4,4a,5,6-TETRAHYDROPYRANO[3,4-
d][1,3]THIAZIN-8a(8H)-YL-1,3-THIAZOL-4-YL AMIDES

【中文】

本發明係關於一種化合物、該所揭示化合物之互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中化合物具有式I之結構，

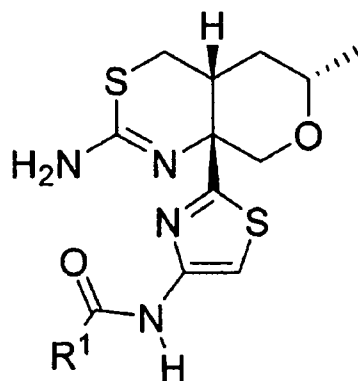


I

且變數R¹係如本說明書中所定義。亦揭示相應的醫藥組合物、治療方法、合成方法及中間物。

【英文】

The present invention is directed to compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds which are disclosed, wherein the compounds have the structure of Formula I,



I

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

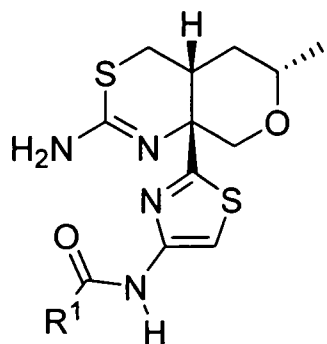
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

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】

2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基-1,3-噻唑-4-基醯胺

2-AMINO-6-METHYL-4,4a,5,6-TETRAHYDROPYRANO[3,4-d][1,3]THIAZIN-8a(8H)-YL-1,3-THIAZOL-4-YL AMIDES

【技術領域】

本發明係關於小分子化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其為β位點類澱粉前驅蛋白(APP)裂解酶1(BACE1)之抑制劑及BACE2之抑制劑。本發明係關於抑制A-β肽之產生，A-β肽可促進類澱粉蛋白之神經沈積物之形成。本發明亦係關於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease/AD)及其他神經退化性及/或神經病症，以及治療哺乳動物(包括人類)之糖尿病。更特定言之，本發明係關於硫脒化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療與A-β肽產生有關之神經退化性及/或神經病症，諸如AD及唐氏症候群(Down's Syndrome)。

【先前技術】

癡呆係由多種獨特病理過程引起。引起癡呆之最常見病理過程為阿茲海默氏症(「AD」)、大腦類澱粉蛋白血管病(「CM」)及朊病毒介導之疾病(參見例如Haan等人, Clin. Neurol. Neurosurg., 1990, 92(4):305-310; Glenner等人, J. Neurol. Sci., 1989, 94:1-28)。AD為以記憶障礙及認知功能不全為特徵之進行性、神經退化性病症。AD影響幾乎一半的所有年齡超過85週歲之人群，其為美國人群中增長最快的部分。因此，預期至2050年，美國AD患者之數目將自約4百萬增加至約14百萬。

咸信類澱粉蛋白- β ($A\beta$ 肽)之聚集為阿茲海默氏症(AD)之潛在起因之一，其為老年人認知衰退之最常見起因(Hardy及Allsop, *Trends Pharmacol Sci.*, 1991;12(10):383-8；Selkoe, *Behav. Brain Res.*, 2008; 192(1):106-13)。 $A\beta$ ，類澱粉蛋白斑之主要蛋白質成分，係來源於I型完整細胞膜蛋白質類澱粉前驅蛋白(APP)由兩種蛋白酶 β -及 γ -分泌酶進行之依序裂解。APP之由 β 位點APP裂解酶(BACE1及BACE2)進行之蛋白水解分裂產生APP之可溶N端胞外域(sAPP β)及C端片段C99。細胞膜結合之C99片段之由 γ -分泌酶進行之後續裂解釋放不同 $A\beta$ 肽物質，其中 $A\beta$ 40及 $A\beta$ 42為最主要形式(Vassar等人, *J. Neurosci.*, 2009; 29(41):12787-94；Marks及Berg, *Neurochem. Res.*, 2010; 35:181-210)。因此，經由抑制BACE1來直接限制 $A\beta$ 之產生為用於治療AD之最具有吸引力的方法之一，因為BACE1抑制劑可有效地抑制所有主要 $A\beta$ 肽之形成。

此外，與同窩對照相比，已測定BACE1基因剔除小鼠的來自退化纖維之軸突及髓鞘碎片之清除顯著增強、軸突再生加快及神經肌肉接合處之神經再生更早。此等資料表明BACE1抑制為在周邊神經損傷之後加速再生及恢復之治療方法。(參見Farah等人, *J. Neurosci.*, 2011, 31(15): 5744-5754)。

胰島素抗性及葡萄糖穩態減弱為2型糖尿病及AD之較早風險因子之重要指標。特定言之，患有2型糖尿病之患者中存在較高的偶發性AD之風險且AD患者更易於罹患2型糖尿病(Butler, *Diabetes*, 53:474-481, 2004.)。最近，亦提出AD應重新考慮為3型糖尿病(de la Monte, *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2008; 2(6):1101-1113)。特別受關注是AD及2型糖尿病共有共同病原性機制及可能治療之事實(Park S. A., *J. Clin. Neurol.*, 2011;7:10-18；Raffa, *Br. J. Clin. Pharmacol* 2011, 71(3):365-376)。升高之 $A\beta$ (BACE活化之產物)血漿含量最近與人類中之高血糖

症及肥胖症相關聯(參見Meakin等人, *Biochem J.*, 2012, 441(1):285-96.; Martins, *Journal of Alzheimer's Disease*, 8 (2005) 269-282)。此外, A β 產量提高促使小鼠中葡萄糖不耐及胰島素抗性發作(Cózar-Castellano, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 302:E1373-E1380, 2012; Delibegovic, *Diabetologia* (2011) 54:2143-2151)。最終, 亦提出循環A β 可參與人類及小鼠中動脈粥樣硬化之發展(De Meyer, *Atherosclerosis* 216 (2011) 54-58; Catapano, *Atherosclerosis* 210 (2010) 78-87; Roher, *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 1508-1514)。

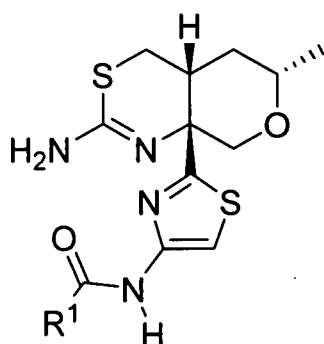
因此, 咸信BACE1含量可在慢性營養過剩病狀中之葡萄糖及脂質穩態中起重要作用。具體而言, BACE1抑制劑可潛在地適用於增加骨骼肌肉及肝中之胰島素敏感性, 如由小鼠中BACE1降低可降低體重、保護免患飲食誘導之肥胖症及促進胰島素敏感性之事實說明(參見Meakin等人, *Biochem. J.* 2012, 441(1):285-96)。同樣受關注的是鑑別LRP1作為BACE1受質及潛在動脈粥樣硬化鏈路(Strickland, *Physiol. Rev.*, 88: 887-918, 2008; Hyman, *J. Biol. Chem.*, 第280卷, 第18號, 17777-17785, 2005)。

類似地, 提議將BACE2抑制作為2型糖尿病之治療, 其具有在糖尿病前症及糖尿病患者中保持及恢復 β 細胞質量以及刺激胰島素分泌之潛力(WO2011/020806)。BACE2為富含 β 細胞之蛋白酶, 其調節胰腺 β 細胞功能及質量且為BACE1之緊密同系物。BACE2之藥理學抑制可增加 β 細胞質量及功能, 引起Tmem27之穩定(參見Esterhazy等人, *Cell Metabolism* 2011, 14(3): 365-377)。提出BACE2抑制劑適用於治療及/或預防與BACE2之抑制相關之疾病(例如2型糖尿病, 具有在糖尿病前症及糖尿病患者中保持及恢復 β 細胞質量及刺激胰島素分泌之潛力)(WO 2011/020806)。

US 2009/0082560、WO 2009/091016及WO 2010/038686中描述胺基二氫噻吡或硫脒化合物作為 β -分泌酶之合適抑制劑。由Pfizer Inc在2012年8月17日申請之同在申請中的PCT申請案PCT/IB2012/054198亦描述胺基二氫噻吡化合物，其為 β -分泌酶之合適抑制劑。本發明係關於新穎的硫脒化合物及其在治療神經退化性疾病(包括AD)以及治療代謝疾病及病狀(諸如糖尿病及肥胖症)中之用途。

【發明內容】

本發明之第一態樣之第一實施例為式I化合物



1

其中

R^1 選自由以下組成之群：

視情況經一至三個R²取代之苯基；

視情況經一至三個R²取代之C₃₋₉環烷基；及

5至10員雜芳基，其具有一至四個獨立地選自N、O或S之雜原子，其中至少一個雜原子為N且其中該N視情況經R³取代；且其中該5至10員雜芳基視情況在碳上經一至三個R²取代；

R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆烯氧基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆炔氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基

-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆烯氧基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆炔氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或兩個R²基團連起來可為C₃₋₅伸烷基；

R³為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或R³及R²連起來可為C₃₋₅伸烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例為醫藥組合物，其包含式I化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。本文中所描述之醫藥組合物可用於抑制類澱粉蛋白-β蛋白質之產生及用於抑制β位點類澱粉前驅蛋白質裂解酶1 (BACE1)；用於治療神經退化性疾病且特定言之，阿茲海默氏症；用於抑制BACE1及/或BACE2活性從而治療性及/或預防性治療由β-類澱粉蛋白含量升高表徵之疾病及病症，包括糖尿病或2型糖尿病；用於增加哺乳動物，包括人類中骨骼肌肉及肝之胰島素敏感性；及用於治療及/或預防肥胖症。

本發明亦係關於使用式I化合物之治療方法，諸如：

(1) 抑制BACE酶活性之方法，藉由投與哺乳動物或有需要之患者治療有效量之式I之實施例中之任一者之硫脒化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

(2) 用於治療哺乳動物，較佳人類中涉及 β -分泌酶之中樞神經系統之病狀或疾病及神經病症(諸如偏頭痛；癲癇症；阿茲海默氏症；帕金森氏病(Parkinson's disease)；大腦損傷；中風；腦血管疾病(包括大腦動脈硬化、大腦類澱粉蛋白血管病、遺傳性大腦出血及大腦缺氧-局部缺血)；認知障礙(包括健忘症、老年癡呆症、HIV相關癡呆、阿茲海默氏症、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、血管性癡呆、藥物相關癡呆、遲發性運動不能、肌陣攣、肌肉張力不足、譫妄、皮克氏病(Pick's disease)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、HIV疾病、妥瑞症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)、癲癇症、肌肉痙攣及與肌肉痙攣或虛弱相關之病症，包括震顫及輕度認知障礙(「MCI」)；精神不全(包括痙攣、唐氏症候群(Down syndrome)及X脆折症候群)；睡眠障礙(包括睡眠過度、晝夜節律睡眠障礙、失眠、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症、畏曠症及強迫症)；人為病症(包括急性幻覺性躁症)；衝動控制病症(包括強迫性賭博及間斷性爆發性病症)；情緒障礙(包括I型雙極症、II型雙極症、躁症、混合型感情狀態、嚴重抑鬱症、慢性抑鬱、季節性抑鬱、精神病性抑鬱、季節性抑鬱、經前症候群(PMS)、經前情緒障礙(PDD)及產後抑鬱)；精神運動病症；精神病性病症(包括精神分裂症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症及妄想症)；藥物依賴(包括麻醉劑依賴、酒精中毒、安非他明(amphetamine)依賴、可卡因成癮、尼古丁依賴及藥物戒斷症候群)；飲食障礙(包括食慾不振、貪食症、暴食症、攝食過量、肥胖症、強迫性飲食障礙及食冰癖)；

性功能障礙病症；尿失禁；神經元損傷病症(包括眼損傷、視網膜病或眼部黃斑變性、耳鳴、聽覺受損及喪失，及腦水腫)、神經損傷治療(包括在周邊神經損傷之後加速再生及恢復)及兒科精神異常(包括注意力不足病症、注意力不足/過動症、品行障礙及自閉症)之方法，其包含投與該哺乳動物治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式I化合物亦可適用於改良記憶(短期及長期)及學習能力。精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)之第四版之修訂本(DSM-IV-TR)(2000, 美國精神病協會(American Psychiatric Association), Washington, D.C.)提供用於鑑別多種本文中所描述之病症的診斷工具。熟習此項技術者將認識到存在關於本文中所描述之病症之替代性命名法、疾病分類及分類系統，包括如DMS-IV-TR中所描述，且術語及分類系統隨醫藥科學發展而演進；

(3) 用於治療哺乳動物，較佳人類中之神經病症(諸如偏頭痛；癲癇症；阿茲海默氏症；帕金森氏病；C型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick type C)；腦損傷；中風；腦血管疾病；認知病症；睡眠障礙)或精神病症(諸如焦慮症；人為病症；衝動控制病症；情緒障礙；精神運動病症；精神病性病症；藥物依賴；進食障礙；及兒科精神病症)之方法，其包含投與該哺乳動物治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(4) 用於治療(例如延緩進程或發作)以下疾病之方法：糖尿病或糖尿病相關病症，包括1型及2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性、高血糖症，及糖尿病併發症，諸如動脈粥樣硬化、冠心病、中風、周邊血管疾病、腎病、高血壓、神經病及視網膜病；

(5) 用於治療肥胖症並存病(諸如代謝症候群)之方法。代謝症候群包括諸如血脂異常、高血壓、胰島素抗性、糖尿病(例如2型糖尿病)、冠狀動脈疾病及心臟衰竭之疾病、病狀或病症。關於代謝症候

群之更多詳細資訊，參見例如 Zimmet, P.Z 等人，「The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?」 Medscape Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005)；及 Alberti, K.G. 等人，「The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition,」 Lancet, 366, 1059-62 (2005)；及

(6) 用於治療非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及肝胰島素抗性之方法；

本發明亦係關於組合療法，其中本發明化合物亦可與其他用於治療本文中所描述之疾病、病狀及/或病症之藥劑結合使用。因此，亦提供包括投與本發明化合物之其他藥劑之組合的治療方法；

本文所提及之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。

本發明之其他特徵及優點由描述本發明之本說明書及隨附申請專利範圍將顯而易見。應理解，以上及以下詳細描述僅為例示性且不限制性如所主張之本發明。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

參考以下本發明之例示性實施例之詳細描述及其中包括之實例可更易於理解本發明。應理解，本發明不限於特定合成方法，其當然可變化。亦應理解，本文所用術語僅出於描述特定實施例之目的且不意欲為限制性。

在本說明書及隨後的申請專利範圍中，將參考多個術語，其經定義應具有以下含義：

如本文所使用，「飲食障礙」係指患者在其進食行為及相關思想

及感情方面遭受干擾之疾病。肥胖症相關飲食障礙之代表性實例包括飲食過量、貪食症、暴食症、強迫性節食、夜間睡眠相關進食障礙、異食癖、普威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)及夜間進食症候群。

「患者」係指溫血動物，諸如天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、牛、山羊、綿羊、馬、猴、黑猩猩及人類。

術語「醫藥學上可接受」意謂物質或組合物在化學上及/或毒理學上必須與組成調配物之其他成分及/或經其治療之哺乳動物相容。

術語「治療有效量」意謂本發明化合物的一種量，其(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。

除非另有指示，否則如本文所用之術語「治療」意謂逆轉、緩解、抑制該術語所適用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的發展、延遲其發作或預防該病症或病狀。除非另有指示，否則如本文所用，術語「治療(treatment)」係指治療行為，如「治療(treating)」在上文中剛剛定義。術語「治療」亦包括對個體之佐劑治療及新佐劑治療。為避免疑問，本文中提及「治療」包括提及治癒性、姑息性及預防性治療，及投與用於此類治療的藥劑。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由移除氫而自烴獲得之取代基)；在一個實施例中，含有一至六個碳原子。此類取代基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、戊基、異戊基、己基及其類似基團。

術語「烷氧基」係指連接至氧自由基之直鏈或分支鏈飽和烴基取代基(亦即藉由自OH移除氫而自烴醇獲得之取代基)；在一個實施例中，含有一至六個碳原子。此類取代基之非限制性實例包括甲氧基、

乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基)、戊氧基、己氧基及其類似基團。

術語「烯基」係指直鏈或分支鏈烴基取代基(亦即藉由移除氫而自烴獲得之取代基)，其含有至少一個碳-碳雙鍵；在一個實施例中，含有三至六個碳原子。此類取代基之非限制性實例包括烯丙基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基及其類似基團。術語「烯氧基」係指連接至氧自由基之烯基。

術語「炔基」係指直鏈或分支鏈烴基取代基(亦即藉由移除氫而自烴獲得之取代基)，其含有至少一個碳-碳參鍵；在一個實施例中，含有三至六個碳原子。此類取代基之非限制性實例包括丙炔基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。術語「炔氧基」係指連接至氧自由基之炔基。

術語「伸烷基」係指烷二基(亦即藉由移除兩個氫而自烴獲得之取代基)；在一個實施例中，含有三至五個碳。此類基團之非限制性實例包括丙烯、丁烯及戊烯。

在一些情況下，烴基取代基(亦即烷基、環烷基等)中之碳原子數目係由字首「C_x-C_y-」或「C_{x-y}」指示，其中x為取代基中的最小碳原子數目且y為取代基中的最大碳原子數目。因此，舉例而言，「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明，C₃-C₆環烷基或C₃₋₆環烷基係指含有3至6個碳環原子之飽和環烷基。

術語「環烷基」係指藉由自飽和碳環分子(例如具有三至六個碳原子或具有三至九個碳原子之飽和碳環分子)移除氫而獲得之碳環取代基。術語「環烷基」包括單環、雙環及三環飽和碳環，以及橋聯及稠環碳環以及螺稠合碳環系統。術語「C₃₋₉環烷基」意謂三至九員環

系統之自由基，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、雙環戊基、雙環己基、雙環庚基、雙環辛基、雙環壬基、螺戊基、螺己基、螺庚基、螺辛基及螺壬基。術語「C₃₋₆環烷基」意謂三至六員環系統之自由基，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環戊基、雙環己基、螺戊基及螺己基。術語「C₃₋₆環烷氧基」係指連接至氧自由基之三至六員環烷基。實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

在一些情況下，含有一或多個雜原子之環狀取代基(亦即雜芳基或雜環烷基)中之原子數目由字首「x至y員」指示，其中x為形成該取代基之環狀部分之原子的最小數目且y為形成該取代基之環狀部分之原子的最大數目。因此，舉例而言，「4至6員雜環烷基」係指在雜環烷基之環狀部分中含有4至6個原子(包括一至三個雜原子)之雜環烷基。類似地，片語「5至6員雜芳基」係指在雜芳基之環狀部分中含有5至6個原子之雜芳基，且「5至10員雜芳基」係指在雜芳基之環狀部分中含有5至10個原子之雜芳基，各自包括一或多個雜原子。此外，片語「5員雜芳基」及「6員雜芳基」分別係指五員雜芳環系統及六員雜芳環系統。存在於此等環系統中之雜原子係選自N、O及S。

術語「羥基」係指-OH。當與另一術語組合使用，字首「羥基」指示該字首所連接之取代基經一或多個羥基取代基取代。具有連接一或多個羥基取代基之碳的化合物包括例如醇、烯醇及酚。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟(其可描繪為-F)、氯(其可描繪為-Cl)、溴(其可描繪為-Br)或碘(其可描繪為-I)。

術語「雜環烷基」係指自含有指定總數之原子(諸如4至6個環原子)之飽和或部分飽和環結構藉由移除氫而獲得之取代基，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，其其餘環原子獨立地選自由以下組成之群碳、氧、氮及硫。在具有雜環烷基取代基之基團中，鍵

結至該基團之雜環烷基取代基之環原子可為氮雜原子，或其可為環碳原子。類似地，若雜環烷基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可鍵結至氮雜原子，或其可鍵結至環碳原子。

術語「雜芳基」係指含有指定數目之環原子之芳環結構，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氧、氮或硫)，且其餘環原子係獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜芳基取代基之實例包括6員雜芳基取代基，諸如吡啶基、吡唑基、嘧啶基及噻吩基；及5員雜芳基取代基，諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基。雜芳基亦可為雙環雜芳族基團，諸如吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基及其類似基團。在具有雜芳基取代基之基團中，雜芳基取代基中之鍵結至該基團的環原子可為雜原子中之一者，或其可為環碳原子。類似地，若雜芳基取代基又經基團或取代基取代，則該基團或取代基可鍵結至該等雜原子中之一者，或其可鍵結至環碳原子。術語「雜芳基」亦包括吡啶基N-氧化物及含有吡啶N-氧化物環之基團。此外，雜芳基可含有側氧基，諸如存在於吡啶酮基團中之側氧基。其他實例包括呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶-2(1H)-酮基、噻吩-2(1H)-酮基、嘧啶-2(1H)-酮基、吡嗪-2(1H)-酮基、咪唑并[1,2-a]吡啶基及吡唑并[1,5-a]吡啶基。雜芳基可進一步如本文所定義經取代。

單環雜芳基及雜環烷基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑

基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、二硫雜環戊烯基、氧硫雜環戊烯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻噁二唑基、氧噻唑基、噁二唑基(包括噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、哌喃基(包括1,2-哌喃基或1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、哌啶基、二吡基(包括噻吡基、嘧啶基、哌吡基、三吡基(包括s-三吡基、as-三吡基及v-三吡基)、噁吡基(包括2*H*-1,2-噁吡基、6*H*-1,3-噁吡基或2*H*-1,4-噁吡基)、異噁吡基(包括鄰異噁吡基或對異噁吡基)、噁唑啉基、異噁唑啉基、噁噻吡基(包括1,2,5-噁噻吡基或1,2,6-噁噻吡基)、噁二吡基(包括2*H*-1,2,4-噁二吡基或2*H*-1,2,5-噁二吡基)及嗎啉基。

當指定時，術語「雜芳基」亦可包括具有兩個環之環系統，其中此類環可稠合且其中一個環為芳族且另一個環不完全為共軛芳族系統之一部分(亦即雜芳環可與環烷基或雜環烷基環融合)。此類環系統之非限制性實例包括5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、6,7-二氫-5*H*-環戊二烯并[*b*]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊二烯并[*c*]吡啶基、1,4,5,6-四氫環戊二烯并[*c*]吡唑基、2,4,5,6-四氫環戊二烯并[*c*]吡唑基、5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑基、6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1*H*-吡唑基及4,5,6,7-四氫-2*H*-吡唑基。應理解，若在未指示特定連接點的情況下，碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或以其他方式連接至指定基質，則所有可能點均為吾人所欲的，無論經由碳原子或例如三價氮原子。舉例而言，術語「吡啶基」意謂2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，術語「噻吩基」意謂2-噻吩基或3-噻吩基等。

若取代基描述為「獨立地」具有一種以上變數，則取代基之各實例的選擇獨立於可利用之變數清單中的其他變數。因此各取代基可與其他取代基相同或不同。

若取代基描述為自一個群「獨立選擇」，則取代基之各實例係獨立於其他取代基而選擇。因此各取代基可與其他取代基相同或不同。

如本文所使用，術語「式I」在下文中可稱為「本發明之化合物」、「本發明」及「式I化合物」。此類術語亦經定義以包括式I化合物之所有形式，包括其水合物、溶劑合物、異構體、結晶及非結晶形式、同晶型體、多晶型物及代謝物。舉例而言，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以非溶劑化及溶劑化形式存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物將具有獨立於濕度之定義明確的化學計量。然而，當微弱地結合溶劑或水時，如在通道溶劑合物及吸濕化合物中，水/溶劑含量將視濕度及乾燥條件而定。在此等情況下，非化學計量將為標準。

本發明化合物可以籠形物或其他複合物之形式存在。在本發明之範疇內包括複合物，諸如籠形物、藥物-基質夾雜複合物，其中藥物及基質之存在量為化學計量或非化學計量之量。亦包括本發明化合物之複合物，其含有兩種或兩種以上有機及/或無機組分，其可為化學計量或非化學計量之量。所得複合物可經離子化、部分離子化或非離子化。關於此類複合物之綜述，參見Haleblian, J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)。

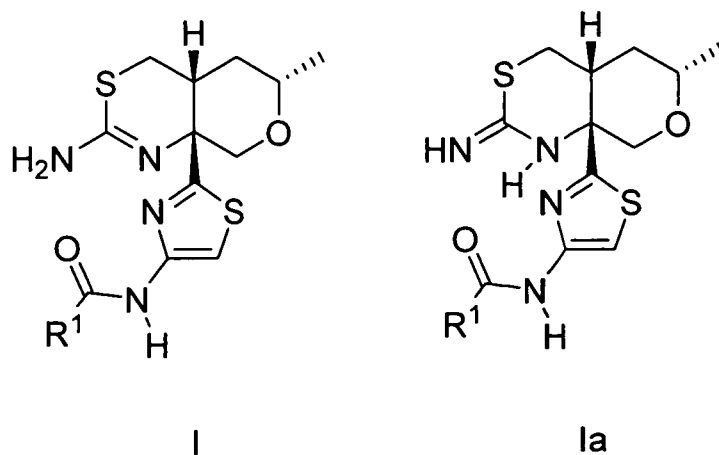
本發明化合物具有不對稱碳原子。本文中可使用實線(——)、實心楔形()或虛線楔形()描繪本發明化合物之碳-碳鍵。使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指包括該碳原子處的所有可能立體異構體(例如特定對映異構體、外消旋混合物等)。使用實心或虛線楔形描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指僅意欲包括所示之立體異構

體。式I化合物可含有一種以上不對稱碳原子。在此等化合物中，使用實線描繪連接至不對稱碳原子之鍵意指意欲包括所有可能之立體異構體。舉例而言，除非另外說明，否則希望式I化合物可以對映異構體及非對映異構體形式或以外消旋體及其混合物形式存在。使用實線描繪連接至式I化合物中一或多個不對稱碳原子之鍵，且使用實心或虛線楔形描繪連接至同一化合物中其他不對稱碳原子之鍵，以意欲指示存在非對映異構體之混合物。

式I之立體異構體包括本發明化合物之順式及反式異構體、光學異構體(諸如*R*及*S*對映異構體、非對映異構體)、幾何異構體、旋轉異構體、構形異構體及互變異構體，包括呈現一種以上類型之異構現象的化合物；及其混合物(諸如外消旋體及非對映異構對)。亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽，其中相對離子為光學活性的(例如D-乳酸鹽或L-離胺酸)或外消旋的(例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸)。

當任何外消旋體結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋體)，其中產生含有等莫耳量之兩種對映異構體的一種均質形式晶體。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中產生等莫耳量的各包含單一對映異構體的兩種形式之晶體。

式I化合物可呈現互變異構現象；此類互變異構體亦視為本發明化合物。舉例而言，式I化合物可以若干互變異構形式存在，包括2-胺基-二氫噻嘧I及2-亞胺基-四氫噻嘧形式Ia。式I化合物之範疇內包括所有此類互變異構形式及其混合物。互變異構體係以溶液中互變異構集合之混合物形式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構體占主導。即使描述一種互變異構體，本發明亦包括式I化合物之所有互變異構體及其鹽。互變異構體之實例由式I及Ia之化合物描述，且共同且一般稱為式I化合物。



本發明化合物可以來源於無機酸或有機酸之鹽的形式使用。視特定化合物而定，該化合物之鹽可由於該鹽一或多種物理性質而為有利的，該等物理性質諸如在不同溫度及濕度中之醫藥穩定性增強，或在水或油中之合乎需要的溶解度。在一些情況下，化合物之鹽亦可用作分離、純化及/或解析該化合物之助劑。

在意欲向患者投與鹽(相較於例如在活體外情形下使用)時，該鹽較佳為醫藥學上可接受的。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指藉由將式I化合物與陰離子或陽離子通常被視為適合於人類服用之酸或鹼組合所製備的鹽。醫藥學上可接受之鹽作為本發明方法之產物尤其適用，因為其相對於母化合物具有較大水溶解度。對於在醫藥中使用，本發明化合物之鹽為無毒的「醫藥學上可接受之鹽」。涵蓋在術語「醫藥學上可接受之鹽」內之鹽係指本發明化合物之無毒鹽，其通常藉由使游離鹼與適合有機酸或無機酸反應來製備。

本發明化合物之適合的醫藥學上可接受之酸加成鹽在可能時包括來源於以下酸之酸加成鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸及硫酸；及有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸。

適合的有機酸通常包括例如脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸。

適合有機酸之特定實例包括(但不限於)乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、葡糖酸、二葡糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、硬脂酸、柳酸、對羥基苯甲酸、苯乙酸、杏仁酸、恩波酸(embonate)(雙羥萘酸(pamoate))、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羥基乙烷磺酸、磺胺酸(sufanilate)、環己胺基磺酸、褐藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、海藻酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、環戊烷丙酸、十二烷基硫酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、庚酸、己酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、草酸、棕櫚酸、果膠酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、硫氰酸及十一烷酸。

此外，在本發明化合物帶有酸性部分時，其適合之醫藥學上可接受之鹽可包括較輕的鹼金屬鹽，亦即，鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；及與適合的有機配位體形成之鹽，例如四級銨鹽。在另一實施例中，鹼鹽由形成無毒鹽之鹼形成，包括鋁鹽、精胺酸鹽、苺星青黴素(benzathine)鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽(diolumine)、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽(olamine)、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

有機鹽可由諸如以下二級胺鹽、三級胺鹽或四級胺鹽製得：緩血酸胺、二乙胺、*N,N'*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡糖胺)及普魯卡因。鹼性含氮基團可用試劑四級銨化，諸如低碳烷基(C_1 - C_6)鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基鹵化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵

化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳基烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

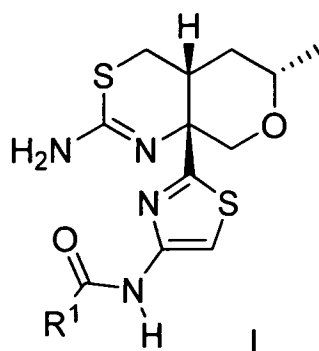
在一個實施例中，亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

本發明化合物之所謂「前藥」亦屬於本發明範疇內。因此，本身可具有極小藥理學活性或無藥理學活性的本發明化合物之某些衍生物在投與體內或體表時，可轉化為具有所需活性之本發明化合物，例如藉由水解分裂來轉化。此類衍生物稱為「前藥」。使用前藥之其他資訊可見於「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)及「Bioreversible Carriers in Drug Design」，Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche編，American Pharmaceutical Association)中。根據本發明之前藥可例如藉由用熟習此項技術者已知為「前部分」的某些部分置換任一式I化合物中存在的適當官能基來製備，如例如H. Bundgaard (Elsevier, 1985), 「Design of Prodrugs」中所述。

本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與式I中所述之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前藥，及該等化合物或該等前藥之醫藥學上可接受之鹽屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用較重的同位素(諸如氘，亦即 ^2H)取代可得到由較大的代謝穩定性(例如

活體內半衰期增加或劑量需求降低)引起之某些治療優點，且因此在某些情況下可較佳。經同位素標記之本發明之式I化合物及其前藥通常可藉由用容易得到的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑進行以下流程及/或實例及製備中所揭示的程序來製備。

本發明之第一態樣之第二實施例為式I化合物：



其中

R^1 選自由以下組成之群：

視情況經一至三個 R^2 取代之苯基；

視情況經一至三個 R^2 取代之 C_{3-6} 環烷基；及

5至10員雜芳基，其具有一至四個獨立地選自N、O或S之雜原子，其中至少一個雜原子為N且其中該N視情況經 R^3 取代；且其中該5至10員雜芳基視情況在碳上經一至三個 R^2 取代；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲

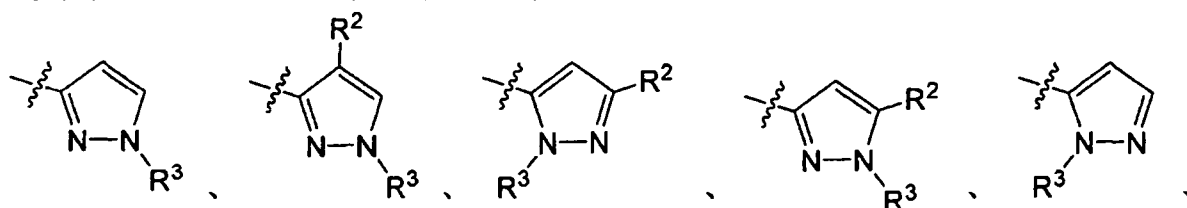
氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或兩個 R^2 基團連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

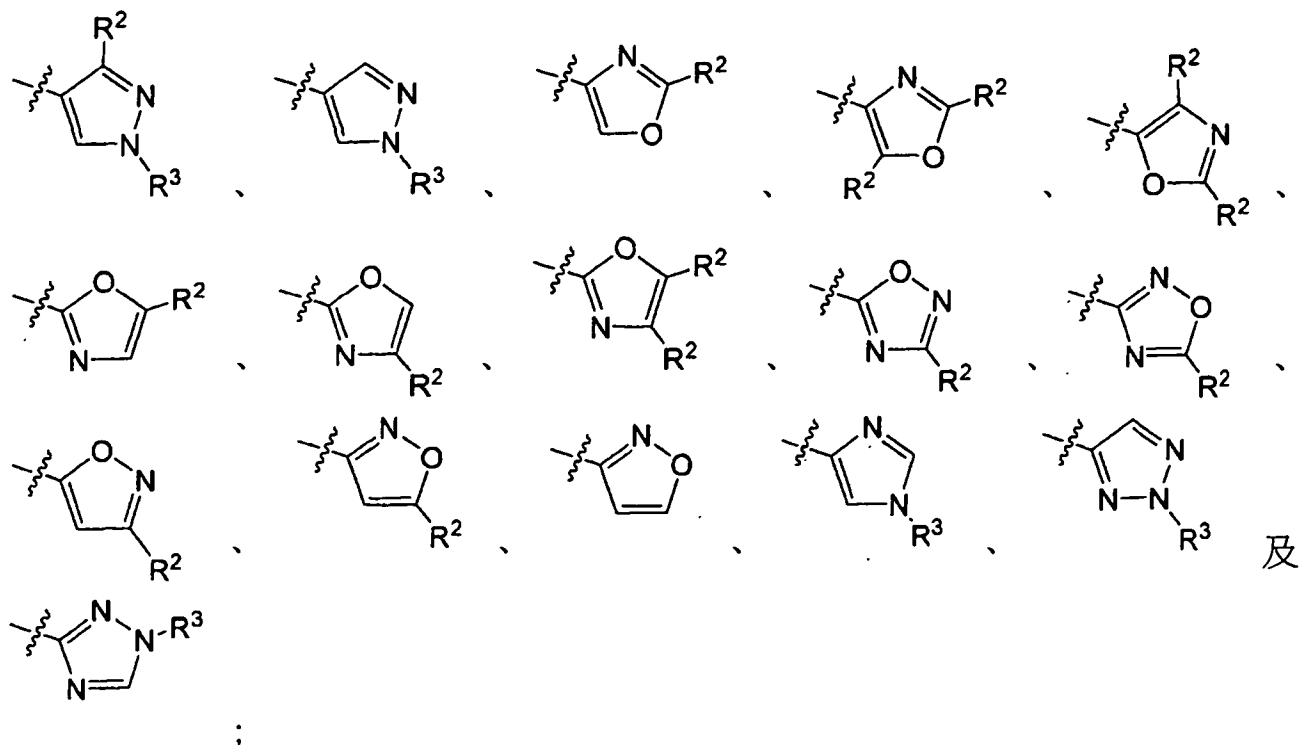
R^3 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或 R^3 及 R^2 連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第三實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其中 R^1 為選自由以下組成之群的5員雜芳基：吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基及三唑基；各自視情況在碳上經一至兩個 R^2 取代；且其中該吡唑基、咪唑基及三唑基在N上經 R^3 取代； R^2 在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；其中該 C_{1-3} 烷基視情況經一至三個氟取代；且 R^3 為 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經一至三個氟取代；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

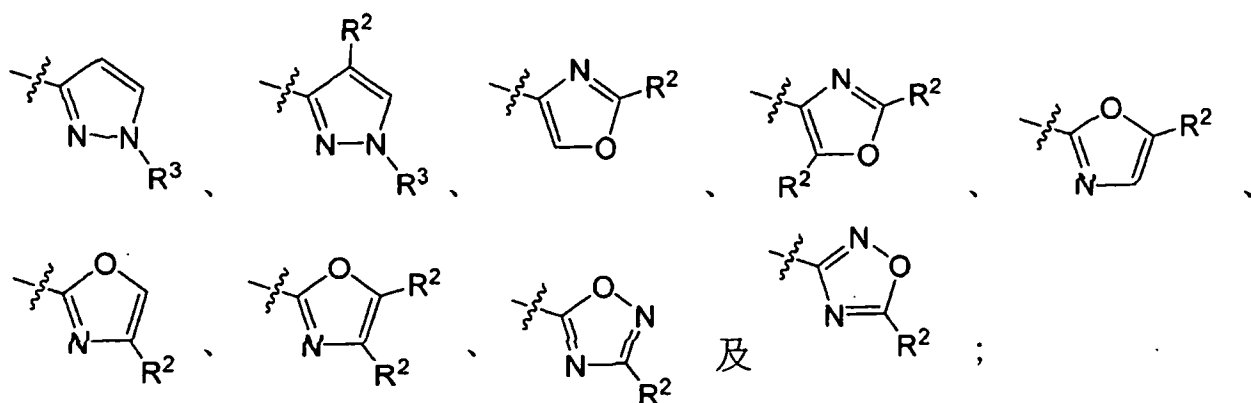
本發明之第一態樣之第四實施例為第一態樣之第三實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：





R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氯、甲基、乙基、異丙基、異丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及甲氧基甲基；且 R^3 為甲基、乙基、異丙基、二氟甲基、環丙基或環丁基；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

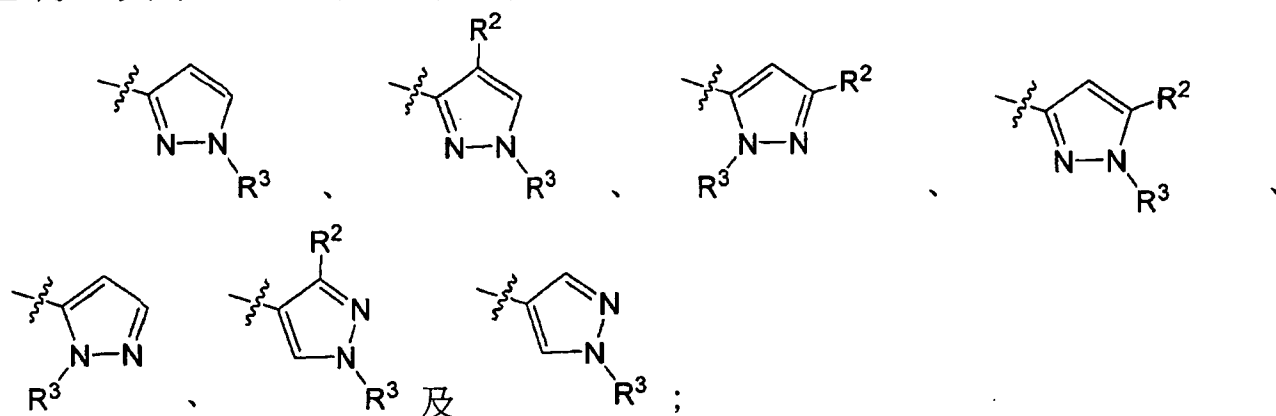
本發明之第一態樣之第五實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

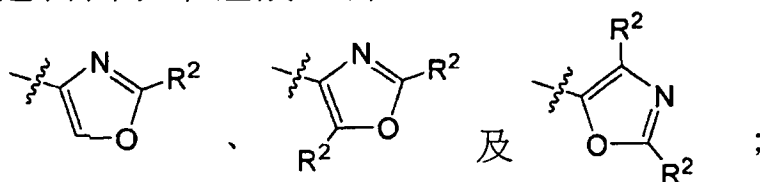
本發明之第一態樣之第六實施例為第一態樣之第四實施例之化

合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



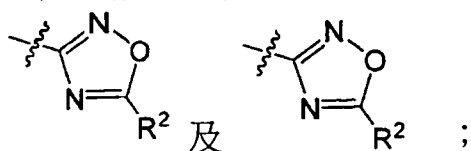
或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第七實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第八實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

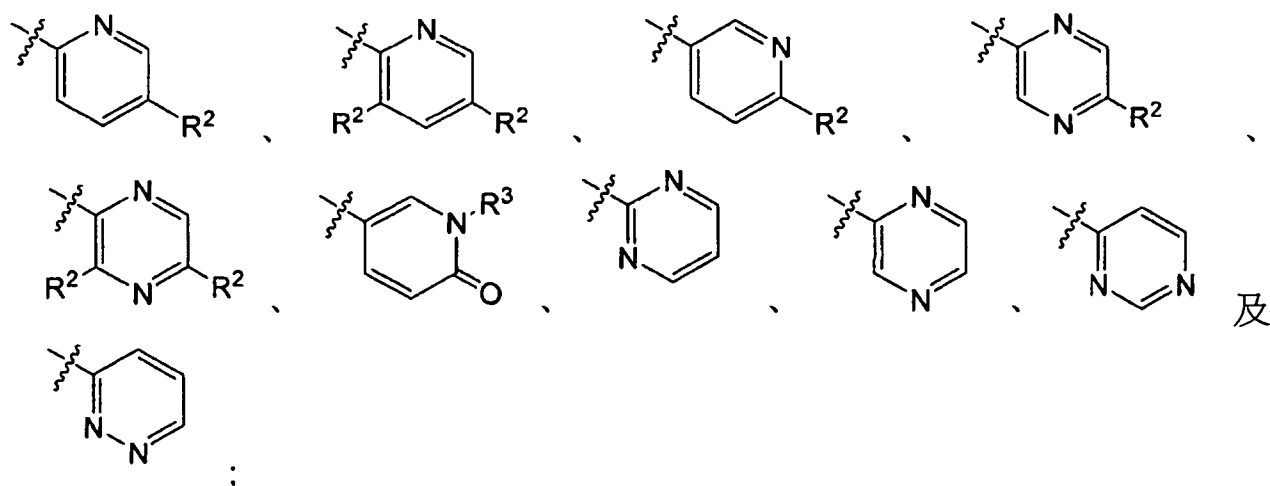
本發明之第一態樣之第九實施例為第一態樣之第四實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

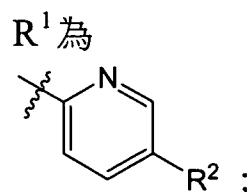
本發明之第一態樣之第十實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其中 R^1 為選自由以下組成之群的6員雜芳基：吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻吡基及吡嗪基；各自視情況在碳上經一至兩個 R^2 取代；且其中該吡啶酮基在N上經 R^3 取代； R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 炔氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 炔氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基視情況經一至三個氟或羥基取代；且 R^3 為 C_{1-3} 烷基；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十一實施例為第一態樣之第十實施例之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



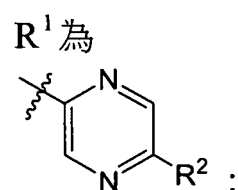
R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、羥基甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、甲氧基二氟乙基、二氟丙氧基、丁炔基氧基及環丙基；且 R^3 為甲基；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十二實施例為第一態樣之第十一實施例之化合物，其中



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十三實施例為第一態樣之第十一實施例之化合物，其中



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十四實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其中R¹為視情況經一至兩個R²取代之苯基，或視情況經一至兩個R²取代之C₃₋₆環烷基；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十五實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟甲基)吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,5-二氟吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(三氟甲氧基)吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡 咩 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(二氟甲基)吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(氟甲氧基)吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}吡 咩 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}噻 咩 -3-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡 啶 -3-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(1,1-二氟甲氧基)吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 咩 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 咩 -4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡 啶 -2-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2- 胺 基 -6- 甲 基 -4,4a,5,6- 四 氫 哌 喃 并 [3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-{[(2*R*)-2-氟丙基]氧基}吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-[(2*S*)-2-氟丙基]氧基}吡啶-2-甲醯胺；及

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十六實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-環丁基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯

胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-5-(2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-5-氯-1-甲基-1*H*-吡 唑 -3-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-1-(二 氟 甲 基)-1*H*-吡 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-1-環 丙 基-1*H*-吡 唑 -3-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-1-環 丙 基-1*H*-吡 唑 -5-甲 醯 胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十七實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-2-(氟 甲 基)-1,3-噁 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-2-(二 氟 甲 基)-1,3-噁 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-2-環 丙 基-1,3-噁 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-2-甲 基-5-(三 氟 甲 基)-1,3-噁 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氫 哌 喃 并 [3,4-*d*][1,3]噻 吡 -8a(8*H*)-基]-1,3-噻 唑 -4-基}-2-乙 基-1,3-噁 唑 -4-甲 醯 胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺；及

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十八實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2-甲基丙基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第十九實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氟苯甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,3-二氟環丁烷甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，選自由以下組成之群的其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丁基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；及

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十實施例為第一態樣之第二實施例之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2,2--二氟乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丁-2-炔-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丁烷甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲基)-1,3-噁唑-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氰基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氰基環丙烷甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丙烷甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氰基環丁烷甲醯胺；及

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基環丁烷甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十二實施例為化合物 *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第一態樣之第二十三實施例為化合物 *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。本發明之第一態樣之第二十四實施例為化合物 *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學

上可接受之鹽。本發明之第一態樣之第二十五實施例為化合物N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吡-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。本發明之第一態樣之第二十六實施例為化合物N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吡-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。本發明之第一態樣之第二十七實施例為化合物N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吡-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。本發明之第一態樣之第二十八實施例為化合物N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吡-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第二態樣之第一實施例為醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。

本發明之其他實施例包括使用本發明化合物之治療方法。

本發明之第三態樣之第一實施例為抑制患者中類澱粉蛋白- β 蛋白質產生之方法；該方法包含向需要抑制類澱粉蛋白- β 蛋白質產生之患者投與治療有效量之如本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三態樣之第二實施例為抑制患者中 β -位點類澱粉前驅

蛋白質裂解酶1 (BACE1)之方法，該方法包含向需要抑制 β -位點類澱粉前驅蛋白質裂解酶1 (BACE1)之患者投與治療有效量之如本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物，或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三態樣之第三實施例為治療患者中之神經退化性疾病的方法，該方法包含向需要其治療之患者投與治療有效量之如本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物，或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三態樣之第四實施例為第三態樣之第三實施例之方法，其中該神經退化性疾病為阿茲海默氏症。

本發明之第三態樣之第五實施例為治療或預防患者中之糖尿病的方法，該方法包含向需要其治療或預防之患者投與治療有效量之如本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物，或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第三態樣之第六實施例為第三態樣之第五實施例之方法，其中該糖尿病為2型糖尿病。

本發明之其他實施例包括如本發明之第一態樣之第一至第二十八實施例中任一項之化合物的用途，其係用於製備適用於治療如本文所描述之病狀、疾病及病症之藥劑。

通常，本發明化合物以有效治療如本文所述之病狀之量投與。本發明化合物係藉由任何適合途徑、以適於此類途徑之醫藥組合物形式且以有效達成所欲治療之劑量投與。一般技術者使用藥物技術所熟悉之臨床前及臨床方法可輕易判定治療醫學病狀之進展所需之化合物之治療有效劑量。

本發明之化合物可經口投與。經口投藥可包括吞服，以便化合物進入胃腸道中，或可使用經頰或舌下投藥，藉此化合物自口直接進

入血流中。

在另一實施例中，本發明化合物亦可直接投與至血流中、投與至肌肉中或投與至內臟中。適於非經腸投藥之方式包括靜脈內投藥、動脈內投藥、腹膜內投藥、鞘內投藥、心室內投藥、尿道內投藥、胸骨內投藥、顱內投藥、肌肉內投藥及皮下投藥。適用於非經腸投藥之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸液技術。

在另一實施例中，本發明化合物亦可局部投與至皮膚或黏膜，亦即經皮或透皮。在另一實施例中，本發明化合物亦可經鼻內或藉由吸入投與。在另一實施例中，本發明化合物可經直腸或經陰道投與。在另一個實施例中，本發明化合物亦可直接投與眼睛或耳。

該等化合物及/或含有該等化合物之組合物的給藥方案係基於多種因素，包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病狀；病狀之嚴重程度；投藥途徑；及所用特定化合物之活性。因此，給藥方案可極大不同。每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg之劑量適用於治療上文所示之病狀。在一個實施例中，本發明化合物之總日劑量(以單次或分次劑量投與)通常為約0.01 mg/kg至約100 mg/kg。在另一實施例中，本發明化合物之總日劑量為約0.1 mg/kg至約50 mg/kg，且在另一個實施例中，約0.5 mg/kg至約30 mg/kg(亦即每公斤體重之本發明化合物)。在一個實施例中，劑量為0.01至10毫克/公斤/天。在另一實施例中，劑量為0.1至1.0毫克/公斤/天。單位劑量組合物可含有此等量或其次分量以構成日劑量。在許多情況下，一天內重複投與化合物多次(通常至多4次)。必要時，每日多次給藥通常可用以增加總日劑量。

關於經口投藥，組合物可以含有約0.01 mg至約500 mg活性成分或在另一個實施例中，約1 mg至約100 mg活性成分之錠劑形式提供。對於靜脈內投藥，在恆定速率輸注期間，劑量可在約0.1至約10毫克/

公斤/分鐘範圍內。

本發明之適合個體包括哺乳動物個體。本發明之哺乳動物包括(但不限於)狗、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、啮齒動物、兔類動物、靈長類動物及其類似動物，且涵蓋子宮內之哺乳動物。在一個實施例中，人類為適合個體。人類個體可為任一性別且處於任一發育階段。

在另一實施例中，本發明包含一或多種本發明化合物之用途，其係用於製備用以治療本文所述病狀之藥劑。

關於治療上文所提及之病狀，本發明化合物可以化合物本身形式投與。或者，醫藥學上可接受之鹽由於其相對於母化合物之水溶性較大故適用於醫學應用。

在另一實施例中，本發明包含醫藥組合物。此類醫藥組合物包含與醫藥學上可接受之載劑一起呈遞之本發明化合物。該載劑可為固體、液體或其兩者，且可與化合物一起調配為單位劑量組合物，例如錠劑，其可含有0.05重量%至95重量%之活性化合物。本發明化合物可與作為可靶向藥物載劑之適合聚合物偶合。亦可存在其他藥理學活性物質。

本發明之化合物可藉由任何合適途徑投與，較佳以適於該途徑之醫藥組合物的形式且以對於所欲治療有效之劑量投藥。活性化合物及組合物例如可經口、經直腸、非經腸或局部投與。

固體劑型之經口投藥可例如以個別單元呈現，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑，其各含有預定量之至少一種本發明之化合物。在另一實施例中，該口服投藥可呈粉末或顆粒形式。在另一實施例中，該口服劑量形式為舌下形式，諸如口含劑。在該等固體劑型中，式I化合物通常與一或多種佐劑組合。此類膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含

緩衝劑或可製備有腸溶衣。

在另一實施例中，經口投與可以液體劑型進行。用於經口投與之液體劑型包括(例如)醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(例如水)之配劑。此類組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如甜味劑)及/或芳香劑。

在另一實施例中，本發明包含非經腸劑量形式。「非經腸投藥」包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及輸注。可注射製劑(例如無菌可注射水性或油質懸浮液)可根據已知技術使用適當分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑來調配。

在另一實施例中，本發明包含局部劑型。「局部投藥」包括例如經皮投藥，諸如經由經皮貼片或離子導入療法裝置；眼內投藥；或鼻內或吸入投藥。用於局部投藥之組合物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏及乳膏。局部調配物可包括增強活性成分經由皮膚或其他受感染區域吸附或穿透之化合物。當本發明之化合物藉由經皮裝置投藥時，投藥將使用儲集器及多孔膜類型或固體基質種類之貼片來實現。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、粉劑、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼片、糯米紙囊劑、植入劑、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液態石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可合併有穿透增強劑；參見例如J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, Finnin及Morgan (1999年10月)。

適用於局部投與眼之調配物包括例如滴眼劑，其中本發明化合物溶解或懸浮於適合載劑中。適於經眼或經耳投與之典型調配物可呈含於pH值經調節之等張無菌生理食鹽水中之微粉化懸浮液或溶液的滴劑形式。適於經眼及耳投藥之其他調配物包括軟膏、生物可降解型

(例如可吸收凝膠海綿、膠原蛋白)及非生物可降解型(例如聚矽氧)植入物、糯米紙囊劑、隱形眼鏡及微粒或囊狀系統，諸如囊泡(niosome)或脂質體。可將聚合物(諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻糖醛酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠(gellan gum)))與防腐劑(諸如氯苯甲烷銨)一起併入。該等調配物亦可藉由離子導入療法傳遞。

對於鼻內投藥或藉由吸入投藥，本發明之活性化合物便利地以溶液或懸浮液形式自泵噴霧容器(亦即藉由患者擠壓或抽吸)傳遞，或作為氣溶膠噴霧製劑使用適當推進劑自壓縮空氣箱或霧化器傳遞。適用於鼻內投與之調配物通常自乾粉吸入器以乾粉形式(單獨混合物形式，例如與乳糖乾燥摻合，或混合組分粒子形式，例如與磷脂(諸如卵磷脂)混合)投與，或在使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)下自壓縮容器、泵、噴灑器、霧化器(利用電流體動力學產生細霧之霧化器為較佳)或噴霧器以氣霧劑噴霧形式投與。對於鼻內使用而言，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

在另一實施例中，本發明包含直腸劑型。此直腸劑型可呈例如栓劑形式。可可脂為習用栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

亦可使用醫藥技術中已知之其他載劑物質及投藥模式。本發明之醫藥組合物可藉由藥劑學中任一熟知技術(諸如有效調配及投藥程序)來製備。關於有效調配及投藥程序之上述事項為此項技術中熟知且描述於標準教科書中。藥物之調配論述於例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Lieberman等人編，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Kibbe等人編，Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版)，American Pharmaceutical

Association, Washington, 1999中。

本發明化合物可單獨或與其他治療劑組合用於治療各種病狀或疾病病況。本發明化合物及其他治療劑可同時(以同一劑型或以各別劑型)或依序投與。

兩種或兩種以上化合物可同時、並行或依序投與。另外，可藉由在投藥之前混合化合物，或藉由在同一時間點但在不同解剖部位或使用不同投藥途徑投與化合物來同時投藥。

片語「並行投與」、「共同投與」及「同時投與」意謂化合物組合投與。

本發明包括如式I中提供之BACE抑制劑化合物與一或多種其他醫藥活性劑之組合的用途。若投與活性劑之組合，則其可以分離劑型或在單一劑型中組合之形式依序或同時投與。因此，本發明亦包括醫藥組合物，其包含一定量的：(a)包含式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽的第一藥劑；(b)第二醫藥活性劑；及(c)醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

本發明化合物亦可與其他用於治療本文中所描述之疾病、病狀及/或病症之醫藥劑結合使用。因此，亦提供包括投與本發明化合物與其他醫藥劑之組合的治療方法。可與本發明化合物組合使用之適合的藥劑包括(但不限於)：

(i) 抗肥胖劑(包括食慾抑制劑)包括腸選擇性MTP抑制劑(例如迪羅哌德(dirlotapide)、米瑞他匹(mitratapide)及英普他派(implitapide))、CCKa促進劑(例如PCT公開案第WO 2005/116034號或美國公開案第2005-0267100 A1號中描述之*N*-苯甲基-2-[4-(1*H*-吡啶-3-基甲基)-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-2,3,6,10*b*-四氮雜-苯并[*e*]萘-6-基]-*N*-異丙基-乙醯胺)、5HT_{2c}促進劑(例如氯卡色林(lorcaserin))、MCR4促進劑(例如US 6,818,658中描述之化合物)、脂肪酶抑制劑(例如賽利

司他(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆(如本文所使用,「PYY₃₋₃₆」包括類似物。諸如聚乙二醇化PYY₃₋₃₆,例如美國公開案2006/0178501中所描述)、類鴉片拮抗劑(例如納曲酮(naltrexone))、油醯基-雌酮(CAS編號180003-17-2)、奧尼匹肽(obinipitide)(TM30338)、普蘭林肽(pramlintide)(Symlin®)、泰索酚辛(tesofensine)(NS2330)、瘦素、溴麥角環肽(bromocriptine)、羅氏鮮(orlistat)、AOD-9604(CAS編號221231-10-3)及西布曲明(sibutramine)。

(ii) 抗糖尿病劑,諸如乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑,如WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555及WO2008065508中所描述;二醯基甘油O-醯基轉移酶1(DGAT-1)抑制劑,諸如WO09016462或WO2010086820中所描述;AZD7687或LCQ908;二醯基甘油O-醯基轉移酶2(DGAT-2)抑制劑;單醯基甘油O-醯基轉移酶抑制劑;磷酸二酯酶(PDE)-10抑制劑;AMPK活化劑;磺醯脲(例如乙醯苯磺醯環己脲、氯磺丙脲、氯磺丙脲、格列本脲(glibenclamide)、格列吡啶(glipizide)、格列瑞得(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列太特(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺氮卓脲(tolazamide)及甲苯磺丁尿(tolbutamide));美格替耐(meglitinide); α -澱粉酵素抑制劑(例如澱粉酶抑肽、萃他汀(trestatin)及AL-3688); α -葡萄糖苷水解酶抑制劑(例如醣祿(acarbose)); α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如脂解素、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普拉米星-Q(pradimicin-Q)及沙波他汀(salbostatin));PPAR γ 促效劑(例如巴拉列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊薩列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))、PPAR α/γ 促效劑(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、

KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及SB-219994)；二胍(例如二甲雙胍)；類升糖素肽1 (GLP-1)調節劑，諸如促效劑(例如腸促胰島素類似物-3及腸促胰島素類似物-4)；利拉魯肽(liraglutide)；阿必魯肽(albiglutide)；艾塞那肽(exenatide)(Byetta®)；阿必魯肽(albiglutide)；他司魯肽(taspoglutide)；利司那肽(lixisenatide)；度拉糖肽(dulaglutide)；司美魯肽(semaglutide)；NN-9924；TTP-054；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑(例如特羅杜明(trodesquamine)、西替歐醛提取物(hyrtiosal extract)及由Zhang, S.等人, **Drug Discovery Today**, 12(9/10), 373-381 (2007)揭示之化合物)；SIRT-1抑制劑(例如白藜蘆醇(resveratrol)、GSK2245840或GSK184072)；二肽基肽酶IV (DPP-IV) 抑制劑(例如WO2005116014中之抑制劑、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、多格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)及沙格列汀(saxagliptin))；胰島素促泌素；脂肪酸氧化抑制劑；A2拮抗劑；c-jun胺基端激酶(JNK)抑制劑；葡糖激酶活化劑(GKα)，諸如WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482中所描述、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或GKM-001；胰島素；胰島素模擬物；肝糖磷酸化酶抑制劑(例如GSK1362885)；VPAC2受體促效劑；SGLT2抑制劑，諸如E.C. Chao等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (2010年7月)中所描述，包括達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、BI-10733、托格列淨(tofogliflozin)(CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626及LX4211以及WO2010023594中之抑制劑；升糖素受體調節劑，諸如Demong, D.E.等人, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137中所描述；GPR119調節劑，特定言之促效劑，諸如WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、

WO2010106457、Jones, R.M.等人, Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 中描述之調節劑(例如 MBX-2982、GSK1292263、APD597 及 PSN821)；FGF21 衍生物或類似物，諸如 Kharitononkov, A. 等人, Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4), 359-364 中所描述；TGR5 (亦稱為 GPBAR1) 受體調節劑，特定言之促進劑，諸如 Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 中所描述及 INT777；GPR40 促效劑，諸如 Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85 中所描述，包括(但不限於) TAK-875；GPR120 調節劑，特定言之促效劑；高親和力菸鹼酸受體(HM74A)活化劑；及 SGLT1 抑制劑，諸如 GSK1614235。可與本發明化合物組合之抗糖尿病劑之另一代表性清單可見於例如 WO2011005611 之第28頁第35行至第30頁第19行。較佳抗糖尿病劑為二甲雙胍及 DPP-IV 抑制劑(例如西他列汀、維格列汀、阿格列汀、多格列汀、利拉利汀及沙格列汀)。其他抗糖尿病劑可包括肉鹼軟脂醯基轉移酶之抑制劑或調節劑；果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑；醛糖還原酶之抑制劑；鹽皮質激素受體抑制劑；TORC2 之抑制劑；CCR2 及/或 CCR5 之抑制劑；PKC 同功異型物(例如 PKCa、PKCb、PKCg)之抑制劑；脂肪酸合成酶之抑制劑；絲胺酸軟脂醯基轉移酶之抑制劑；GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3 之調節劑；視黃醇結合蛋白 4；糖皮質激素受體；生長抑素受體(例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5)；PDHK2 或 PDHK4 之抑制劑或調節劑；MAP4K4 之抑制劑；IL1 家族(包括 IL1 β)之調節劑；及 RXR α 之調節劑。此外，適合的抗糖尿病劑包括由 Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51 列舉之機制；

(iii) 抗高血糖劑，例如 WO 2011005611 之第31頁第31行至第32頁第18行所描述；

(iv) 降脂劑(例如WO 2011005611之第30頁第20行至第31頁第30行所描述)，及抗高血壓劑(例如WO 2011005611之第31頁第31行至第32頁第18行所描述)；

(v) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如鹽酸多奈哌齊(donepezil hydrochloride)(ARICEPT®、MEMAC)、柳酸毒扁豆鹼(physostigmine salicylate)(ANTILIRIUM®)、硫酸毒扁豆鹼(physostigmine sulfate)(ESERINE)、更斯的明(ganstigmine)、雷斯替明(rivastigmine)(EXELON®)、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、氫溴酸加蘭他敏(galantamine hydrobromide)(RAZADYNE®、REMINYL®、NIVALIN®)、他可林(tacrine)(COGNEX®)、托西林(tolserine)、麥莫曲林(memoquin)、石杉鹼A(huperzine A)(HUP-A; Neuro-Hitech)、苯絲瑞林(phenserine)、雙諾斯瑞林(bisnorcymserine)(亦稱為BNC)及INM-176；

(vi) 類澱粉蛋白- β (或其片段)，諸如結合於泛HLA DR結合抗原決定基(PADRE®)之 $A\beta_{1-15}$ 、ACC-001 (Elan/Wyeth)及Affitope；

(vii) 針對類澱粉蛋白- β 之抗體(或其片段)，諸如泊尼株單抗(ponezumab)、索拉珠單抗(solanezumab)、貝頻珠單抗(bapineuzumab)(亦稱為AAB-001)、AAB-002 (Wyeth/Elan)、羅氏單抗(Gantenerumab)、靜脈內Ig (GAMMAGARD®)、LY2062430 (人類化m266; Lilly)，及國際專利公開案第WO04/032868號、第WO05/025616號、第WO06/036291號、第WO06/069081號、第WO06/118959號、美國專利公開案第US2003/0073655號、第US2004/0192898號、第US2005/0048049號、第US2005/0019328號、歐洲專利公開案第EP0994728號及第1257584號以及美國專利第5,750,349號中所揭示；

(viii) 類澱粉蛋白降低或抑制劑(包括降低類澱粉蛋白產生、聚集及纖維化之藥劑)，諸如依羅沙特(eprodissate)(KIACTA®)、塞內昔

布(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、安納普斯(anapsos)、初乳素、吡格列酮(pioglitazone)、氯碘脛喹(clioquinol)(亦稱為PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟比洛芬(flurbiprofen)(ANSAID®、FROBEN®)及其*R*-對映異構體他倫福比(tarenflurbil)(FLURIZAN®)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)(FENOPRON、NALFON®)、布洛芬(ibuprofen)(ADVIL®、MOTRIN®、NUROFEN®)、離胺酸布洛芬、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲氯芬那酸鈉(MECLOMEN®)、吲哚美辛(indomethacin)(INDOCIN®)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)(VOLTAREN®)、雙氯芬酸鉀、舒林酸(sulindac)(CLINORIL®)、硫化舒林酸、二氟尼柳(diflunisal)(DOLOBID®)、萘普生(naproxen)(NAPROSYN®)、萘普生鈉(ANAPROX®、ALEVE®)、降胰島素酶(亦稱為胰島素溶酶)、銀杏(ginkgo biloba)提取物EGb-761 (ROKAN®、TEBONIN®)、特拉米特(tramiprosate)(CEREBRIL®、ALZHEMED®)、奈溶酶(neprilysin)(亦稱為中性內肽酶(NEP))、鯊肌醇(亦稱為青蟹肌醇)、阿托伐他汀(atorvastatin)(LIPITOR®)、辛伐他汀(simvastatin)(ZOCOR®)、甲磺酸伊布莫侖(ibutamoren mesylate)、BACE抑制劑(諸如LY450139)(Lilly)、BMS-782450及GSK-188909； γ 分泌酶調節劑及抑制劑，諸如ELND-007、BMS-708163 (Avagacestat)及DSP8658(Dainippon)；及RAGE(高級糖基化終產物之受體)抑制劑，諸如TTP488(Transtech)及TTP4000(Transtech)，及美國專利第7,285,293號所揭示之藥劑，包括PTI-777；

(ix) α -腎上腺素激導性受體促進劑及 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑(β 阻斷劑)；抗膽鹼激導性劑；抗驚厥劑；抗精神病劑；鈣離子通道阻斷劑；兒茶酚*O*-甲基轉移酶(COMT)抑制劑；中樞神經系統刺激

劑；皮質類固醇；多巴胺受體促效劑及拮抗劑；多巴胺再攝取抑制劑； γ -胺基丁酸(GABA)受體促效劑；免疫抑制劑；干擾素；蕁毒鹼受體促效劑；神經保護性藥物；菸鹼受體促效劑；去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑；喹啉；及營養因子；

(x) 組胺 3 (H3)拮抗劑，諸如PF-3654746及美國專利公開案第US2005-0043354號、第US2005-0267095號、第US2005-0256135號、第US2008-0096955號、第US2007-1079175號及第US2008-0176925號；國際專利公開案第WO2006/136924號、第WO2007/063385號、第WO2007/069053號、第WO2007/088450號、第WO2007/099423號、第WO2007/105053號、第WO2007/138431號及第WO2007/088462號；以及美國專利第7,115,600號中所揭示；

(xi) *N*-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體拮抗劑，諸如美金剛(memantine)(NAMENDA、AXURA、EBIXA)、金剛胺(SYMMETREL)、阿坎酸(acamprosate)(CAMPRAL)、貝森迪爾(besonprodil)、氯胺酮(KETALAR)、迪魯西明(delucemine)、地塞比諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右甲嗎喃(dextromethorphan)、右羥嗎喃(dextrorphan)、曲索羅地(traxoprodil)、CP-283097、西曼堂(himantane)、依丹塔多(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252 (Merck)、蘭西策明(lancicemine)、左啡諾(levorphanol)(DROMORAN)、美沙酮(DOLOPHINE)、紐美仙(neramexane)、哌氟特爾(perzinfotel)、苯環己哌啶、噁奈普汀(tianeptine)(STABLON)、地佐環平(dizocilpine)(亦稱為MK-801)、伊波加因(ibogaine)、老刺木鹼(voacangine)、替來他明(tiletamine)、利魯唑(riluzole)(RILUTEK)、阿替加奈(aptiganel)(CERESTAT)、加維斯替奈(gavestinel)及瑞瑪希德(remacimide)；

(xii) 單胺氧化酵素(MAO)抑制劑，諸如司來吉蘭

(selegiline)(EMSAM)、鹽酸司來吉蘭(1-鹽酸司來吉蘭、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司來吉蘭、溴法羅明(brofaromine)、苯乙肼(NARDIL)、反苯環丙胺(PARNATE)、嗎氯貝胺(moclobemide)(AURORIX、MANERIX)、貝氟沙通(befloxatone)、沙芬醯胺(safinamide)、異卡波肼(isocarboxazid)(MARPLAN)、尼阿拉米(nialamide)(NIAMID)、雷沙吉蘭(rasagiline)(AZILECT)、異丙菸肼(iproniazide)(MARSILID、IPROZID、IPRONID)、異丙氯肼(iproclozide)、托洛沙酮(toloxatone)(HUMORYL、PERENUM)、二苯美倫(bifemelane)、鴨嘴花鹼(desoxypeganine)、野芸香鹼(harmine)(亦稱為特立帕尼(telepathine)或巴納瑞尼(banasterine))、駱駝蓬鹼(harmaline)、利奈唑胺(linezolid)(ZYVOX、ZYVOXID)及巴吉林(pargyline)(EUDATIN、SUPIRDYL)；

(xiii) 磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，包括(a)PDE1抑制劑，(b)PDE2抑制劑，(c)PDE3抑制劑，(d)PDE4抑制劑，(e)PDE5抑制劑，(f)PDE9抑制劑(例如PF-04447943、BAY 73-6691 (Bayer AG)及美國專利公開案第US2003/0195205號、第US2004/0220186號、第US2006/0111372號、第US2006/0106035號及第USSN 12/118,062號(2008年5月9日申請)中所揭示)，及(g)PDE10抑制劑，諸如2-({4-[1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基}甲基)喹啉(PF-2545920)；

(xiv) 血清素(5-羥基色胺)1A (5-HT_{1A})受體拮抗劑，諸如螺哌隆(spiperone)、左品多洛爾(*levo*-pindolol)、立科左坦(lecozotan)；

(xv) 血清素(5-羥基色胺)2C (5-HT_{2c})受體促效劑，諸如戊卡色林(vabicaserin)及茲諾納平(zicronapine)；血清素(5-羥基色胺)4 (5-HT₄)受體促效劑/拮抗劑，諸如PRX-03140 (Epix)及PF-04995274；

(xvi) 血清素(5-羥基色胺)3C (5-HT_{3c})受體拮抗劑，諸如昂丹司瓊(Ondansetron)(樞複寧(Zofran))；

(xvii) 血清素(5-羥基色胺)₆ (5-HT₆)受體拮抗劑，諸如米安色林(mianserin)(TOLVON、BOLVIDON、NORVAL)、美賽西平(methiothepin)(亦稱為甲替平(metitepine))、利坦舍林(ritanserin)、SB-271046、SB-742457 (GlaxoSmithKline)、Lu AE58054 (Lundbeck A/S)、SAM-760及PRX-07034 (Epix)；

(xviii) 血清素(5-HT)再攝取抑制劑，諸如阿拉丙酯(alaproclate)、西他普蘭(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、草酸依西普蘭(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明(clomipramine)(ANAFRANIL)、度洛西汀(duloxetine)(CYMBALTA)、非莫西汀(femoxetine)(MALEXIL)、氟苯丙胺(fenfluramine)(PONDIMIN)、去乙氟苯丙胺、氟西汀(floxetine)(PROZAC)、氟伏沙明(flvoxamine)(LUVOX)、吲達品(indalpine)、米那普侖(milnacipran)(IXEL)、帕羅西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、舍曲林(sertraline)(ZOLOFT、LUSTRAL)、曲唑酮(trazodone)(DESYREL、MOLIPAXIN)、文拉法辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、苯吡烯胺(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、比西發定(bicifadine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、布索芬新(brasofensine)、維拉唑酮(vilazodone)、卡利拉吡(cariprazine)及泰索酚辛(tesofensine)；

(xix) 甘胺酸轉運體-1抑制劑，諸如哌立氟汀(paliflutine)、ORG-25935及ORG-26041；及mGluR調節劑，諸如AFQ-059及金剛胺(amantidine)；

(xx) AMPA型麩胺酸受體調節劑，諸如派拉帕尼(perampanel)、米巴帕特(mibampator)、西魯帕尼(selurampanel)、GSK-729327及*N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-氰基噻吩-2-基)苯氧基]四氫呋喃-3-基}丙烷-2-磺醯胺；

(xxi) P450抑制劑，諸如利托那韋(ritonavir)；

(xxii) τ 療法目標，諸如達尼替德(davunetide)；

及其類似物。

本發明進一步包含適合用於執行上述治療方法之套組。在一個實施例中，該套組含有包含一或多種本發明化合物的第一劑型及用於該劑型之容器，其量足以進行本發明方法。

在另一實施例中，本發明之套組包含一或多種本發明化合物。

一般合成流程

式I化合物可藉由下文所描述之方法，連同有機化學技術中已知之合成方法或一般熟習此項技術者所熟悉之修改及變化來製備。本文中所使用之起始物質可自商品購得或可藉由此項技術中已知之常規方法[諸如標準參考書(諸如 *Compendium of Organic Synthetic Methods*, 第I-XII卷(Wiley-Interscience出版))中所揭示的彼等方法]製備。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之彼等方法。

在任何以下合成序列期間，可能必需及/或需要保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。此可藉助於諸如以下文獻中所述之習知保護基來達成：T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981；T.W.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991；及T.W.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999，其等已以引用的方式併入本文中。

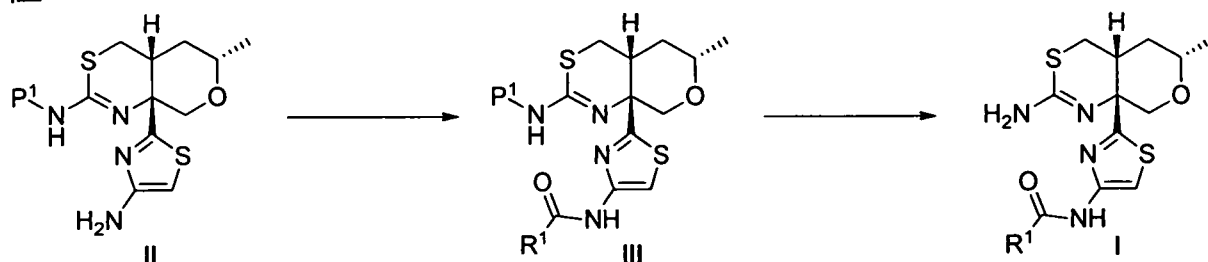
式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可根據下文所論述之反應流程製備。除非另有指示，否則流程中之取代基如上文所定義。產物之分離及純化係藉由習此一般化學技藝者已知的標準程序進行。

熟習此項相關技術者應理解，流程、方法及實例中使用之不同符號、上標及下標係出於說明便利性及/或反映其在流程中之引入次

序而使用，且不一定需對應於隨附申請專利範圍中之符號、上標或下標。此外，熟習此項技術者將認識到在許多情況下，此等化合物將為混合物及對映異構體，其可在合成流程之不同階段使用習知技術分離，諸如(但不限於)結晶、正相層析、逆相層析及對掌性層析，從而得到單一對映異構體。流程表示適用於合成本發明化合物之方法。其不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

流程1係指式I化合物之製備。參考流程1，式III化合物可自式II化合物經由標準肽與羧酸之偶合及適合的偶合劑(例如(但不限於)六氟磷酸 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄)(HATU)製備。式I化合物可經由移除保護基 P^1 製備，在此情況下 P^1 係指熟習此項技術者熟知用於胺保護之基團。舉例而言， P^1 可為苯甲醯基(Bz)，其可經由鹼性條件裂解，包括(但不限於)在乙醇中用甲氧胺鹽酸鹽及吡啶處理。或者， P^1 可為適用於胺之許多其他保護基中之一者，包括9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)或第三丁氧基羰基(BOC)，且可在熟習此項技術者已知的標準條件下裂解。

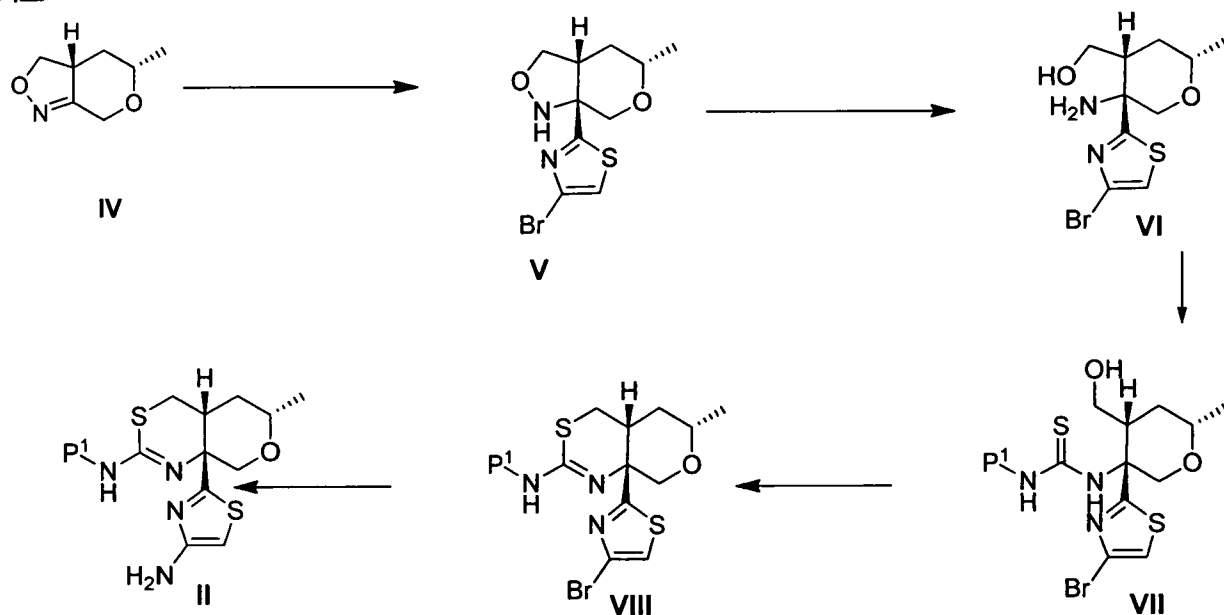
流程1



流程2係指化合物II之製備，其中 P^1 為Bz或Boc。式IV之噁唑啉經由添加恰當金屬化之2,4-二溴-1,3-噁唑(例如經由用正丁基鋰處理而產生)及二醚合三氟化硼而轉化成式V之噁唑啉。式VI之胺基醇係經由用還原劑(諸如(但不限於)六羰基鉬及硼氫化鈉)還原化合物V而製備。接著經由用適合的異硫氰酸酯(諸如異硫氰酸苯甲酯)處理且隨後使用1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(戈氏試劑(Ghosez's reagent))閉環來製

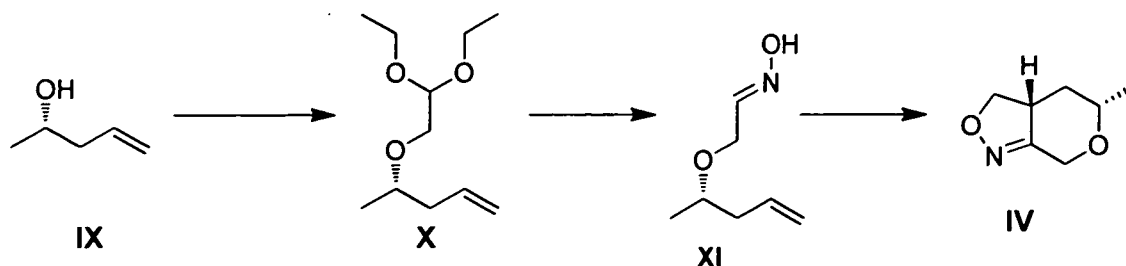
備式VIII化合物。溴噻唑轉化成相應胺可經由過渡金屬催化之偶合反應(諸如鈀介導之胺化)實現。實例包括使用受保護之氨源，諸如(但不限於)1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺及適合的催化劑及配位體選擇，例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)及二-第三丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯二苯-2-基]膦。或者，可利用銅介導之疊氮基偶合方法。熟習此項技術者將認識到，需要將所需受保護之氨源去保護以得到式II化合物。在利用1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺之實例中，該去保護可經由酸性水解(諸如用濃鹽酸處理)實現。化合物II可根據流程1之方法轉化成式I化合物。

流程2



流程3係指化合物IV之製備。在四氫呋喃中使用2-溴-1,1-二乙氧基乙烷及氫化鈉實現式IX化合物之烷基化。使用酸性條件進行式X化合物之二乙醇縮乙醛之去保護，且隨後經由用羥胺鹽酸鹽處理實現肟形成，得到式XI化合物。用次氯酸鈉及三乙胺處理，得到異噻唑啉IV。式IV化合物可根據流程2及1之方法轉化成式I化合物。

流程3



實驗程序

下文說明本發明之多種化合物之合成。本發明範疇內的其他化合物可使用此等實例中所說明的方法(單獨或與此項技術中通常已知的技術組合)製備。

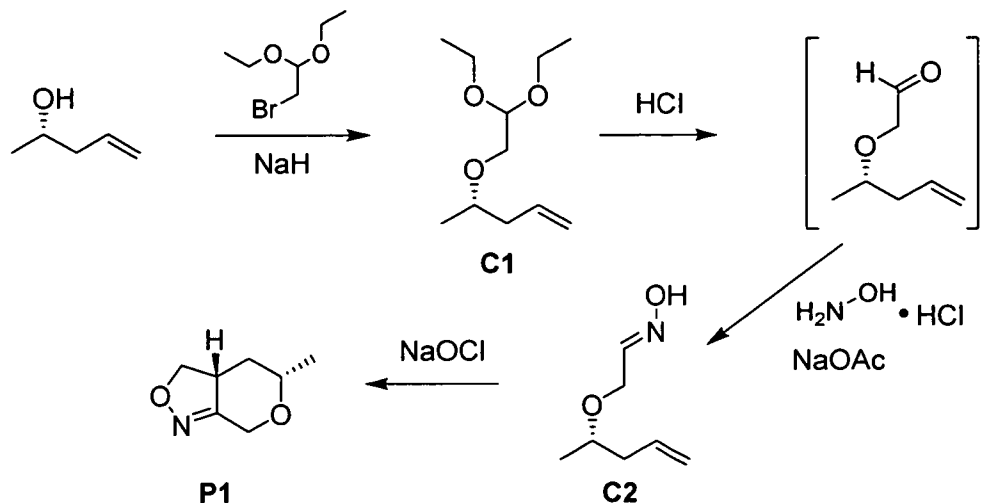
實驗通常在惰性氛圍(氮氣或氬氣)下進行，在其中使用對氧或水分敏感之反應劑或中間物的情況下尤其如此。市售溶劑及反應劑通常未經進一步純化即使用。在適當時使用無水溶劑，通常為來自Acros Organics之AcroSeal®產品或來自EMD Chemicals之DriSolv®產品。產物在進行進一步反應或提交用於生物測試之前通常在真空中乾燥。質譜資料係由液相層析-質譜分析(LCMS)、大氣壓化學電離(APCI)或氣相層析-質譜分析(GCMS)儀器報導。核磁共振(NMR)資料之化學位移係參考所用氘化溶劑的殘餘峰以百萬分率(ppm, δ)表示。在實例中適用情況下，可進行對掌性分離以分離本發明之某些化合物之對映異構體(在此等實例中，在適用情況下，根據溶離次序，分離之對映異構體可表示為ENT-1及ENT-2)。在一些實例中，可使用偏光計量測對映異構體之旋光度。根據其所觀測之旋光性資料(或其特定旋光性資料)，具有順時針旋光性之對映異構體表示為(+)-對映異構體且具有逆時針旋光性之對映異構體表示為(-)-對映異構體。

通常在經由可偵測中間物進行之反應後進行LCMS，且使得在添加後續反應劑之前進行至完全轉化。關於其他實例或方法中之合成參考程序，反應條件(反應時間及溫度)可變化。通常，在反應之後進行薄層層析或質譜分析，且適合時進行處理。純化可在不同實驗之間變

化：通常，選擇用於溶離劑/梯度之溶劑及溶劑比率以提供適合的 R_f 或滯留時間。

製備P1

(3aR,5S)-5-甲基-3,3a,4,5-四氫-7H-吡喃并[3,4-c][1,2]噁唑(P1)



步驟1. 合成(4S)-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)戊-1-烯(C1)

在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中，13.9 g，0.348mol)於四氫呋喃(350 mL)中之懸浮液中添加(S)-戊-4-烯-2-醇(10.0 g，0.116 mol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘，接著添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(68.6 g，0.348 mol)且反應混合物加熱至回流保持18小時。接著反應混合物冷卻至0℃，用水(50 mL)淬滅，且分配於乙酸乙酯(300 mL)與水(200 mL)之間。有機層用氯化鈉飽和水溶液(2×100 mL)洗滌，乾燥且真空濃縮。矽膠層析(溶離劑：30:1石油醚/乙酸乙酯)產生呈黃色油狀之產物。產量：17.4 g，86.0 mmol，74%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 5.76-5.85 (m, 1H), 5.02-5.09 (m, 2H), 4.58-4.60 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.43-3.61 (m, 5H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

步驟2. 合成(1E)-N-羥基-2-[(2S)-戊-4-烯-2-基氧基]乙亞胺(C2)

向C1 (17.4 g，86.0mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加鹽

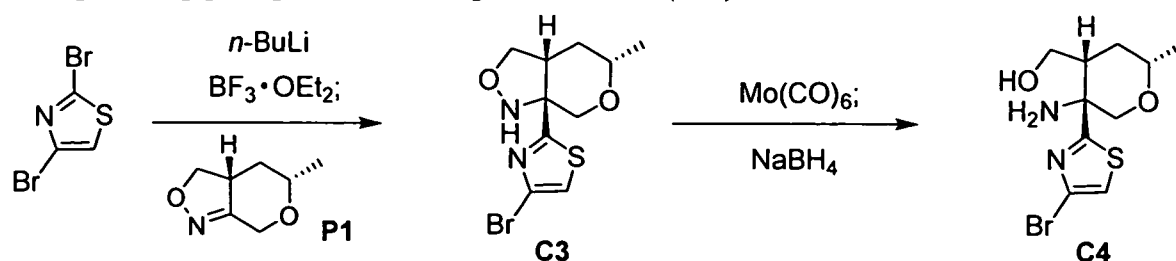
酸水溶液(2 M, 51.0 mL, 0.102mol), 且反應混合物加熱至75℃保持1小時。在真空中移除溶劑之後, 添加乙醇(100 mL)及水(20 mL), 接著添加乙酸鈉(35.17 g, 0.429 mol)及羥胺鹽酸鹽(17.9 g, 0.257 mol)。在60℃下攪拌反應混合物18小時, 接著在真空中濃縮; 接著將殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。水層用二氯甲烷(3×200 mL)萃取且合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。矽膠層析(溶離劑: 10:1石油醚/乙酸乙酯)產生呈黃色油狀之產物, 其未經進一步純化即用於後續步驟中。產量: 8.6 g, 60 mmol, 70%。

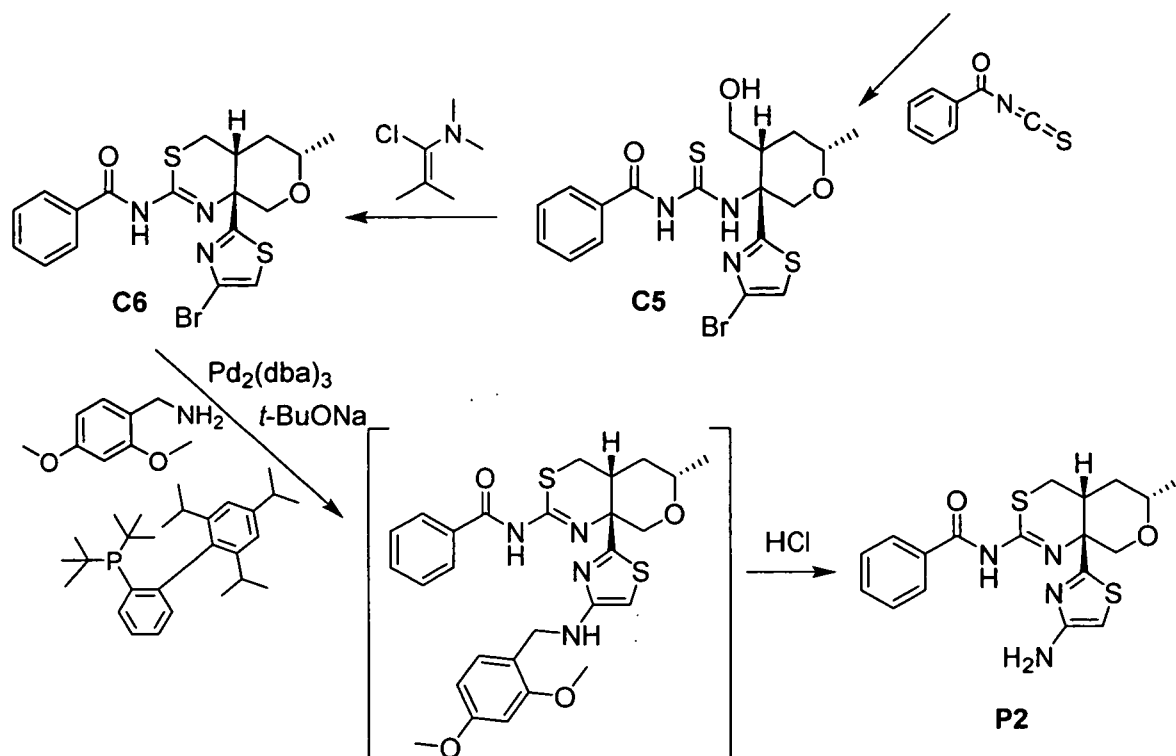
步驟3. 合成(3aR,5S)-5-甲基-3,3a,4,5-四氫-7H-嘔喃并[3,4-c][1,2]噻唑(P1)

在室溫下以保持內部反應溫度介於20℃與25℃之間的速率向C2 (8.6 g, 60mmol)及三乙胺(0.455 g, 4.50mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中緩慢添加次氯酸鈉水溶液(6%, 90 mL)。在添加完成後, 乾燥有機層, 過濾且真空濃縮。矽膠層析(溶離劑:10:1石油醚/乙酸乙酯)產生呈黃色油狀之產物。產量: 5.70 g, 40.4 mmol, 67%。LCMS m/z 142.1 $[M+H^+]$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 4.68 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=10, 8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J=12, 8$ Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H). 1.42-1.51 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6$ Hz, 3H)。

製備P2

N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-胺基-1,3-噻唑-2-基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫嘔喃并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(P2)





步驟1. 合成(3aR,5S,7aR)-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-5-甲基六氫-1H-哌喃并[3,4-c][1,2]噻唑(C3)

2,4-二溴-1,3-噻唑(44.7 g, 184 mmol)溶解於甲苯及四氫呋喃之混合物(10:1, 900 mL)中且冷卻至-78℃。向此溶液中添加三氟化硼合二乙醚(21.9 mL, 177 mmol)，接著逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之2.5 M 溶液, 68.0 mL, 170 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。接著逐滴添加P1 (20 g, 140 mmol)於甲苯及四氫呋喃之混合物(10:1, 22 mL)中之溶液；在兩個添加過程期間保持反應溫度低於-72℃。繼續在-78℃下攪拌1小時，接著經由添加氯化銨飽和水溶液淬滅反應。水層用乙酸乙酯萃取三次，且合併之有機層用水及氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈黏性琥珀色油狀之產物。產量：36.34 g, 119.1 mmol, 85%。LCMS m/z 305.0, 307.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 3.97 (AB四極，高磁場雙峰增寬， $J_{AB}=12.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=13.4$ Hz, 2H), 3.67-3.76 (m, 3H), 3.38 (br ddd, $J=11.8, 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J=14.1, 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J=14.1, 11.7,$

11.7 Hz, 1H), 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

步驟2. 合成[(2S,4R,5R)-5-胺基-5-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基] 甲醇(C4)

六羰基鉬(98%, 6.67 g, 24.8 mmol)添加至C3 (15.12 g, 49.54 mmol)於乙腈(390 mL)及水(20 mL)之混合物中之溶液中，且反應混合物在回流下加熱1小時。冷卻至室溫後，反應混合物在冰浴中冷凍，用硼氫化鈉(7.50 g, 198 mmol)逐份處理，且在0°C下攪拌1小時。接著混合物經由矽藻土墊過濾，且矽藻土墊用二氯甲烷洗滌三次；合併之濾液及洗液之有機部分用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。向殘餘物中添加甲醇，接著經由在減壓下濃縮來移除。重複此甲醇處理，且所得殘餘物溶解於二氯甲烷中，用1 M氫氧化鈉水溶液洗滌兩次，用氯化鈉飽和水溶液洗滌一次且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之產物。產量：14.48 g, 47.13 mmol, 95%。LCMS m/z 307.0, 309.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 3.79 (d, AB四極之一半, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 3H), 3.54 (dd, ABX圖案之一半, $J=11.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

步驟3. 合成N-{[(3R,4R,6S)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4-(羥基甲基)-6-甲基四氫-2H-哌喃-3-基] 胺甲硫鹽基} 苯甲鹽胺(C5)

向C4 (14.48 g, 47.13 mmol)於二氯甲烷(420 mL)中之溶液中以逐滴方式添加異硫氰酸苯甲鹽酯(6.92 g, 42.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物24小時。在真空中移除揮發物，且經由矽膠層析(梯度：0%至50%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化殘餘物，提供呈黃色固體狀之產物。產量：14.7 g, 31.2 mmol, 66%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.70 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.91 (d,

$J=12.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

步驟 4. 合成 N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(C6)

向 C5 (9.30 g, 19.8 mmol) 於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中逐滴添加 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(戈氏試劑, 7.85 mL, 59.3 mmol)。在室溫下 1 小時之後, 將反應混合物分配於二氯甲烷與碳酸氫鈉飽和水溶液之間。有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度: 0%至100%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈固體狀之產物。產量: 6.90 g, 15.2 mmol, 77%。LCMS m/z 452.1, 454.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.69 (br s, 1H), 8.38-8.43 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.45 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=13.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=13.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.32 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

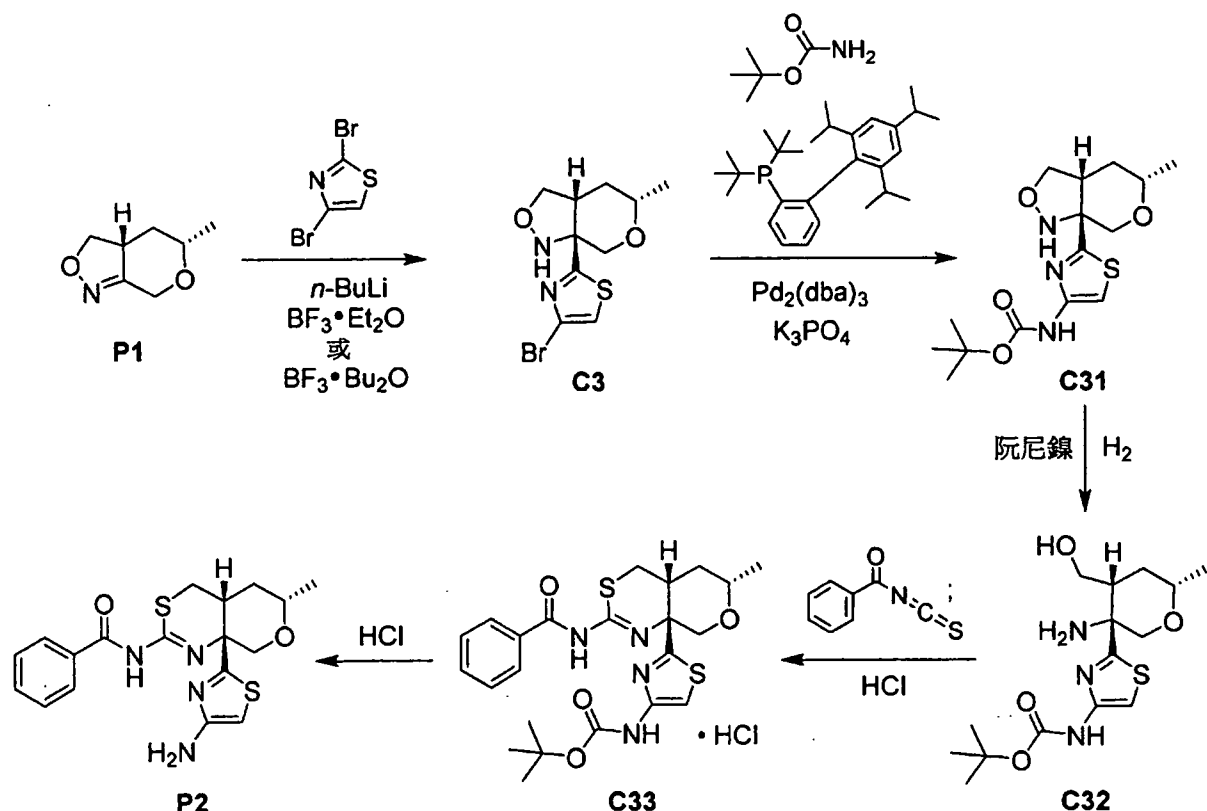
步驟 5. 合成 N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-胺基-1,3-噻唑-2-基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(P2)

第三丁醇鈉(530 mg, 5.51 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(102 mg, 0.111 mmol)及二-第三丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯二苯-2-基]膦(141 mg, 0.332 mmol)溶解於脫氣之 1,4-二噁烷(5 mL)中, 且反應瓶用氮氣吹掃且加熱至 65°C 保持 3 分鐘。向其中添加 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.564 mL, 3.75 mmol)及 C6 (1.00 g, 2.21 mmol) 於 1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液, 且反應混合物在 95°C 下加熱 80 分鐘。接著冷卻至室溫且用濃鹽酸(10 mL)處理, 接著在室溫下攪拌 1 小時。再引入濃鹽酸(10 mL), 且監測反應直至起始物質耗盡。添加水(50 mL), 且混合物用二氯甲烷(3×50 mL)洗滌。將水層倒入氫氧化鈉水溶液(5 M

100 mL)及冰之1:1混合物中，且檢查pH值以確保其 >12 。用固體氯化鈉使此混合物飽和且用二氯甲烷(4×100 mL)萃取；合併之有機層經硫酸鎂乾燥且過濾。由於發現起始二氯甲烷洗液(3×50 mL)含有其他物質，將其濃縮至約50 mL之體積且與鹽酸水溶液(5 M, 50 mL)混合。在室溫下攪拌1小時之後，分離水層且用二氯甲烷(3×50 mL)洗滌。接著將水層倒入氫氧化鈉水溶液(5 M, 75 mL)與冰之1:1混合物中，且用固體氯化鈉使所得混合物飽和且用二氯甲烷(3×60 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，且添加至以上所得有機層中。將此合併之溶液濃縮至約70 mL之體積且用5%檸檬酸水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。所得濾液通過0.45 μm 耐綸Acrodisc®以移除細顆粒，且接著在真空中濃縮，得到呈橙色固體狀之產物。產量：608 mg, 1.56 mmol, 71%。LCMS m/z 389.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.19 (br m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.95 (AB四極, $J_{\text{AB}}=12.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=6.2$ Hz, 2H), 3.77 (dq, $J=11.2, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.65 (ddd, $J=13.7, 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

P2之替代性製備

N-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-8*a*-(4-胺基-1,3-噻唑-2-基)-6-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫
 哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(P2)



步驟1. 合成(3aR,5S,7aR)-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-5-甲基六氫-1H-嘔喃并[3,4-c][1,2]噁唑(C3)

在配備有機械攪拌器之燒瓶中，2,4-二溴-1,3-噻唑(44.8 g，184 mmol)溶解於甲苯(750 mL)及四氫呋喃(75 mL)之混合物中。溶液冷卻至 -74°C (內部溫度)且用三氟化硼合二乙醚(22 mL，178 mmol)緩慢處理，接著以使得反應混合物之內部溫度不超過 -70°C 之速率逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之2.5 M溶液，68 mL，170 mmol)。在完成添加之後，反應混合物在 -73°C (內部溫度)下攪拌30分鐘。接著經由導管添加**P1** (20.0 g，142 mmol)於甲苯(15 mL)及四氫呋喃(1.5 mL)之混合物中之溶液；在添加期間監測溫度，且發現其升高僅 2°C 。含有**P1**之燒瓶用甲苯(11 mL)及四氫呋喃(1.1 mL)之混合物洗滌，且此洗液經由導管添加至反應混合物中。反應混合物在 -74°C (內部溫度)下以約500-600 rpm攪拌；其在30分鐘內變成黏稠膠狀物。在攪拌1.5小時之後，經由添加氯化銨飽和水溶液(300)淬滅反應物且接著升溫至室溫。將混合物分配於水(400 mL)與乙酸乙酯(300 mL)之間，水層用乙酸乙酯

(200 mL)萃取，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到黏稠棕色油(54 g)。此物質之一部分(25.5 g)在矽膠上經歷自動層析(梯度：5%至70%乙酸乙酯之庚烷溶液)，得到油性固體。此材料溶解於最少量乙酸乙酯(約20 mL)中且用庚烷(約400 mL)處理；在真空中移除溶劑，且向殘餘物中添加庚烷(約400 mL)。在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。產量：17.3 g，56.7 mmol，85% (關於僅一部分粗產物經歷層析之事實調節)。LCMS m/z 305.1, 307.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 6.1-6.8 (極寬單峰, 1H), 3.97 (AB四極, 高磁場雙峰增寬, $J_{AB}=12.7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=16.1$ Hz, 2H), 3.74 (br d, AB四極之一半, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, ABX圖案之一半, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J=11.8, 6.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J=14.1, 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J=14.1, 11.7, 11.7$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

步驟1. 合成(3*a*R,5*S*,7*a*R)-7*a*-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-5-甲基六氫-1*H*-嘔喃并[3,4-*c*][1,2]噻唑之替代性條件(C3)

2,4-二溴-1,3-噻唑(11.85 g, 48.78 mmol)於甲苯(90 mL)及氯苯(90 mL)中之混合物冷卻至-58°C (內部溫度)且用正丁基鋰(於己烷中之1.6 M溶液, 29 mL, 46 mmol)以逐滴方式處理，同時保持內部反應溫度為-55°C。在單獨的燒瓶中，**P1** (5.00 g, 35.4 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液冷卻至0°C且用三氟化硼二丁基醚(11.0 mL, 53.2 mmol)處理，同時保持溶液之溫度低於5°C。接著將**P1**之溶液以逐滴方式添加至鋰化噻唑溶液中，同時保持內部反應溫度在-54°C與-58°C之間。在10分鐘之後，經由使二氧化碳在液體表面下鼓泡來將二氧化碳氣相(來自50 g乾冰顆粒，預先用強氮氣流噴砂處理以移除任何包裹顆粒之霜凍)引入反應物。在鼓泡20分鐘之後，反應混合物用水(5倍體積)處理。有機層用碳酸鈉水溶液(10%，5倍體積)洗滌兩次，且用氯化鈉飽

和水溶液(5倍體積)洗滌。在減壓(50 mm汞，浴溫度60℃；接著35 mm汞，浴溫度80℃)下移除溶劑，且所得油用乙酸乙酯於庚烷中之溶液(10%，80 mL)處理。添加矽膠(15 g)，且在室溫下攪拌混合物90分鐘，接著過濾；濾餅用乙酸乙酯於庚烷中之溶液(25%，4×30 mL)洗滌，且合併之濾液在真空中濃縮至約30 mL之體積。此物質在室溫下粒化4小時。經由過濾收集固體且用庚烷洗滌，得到呈黃色固體狀之產物。產量：8.16 g，26.7 mmol，75%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.97 (AB四極，高磁場雙峰增寬， $J_{AB}=12.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=13.6$ Hz, 2H), 3.75 (br d, AB四極之一半， $J=7.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, ABX圖案之一半， $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.38 (ddd, $J=11.8, 6.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J=14.1, 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J=14.1, 11.8, 11.7$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

步驟2. 合成{2-[(3aR,5S,7aR)-5-甲基四氫-1H-嘧啶并[3,4-c][1,2]噻唑-7a(7H)-基]-1,3-噻唑-4-基}胺基甲酸第三丁酯(C31)

將脫氣之甲苯(48 mL)添加至C3 (6.01 g，19.7 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(3.45 g，29.4 mmol)及粉末磷酸鉀(12.6 g，59.4 mmol)之混合物中，且混合物用氮氣流脫氣。在單獨的容器中，參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (97%，1.86 g，1.97 mmol)及二-第三丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯二苯-2-基]膦(98%，428 mg，0.99 mmol)與脫氣之甲苯(6 mL)組合且在100℃下在攪拌下加熱2分鐘；在此活化期間，深紫色混合物變成深栗色。Pd-配位體錯合物經由注射器添加至含有C3之混合物中，且容器用脫氣之甲苯(6 mL)沖洗，亦將脫氣之甲苯添加至反應混合物中。反應混合物在100℃下加熱20小時，接著冷卻至室溫且接著經由矽藻土過濾。過濾墊用乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌，且合併之濾液在真空中濃縮。所得油藉由矽膠層析(梯度：5%至80%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化，得到呈疏鬆黃色固體狀之產物。產量：5.16 g，15.1

mmol, 77%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.30 (br s, 1H, 假設; 部分由溶劑峰遮蔽), 7.12-7.21 (br s, 1H), 4.3-4.5 (極寬單峰, 1H), 3.93 (AB四極, 低磁場雙峰增寬, $J_{AB}=12.7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=27.2$ Hz, 2H), 3.73 (br d, AB四極之一半, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, ABX圖案之一半, $J=7.3$, 4.7 Hz, 1H), 3.63-3.7 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J=11.6$, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J=14.2$, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (ddd, $J=14.1$, 11.7, 11.7 Hz, 1H), 1.27 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

步驟3. 合成{2-[(3R,4R,6S)-3-胺基-4-(羥基甲基)-6-甲基四氫-2H-嘓喃-3-基]-1,3-噻唑-4-基}胺基甲酸第三丁酯(C32)

化合物C31 (5.0 g, 15 mmol)、阮尼鎳(Raney nickel)(Johnson Matthey Sponge催化劑A5000, 1.5 g, 約25 mmol)及2-丙醇(150 mL)在氫化反應器中組合。反應器用氫氣吹掃3次, 且用氫氣吹掃3次, 接著反應混合物在50 psi下在50℃下氫化12小時。接著反應器用氫氣吹掃, 且過濾反應混合物。反應器及濾餅用2-丙醇(2×10 mL)洗滌且經由催化劑床過濾。合併之濾液在真空中濃縮, 得到呈油狀之產物(5.11 g)。此物質可自甲苯(3 mL/g)再結晶, 得到呈白色、糖狀結晶之產物, 然而此並非後續化學過程所必需。產量: 5.11 g, 14.9 mmol, 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.43 (br s, 1H), 7.11-7.23 (br s, 1H), 3.70 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=11.4$, 3.3 Hz, 1H), 3.62-3.7 (m, 1H), 3.50 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.45 (br dd, $J=11.4$, 3.5 Hz, 1H), 2.24-2.37 (br s, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.82 (ddd, $J=14$, 13, 11 Hz, 1H), 1.70 (ddd, ABX圖案之一半, $J=14.1$, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

或者, 可在不進行C31之分離/純化之情況下進行步驟2及3。可在真空中蒸發來自步驟2之濾液, 得到粗C31於甲苯中之濃溶液。在添加2-丙醇之後, 可進行阮尼鎳還原且如步驟3中所描述進行處理。

在向產物中添加二氯甲烷之後，使用檸檬酸水溶液將混合物調節至 pH 2-3。有機層用檸檬酸萃取，且合併之水層用二氯甲烷洗滌兩次。乙酸乙酯添加至水層中，且經由添加碳酸鉀水溶液將混合物調節至 pH 9-10。在過濾之後，水層用乙酸乙酯萃取，且合併之有機層可在真空中濃縮，得到 **C32**。

步驟4. 合成{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基氨基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫嘧喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}氨基甲酸第三丁酯，鹽酸鹽(C33)

化合物 **C32** (來自步驟3, 5.11 g, 14.9 mmol) 溶解於乙酸乙酯(50 mL)中。經由注射器經5分鐘逐滴添加異硫氰酸苯甲醯酯(4.0 mL, 30 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時，接著在回流下加熱16小時。反應混合物濃縮至約25 mL之體積，接著冷卻至0℃且經由經5分鐘逐滴添加用濃鹽酸(1.8 mL, 22 mmol)處理。攪拌所得漿料30分鐘且接著過濾。濾餅由呈白色固體狀之產物組成。產量：5.63 g, 10.7 mmol, 72%產率。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (br s, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.64 (br dd, *J*=7.4, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (br dd, *J*=7.8, 7.3 Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 4.07 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 3H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

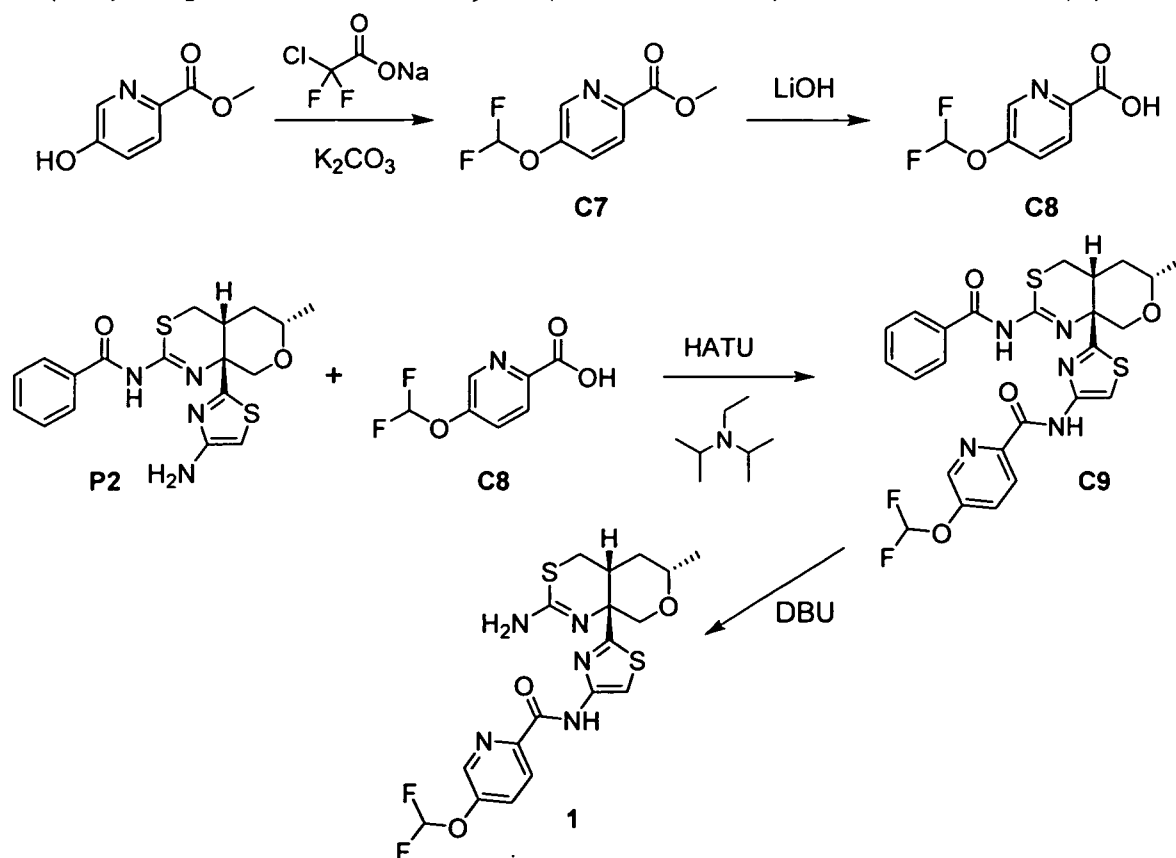
步驟5. 合成N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-氨基-1,3-噻唑-2-基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫嘧喃并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(P2)

C33 (5.0 g, 9.5 mmol)及甲苯(20 mL)之混合物冷卻至10℃且經2分鐘用濃鹽酸(4.7 mL, 56 mmol)逐滴處理。接著使反應混合物在快速攪拌下升溫至室溫。在1小時之後，將反應混合物之下部(水性)相添加至磷酸氫二鈉(13.5 g, 95.1 mmol)於水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之室溫混合物中；確認所得混合物之水相為pH 6-7。有機層經硫

酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮至較低的可攪拌體積。添加第三丁基甲基醚(15 mL)，且攪拌混合物得到漿料，將其攪拌20分鐘；經由過濾收集固體，得到呈灰白色固體狀之產物(2.98 g)。在減壓下濃縮濾液，得到額外產物(260 mg)。總產量：3.24 g，8.34 mmol，88%產率。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.22 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.03-4.13 (br s, 2H), 3.94 (AB四極, $J_{\text{AB}}=12.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=6.9$ Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=12.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=13.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J=13.7, 4.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。經由下文所描述之實例1之鹽酸鹽之X射線晶體結構測定確認**P2**之立體化學。

實例1

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(1)



步驟1. 合成5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(C7)

碳酸鉀(45.1 g, 326 mmol)添加至5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(20 g, 130 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(500 mL)中之溶液中，且反應混合物在室溫下攪拌0.5小時。引入氯(二氟)乙酸鈉(63.7 g, 418 mmol)，且所得混合物在100℃下加熱5小時，接著將其分配於氯化鈉飽和水溶液(300 mL)與乙酸乙酯(300 mL)之間。水層用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(2×200 mL)洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(溶離劑:5:1石油醚/乙酸乙酯)產生呈淺黃色油狀之產物。產量: 17 g, 84 mmol, 65%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, *J*_{HF}=71.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

步驟2. 合成5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸(C8)

C7 (17 g, 84 mmol)於四氫呋喃(100 mL)及水(50 mL)中之溶液冷卻至0℃且用氫氧化鋰(6.0 g, 250 mmol)處理。在反應混合物在室溫下攪拌2小時之後，用1 M鹽酸水溶液酸化至pH 3。水層用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(100 mL)洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之產物。產量: 13 g, 69 mmol, 82%。LCMS *m/z* 189.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (t, *J*_{HF}=71.5 Hz, 1H)。

步驟3. 合成N-{2-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(C9)

向P2 (350 mg, 0.901 mmol)及C8 (204 mg, 1.08 mmol)於乙腈 (9 mL)中之溶液中相繼添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.314 mL, 1.80 mmol)及六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲銲(HATU, 97%, 424 mg, 1.08 mmol)。在攪拌反應混合物4小時之後，將其分配於乙

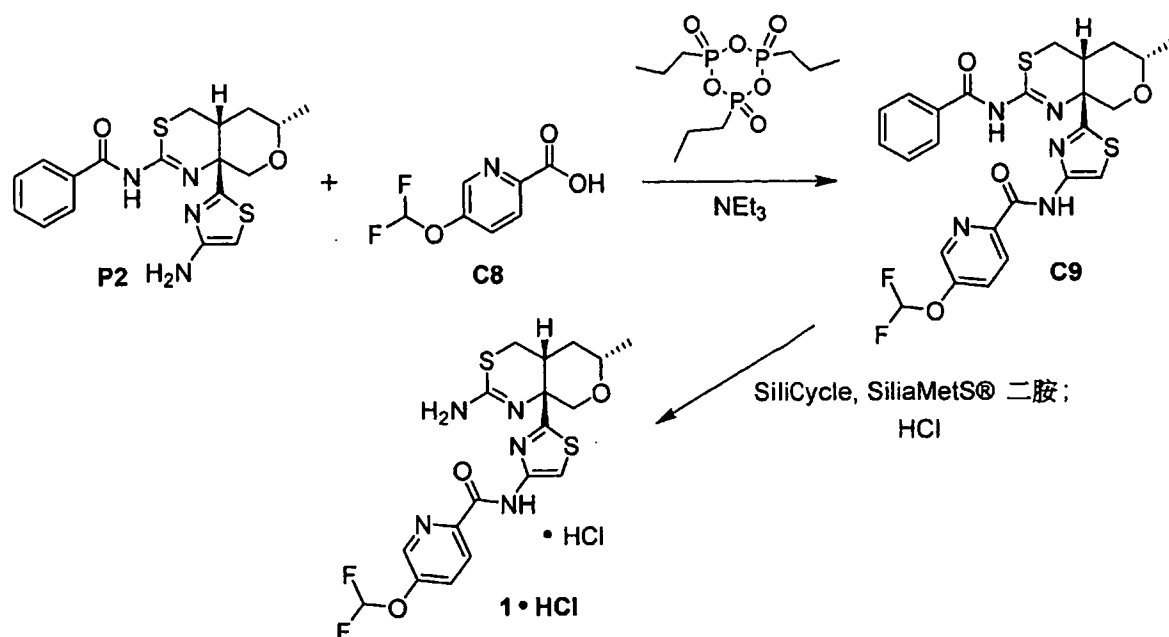
酸乙酯(10 mL)與水(10 mL)之間。水層用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至80%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈固體狀之產物。產量：410 mg，0.733 mmol，81%。LCMS m/z 560.3 $[M+H]^+$ 。

步驟4. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(1)

C9 (390 mg，0.762 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU，95%，132 μ L，0.838 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液在70°C下加熱90分鐘。在真空中移除溶劑之後，經由矽膠層析(梯度：0%至8%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈固體狀之產物。產量：191 mg，0.419 mmol，55%。LCMS m/z 456.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1H), 8.48 (br dd, $J=2.7, 0.6$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=8.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (ddt, $J=8.6, 2.7, 0.7$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 3.93 (AB四極，低磁場雙峰增寬， $J_{AB}=11.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=45.8$ Hz, 2H), 3.75 (dq, $J=11.2, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J=13.2, 12.9, 11.4$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J=13.4, 4.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

實例1，鹽酸鹽之替代性合成

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺，鹽酸鹽(1 HCl)



步驟1. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(C9)

將2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(於乙酸乙酯中之50重量%溶液，19.2 mL，32.2 mmol)經5分鐘添加至冰冷卻之C8 (2.51 g，13.3 mmol)、P2 (5.00 g，12.9 mmol)及三乙胺(7.2 mL，52 mmol)於乙酸乙酯(28 mL)中之混合物中，同時保持反應溫度介於0℃與5℃之間。在20℃至25℃下攪拌45分鐘之後，反應混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，接著經由添加鹽酸水溶液(1 M，50 mL)淬滅。所得混合物用三乙胺水溶液(1 M，50 mL)洗滌。有機層用2-丙醇空氣置換至約75 mL之最終體積，其由產物及2-丙醇組成。此漿料冷卻至0℃至5℃且粒化30分鐘；經由過濾收集固體且用冷的2-丙醇洗滌沒得到呈固體狀之產物，產量：5.75 g，10.3 mmol，80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.94-8.19 (v br m, 2H), 7.92 (dd, *J*=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.73-7.79 (br s, 1H), 7.5-7.6 (br s, 1H), 7.49 (t, *J*_{HF}=72.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 4.06-4.21 (極寬單峰, 1H), 3.82 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.69-3.8 (v br m,

1H), 2.85-3.06 (br m, 2H), 2.69-2.80 (br m, 1H), 1.67-1.79 (br m, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

步驟2. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺，鹽酸鹽(1·HCl)

將 SiliCycle, SiliaMetS®Diamine(4.72 g, 5.36 mmol)添加至 C9 (1.00 g, 1.79 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中，且反應混合物在回流下加熱隔夜。在冷卻至35°C之後，反應混合物用二氯甲烷(10 mL)稀釋，在35°C下攪拌10分鐘，且經由矽藻土過濾以移除SiliCycle試劑。過濾墊用二氯甲烷沖洗且合併之濾液加熱至回流且用乙酸異丙酯(4×10 mL)置換至15 mL之最終體積。此混合物加熱至50°C，用濃鹽酸(0.17 mL, 2.0 mmol)處理，且接著冷卻至0°C至5°C且粒化1小時。經由過濾收集固體且用冷的乙酸丙-2-基酯洗滌，得到呈固體狀之產物。藉由粉末X射線繞射分析確認此物質為結晶。產量：0.67 g, 1.4 mmol, 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (br s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.6-9.9 (極寬單峰, 1H), 8.6-8.9 (極寬單峰, 1H), 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (t, $J_{\text{HF}}=72.8$ Hz, 1H), 3.96 (AB四極, $J_{\text{AB}}=12.2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=62.6$ Hz, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

結晶實例1，鹽酸鹽之替代性產生

實例1之樣品(224 mg, 0.492 mmol)在60°C下溶解於乙酸乙酯(1 mL)中。添加氯化氫(2 M於乙醚中, 0.49 mL, 0.98 mmol)且使漿料在攪拌下冷卻至室溫。在真空中移除溶劑，且殘餘物溶解於熱乙醇中。所得溶液冷卻至室溫且靜置3天；觀測到單晶，其中之一者經歷下文所描述之X射線晶體結構測定。此證實所指示之實例1之鹽酸鹽之立

體化學。將乙醇排放至最小體積，且經由過濾收集固體。藉由粉末X射線繞射分析確認此樣品為結晶。產量：200 mg，0.41 mmol，83%。

*1·HCl*之單晶X射線分析

在室溫下用Bruker APEX繞射儀進行資料收集。資料收集由 ω 及 φ 掃描組成。

使用於空間群 $P2_12_12_1$ 中之SHELX軟體套件，藉由直接方法解析結構。隨後藉由全矩陣最小平方法精修結構。使用各向異性置換參數發現且精修所有非氫原子。

不對稱單元包含實例1之化合物之一個離子化分子及一個氯離子。

由傅里葉差異圖(Fourier difference map)發現位於氮及氧上之氫原子且自由精修。剩餘氫原子置放於所計算位置中，且允許其騎乘於其載體原子上。最終精修包括用於所有氫原子之各向同性置換參數。

最終R索引為5.8%。最終差異傅里葉展現無缺失或失位電子密度。

相關晶體、資料收集及精修資訊概述於表XR4中。原子座標、鍵長度、鍵角、扭轉角及移位參數列舉於表XR5-XR8中。

軟體及參考文獻

SHELXTL, 5.1版, Bruker AXS, 1997。

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

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler及J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457。

R. W. W. Hooft, L. H. Straver及A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 96-103。

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

表XR4. **1·HCl**之晶體資料及結構精修。

經驗化學式	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂ · HCl
式量	455.50 + 36.46
溫度	296(2) K
波長	1.54178 Å
晶體系統	斜方晶
空間群	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
單位晶胞尺寸	<i>a</i> = 9.892(2) Å α = 90° <i>b</i> = 12.732(3) Å β = 90° <i>c</i> = 17.334(4) Å γ = 90°
體積	2183.0(8) Å ³
Z	4
密度(計算值)	1.497 Mg/m ³
吸收係數	3.772 mm ⁻¹
F(000)	1016
晶體尺寸	0.32 × 0.24 × 0.18 mm ³
資料收集之 θ 範圍	4.31至65.54°
索引範圍	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 14, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 18
收集之反射	9650
獨立反射	3555 [<i>R</i> (int) = 0.0541]
相對於 θ 之完整性 = 65.54°	97.7 %
吸收校正	憑經驗
最大及最小透射率	0.5500及0.3782
精修方法	F ² 上之全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	3555/0/295
F ² 上之擬合因數	1.006
最終 <i>R</i> 索引 [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0580, <i>wR</i> 2 = 0.1512
<i>R</i> 索引(所有資料)	<i>R</i> 1 = 0.0651, <i>wR</i> 2 = 0.1578
絕對結構參數	0.09(3)
最大差異波峰及波谷	0.424及-0.339 e.Å ⁻³

表XR5. **1·HCl**之原子座標(×10⁴)及等效各向同性移位參數(Å²×10³)。

U(eq)定義為正交*U*^{*ij*}張量之跡線之三分之一。

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
C(1)	3319(5)	-1085(4)	2293(2)	47(1)
C(2)	5226(5)	-682(4)	3068(2)	49(1)
C(3)	5839(5)	-16(4)	2430(2)	46(1)
C(4)	4759(4)	449(3)	1895(2)	40(1)
C(5)	3796(4)	-406(3)	1613(2)	37(1)
C(6)	5465(4)	-900(3)	592(2)	39(1)
C(7)	5342(5)	1071(3)	1227(3)	46(1)
C(8)	2518(4)	81(3)	1264(2)	38(1)
C(9)	915(5)	1231(4)	1070(3)	49(1)
C(10)	357(5)	431(4)	686(3)	48(1)
C(11)	-677(5)	2697(4)	907(3)	48(1)

C(12)	-801(5)	3842(4)	1114(3)	49(1)
C(13)	150(5)	4228(4)	1585(3)	55(1)
C(14)	97(6)	5228(5)	1781(4)	80(2)
C(15)	-909(6)	5888(4)	1532(3)	58(1)
C(16)	-1904(6)	5495(4)	1055(3)	57(1)
C(17)	-1632(7)	7640(5)	1499(4)	77(2)
C(18)	6263(6)	-1207(5)	3564(3)	62(1)
N(1)	4435(3)	-1105(3)	1050(2)	39(1)
N(2)	2153(4)	1036(3)	1403(2)	54(1)
N(3)	443(5)	2251(4)	1176(4)	74(2)
N(4)	-1847(5)	4439(4)	839(3)	70(1)
N(5)	5894(5)	-1649(4)	128(2)	53(1)
O(1)	4415(3)	-1501(3)	2725(2)	51(1)
O(2)	-1506(4)	2234(3)	522(2)	73(1)
O(3)	-826(5)	6902(3)	1806(2)	75(1)
S(1)	6321(1)	282(1)	555(1)	53(1)
S(2)	1376(1)	-642(1)	733(1)	48(1)
F(1)	-1269(5)	8550(3)	1766(3)	99(1)
F(2)	-2938(4)	7479(3)	1740(2)	90(1)
Cl(1)	3806(1)	6554(1)	619(1)	59(1)

表 XR6. 1·HCl 之鍵長[Å]及角度[°]。

C(1)-O(1)	1.420(5)	C(11)-N(3)	1.330(7)
C(1)-C(5)	1.537(6)	C(11)-C(12)	1.506(7)
C(1)-H(1A)	0.9700	C(12)-C(13)	1.339(7)
C(1)-H(1B)	0.9700	C(12)-N(4)	1.369(7)
C(2)-O(1)	1.444(6)	C(13)-C(14)	1.319(8)
C(2)-C(18)	1.496(7)	C(13)-H(13)	0.9300
C(2)-C(3)	1.520(7)	C(14)-C(15)	1.372(8)
C(2)-H(2)	0.9800	C(14)-H(14)	0.9300
C(3)-C(4)	1.533(6)	C(15)-O(3)	1.378(7)
C(3)-H(3A)	0.9700	C(15)-C(16)	1.379(7)
C(3)-H(3B)	0.9700	C(16)-N(4)	1.397(7)
C(4)-C(7)	1.517(6)	C(16)-H(16)	0.9300
C(4)-C(5)	1.528(6)	C(17)-F(1)	1.298(7)
C(4)-H(4)	0.9800	C(17)-O(3)	1.342(7)
C(5)-N(1)	1.463(5)	C(17)-F(2)	1.372(8)
C(5)-C(8)	1.532(6)	C(17)-H(17)	0.9800
C(6)-N(5)	1.316(6)	C(18)-H(18A)	0.9600
C(6)-N(1)	1.318(5)	C(18)-H(18B)	0.9600
C(6)-S(1)	1.728(4)	C(18)-H(18C)	0.9600
C(7)-S(1)	1.816(5)	N(1)-H(1D)	1.04(5)
C(7)-H(7A)	0.9700	N(3)-H(3D)	0.67(6)
C(7)-H(7B)	0.9700	N(5)-H(5A)	0.95(6)
C(8)-N(2)	1.290(6)	N(5)-H(5B)	0.87(6)
C(8)-S(2)	1.723(4)	O(1)-C(1)-C(5)	112.3(3)
C(9)-C(10)	1.336(6)	O(1)-C(1)-H(1A)	109.1
C(9)-N(2)	1.377(6)	C(5)-C(1)-H(1A)	109.1
C(9)-N(3)	1.392(7)	O(1)-C(1)-H(1B)	109.1
C(10)-S(2)	1.699(5)	C(5)-C(1)-H(1B)	109.1
C(10)-H(10)	0.9300	H(1A)-C(1)-H(1B)	107.9
C(11)-O(2)	1.210(6)	O(1)-C(2)-C(18)	107.2(4)

O(1)-C(2)-C(3)	109.0(3)	C(13)-C(12)-N(4)	122.6(5)
C(18)-C(2)-C(3)	113.2(4)	C(13)-C(12)-C(11)	116.3(4)
O(1)-C(2)-H(2)	109.1	N(4)-C(12)-C(11)	121.0(5)
C(18)-C(2)-H(2)	109.1	C(14)-C(13)-C(12)	118.9(5)
C(3)-C(2)-H(2)	109.1	C(14)-C(13)-H(13)	120.6
C(2)-C(3)-C(4)	112.1(4)	C(12)-C(13)-H(13)	120.6
C(2)-C(3)-H(3A)	109.2	C(13)-C(14)-C(15)	122.6(5)
C(4)-C(3)-H(3A)	109.2	C(13)-C(14)-H(14)	118.7
C(2)-C(3)-H(3B)	109.2	C(15)-C(14)-H(14)	118.7
C(4)-C(3)-H(3B)	109.2	C(14)-C(15)-O(3)	115.0(5)
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.9	C(14)-C(15)-C(16)	118.9(5)
C(7)-C(4)-C(5)	111.3(3)	O(3)-C(15)-C(16)	126.1(5)
C(7)-C(4)-C(3)	113.5(4)	C(15)-C(16)-N(4)	118.8(5)
C(5)-C(4)-C(3)	110.7(4)	C(15)-C(16)-H(16)	120.6
C(7)-C(4)-H(4)	107.0	N(4)-C(16)-H(16)	120.6
C(5)-C(4)-H(4)	107.0	F(1)-C(17)-O(3)	108.6(6)
C(3)-C(4)-H(4)	107.0	F(1)-C(17)-F(2)	106.6(5)
N(1)-C(5)-C(4)	112.2(3)	O(3)-C(17)-F(2)	109.5(5)
N(1)-C(5)-C(8)	109.9(3)	F(1)-C(17)-H(17)	110.6
C(4)-C(5)-C(8)	110.6(3)	O(3)-C(17)-H(17)	110.6
N(1)-C(5)-C(1)	107.6(3)	F(2)-C(17)-H(17)	110.6
C(4)-C(5)-C(1)	110.3(3)	C(2)-C(18)-H(18A)	109.5
C(8)-C(5)-C(1)	106.1(3)	C(2)-C(18)-H(18B)	109.5
N(5)-C(6)-N(1)	118.3(4)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
N(5)-C(6)-S(1)	116.8(4)	C(2)-C(18)-H(18C)	109.5
N(1)-C(6)-S(1)	124.9(3)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
C(4)-C(7)-S(1)	113.8(3)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(4)-C(7)-H(7A)	108.8	C(6)-N(1)-C(5)	128.0(4)
S(1)-C(7)-H(7A)	108.8	C(6)-N(1)-H(1D)	120(3)
C(4)-C(7)-H(7B)	108.8	C(5)-N(1)-H(1D)	112(3)
S(1)-C(7)-H(7B)	108.8	C(8)-N(2)-C(9)	109.9(4)
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.7	C(11)-N(3)-C(9)	129.2(5)
N(2)-C(8)-C(5)	122.6(4)	C(11)-N(3)-H(3D)	105(5)
N(2)-C(8)-S(2)	114.8(3)	C(9)-N(3)-H(3D)	126(5)
C(5)-C(8)-S(2)	122.3(3)	C(12)-N(4)-C(16)	118.1(5)
C(10)-C(9)-N(2)	116.0(4)	C(6)-N(5)-H(5A)	117(3)
C(10)-C(9)-N(3)	129.7(5)	C(6)-N(5)-H(5B)	115(4)
N(2)-C(9)-N(3)	114.3(4)	H(5A)-N(5)-H(5B)	126(5)
C(9)-C(10)-S(2)	110.1(3)	C(1)-O(1)-C(2)	111.8(4)
C(9)-C(10)-H(10)	125.0	C(17)-O(3)-C(15)	119.0(5)
S(2)-C(10)-H(10)	125.0	C(6)-S(1)-C(7)	101.4(2)
O(2)-C(11)-N(3)	123.4(5)	C(10)-S(2)-C(8)	89.2(2)
O(2)-C(11)-C(12)	123.2(4)		
N(3)-C(11)-C(12)	113.4(4)		

用於產生等效原子之對稱性變換。

表XR7. $1 \cdot \text{HCl}$ 之各向異性移位參數 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向異性移位因子指數

採用以下形式： $-2\pi^2 [h^2 \frac{a^{*2} U^{11}}{U^{11}} + \dots + 2 h k \frac{a^* b^* U^{12}}{U^{12}}]$ 。

$$\frac{U^{11}}{U^{11}} \quad \frac{U^{22}}{U^{22}} \quad \frac{U^{33}}{U^{33}} \quad \frac{U^{23}}{U^{23}} \quad \frac{U^{13}}{U^{13}} \quad \frac{U^{12}}{U^{12}}$$

C(1)	41(2)	54(3)	45(2)	1(2)	-2(2)	-4(2)
C(2)	50(3)	52(3)	45(2)	-10(2)	-7(2)	6(2)
C(3)	43(2)	47(3)	49(2)	-12(2)	-7(2)	3(2)
C(4)	39(2)	38(2)	44(2)	-10(2)	-1(2)	1(2)
C(5)	38(2)	31(2)	42(2)	-6(2)	-2(2)	2(2)
C(6)	36(2)	45(2)	38(2)	-2(2)	-5(2)	0(2)
C(7)	45(3)	34(2)	58(2)	0(2)	-4(2)	0(2)
C(8)	32(2)	36(2)	45(2)	-6(2)	-1(2)	-4(2)
C(9)	43(3)	46(3)	58(2)	-7(2)	-10(2)	6(2)
C(10)	39(2)	53(3)	52(2)	-5(2)	-5(2)	4(2)
C(11)	38(3)	55(3)	50(2)	-2(2)	-4(2)	6(2)
C(12)	47(3)	52(3)	49(2)	1(2)	1(2)	14(2)
C(13)	42(3)	40(3)	84(3)	-15(2)	-25(2)	16(2)
C(14)	58(4)	77(4)	105(4)	-23(4)	-27(3)	13(3)
C(15)	60(3)	55(3)	59(3)	5(2)	6(2)	8(3)
C(16)	71(3)	52(3)	47(2)	3(2)	1(2)	21(3)
C(17)	98(5)	49(3)	83(4)	0(3)	22(4)	4(3)
C(18)	67(3)	66(3)	55(3)	-1(2)	-18(3)	10(3)
N(1)	33(2)	37(2)	48(2)	-8(2)	2(2)	-1(2)
N(2)	45(2)	52(2)	66(2)	-15(2)	-16(2)	13(2)
N(3)	62(3)	53(3)	108(4)	-30(3)	-37(3)	18(3)
N(4)	72(3)	78(3)	62(2)	11(2)	4(2)	13(3)
N(5)	47(2)	61(3)	51(2)	-11(2)	7(2)	6(2)
O(1)	53(2)	50(2)	50(2)	3(1)	-9(2)	4(2)
O(2)	60(2)	70(2)	91(2)	-19(2)	-27(2)	16(2)
O(3)	85(3)	54(2)	87(3)	-6(2)	-11(2)	12(2)
S(1)	50(1)	55(1)	56(1)	2(1)	10(1)	-7(1)
S(2)	41(1)	44(1)	58(1)	-11(1)	-6(1)	0(1)
F(1)	110(3)	59(2)	127(3)	-5(2)	17(3)	11(2)
F(2)	76(2)	89(3)	107(3)	-6(2)	25(2)	19(2)
Cl(1)	62(1)	47(1)	68(1)	-10(1)	-13(1)	-4(1)

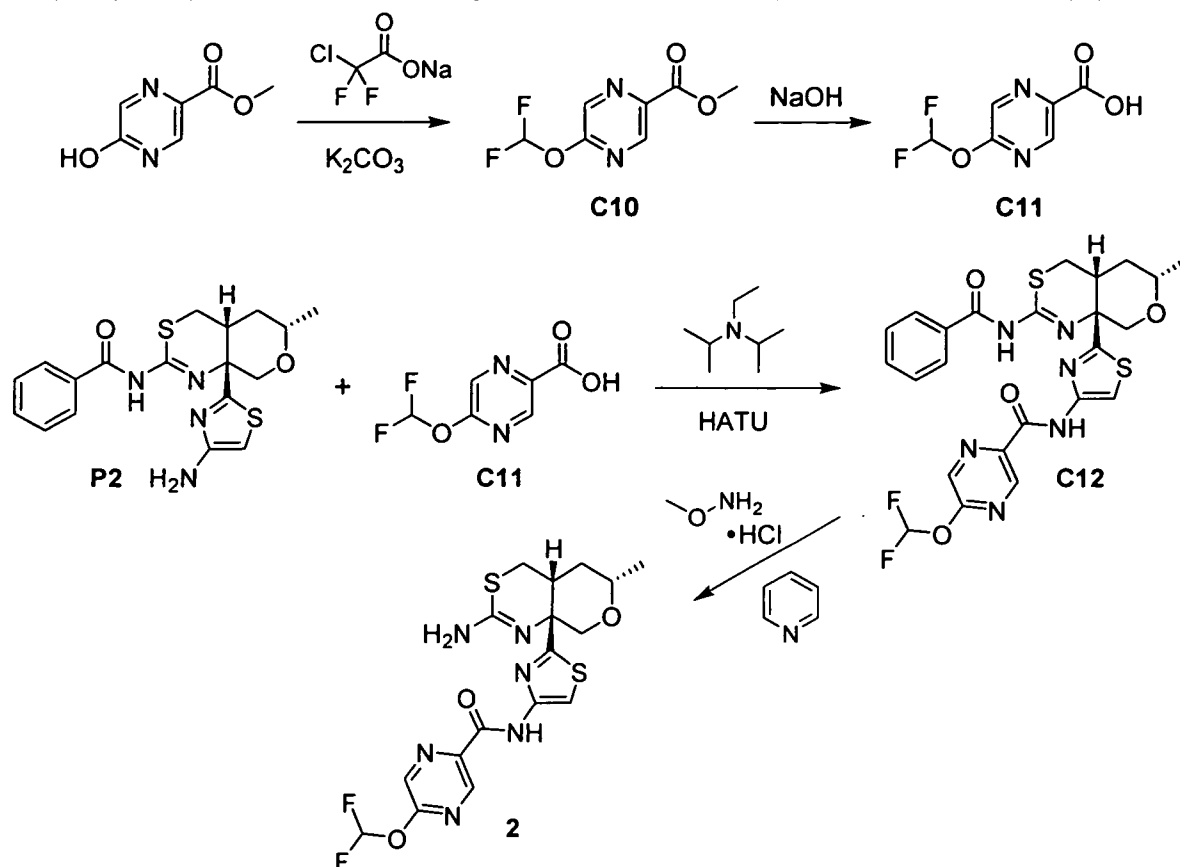
表XR8. 1·HCl之氫座標($\times 10^4$)及各向同性移位參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2755	-663	2631	56
H(1B)	2772	-1659	2099	56
H(2)	4648	-239	3392	59
H(3A)	6454	-445	2128	55
H(3B)	6358	550	2659	55
H(4)	4223	940	2205	49
H(7A)	5916	1623	1430	55
H(7B)	4607	1403	948	55
H(10)	-469	457	430	57
H(13)	837	3798	1770	66
H(14)	768	5496	2101	96
H(16)	-2600	5925	881	68
H(17)	-1578	7630	935	92
H(18A)	5830	-1512	4006	94
H(18B)	6917	-699	3730	94
H(18C)	6707	-1749	3273	94
H(1D)	3960(50)	-1830(40)	1030(30)	50(13)

H(3D)	710(60)	2610(50)	1420(30)	54(18)
H(5A)	5520(60)	-2330(50)	200(30)	63
H(5B)	6620(60)	-1500(50)	-130(30)	63

實例2

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫嘧喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(2)



步驟1. 合成5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(C10)

向5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(9.25 g, 60.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(120 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(24.8 g, 179 mmol)及氯(二氟)乙酸鈉(18.3 g, 120 mmol)。混合物加熱至100℃保持15分鐘，接著將其過濾，且濾餅用乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌。將合併之濾液倒入氯化銨飽和水溶液(200 mL)中且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取；合併之有機層相繼用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×300 mL)及氯化鈉飽和水溶液(2×300 mL)洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮。在矽膠上層析(梯度：0%至15%乙酸乙酯/石油醚)，得到呈黃色固體狀之產物。產量：1.7 g, 8.3 mmol，

14%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J_{\text{HF}}=71.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

步驟2. 合成5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸(C11)

氫氧化鈉水溶液(5 M, 4.10 mL, 20.5 mmol)添加至 **C10** (2.10 g, 10.3 mmol)於四氫呋喃(25 mL)及水(12 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘，接著用鹽酸水溶液(2 M, 11 mL)處理。混合物用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(2×100 mL)洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。產量：1.8 g, 9.5 mmol, 92%。LCMS m/z 189.0 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J_{\text{HF}}=71.0$ Hz, 1H)。

步驟3. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(C12)

使用關於實例1中 **C9**之合成所描述之方法使化合物 **P2**與 **C11**反應。分離呈固體狀之產物。產量：65 mg, 0.12 mmol, 52%。LCMS m/z 561.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

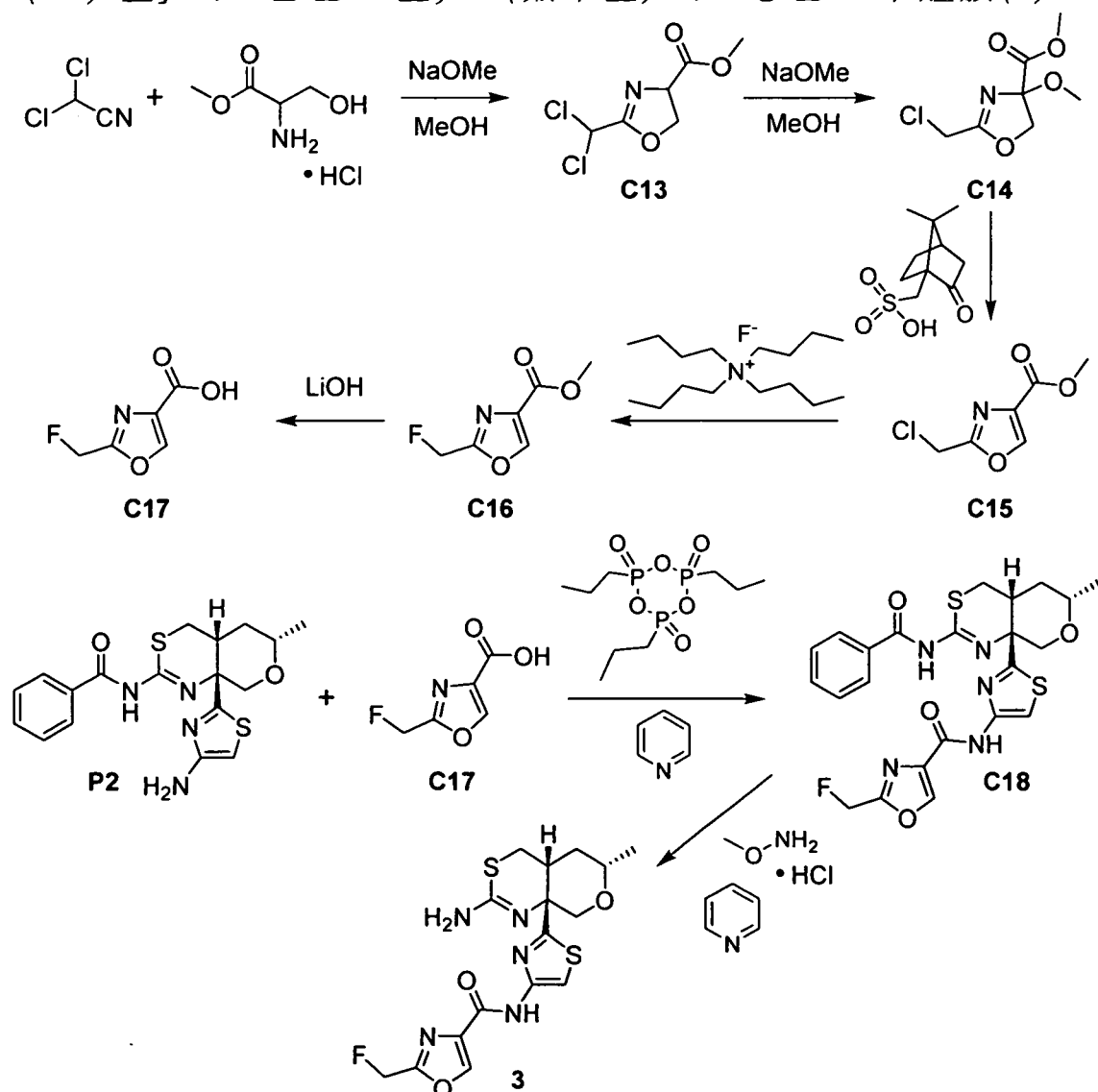
步驟4. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(2)

吡啶(0.96 mL, 12 mmol)及甲氧胺鹽酸鹽(96.9 mg, 1.16 mmol)添加至 **C12** (65 mg, 0.12 mmol)於乙醇(1.2 mL)中之溶液中。在50°C下攪拌反應混合物5小時，接著冷卻至室溫且真空濃縮。殘餘物用二氯甲烷稀釋且相繼用碳酸氫鈉水溶液(3次)、水及氯化鈉飽和水溶液洗滌。在經硫酸鈉乾燥且過濾之後，溶液在減壓下濃縮且經由矽膠層析(梯度：0%至4%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之產物。產

量：41 mg，90 μ mol，75%。LCMS m/z 457.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (br s, 1H), 9.06 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (t, $J_{HF}=71.4$ Hz, 1H), 3.89 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=40.8$ Hz, 2H), 3.73 (dq, $J=11.2, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=12.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J=13.1, 12.9, 11.4$ Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J=13.4, 4.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

實例3

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-氨基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(3)



步驟1. 合成2-(二氯甲基)-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(C13)

將二氯乙腈(215 g, 1.96 mol)於甲醇(200 mL)中之溶液逐滴添加至-5℃的甲醇鈉(15.4 g, 0.285 mol)於甲醇(500 mL)中之溶液中。接著將絲胺酸乙酯，鹽酸鹽(382 g, 2.45 mol)於甲醇(300 mL)中之溶液添加至-5℃的反應混合物中，接著在室溫下攪拌16小時。添加二氯甲烷(1 L)及水(800 mL)，且水層用二氯甲烷(1 L)萃取；合併之有機層在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之產物，其未經額外純化即用於下一步驟中。產量：300 g, 1.4 mol, 71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (s, 1H), 4.90 (dd, *J*=10.8, 8.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J*=8.8, 8.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J*=10.8, 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

步驟2. 合成2-(氯甲基)-4-甲氧基-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(C14)

將C13 (205 g, 0.967 mol)於甲醇(700 mL)中之溶液以足以保持反應溫度低於10℃之速率逐滴添加至經冷卻之甲醇鈉(52.2 g, 0.966 mol)於甲醇(300 mL)中之溶液中。接著在室溫下攪拌反應混合物16小時，接著其用二氯甲烷(1 L)及水(800 mL)稀釋。水層用二氯甲烷(2×500 mL)萃取，且合併之有機層在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之產物。此物質未經額外純化即用於下一步驟中。產量：200 g, 0.96 mol, 99%。

步驟3. 合成2-(氯甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(C15)

將(7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基)甲烷磺酸(樟腦磺酸, 45.9 g, 0.198 mol)添加至C14 (193 g, 0.930 mol)於甲苯(700 mL)中之溶液中，且反應混合物在70℃下加熱1小時。添加水(1 L)，且混合物用乙酸乙酯(2×1 L)萃取；合併之有機層相繼用碳酸鉀水溶液(10%, 500 mL)、水(800 mL)及氯化鈉飽和水溶液(0.8 L)洗滌，乾燥且真空濃縮。矽膠層析(5%至25%乙酸乙酯/石油醚)產生呈白色固體狀之產物。產量：55 g, 0.31 mol, 33%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26

(s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

步驟4. 合成2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(C16)

向C15 (40 g, 0.23 mol)於乙腈(1 L)中之懸浮液中添加氟化四丁銨(357 g, 1.36 mol)，且反應混合物在25℃下攪拌16小時。在真空中移除溶劑之後，殘餘物用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯(4×1 L)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠上層析(梯度：17%至23%乙酸乙酯/石油醚)產生呈黃色固體狀之產物。產量：8.7 g, 55 mmol, 24%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J*_{HF}=47.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)。

步驟5. 合成2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸(C17)

向C16 (18 g, 110 mmol)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(5.42 g, 226 mmol)於甲醇及水之混合物(1:1, 500 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著在真空中濃縮。在殘餘物溶解於水(500 mL)中之後，藉由添加2 M鹽酸水溶液將其酸化至pH 2。接著水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。產量：13 g, 90 mmol, 82%。LCMS *m/z* 144.0 [M-H⁺]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 5.47 (d, *J*_{HF}=47 Hz, 2H)。

步驟6. 合成N-{2-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(C18)

P2 (803 mg, 2.07 mmol)及C17 (300 mg, 2.07 mmol)於乙酸乙酯(4 mL)中之溶液冷卻至0℃且用吡啶(0.67 mL, 8.3 mmol)及2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(T3P, 於乙酸乙酯中之50%溶液, 2.46 mL, 4.13 mmol)處理。攪拌反應混合物2小時，接著用乙酸乙酯稀釋，相繼用鹽酸水溶液(1 M, 三次)、碳酸氫鈉水溶

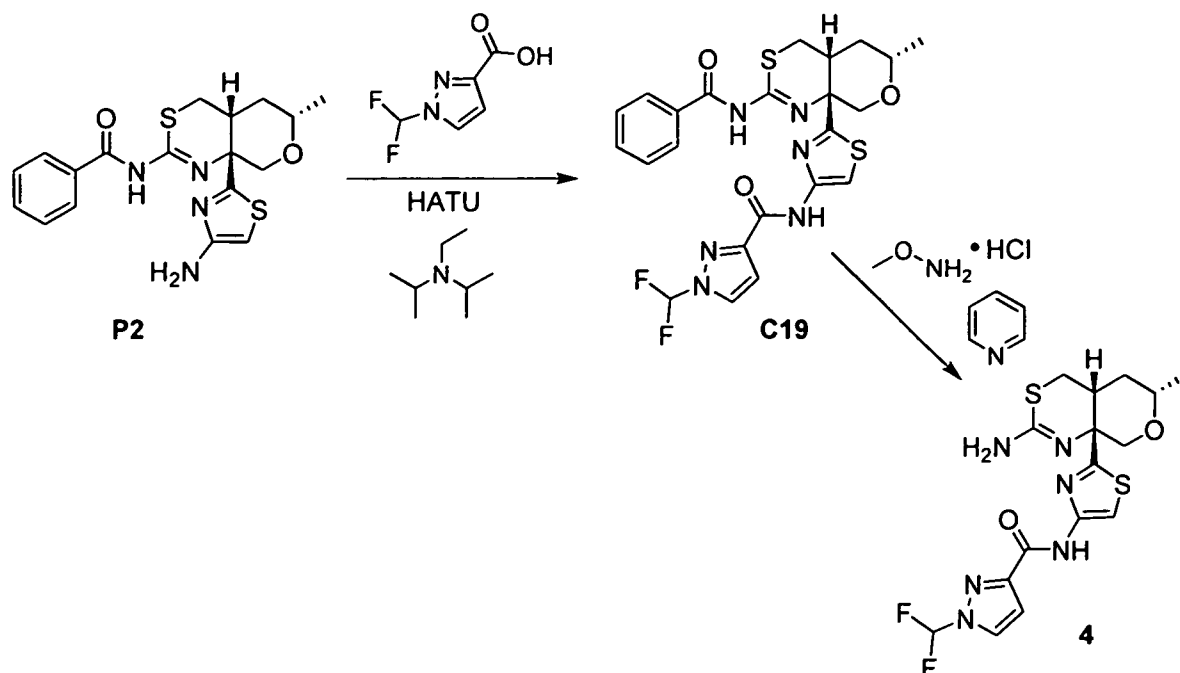
液及氯化鈉飽和水溶液洗滌，且接著真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈固體狀之產物。產量：650 mg，1.26 mmol，61%。LCMS m/z 516.1 $[M+H]^+$ 。

步驟7. 合成N-{2-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(3)

吡啶(12.9 mL，158 mmol)及甲氧胺鹽酸鹽(1.31 g，15.7 mmol)添加至C18 (0.81 g，1.6 mmol)於乙醇(16 mL)中之溶液中，且在50°C下攪拌反應混合物2.5小時，接著冷卻至室溫且真空濃縮。殘餘物用二氯甲烷(5 mL)稀釋且相繼用碳酸氫鈉水溶液(3次)、水及氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在矽膠上層析(梯度：0%至80%乙酸乙酯之庚烷溶液)得到物質，在50°C下用最少量乙腈處理。所得漿料在攪拌下冷卻至室溫且結晶。在減壓下過濾，得到呈結晶固體狀之產物(如由微觀分析及雙折射確認)。產量：360 mg，0.875 mmol，55%。LCMS m/z 412.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (br s, 1H), 8.36 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.44 (d, $J_{HF}=47.2$ Hz, 2H), 4.47-4.64 (br s, 2H), 3.89 (AB四極，低磁場雙峰增寬， $J_{AB}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=45.1$ Hz, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J=13, 13, 11$ Hz, 1H), 1.54 (ddd, $J=13, 4, 2$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

實例4

N-{2-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(4)



步驟1. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(C19)

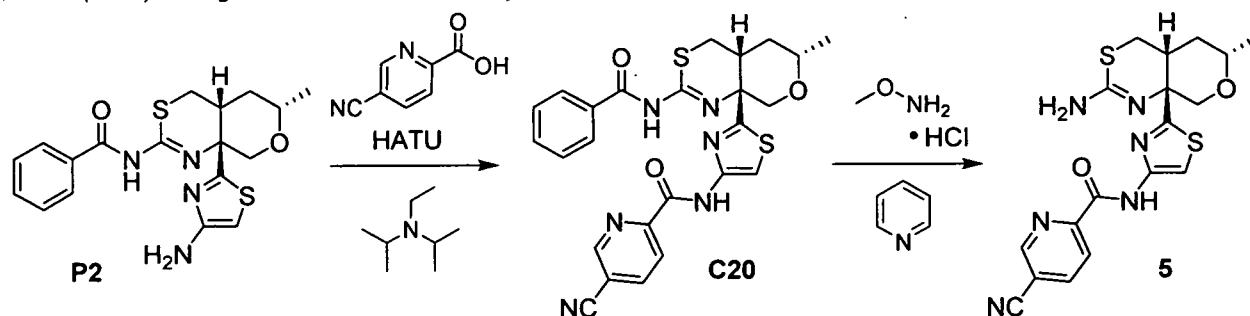
在室溫下向1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(125 mg, 0.771 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(416 mg, 3.22 mmol), 接著添加六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄(HATU, 734 mg, 1.93 mmol)。在攪拌反應混合物30分鐘之後, 經由注射器添加P2 (250 mg, 0.644 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液, 且繼續攪拌16小時。接著將反應混合物倒入冰水(150 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取; 合併之有機層用水(2×100 mL)及氯化鈉飽和水溶液(2×100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮。在矽膠上經由製備型薄層層析(溶離劑: 2:1石油醚/乙酸乙酯)純化, 得到呈黃色油狀之產物。產量: 150 mg, 0.28 mmol, 43%。LCMS m/z 532.9 $[M+H]^+$ 。

步驟2. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(4)

將甲氧胺鹽酸鹽(236 mg, 2.82 mmol)及吡啶(2.19 g, 27.7 mmol)添加至**C19** (150 mg, 0.28 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液中，且反應混合物在回流下加熱16小時。在減壓下移除溶劑，且經由逆相HPLC(管柱：Agela Durashell C18, 5 μ m；移動相A：氨水，pH 10；移動相B：乙腈；梯度：15%至35% B)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物。產量：54.7 mg, 0.128 mmol, 46%。LCMS m/z 428.8 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (t, $J_{HF}=60.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.50-4.62 (br s, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{AB}=11$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=43$ Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51-1.6 (m, 1H, 假設；由水峰部分遮蔽), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

實例5

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺(**5**)



步驟1. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺(**C20**)

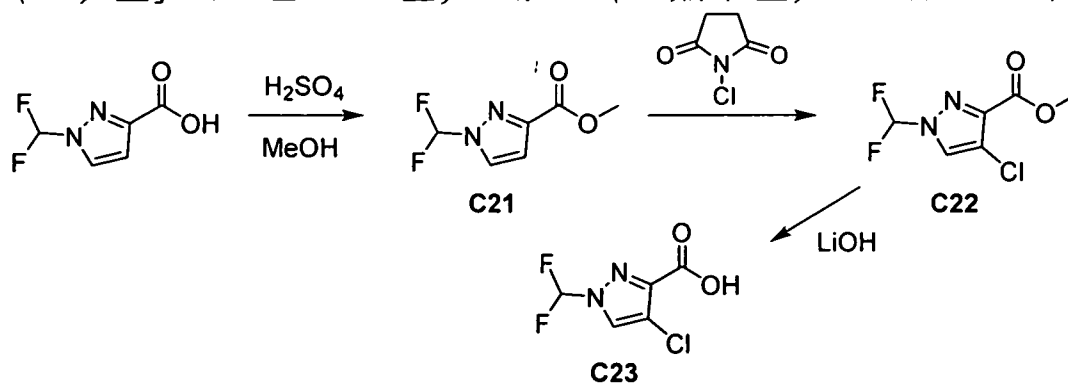
使用關於實例4中**C19**之合成所描述之方法進行**P2**與5-氰基吡啶-2-甲酸之反應。獲得呈黃色油狀之產物。產量：300 mg, 0.58 mmol, 45%。LCMS m/z 519.1 $[M+H]^+$ 。

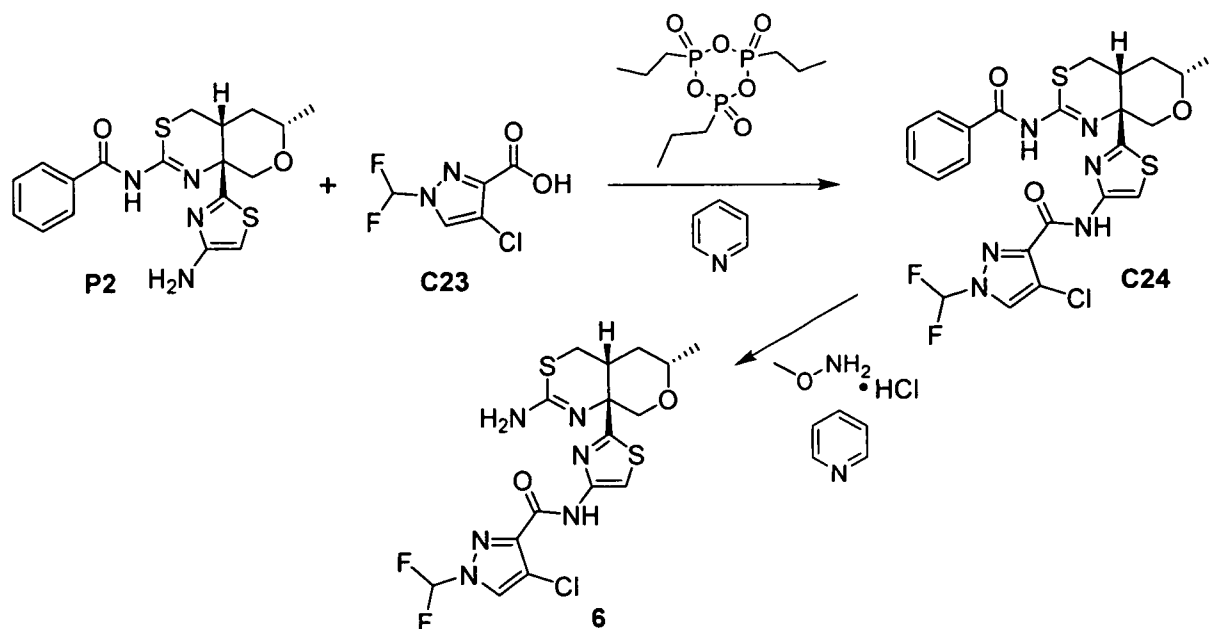
步驟2. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺(5)

將甲氧胺鹽酸鹽(483 mg, 5.78 mmol)及吡啶(4.58 g, 57.9 mmol)添加至C20 (300 mg, 0.58 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液中，且在50°C下攪拌反應混合物16小時。在減壓下移除溶劑之後，經由逆相HPLC(管柱：Kromasil Eternity XT C18, 10 μm；移動相A：氨水，pH 10；移動相B：乙腈；梯度：22%至42% B)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物。產量：69 mg, 0.17 mmol, 29%。LCMS m/z 414.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (br s, 1H), 8.90-8.94 (m, 1H), 8.43 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.5-4.9 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, $J_{AB}=11$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=44$ Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=13, 3$ Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

實例6

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺(6)





步驟1. 合成1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(C21)

1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(238 mg, 1.47 mmol)於甲醇(9 mL)中之溶液冷卻至0°C且用濃硫酸(98%, 0.10 mL, 1.8 mmol)處理。反應混合物在回流下加熱2小時，接著將其冷卻，在真空中濃縮且分配於乙酸乙酯(15 mL)與水(15 mL)之間。有機層用水(3×10 mL)洗滌直至水洗液達到pH 4-5，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈澄清、無色油狀之產物。產量：241 mg, 1.37 mmol, 93%。LCMS m/z 177.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J_{HF}=60.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2. 合成4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(C22)

C21 (235 mg, 1.33 mmol)及*N*-氯丁二醯亞胺(600 mg, 4.5 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之溶液在50°C下加熱16小時。再次添加*N*-氯丁二醯亞胺(0.40 g, 3.0 mmol)且繼續加熱5小時。接著將反應混合物冷卻，倒入水(20 mL)中，且用乙酸乙酯(4×20 mL)萃取。合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(20 mL)洗滌，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至50%乙酸乙酯之庚烷溶

液)產生呈白色固體狀之產物。產量：158 mg，0.750 mmol，56%。
GCMS m/z 210, 212 (M^+)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.89 (t, J_{HF} =58.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

步驟3. 合成4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(C23)

使用關於實例3中C17之合成所描述之方法使化合物C22水解。獲得呈白色固體狀之產物。產量：138 mg，0.702 mmol，95%。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.62 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (t, J_{HF} =58.6 Hz, 1H)。

步驟4. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(C24)

使用關於實例3中C18之合成所描述之方法進行P2與C23之反應，得到呈白色固體狀之產物。產量：63 mg，0.11 mmol，71%。LCMS m/z 567.1 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 7.98-8.24 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.70-7.83 (br s, 1H), 7.39-7.65 (m, 3H), 7.16 (t, J_{HF} =60 Hz, 1H), 3.86-4.05 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 1H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 3H)。

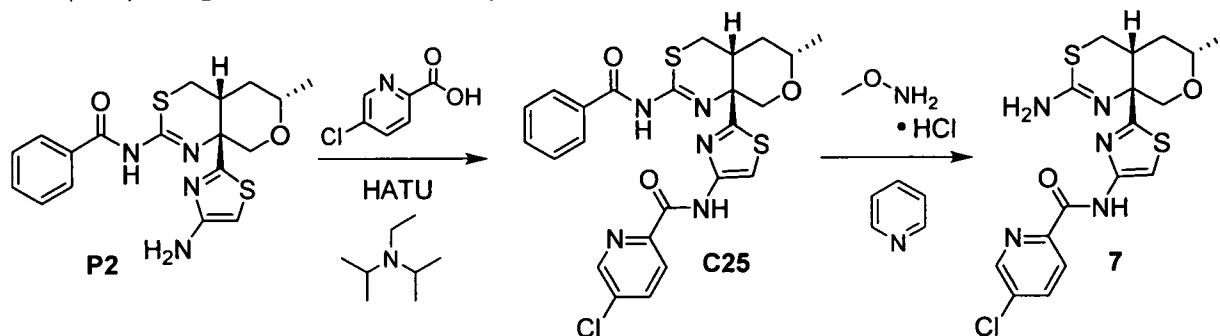
步驟5. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(6)

根據關於實例2中2之合成所描述之方法將化合物C24轉化成產物。獲得呈白色固體狀之產物。產量：41.9 mg，90.5 μ mol，85%。LCMS m/z 463.0, 465.0 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (t, J_{HF} =60 Hz, 1H), 4.46-4.66 (br s, 2H), 3.89 (AB四極, J_{AB} =11 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ =44 Hz, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H),

3.12-3.19 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.58 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6$ Hz, 3H)。

實例7

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-氨基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(7)



步驟1. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(C25)

使用關於實例4中C19之合成所描述之方法使5-氯吡啶-2-甲酸與P2反應。獲得呈無色油狀之產物。產量：80 mg，0.15 mmol，71%。LCMS m/z 527.9 $[M+H]^+$ 。

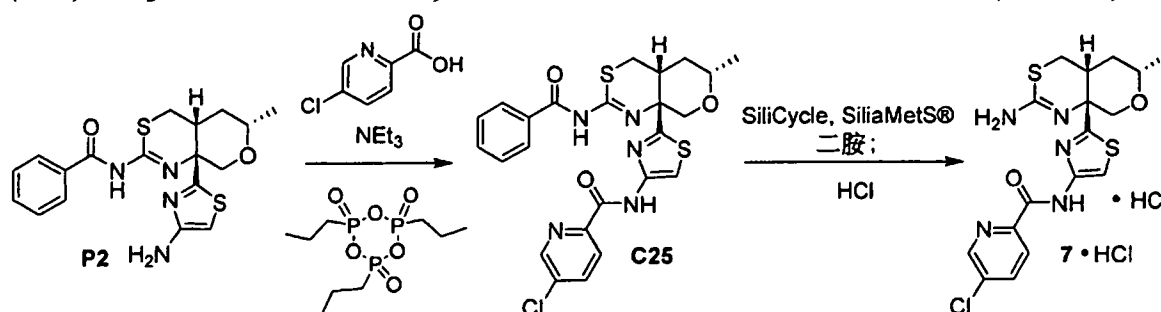
步驟2. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-氨基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(7)

甲氧胺鹽酸鹽(94.9 mg，1.14 mmol)及吡啶(899 mg，11.4 mmol)添加至C25 (60 mg，0.11 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中，且反應混合物在回流下加熱72小時。在減壓下移除揮發物，且藉由逆相HPLC(管柱：Phenomenex Gemini C18，8 μ m；移動相A：氨水，pH 10；移動相B：乙腈；梯度：45%至65% B)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物。產量：12.7 mg，30.0 μ mol，27%。LCMS m/z 423.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (br s, 1H), 8.58 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (s,

1H), 4.5-4.8 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=40.2$ Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=12.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=12, 3$ Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.30 (d $J=6.2$ Hz, 3H)。

實例7，鹽酸鹽之替代性合成

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺，鹽酸鹽(7·HCl)



步驟1. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(C25)

經25分鐘將2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(於乙酸乙酯中之50重量%溶液，732 mL，1.23 mol)添加至0℃至5℃的P2 (191.0 g，491.6 mmol)、5-氯吡啶-2-甲酸(79.8 g，506 mmol)及三乙胺(274 mL，1.97 mol)於乙酸乙酯(1.05 L)中之混合物中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時，接著用二氯甲烷(1.9 L)稀釋且用鹽酸水溶液(1 M，1.9 L)淬滅。有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液(1.9 L)洗滌，接著用2-丙醇在80℃之溫度下置換至2.8 L之體積。所得漿料冷卻至0℃至5℃且粒化30分鐘；經由過濾收集固體且用冷的2-丙醇洗滌，得到稱淺粉紅色固體狀之產物。產量：226.3 g，428.6 mmol，87%。

步驟2. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并

[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲酰胺，鹽酸鹽(7·HCl)

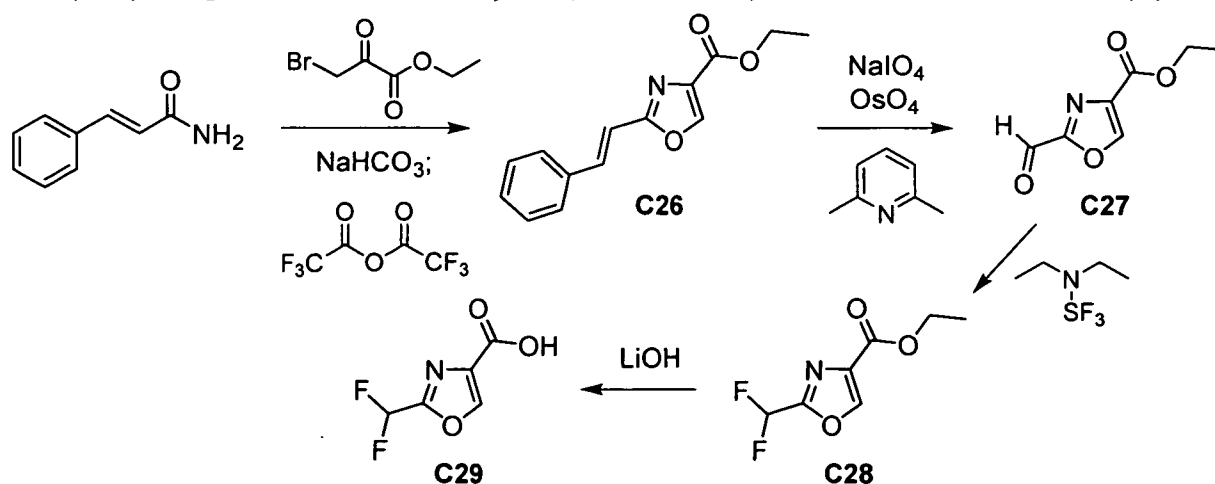
SiliCycle，SiliaMetS®Diamine (1.13 kg，1.28 mol)添加至 C25 (226.3 g，428.6 mmol)於甲苯(2.26 L)中之溶液中，且反應混合物在回流下加熱隔夜。接著冷卻至50℃且用四氫呋喃(2.26 L)稀釋。冷卻至室溫後，混合物經由矽藻土過濾以移除SiliCycle試劑，且過濾墊用四氫呋喃(1 L)洗滌。合併之濾液在真空中濃縮至約2.5 L之體積，接著添加濃鹽酸(73.6 mL，884 mmol)。混合物在真空中與2-丙醇(3×2.3 L)一起重複濃縮至2.3 L之最終體積，接著冷卻至0℃至5℃且粒化30分鐘。過濾，接著用冷的2-丙醇沖洗所收集之固體，得到呈固體狀之產物(135.4 g)。以如下方式自用過的SiliCycle試劑獲得額外產物：使用過的物質漿化且在四氫呋喃(1.5 L)中攪拌，接著經由矽藻土過濾。過濾墊用四氫呋喃(500 mL)洗滌，且合併之濾液在真空中濃縮，得到約55 g材料。此物質與2-丙醇(550 mL)混合，用濃鹽酸(18.5 mL，222 mmol)處理，且在室溫下粒化30分鐘。過濾且用冷的2-丙醇沖洗所收集之固體，得到呈固體狀之額外產物(42.1 g)。將此等兩批產物合併，用甲醇(1.8 L)及二氯甲烷(2.2 L)處理，且加熱至回流。所得溶液濃縮至約1.5 L之體積，接著用2-丙醇置換至約1.8 L之體積。此混合物冷卻至0℃至5℃且粒化30分鐘；藉由過濾來收集固體且用冷的2-丙醇洗滌，得到呈固體狀之產物。產量：165.8 g，360.1 mmol，84%。LCMS m/z 424.3, 426.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (dd, $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, ABX圖案之一半, $J=8.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, ABX圖案之一半, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 1.83 (ddd, $J=14, 4, 2.5$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J=14, 11.5, 11.5$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

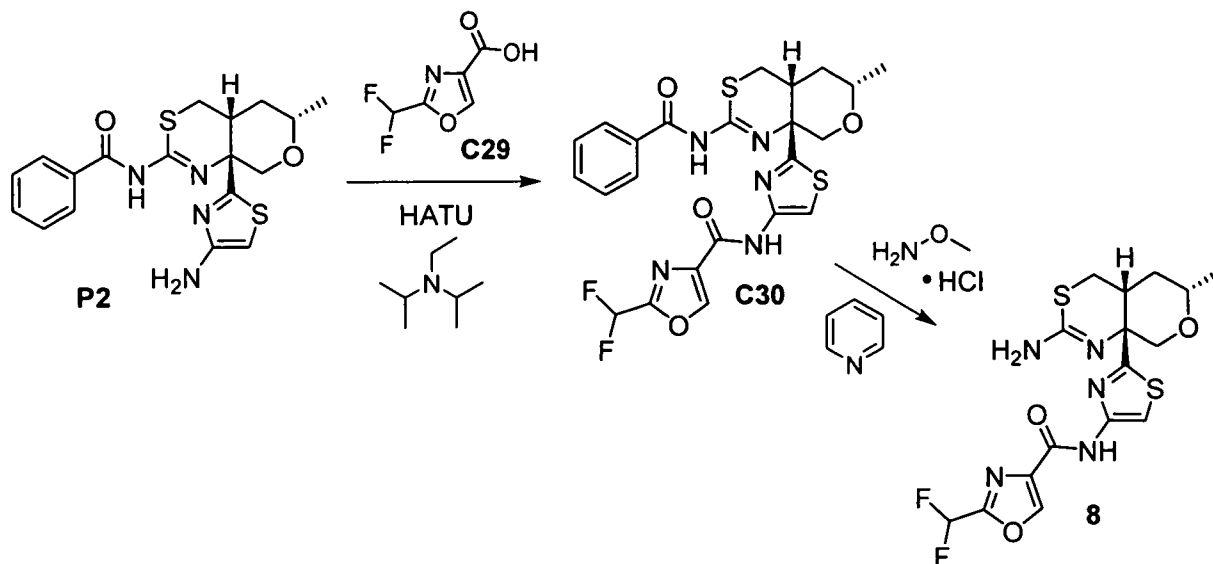
產生結晶實例7，鹽酸鹽

實例7之樣品(150 mg, 0.35 mmol)在60°C下溶解於乙醇(10 mL)中。添加濃鹽酸(59.0 μ L, 0.708 mmol)，且漿料在攪拌下緩慢冷卻至室溫。經由過濾收集所得結晶，得到呈白色固體狀之產物，藉由粉末X射線繞射分析確認其為結晶。產量：147 mg, 0.319 mmol, 91%。LCMS m/z 424.1, 426.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.5-9.9 (極寬單峰, 1H), 8.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.5-8.85 (極寬單峰, 1H), 8.23 (dd, ABX圖案之一半, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, AB四極之一半, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.04 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

實例8

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(8)





步驟1. 合成2-[(E)-2-苯基乙烯基]-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯(C26)

(2E)-3-苯基丙-2-烯醯胺(2.00 g, 13.6 mmol)及碳酸氫鈉(4.57 g, 54.4 mmol)於四氫呋喃(48 mL)中之混合物冷卻至0℃。逐滴添加3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(3.16 mL, 25.2 mmol)，且反應混合物在回流下加熱4小時，接著經由矽藻土過濾且真空濃縮。殘餘物溶解於四氫呋喃(33 mL)中，冷卻至0℃，且用三氟乙酸酐(14.8 mL, 105 mmol)逐滴處理。在室溫下攪拌反應混合物10小時，接著冷卻至0℃且經由添加碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅。混合物用乙酸乙酯萃取三次，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。矽膠層析(梯度：0%至30%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生部分純化之產物；此物質自庚烷/乙酸乙酯結晶，得到呈淡黃色針狀之產物。產量：1.52 g, 6.25 mmol, 46%。LCMS m/z 244.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 6.97 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟2. 2-甲醯基-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯(C27)

向C26 (394 mg, 1.62 mmol)於1,4-二噁烷及水之混合物(3:1, 16 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(375 μ L, 3.24 mmol)、四氧化鐵

(8.1 mg, 32 μ mol, 呈於第三丁醇中之2.5重量%溶液形式)及過碘酸鈉(1.39 g, 6.50 mmol)。在室溫下23小時之後，將反應混合物分配於二氯甲烷與水之間；水層用二氯甲烷萃取三次，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至80%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈固體狀之產物。產量：102 mg, 0.603 mmol, 37%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (d, J =0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J =0.8 Hz, 1H), 4.46 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J =7.2 Hz, 3H)。

步驟3. 合成2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯(C28)

三氟化(二乙胺基)硫(126 μ L, 0.954 mmol)添加至0°C的C27 (102 mg, 0.603 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中，且使反應混合物升溫至室溫。72小時之後，將反應混合物分配於水與二氯甲烷之間。有機層相繼用1 M鹽酸水溶液、水、碳酸氫鈉飽和水溶液及氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：0%至30%乙酸乙酯之庚烷溶液)產生呈白色疏鬆固體狀之產物。產量：72.5 mg, 0.379 mmol, 63%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (td, J =0.8, 0.3 Hz, 1H), 6.70 (td, J =52.1, 0.3 Hz, 1H), 4.42 (q, J =7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J =7.1 Hz, 3H)。

步驟4. 合成2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲酸(C29)

氫氧化鋰(27.2 mg, 1.14 mmol)添加至C28 (72.5 mg, 0.379 mmol)於四氫呋喃、水及甲醇之混合物(1:1:1, 3 mL)中之溶液中，且攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除揮發物之後，將殘餘物分配於乙醚(25 mL)與水(25 mL)之間。水層用乙醚萃取兩次，用1 M鹽酸水溶液酸化至pH 1且用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體狀之產物。產量：30.3 mg, 0.186 mmol, 49%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.44 (br s, 1H), 9.00

(s, 1H), 7.28 (t, $J_{\text{HF}}=52$ Hz, 1H)。

步驟5. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(C30)

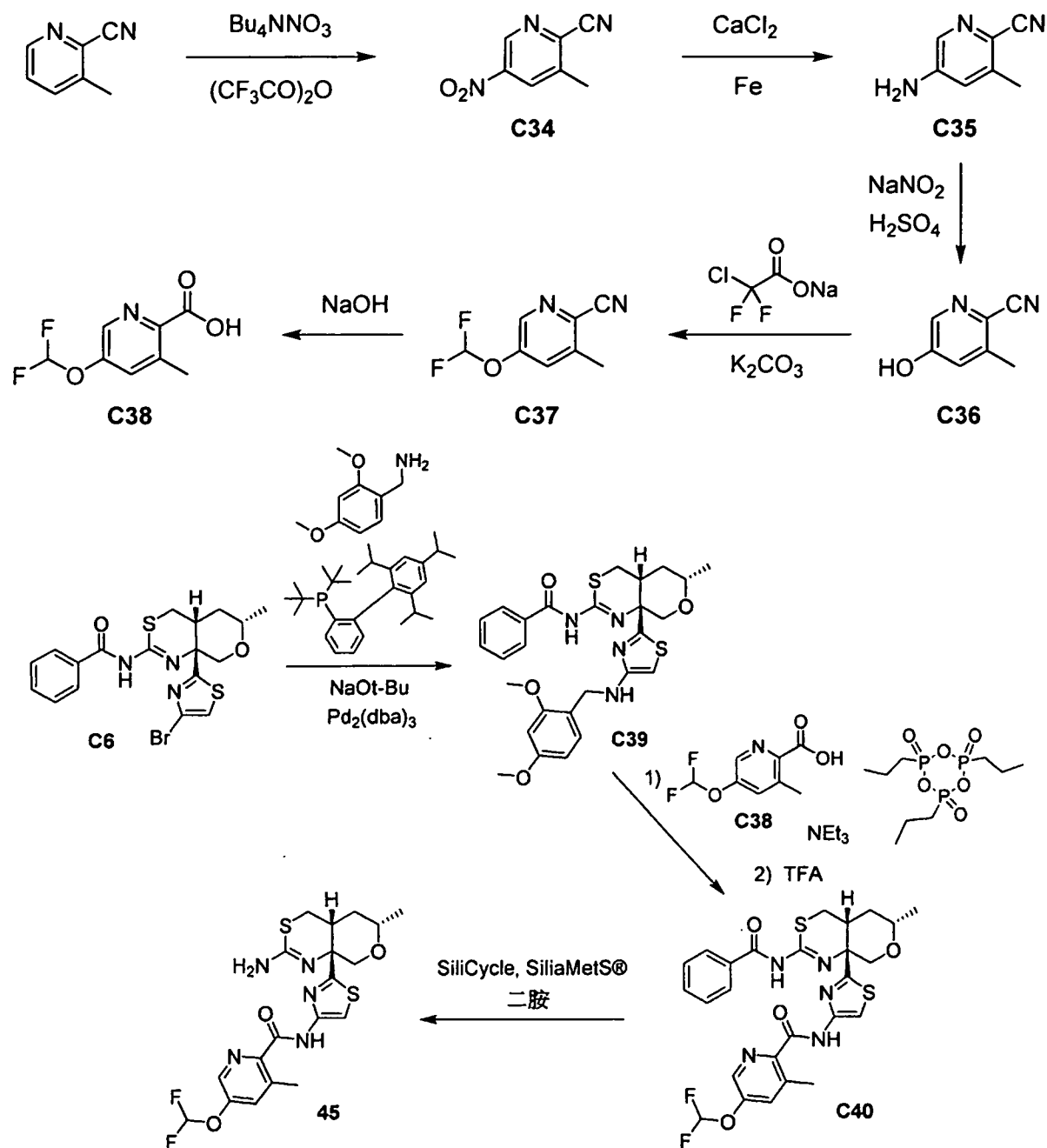
使用關於實例1中C9之合成所描述之方法進行C29與P2之反應。獲得呈白色固體狀之產物。產量：50.4 mg，94.4 μmol ，79%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.9-8.3 (br s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 6.71 (t, $J_{\text{HF}}=52.4$ Hz, 1H), 3.95 (AB四極，高磁場雙峰增寬， $J_{\text{AB}}=12$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=23$ Hz, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.17 (br dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=13, 2$ Hz, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

步驟6. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺(8)

使用關於實例5中5之合成所描述之方法將化合物C30轉化成產物。在此情況下，粗產物經歷矽膠層析(梯度：甲醇/二氯甲烷)。向層析材料之氘代氯仿溶液中添加二氯甲烷產生固體，經由過濾將其分離，得到呈固體狀之產物。產量：7.9 mg，18 μmol ，19%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (t, $J_{\text{HF}}=52$ Hz, 1H), 3.95 (AB四極， $J_{\text{AB}}=12$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=82$ Hz, 2H), 3.70-3.81 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 3H), 1.79 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.21 (br d, $J=5$ Hz, 3H)。

實例45之替代性合成

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1. 合成3-甲基-5-硝基吡啶-2-甲腈(C34)

3-甲基吡啶-2-甲腈(128 g, 1.08 mol)及硝酸四丁銨(363 g, 1.19 mol)於第三丁基甲基醚(1.3 L)中之混合物冷卻至 4°C 。添加三氟乙酸酐(171 mL, 1.21 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物60小時。接著藉由添加20%氫氧化鈉水溶液調節至約pH 7，且用二氯甲烷(3×1 L)萃取。將合併之有機層乾燥，過濾且真空濃縮；經由矽膠層析(梯度：0%至10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之產物。產量：70 g, 0.43 mmol, 40%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31-9.36 (m,

1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)。

步驟2. 合成5-胺基-3-甲基吡啶-2-甲腈(C35)

向C34 (40.0 g, 245 mmol)於乙醇(630 mL)及水(70 mL)中之溶液中添加氯化鈣(13.6 g, 123 mmol)，隨後添加鐵粉(123 g, 2.20 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在過濾反應混合物之後，真空濃縮濾液，且在矽膠上藉由層析(梯度：10%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之產物。產量：20.0 g, 150 mmol, 61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.07-4.19 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

步驟3. 合成5-羥基-3-甲基吡啶-2-甲腈(C36)

將亞硝酸鈉(含有10.3 g亞硝酸鈉之1.6 M水溶液, 149 mmol)緩慢添加至0°C的C35 (18.0 g, 135 mmol)於水(243 mL)及濃硫酸(67.5 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且接著在100°C下攪拌3小時，接著將其冷卻且用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。合併之有機層用水(2×75 mL)及氯化鈉飽和水溶液(2×75 mL)洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之產物。產量：16 g, 120 mmol, 89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.08 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

步驟4. 合成5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲腈(C37)

C36 (5.70 g, 42.5 mmol)、氯二氟乙酸鈉(13.0 g, 85.3 mmol)及碳酸鉀(17.6 g, 127 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(175 mL)中之混合物在100°C下攪拌30分鐘。接著反應混合物用乙酸乙酯(400 mL)稀釋，且相繼用氯化銨飽和水溶液(3×200 mL)及氯化鈉飽和水溶液(3×200 mL)洗滌。合併之水層用乙酸乙酯(200 mL)萃取，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。矽膠層析(梯度：5%至15%乙酸乙酯/石油醚)產生呈無色油狀之產物。產量：3.9 g, 21 mmol, 49%。¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 6.64 (t, $J_{\text{HF}}=71.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

步驟5. 合成5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲酸(C38)

氫氧化鈉水溶液(1 M, 124 mL, 124 mmol)添加至C37 (7.60 g, 41.3 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液中，且在70°C下攪拌反應混合物16小時。接著用第三丁基甲基醚(200 mL)稀釋且用水(2×100 mL)萃取。合併之水層用第三丁基甲基醚(100 mL)洗滌，用1 M鹽酸水溶液酸化至pH 2且用第三丁基甲基醚(2×200 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈白色固體狀之產物。產量：6.6 g, 32 mmol, 77%。LCMS m/z 203.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.06 (t, $J_{\text{HF}}=72.7$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。

步驟6. 合成N-[(4aR,6S,8aR)-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(C39)

將裝有參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0) (3.54 g, 3.87 mmol)、二-第三丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯二苯-2-基]膦(4.93 g, 11.6 mmol)及第三丁醇鈉(18.6 g, 194 mmol)之燒瓶用氮氣吹掃兩次。添加1,4-二噁烷(145 mL)，且反應混合物在85°C (內部反應溫度)下加熱5分鐘，接著經由5個注射器同時添加C6 (35.0 g, 77.4 mmol)及1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(19.8 mL, 132 mmol)於1,4-二噁烷(140 mL)中之溶液。在完成添加之後，在85°C (內部反應溫度)下繼續攪拌15分鐘；接著自油浴移除反應混合物且經由浸沒於水浴中而快速冷卻至室溫。添加矽藻土及水(600 mL)，且混合物經由矽藻土墊過濾。過濾墊用二氯甲烷(3×300 mL)洗滌。合併之濾液之有機層用水(3×300 mL)洗滌直至發現所得水層之pH值為中性。接著有機層相繼用檸檬酸水溶液(5%，

2×500 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(2×300 mL)及氯化鈉飽和水溶液(500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。濾液吸附至矽膠上且層析[梯度：10%至100% (含5%三乙胺之乙酸乙酯)/庚烷]；由層析獲得之橙色固體用乙醚(100 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之產物(17.8 g)。來自研磨之濾液在真空中濃縮，且殘餘物用乙醚(50 mL)濕磨，得到額外的呈棕色固體狀之產物(11.5 g)。總產量：29.3 g，54.4 mmol，70%。LCMS m/z 539.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-8.27 (br s, 2H), 7.39-7.58 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, AB四極之一半, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.44 (dd, ABX圖案之一半, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.6-1.69 (m, 1H, 假設；由水峰部分遮蔽), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

步驟7. 合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基氨基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺(C40)

2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(於乙酸乙酯中之50重量%溶液，88.4 mL，148 mmol)添加至C38 (12.1 g，59.6 mmol)及三乙胺(20.6 mL，148 mmol)於乙酸乙酯(80 mL)中之混合物中，且反應混合物在65°C下加熱20分鐘。引入化合物C39 (20.0 g，37.1 mmol)，且在65°C下持續攪拌1小時。接著反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋；所得溶液相繼用水(2 × 150 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(250 mL)及氯化鈉飽和水溶液(250 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得固體溶解於二氯甲烷(1.5 L)中且用三氟乙酸(140 mL)處理；反應混合物在室溫下攪拌16小時，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液(約1 L)鹼化至pH 8。水層用二氯甲烷(2×250

mL)萃取，且合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液(1 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。使用矽膠層析(梯度：0%至5%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到固體(24 g)，其用乙酸乙酯(100 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之產物(21.3 g)。藉由¹H NMR分析，此物質含有乙酸乙酯。產量(關於溶劑校正)：19.3 g，33.6 mmol，91%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 8.34 (br d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.00-8.26 (極寬單峰, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 6.64 (t, *J*_{HF}=72.1 Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.20 (br dd, *J*=13, 4 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (br dd, *J*=13, 2.6 Hz, 1H), 1.84-1.98 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.31 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)。

步驟8. 合成N-{2-[(4*a*R,6*S*,8*a*R)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺(45)

將C40 (21.0 g，36.6 mmol)於二甲苯(110 mL)中之溶液放入壓力管且用SiliCycle，SiliaMetS®二胺(70.0 g，110 mmol)處理；密封試管且在室溫下攪拌5分鐘，隨後放入135°C油浴。在攪拌16小時之後，反應混合物經20分鐘冷卻至室溫。添加二氯甲烷(10 mL)，且混合物經由矽藻土過濾，接著用二氯甲烷(3×100 mL)沖洗過濾墊。合併之濾液在減壓下濃縮，得到澄清的油，其用產物之晶體接種。混合物立即變成異質性，且經由過濾收集固體，用甲苯(2×25 mL)洗滌，且在乙醚(100 mL)中攪拌30分鐘。過濾且用冷的乙醚(2×100 mL)沖洗所收集之固體，得到呈白色固體狀之產物(12.8 g)。合併之濾液在真空中濃縮，且過濾殘餘物；分離之固體與乙醚(50 mL)一起攪拌30分鐘，接著過濾且用冷的乙醚(2×100 mL)洗滌。此產生呈灰白色固體狀之額外產物(3.3 g)。總產量：16.1 g，34.3 mmol，94%。LCMS *m/z* 470.5

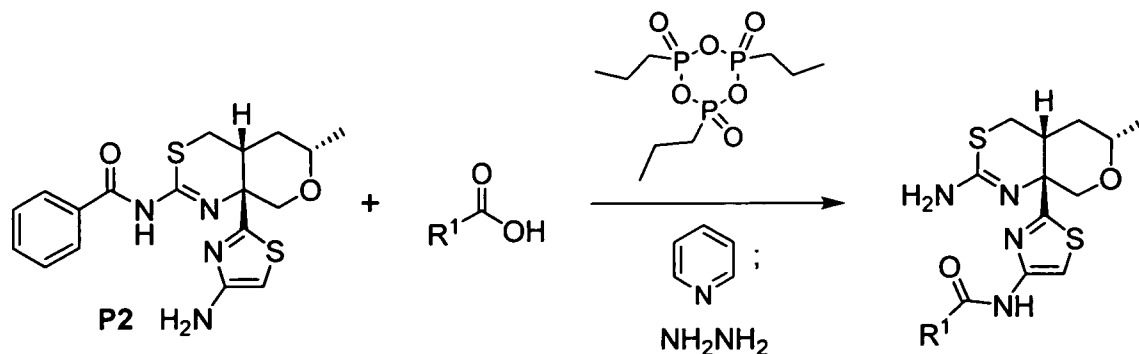
$[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.57 (br s, 1H), 8.32 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (br d, $J=2$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J_{\text{HF}}=72.2$ Hz, 1H), 4.51-4.59 (br s, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=32.5$ Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.54 (ddd, $J=13, 4, 2$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

產生結晶實例45

實例45之樣品(94.0 mg, 0.200 mmol)與乙酸丙-2-基酯(1.0 mL)混合且加熱至 55°C 。在 55°C 至 60°C 下攪拌細懸浮液2小時，接著冷卻至室溫且攪拌1小時。過濾，接著用乙酸丙-2-基酯沖洗濾餅，得到呈灰白色固體狀之實例45。藉由粉末X射線繞射分析確認此物質為結晶。產量：60 mg, 0.13 mmol, 64%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (t, $J_{\text{HF}}=73.0$ Hz, 1H), 6.25 (br s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 5H), 1.49-1.66 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

方法A

經由P2之N-醯化，接著選擇性水解來合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}醯胺

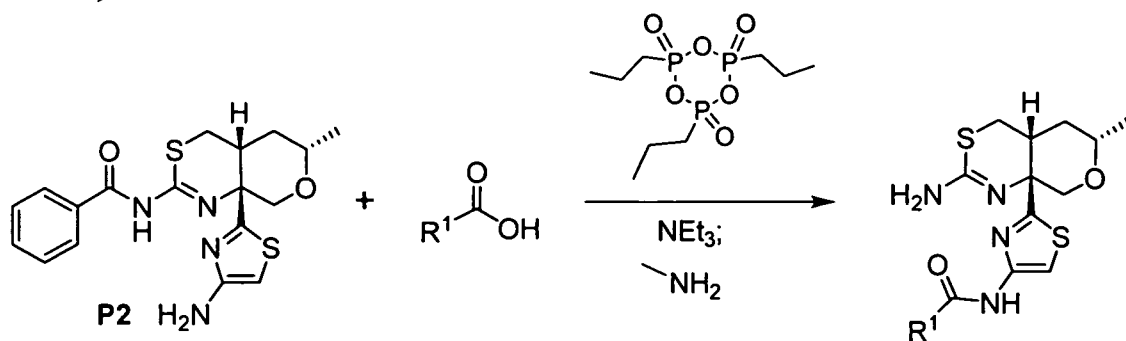


P2 (25.2 mg, 64.9 μmol)於乙酸乙酯(0.5 mL)中之溶液添加至適

合的羧酸(78 μmol)中，添加2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(於乙酸乙酯中之50重量%溶液，0.26 mL，0.13 mmol)及吡啶(21 μL ，0.26 mmol)，且反應混合物在室溫下搖晃16小時。接著將其在渦旋下分配於水(1.5 mL)與乙酸乙酯(2.4 mL)之間。有機層通過裝有硫酸鈉(約1 g)之固相萃取濾筒(6 mL)；此萃取程序重複兩次。真空濃縮合併之溶離劑，溶解於乙醇(0.75 mL)中，用單水合肼(51 μL ，1.0 mmol)處理且在室溫下搖晃6小時。在真空中移除溶劑之後，使用以下方法中之一者經由逆相HPLC純化產物：1)管柱：Waters XBridge C18，5 μm ；移動相A：含0.03%氫氧化銨之水(v/v)；移動相B：含0.03%氫氧化銨之乙腈(v/v)；梯度：[5%或10%]至100% B。2)Waters Sunfire C18，5 μm ；移動相A：含0.05%三氟乙酸之水(v/v)；移動相B：含0.05%三氟乙酸之乙腈(v/v)；梯度：5%至100% B。

方法B

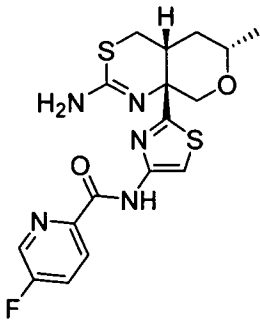
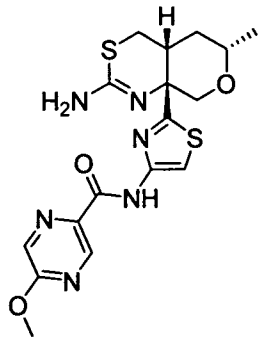
經由P2之N-醯化，接著選擇性水解來替代性合成N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫嘓喃并[3,4-d][1,3]噻咻-8a(8H)-基]-1,3-噻咻-4-基}醯胺

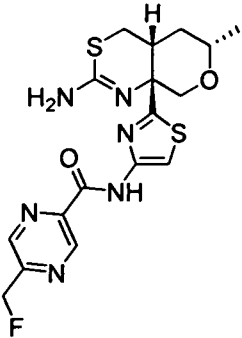
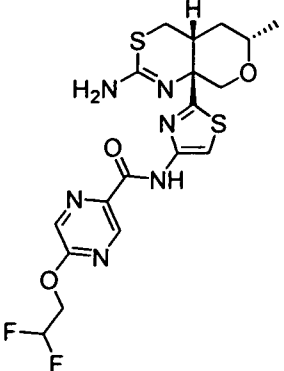
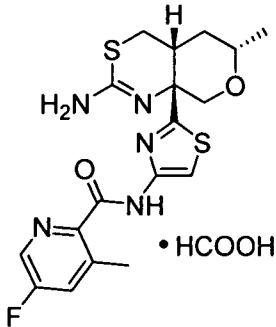
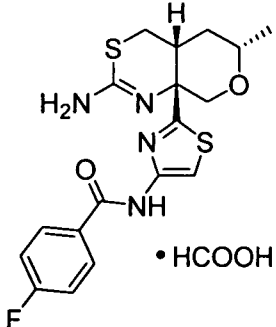
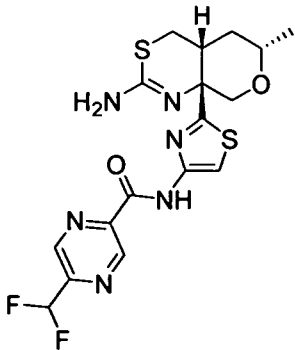


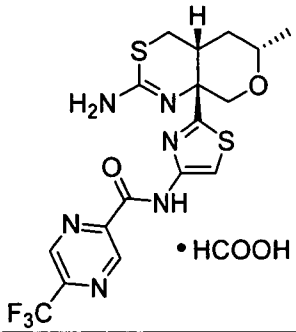
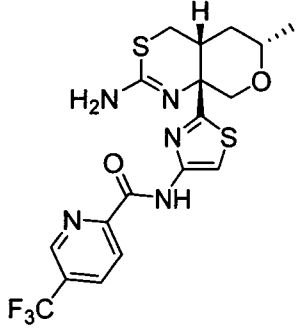
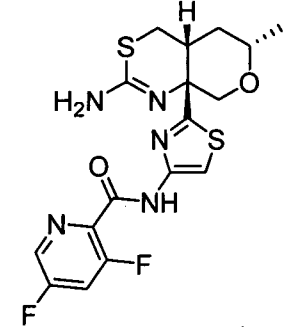
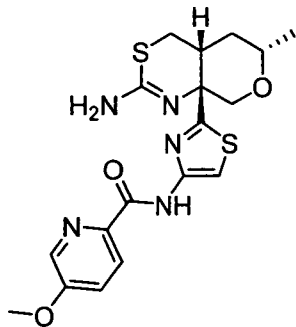
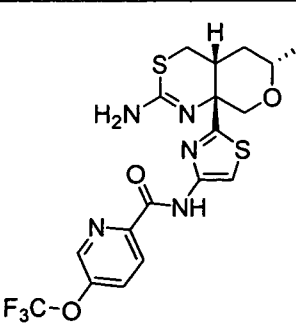
P2 (46.6 mg，0.120 mmol)於乙酸乙酯(1.5 mL)中之溶液添加至適合的羧酸(0.12 mmol)中，且混合物在乾冰盒中冷卻。添加三乙胺(70 μL ，0.50 mmol)及2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(於乙酸乙酯中之50重量%溶液，0.14 mL，0.24 mmol)，且使

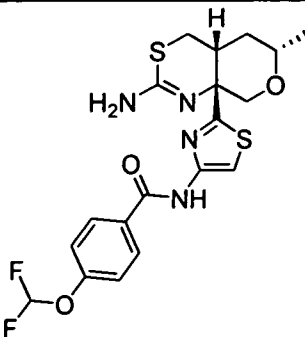
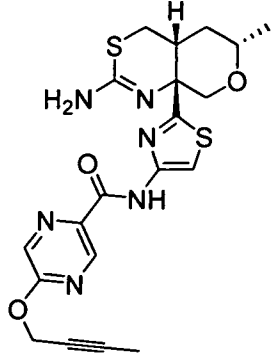
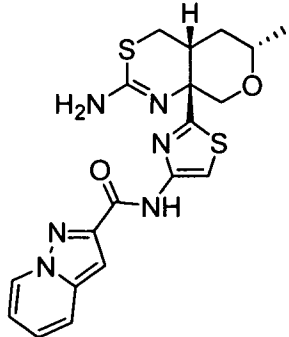
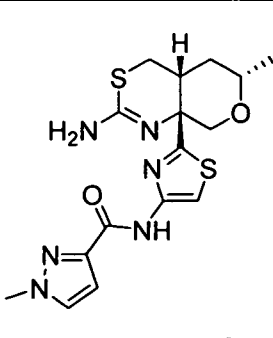
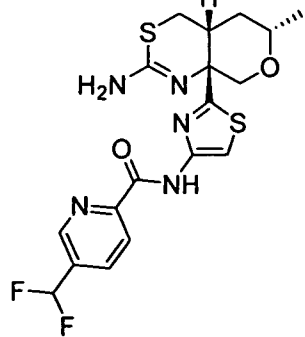
反應混合物升溫至環境溫度，接著在室溫下搖晃3至6小時。接著將其在渦旋下分配於碳酸氫鈉半飽和水溶液(1.5 mL)與乙酸乙酯(2.4 mL)之間。有機層通過裝有硫酸鈉(約1 g)之固相萃取濾筒(6 mL)；此萃取程序重複兩次。合併之溶離劑在真空中濃縮，溶解於乙醇(0.5 mL)中，用甲胺於乙醇中之溶液(33重量%，0.5 mL，4 mmol)處理，且在室溫下搖晃3小時。在真空中移除溶劑之後，經由逆相HPLC (管柱：Waters XBridge C18，5 μm；移動相A：含0.03%氫氧化銨之水(v/v)；移動相B：含0.03%氫氧化銨之乙腈(v/v)；梯度：5%至[40%或100%]B)純化產物。

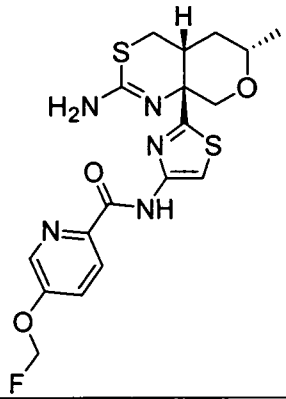
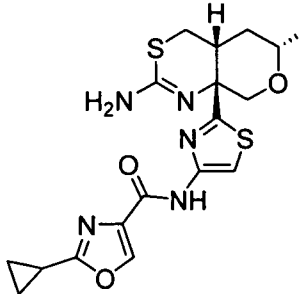
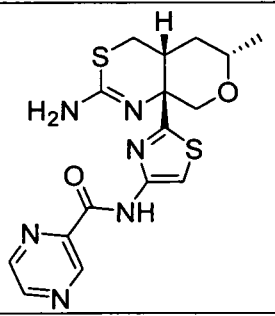
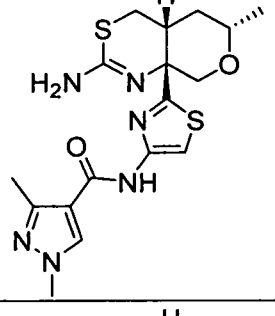
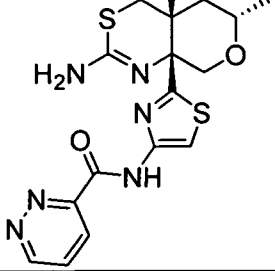
表1. 實例9-58及87-109之製備方法、結構及物理化學資料

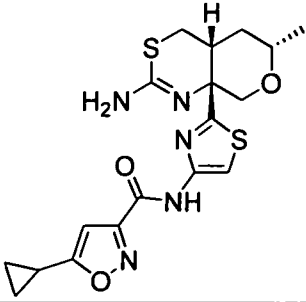
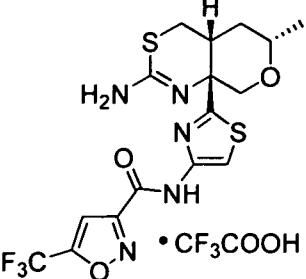
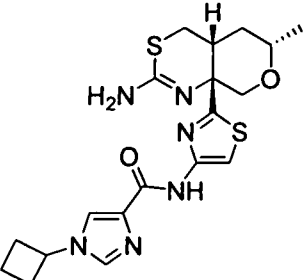
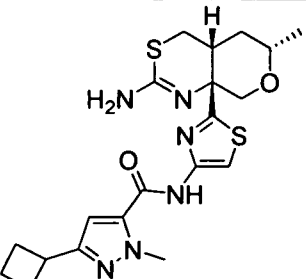
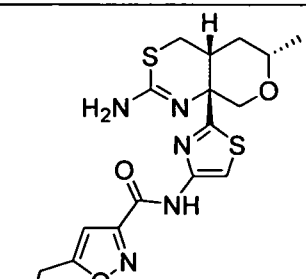
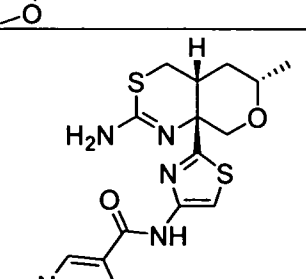
實例 編號	製備方法； 非市售起始 物質	結構	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)； 質譜，離子 <i>m/z</i> (M+H ⁺) 觀測值或HPLC 滯留時間；質譜 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (除非另有 指示)
9	實例2		10.37 (br s, 1H), 8.47 (br d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 8.32 (ddd, <i>J</i> =8.7, 4.6, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> =8.7, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.91 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =38.0 Hz, 2H), 3.75 (dq, <i>J</i> =11.2, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> =12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.81 (ddd, <i>J</i> =13, 13, 11.4 Hz, 1H), 1.54 (ddd, <i>J</i> =13.4, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 408.3
10	實例2		10.11 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.2 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =46.6 Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> =12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.60 (br dd, <i>J</i> =12.6, 2 Hz, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H); 421.3

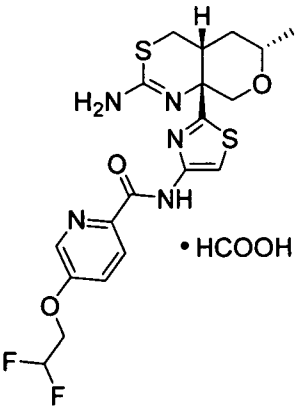
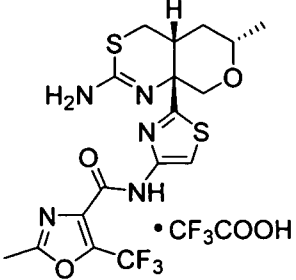
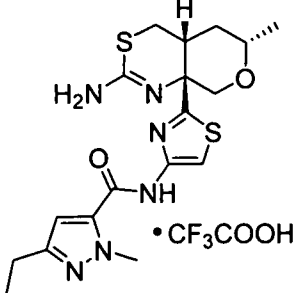
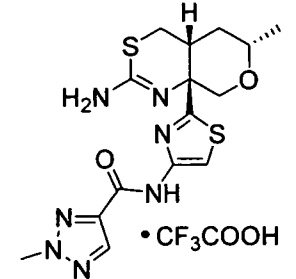
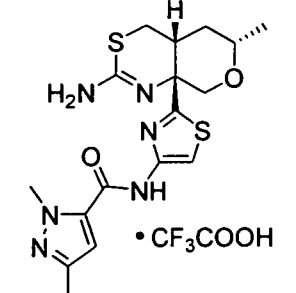
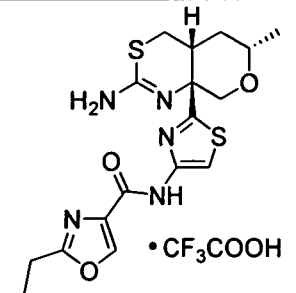
11	實例4		10.27 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.67 (d, $J_{\text{HF}}=46.4$ Hz, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=39.4$ Hz, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 423.0
12	實例4		10.11 (br s, 1H), 9.01 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.17 (tt, $J=55$, 4 Hz, 1H), 4.67 (td, $J=13.4$, 3.9 Hz, 2H), 4.10 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=12.6$, 3.6 Hz, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.63 (dd, $J=13$, 2 Hz, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 493.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
13	實例4		10.55 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 4.11 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (dd, $J=13$, 2 Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 422.0
14	實例4		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (br s, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (br dd, $J=8.8$, 8.8 Hz, 2H), 3.98 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=8.8$ Hz, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=12.9$, 4.0 Hz, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=12.8$, 2.6 Hz, 1H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 406.9
15	實例4 ¹		10.25 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (t, $J_{\text{HF}}=54.4$ Hz, 1H), 4.5-4.7 (br s, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=39.2$ Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.6$, 4.1 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=12.6$, 2.8 Hz, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 441.0

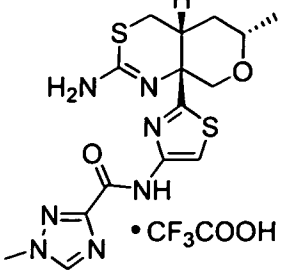
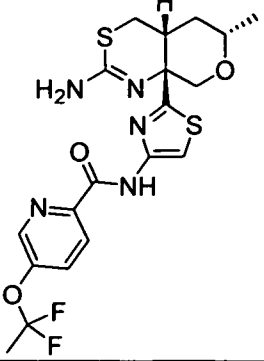
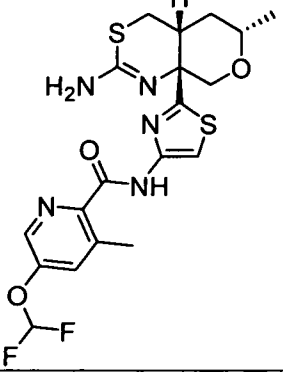
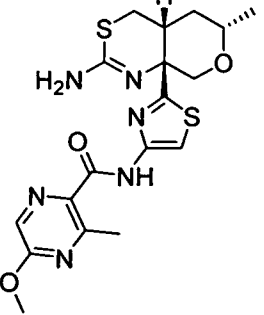
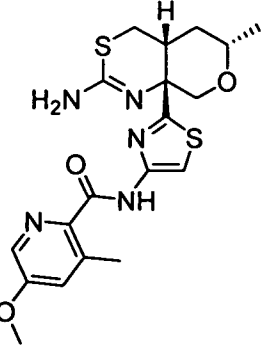
16	實例4 ¹	 •HCOOH	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.49 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.91 (AB四極, $J_{AB}=11.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=22.0$ Hz, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.10 (dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=13$, 3 Hz, 1H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); 459.0
17	實例4		10.49 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.43 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.18 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.46-4.82 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, $J_{AB}=11.2$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=36.1$ Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=12.7$, 4.1 Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 458.0
18	實例4		10.21 (br s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 4.4-4.9 (br s, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=40.3$ Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.7$, 3.7 Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.4$, 2.6 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 425.9
19	實例4		10.40 (br s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 4.4-4.9 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.87 (d, AB四極之一半, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 441.9 [M+Na] ⁺
20	實例4		10.40 (br s, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H), 8.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77 (br d, $J=9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.45-4.85 (br s, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=38.1$ Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.6$, 4.0 Hz, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=12.6$, 2.3 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 474.0

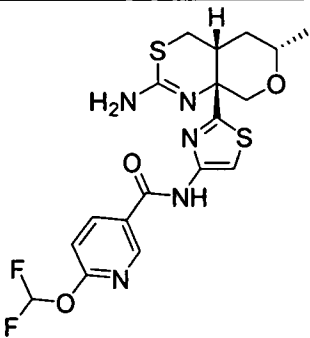
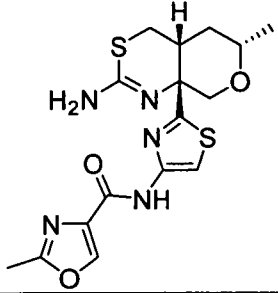
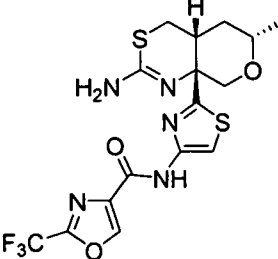
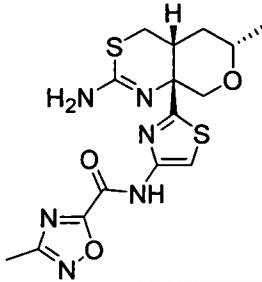
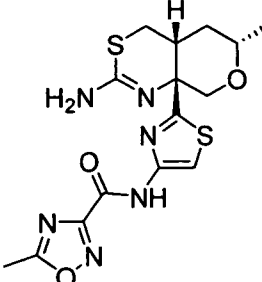
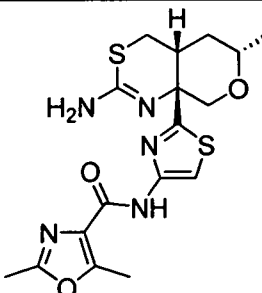
21	實例4		8.66 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.61 (t, $J_{\text{HF}}=73.0$ Hz, 1H), 4.4-4.9 (br s, 2H), 3.89 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=49.6$ Hz, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 476.9 [M+Na] ⁺
22	實例4		10.10 (br s, 1H), 9.03 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.06 (br q, $J=2.3$ Hz, 2H), 4.45-4.75 (br s, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=39.8$ Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 481.0 [M+Na] ⁺
23	實例4		9.64 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (dd, $J=7, 7$ Hz, 1H), 4.45-4.85 (br s, 2H), 3.91 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=38.8$ Hz, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=12.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 428.9
24	實例4		9.38 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.85 (d, AB四極之一半, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.54 (ddd, $J=13.3, 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 392.9
25	實例4		10.52 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (br d, $J=8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.82 (t, $J_{\text{HF}}=55.7$ Hz, 1H), 4.55-4.95 (br s, 2H), 3.93 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=41.3$ Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 439.9

26	實例4 ²		10.40 (br s, 1H), 8.43 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 5.82 (d, $J_{\text{HF}}=53.5$ Hz, 2H), 4.5-4.85 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=38.5$ Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 437.9
27	實例4		9.32 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.45-4.85 (br s, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}}=42.4$ Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.09-1.17 (m, 4H); 441.9 [M+Na] ⁺
28	方法A ; P2		1.48分鐘 ³ ; 391.0
29	方法A ; P2		1.42分鐘 ³ ; 407.1
30	方法A ; P2		1.42分鐘 ³ ; 391.0

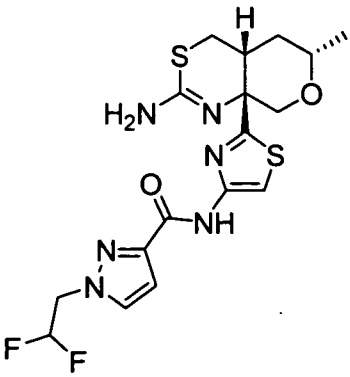
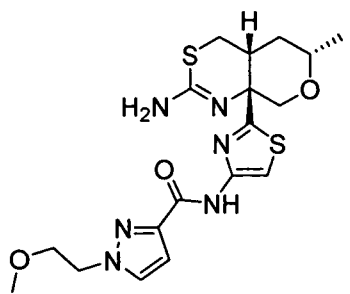
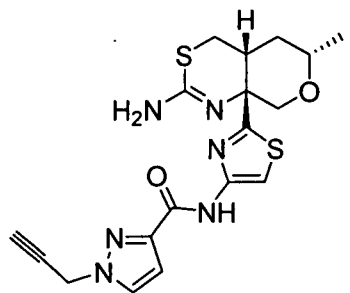
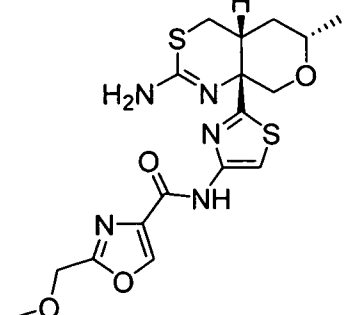
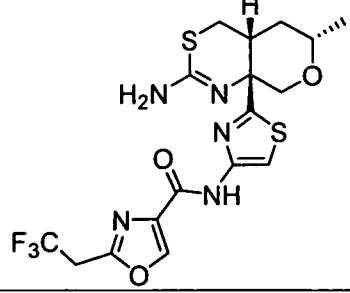
31	方法A ; P2		2.04分鐘 ³ ; 420.0
32	方法A ; P2 ⁴	 F ₃ C • CF ₃ COOH	2.11分鐘 ³ ; 448.1
33	方法A ; P2		1.54分鐘 ³ ; 433.1
34	方法A ; P2 ⁵		2.08分鐘 ³ ; 447.1
35	方法A ; P2		1.68分鐘 ³ ; 424.0
36	方法A ; P2		1.30分鐘 ³ ; 420.0

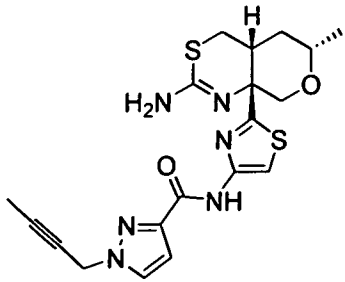
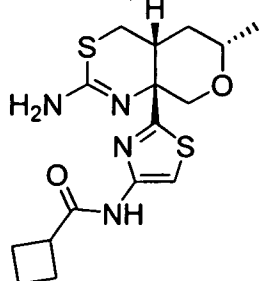
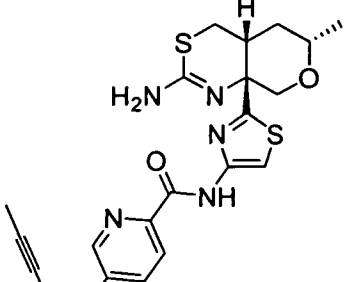
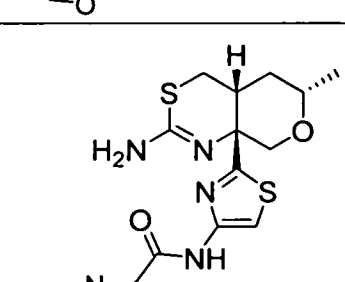
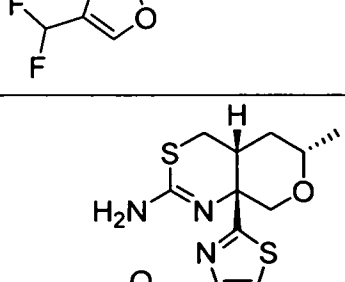
37	實例4 ⁶		10.38 (br s, 1H), 8.33 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 6.16 (tt, $J=55$, 4 Hz, 1H), 4.33 (td, $J=12.8$, 3.8 Hz, 2H), 4.15 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.32 (d, $J=5.9$ Hz, 3H); 469.9
38	方法A ; P2		2.08分鐘 ³ ; 462.1
39	方法A ; P2		1.78分鐘 ³ ; 421.2
40	方法A ; P2 ⁷		1.43分鐘 ³ ; 394.2
41	方法A ; P2		1.60分鐘 ³ ; 407.2
42	方法A ; P2		1.80分鐘 ³ ; 408.2

43	方法A ; P2		1.25分鐘 ³ ; 394.2
44	實例1 ^{8,9}		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (br s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.06 (t, <i>J</i> _{HF} =14.2 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H); 469.9
45	實例4		10.57 (br s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> _{HF} =72.2 Hz, 1H), 4.5-4.65 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.0 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =33.9 Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> =12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.5, 2.7 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 469.9
46	實例4		10.36 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.52-4.62 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =33.7 Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> =12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> =12.4, 2.6 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H); 434.8
47	實例4		10.61 (br s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (br d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H), 4.5-4.7 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.0 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =30.6 Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> =12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (br s, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.8 Hz, 1H), 1.80 (ddd, <i>J</i> =13.0, 12.8, 11.5 Hz, 1H), 1.53 (ddd, <i>J</i> =13.4, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 433.9

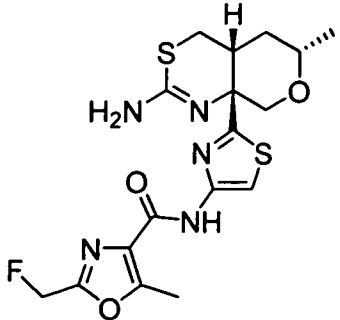
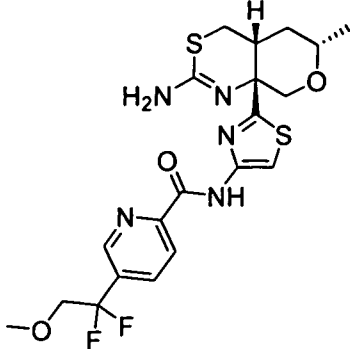
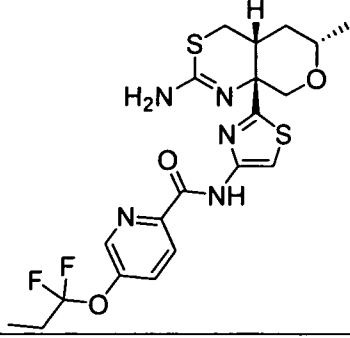
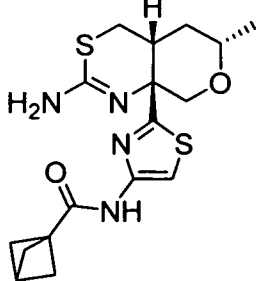
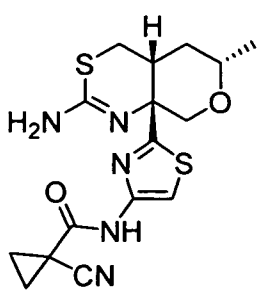
48	實例3 ¹⁰		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ11.57 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> _{HF} =72.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 2H), 1.51-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H); 455.9
49	實例3 ¹¹		9.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1H), 3.74 (dq, <i>J</i> =11.5, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> =12.9, 3.9 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.64 (dd, <i>J</i> =12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.79 (td, <i>J</i> =12.9, 11.3 Hz, 1H), 1.58 (ddd, <i>J</i> =13.5, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 394.0
50	實例3 ¹⁰		9.34 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> =12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> =12.5, 2.6 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H); 448.0
51	實例3 ¹⁰		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ12.03 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H); 394.8
52	實例3		9.40 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> =12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.7, 2.6 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H); 394.9
53	實例3		9.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> =12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (dd, <i>J</i> =12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H); 407.9

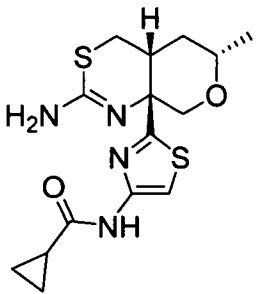
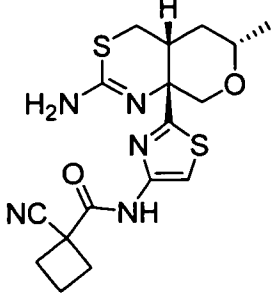
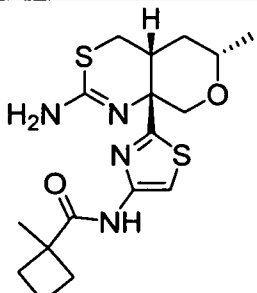
54	P2 ¹²		10.03 (s, 1H), 8.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.20 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.10 (dd, $J=12.7$, 4.1 Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=12.9$, 2.7 Hz, 1H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.16-1.31 (m, 1H), 0.55-0.66 (m, 2H), 0.28-0.37 (m, 2H); 461.1
55	P2 ¹²		10.03 (s, 1H), 8.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.34 (tt, $J=6.1$, 3.1 Hz, 1H), 3.92 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.10 (dd, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 1.66-1.83 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.22 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.74-0.88 (m, 4H); 447.3
56	P2 ¹²		10.11 (s, 1H), 8.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), [4.97-5.05 and 5.09-5.18 (m, $J_{\text{HF}}=49.1$ Hz, 1H)], 4.43-4.73 (m, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.95 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.7$, 2.9 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 467.1
57	P2 ¹²		10.11 (s, 1H), 8.99 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), [4.97-5.05 and 5.09-5.18 (m, $J_{\text{HF}}=49.2$ Hz, 1H)], 4.44-4.63 (m, 2H), 4.56 (br s, 2H), 3.95 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 4H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 467.1
58	P2 ¹²		10.10 (s, 1H), 9.01 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.62 (t, $J_{\text{HF}}=11.9$ Hz, 2H), 4.56 (br s, 2H), 3.96 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.82 (dq, $J=12.5$, 3.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 1.73-1.87 (m, 4H), 1.54 (ddd, $J=13.5$, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 485.1

87	實例3 ¹⁰		9.33 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.15 (tt, $J=55.3$, 4 Hz, 1H), 4.53 (td, $J=13.4$, 4.1 Hz, 2H), 4.5-4.7 (極寬單峰, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{AB}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=40.2$ Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.6$, 3.9 Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.6$, 2.6 Hz, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 442.9
88	實例3		9.37 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.45-4.75 (極寬單峰, 2H), 4.33 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{AB}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=38.1$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=12.6$, 3.9 Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=12.6$, 2.5 Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 436.9
89	實例3 ¹³		9.37 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 4.50-4.74 (br s, 2H), 3.90 (AB四極, $J_{AB}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=40.6$ Hz, 2H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12.6$, 3.9 Hz, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); 416.9
90	實例3		9.42 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (AB四極, $J_{AB}=11.0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=49.6$ Hz, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.59 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.9$ Hz, 3H); 423.9
91	實例3		9.34 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.90 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=47.6$ Hz, 2H), 3.64-3.80 (m, 3H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H, 假設; 由水峰部分遮蔽), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.9$ Hz, 3H); 461.9

92	實例89		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (br s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.27 (br s, 2H), 5.07-5.12 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 1.86 (t, <i>J</i> =2.4 Hz, 3H), 1.51-1.66 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 3H); 430.9
93	方法B ; P2		1.57分鐘 ³ ; 367.1
94	實例3 ¹⁰		10.40 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.53-4.8 (br s, 2H), 3.90 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.0 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =33.6 Hz, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.58 (br d, <i>J</i> =12.4 Hz, 1H), 1.88 (br s, 3H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 3H); 457.9
95	實例2 ¹⁴		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.50 (br s, 1H), 8.10 (td, <i>J</i> =2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.72 (td, <i>J</i> =54.5, 0.7 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.88 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.0 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =37.8 Hz, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> =12.5, 3.9 Hz, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> =12.5, 2.7 Hz, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.55 (ddd, <i>J</i> =13, 4, 2 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H); 430.3
96	實例3 ¹⁵		9.37 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> _{HF} =60.4 Hz, 1H), 4.4-4.9 (極寬單峰, 2H), 3.90 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.2 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =41.7 Hz, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> =12.6, 4.0 Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.54 (ddd, <i>J</i> =13, 4, 2 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 442.9

97	實例2 ¹⁶		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ 10.35 (br s, 1H), 8.79-8.81 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> _{HF} =70.9 Hz, 1H), 4.01 (br d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> =12.6, 4.0 Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.8 Hz, 1H), 1.81 (ddd, <i>J</i> =13, 13, 11 Hz, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H, 假設; 由水峰部分遮蔽), 1.30 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 457.1
98	實例3 ¹⁷		10.32 (br s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> _{HF} =71.6 Hz, 1H), 4.45-4.85 (極寬單峰, 2H), 3.90 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =36.0 Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> =12.6, 3.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.7 Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.54 (ddd, <i>J</i> =13, 4, 2 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 471.0
99	實例3		10.35 (br s, 1H), 8.42 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (br d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> _{HF} =71.3 Hz, 1H), 4.47-4.81 (極寬單峰, 2H), 3.91 (AB四極, <i>J</i> _{AB} =11.1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =38.3 Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> =12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =12.6, 2.7 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.54 (ddd, <i>J</i> =13, 4, 2 Hz, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 489.9
100	實例3 ^{18·19·20}		10.26 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> _{HF} =12.4 Hz, 2H), 3.96 (AB四極, 低磁場雙峰增寬, <i>J</i> _{AB} =11.4 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =69.2 Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20 (dd, <i>J</i> =12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> =12.8, 2.2 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 485.2
101	腳註21		10.38 (br s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.08 (br d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.21 (dd, <i>J</i> =12.7, 3.8 Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> =12.7, 2.4 Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 3H); 445.1

102	實例3 ²²		9.40 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.36 (d, $J_{\text{HF}}=47.4$ Hz, 2H), 4.35-4.90 (極寬單峰, 2H), 3.88 (AB四極, $J_{\text{AB}}=10.9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=42$ Hz, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=12, 3$ Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.29 (d, $J=5.9$ Hz, 3H); 425.9
103	實例3 ^{23·24}		10.53 (br s, 1H), 8.76-8.80 (m, 1H), 8.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.5-4.7 (br s, 2H), 3.92 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=35.4$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J_{\text{HF}}=12.2$ Hz, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.55 (ddd, $J=13, 4, 2$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 3H); 484.1
104	實例3 ^{10·18·25}		10.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 4.3-5.7 (極寬單峰, 2H), 3.94 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=49.2$ Hz, 2H), 3.69-3.81 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=12, 3$ Hz, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.61 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.17-2.33 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 484.1
105	實例104		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (s, 1H), 3.84 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=23.3$ Hz, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=12.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=12.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J=13, 4, 2.5$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J=6.1$ Hz, 3H); 379.1
106	實例3 ¹⁹		8.86 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.4-4.8 (極寬單峰, 2H), 3.86 (AB四極, $J_{\text{AB}}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=42.6$ Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=12.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.74-1.85 (m, 3H), 1.6-1.7 (m, 2H, 假設; 由水峰部分遮蔽), 1.55 (ddd, $J=13, 4, 2$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 378.0

107	方法B ; P2		1.30分鐘 ³ ; 353.1
108	實例100		8.52 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.37-4.75 (極寬單峰, 2H), 3.85 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=46.8$ Hz, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.12 (dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 3H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 392.4
109	實例3 ¹⁸		7.94 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.35-4.85 (極寬單峰, 2H), 3.87 (AB四極, $J_{AB}=11.1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=46.0$ Hz, 2H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.14 (dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); 381.0

1. 在此情況下，藉由使P2與酸氯化物反應來進行醯胺偶合，該酸氯化物係經由相應羧酸與乙二醯氯及N,N-二甲基甲醯胺之反應產生。

2. 5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯與溴(氟)甲烷及碳酸鉍於N,N-二甲基甲醯胺中之反應產生5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯；用氫氧化鋰進行酯水解，得到所需5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酸。

3. 分析型HPLC之條件。管柱：Waters Atlantis dC18，4.6×50 mm，5 μm；移動相A：含0.05%三氟乙酸之水(v/v)；移動相B：含0.05%三氟乙酸之乙腈(v/v)；梯度：經4.0分鐘5.0%至95% B，線性；流動速率：2毫升/分鐘。

4. 所需5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-甲酸可使用D. W. Piotrowski等人，PCT國際申請案WO 2003093250 A2，2003年11月13日中之方法製備。

5. 1-環丁基乙酮與乙二酸二乙酯及乙醇鈉之反應產生4-環丁基-2,4-二側氧基丁酸乙酯，其與水合肼稠合得到3-環丁基-1H-吡啶-5-甲酸乙酯。與硫酸二甲酯反應產生3-環丁基-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸乙酯，其在乙醇中與氫氧化鈉一起水解得到所需3-環丁基-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸。

6. 5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯與2-溴-1,1-二氟乙烷及碳酸鉀之反應產生5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯；氫氧化鋰介導之酯水解產生所需5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸。

7. 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯用疊氮化鈉處理，接著與丙-2-炔酸乙酯及硫酸鹽銅(II)反應，得到2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯；此物質用三氟乙酸去保護且用碘甲烷在碳酸鉀存在下甲基化，得到2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯。用氫氧化鈉進行酯水解產生所需2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸。

8. 在此情況下，使用含肼之乙醇而非1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯進行最終去保護。

9. 5-羥基吡啶-2-甲腈及2-溴-1,1-二氟乙烷之氫氧化鉀介導之反應產生5-(2-溴-1,1-二氟甲氧基)吡啶-2-甲腈，藉由暴露於含氯化氫之甲醇使其轉化成甲酯，且氫化得到5-(1,1-二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯。用氫氧化鋰進行酯水解得到所需5-(1,1-二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸。

10. 在此情況下，使用含肼之乙醇而非甲氧胺鹽酸鹽進行最終去保護。

11. 在此情況下，使用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯而非甲氧胺鹽酸鹽進行最終去保護。

12. 使用2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷及三乙胺使化合物 **P2** 與 5-氯吡啶-2-甲酸反應，產生 *N*-{2-

[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噁吡-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺。此物質在 *N,N*-二甲基甲醯胺中經歷與所需醇及碳酸銨之反應，接著在高溫下於乙醇中用苯甲氧基胺鹽酸鹽及吡啶去保護，得到實例之化合物。

13. 在 **P2** 與 1*H*-吡啶-3-甲酸偶合之後，使所得 *N*-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噁吡-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-1*H*-吡啶-3-甲醯胺與 3-溴丙-1-炔及碳酸鉀於 *N,N*-二甲基甲醯胺中反應，得到 *N*-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噁吡-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-1-(丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺。去保護產生實例 89。

14. 經由用氫化二異丁基鋁還原，接著使用戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent)氧化來進行酯 **C26**轉化成相應醛。接著與三氟化(二乙胺基)硫反應得到 4-(二氟甲基)-2-[(*E*)-2-苯基乙烯基]-1,3-噁唑，其與四氧化鐵及 4-甲基嗎啉 *N*-氧化物反應，接著與過碘酸鈉反應，得到 4-(二氟甲基)-1,3-噁唑-2-甲醛。用亞氯酸鈉/2-甲基丁-2-烯氧化，產生所需 4-(二氟甲基)-1,3-噁唑-2-甲酸。

15. 使 4-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯與氫化鈉及氯(二氟)甲烷反應，得到 1-(二氟甲基)-4-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯。在四氫呋喃水溶液中用氫氧化鋰進行酯水解，得到所需 1-(二氟甲基)-4-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸。

16. 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶與氰化鋅、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵及鋅粉於 *N,N*-二甲基乙醯胺中在高溫下反應產生 5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-甲腈。此物質用氫氧化鈉水溶液水解，得到所需 5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-甲酸。

17. 用氯化三甲基矽烷及碘化鉀處理 5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲酸

甲酯產生3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啶-2-甲酸甲酯，其經歷與氯(二氟)乙酸鈉及碳酸銨之反應，得到5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲酸甲酯。在四氫呋喃水溶液中用氫氧化鋰進行酯水解，得到所需5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲酸。

18. 在此情況下，醯胺偶合步驟使用三乙胺而非吡啶。

19. 在此情況下，使用甲胺而非甲氧胺鹽酸鹽進行最終去保護。

20. 2-溴-5-氯吡啶與銅粉及溴(二氟)乙酸乙酯於二甲亞碸中之反應產生(5-氯吡啶-2-基)(二氟)乙酸乙酯。用硼氫化鈉在乙醇中還原成醇，接著用碘甲烷及氧化銀(I)進行甲基醚形成。所得2-氯-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶與一氧化碳、1-丙醇、氯化[(R)-(+)-1,1'-聯二萘-2,2'-二基雙(二苯基磷酸酯)]鈹(II)及三乙胺反應，隨後用氫氧化鈉在四氫呋喃水溶液中進行酯水解，得到所需5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲酸。

21. 用1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、1*H*-苯并三唑-1-醇及三乙胺實現**P2**與5-羥基吡啶-2-甲酸之醯胺偶合。所得*N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-羥基吡啶-2-甲醯胺與溴乙腈及碳酸鉀反應，得到*N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(苯甲醯基胺基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；接著用肼進行去保護，得到實例101。

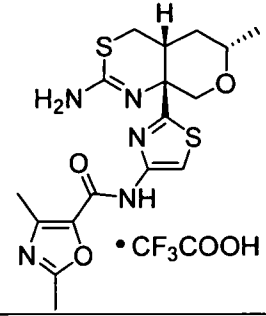
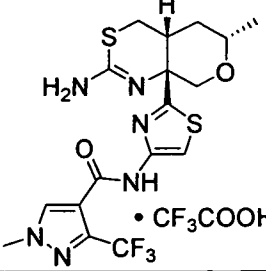
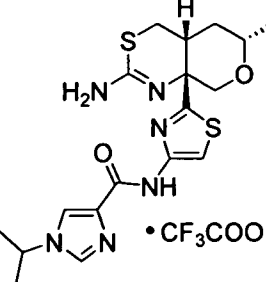
22. 在此情況下，使用2-胺基-3-羥基丁酸甲酯之鹽酸鹽作為起始物質，得到2-(二氯甲基)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯。用甲醇鈉處理得到2-(氯甲基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯，其係使用實例3之一般方法進行，得到所需2-(氟甲基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸。

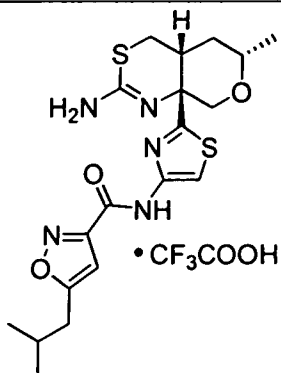
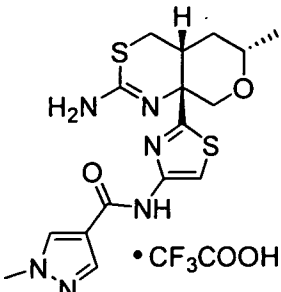
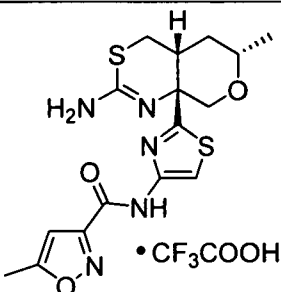
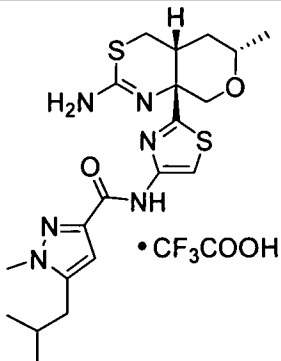
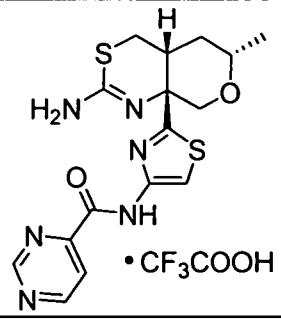
23. 在此情況下，使用*O*-苯甲基羥基胺鹽酸鹽而非甲氧胺鹽酸鹽進行最終去保護。

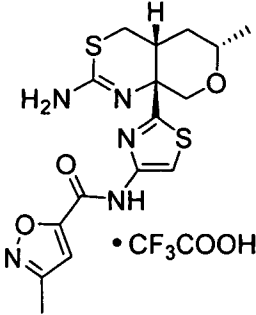
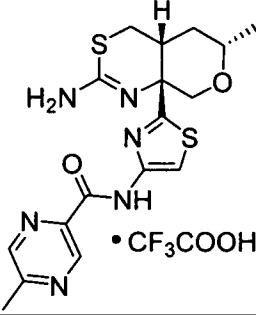
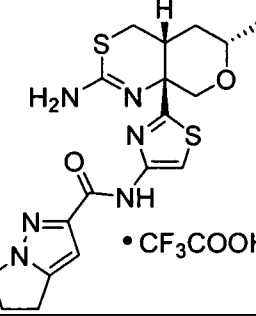
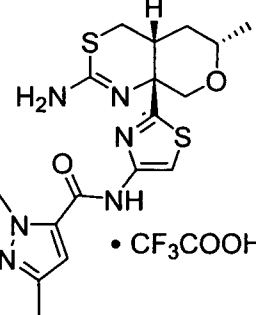
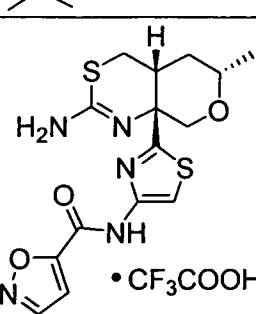
24. 使溴(二氟)乙酸乙酯及5-溴吡啶-2-甲酸第三丁酯與銅粉在二甲亞碲中反應產生5-(2-乙氧基-1,1-二氟-2-側氧基乙基)吡啶-2-甲酸第三丁酯。在乙醇中用硼氫化鈉進行使乙酯還原成一級醇；隨後用碘甲烷及氧化銀(I)進行甲基醚形成，得到5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲酸第三丁酯。接著用三氟乙酸處理，產生所需5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲酸。

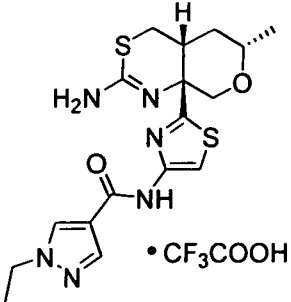
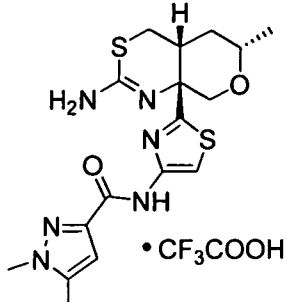
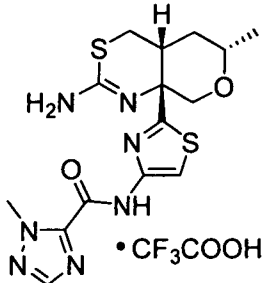
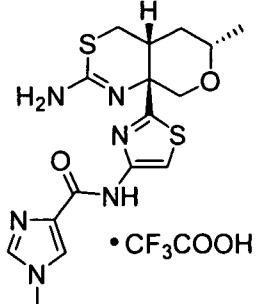
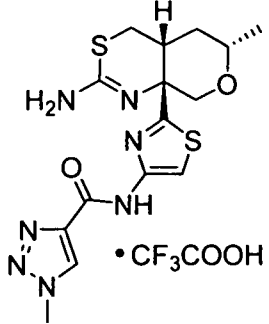
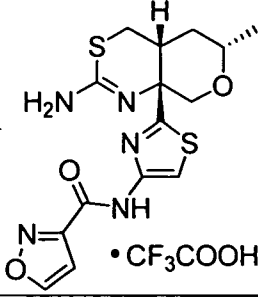
25. 5-羥基吡啶-2-甲酸甲酯與3-溴-3,3-二氟丙-1-烯之氧化銀(I)介導之反應產生5-[(1,1-二氟丙-2-烯-1-基)氧基]吡啶-2-甲酸甲酯。用鈮/碳及三乙基矽烷進行烯烴還原，接著使用氫氧化鋰在四氫呋喃水溶液中進行酯水解，得到所需5-(1,1-二氟丙氧基)吡啶-2-甲酸。

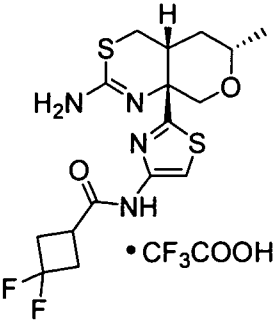
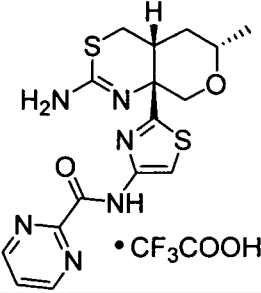
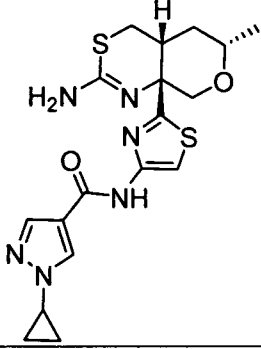
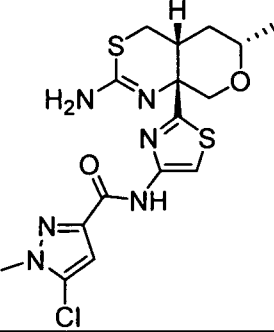
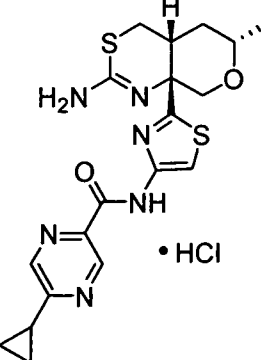
表2.實例59-86之製備方法、結構及物理化學資料

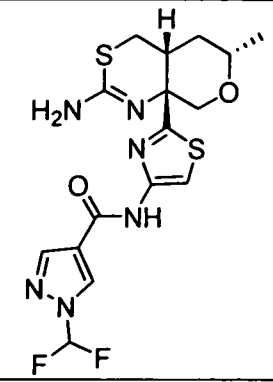
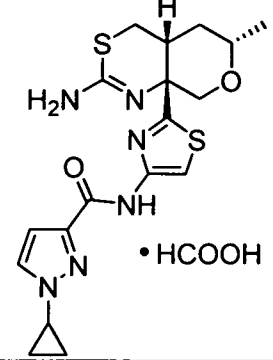
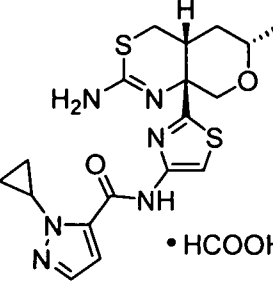
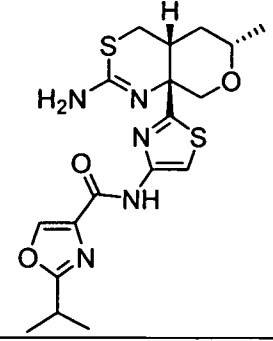
實例編號	製備方法；非市售起始物質	結構	質譜 m/z $[M+H]^+$ (除非另有指示)
59	方法A；P2		408.2
60	方法A；P2		461.1
61	方法A；P2		421.2

62	方法A ; P2	 •CF ₃ COOH	436.2
63	方法A ; P2	 •CF ₃ COOH	393.2
64	方法A ; P2	 •CF ₃ COOH	394.2
65	方法A ; P2	 •CF ₃ COOH	449.2
66	方法A ; P2	 •CF ₃ COOH	391.2

67	方法A ; P2	 • CF₃COOH	394.2
68	方法A ; P2	 • CF₃COOH	405.2
69	方法A ; P2	 • CF₃COOH	419.2
70	方法A ; P2	 • CF₃COOH	435.2
71	方法A ; P2	 • CF₃COOH	408.2

72	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	407.2
73	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	407.2
74	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	394.2
75	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	393.2
76	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	394.2
77	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	380.2

78	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	403.2
79	方法A ; P2	 • CF ₃ COOH	391.1
80	實例3 ^{1,2}	 • CF ₃ COOH	418.9
81	實例4	 • CF ₃ COOH	426.8
82	實例4	 • HCl	430.9

83	實例4		428.8
84	實例4 ^{1,3}		418.9
85	實例4 ¹		418.9
86	實例4		421.8

1. 在此情況下，使用含肼之乙醇而非甲氧胺鹽酸鹽進行最終去保護。
2. 使1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯與環丙基硼酸及乙酸銅(II)反應，產生1-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯，其用氫氧化鋰水解得到1-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲酸。
3. 1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯與環丙基(三氟)硼酸鉀及乙酸銅(II)之反應產生1-環丙基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯，其用氫氧化鋰水解得到所需1-環

丙基-1H-吡唑-3-甲酸。

生物分析

BACE1無細胞分析法： β -分泌酶(BACE)為涉及在阿茲海默氏症患者之類澱粉蛋白斑中發現之類澱粉蛋白 β 肽之產生的酶中之一者。此分析法量測當 β 分泌酶使非原生肽裂解時對 β 分泌酶之抑制作用。

在存在或不存在抑制性化合物情況下，使用可由具有N端生物素之 β -分泌酶裂解且藉由在Cys殘基共價連接俄勒岡綠(Oregon Green)而發螢光之合成APP受質分析 β -分泌酶活性。受質為生物素-GLTNIKTEEISEISY[^]EVEFR-C[俄勒岡綠]KK-OH。BACE1酶為來自CHO-K1細胞之改良性培養基之親和力純化物質，該等細胞已經可溶性BACE構築體(BACE1deltaTM96His)轉染。化合物依最高濃度為100 μ M之 $\frac{1}{2}$ log劑量反應曲線與BACE1酶及生物素化螢光肽一起在384孔黑色盤(Thermo Scientific #4318)中培育。在30 μ L分析緩衝液[100mM 乙酸钠，pH 4.5 (用乙酸實現此pH值)，及0.001% Tween-20]之反應體積中，BACE1之最終濃度為0.1 nM且肽受質之最終濃度為150 nM。覆蓋培養盤且在37 $^{\circ}$ C下培育3小時。藉由添加30 μ L 1.5 μ M抗生蛋白鏈菌素(Pierce，#21125)終止反應。在室溫下培育10分鐘之後，用針對螢光偏振的PerkinElmer EnVision(Ex485 nm/Em530 nm)讀盤。根據酶使受質裂解時發生之螢光偏振變化來偵測 β -分泌酶之活性。在化合物抑制劑存在下之培育表明 β -分泌酶對合成APP受質之酶促裂解作用受到特異性抑制。

表3. 實例1-109之生物資料及IUPAC名稱

實例編號	BACE1無細胞分析法IC ₅₀ (μ M) ^a	IUPAC名稱
1	0.041 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
1·HCl	0.031 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-

		甲醯胺，鹽酸鹽
2	0.073 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
3	0.007 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺
4	0.009 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
5	0.022 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟基吡啶-2-甲醯胺
6	0.004 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
7	0.033 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺
7·HCl	0.019	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺，鹽酸鹽
8	0.011 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺
9	0.189 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺
10	0.536	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺
11	0.315	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
12	0.280	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
13	0.090	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲醯胺，甲酸鹽
14	0.866	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氟苯甲醯胺，甲酸鹽
15	0.145 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
16	0.193	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺，甲酸鹽
17	0.054	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲

		醯胺
18	0.153	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,5-二氟吡啶-2-甲醯胺
19	0.259	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺
20	0.108 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
21	0.106	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺
22	0.013	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡吡-2-甲醯胺
23	1.00	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}吡唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-2-甲醯胺
24	0.081	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
25	0.074	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺
26	0.068	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
27	1.31	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-環丙基-1,3-噻唑-4-甲醯胺
28	0.647	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}吡吡-2-甲醯胺
29	1.99	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺
30	2.16	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}噻吡-3-甲醯胺
31	3.82	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基-1,2-噻唑-3-甲醯胺
32	1.40 ^c	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)-1,2-噻唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
33	34.1	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吡-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丁基-1 <i>H</i> -咪唑-4-甲醯胺
34	1.48	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4-

		<i>d</i> [1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-環丁基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺
35	5.86	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺
36	1.41	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺
37	0.485	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺，甲酸鹽
38	0.145	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
39	0.369	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
40	0.134	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
41	0.364	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
42	0.341	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
43	0.435	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
44	0.185	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
45	0.023 ^b	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
46	0.320	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
47	0.101	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
48	0.232	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺
49	0.103	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯

		胺
50	0.189	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺
51	0.098	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺
52	0.091	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺
53	0.065	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
54	0.161	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
55	0.519	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙氧基)吡啶-2-甲醯胺
56	0.360	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-[(2 <i>R</i>)-2-氟丙基]氧基}吡啶-2-甲醯胺
57	0.372	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-[(2 <i>S</i>)-2-氟丙基]氧基}吡啶-2-甲醯胺
58	0.161	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺
59	0.740	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
60	3.84	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
61	1.83	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
62	9.69	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2-甲基丙基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
63	3.94	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
64	2.62	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽

65	51.0	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-5-(2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
66	0.575	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
67	5.04	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
68	2.11	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基吡嗪-2-甲醯胺，三氟乙酸鹽
69	6.20	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5,6-二氫-4 <i>H</i> -吡咯并[1,2- <i>b</i>]吡唑-2-甲醯胺，三氟乙酸鹽
70	10.4	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(丙-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
71	9.26	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
72	7.48	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
73	12.4	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
74	4.56	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-甲醯胺，三氟乙酸鹽
75	18.2	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
76	28.1	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-甲醯胺，三氟乙酸鹽
77	0.777	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺，三氟乙酸鹽
78	1.49	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,3-二氟環丁烷甲醯胺，三氟乙酸鹽
79	1.08	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-2-甲醯胺，三氟乙酸鹽
80	8.07	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4 <i>a</i> ,5,6-四氫哌喃并[3,4-

		<i>d</i> [1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺
81	3.38	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
82	1.08	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基吡嗪-2-甲醯胺，鹽酸鹽
83	0.671	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲醯胺
84	1.66	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺，甲酸鹽
85	4.24	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲醯胺，甲酸鹽
86	16.2	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺
87	0.398	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
88	0.418	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
89	0.017	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-炔-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
90	0.175	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺
91	0.215	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺
92	0.082	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丁-2-炔-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
93	0.376	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丁烷甲醯胺
94	0.018	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺
95	0.075	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺

96	0.002	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-4-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
97	0.177	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
98	0.033	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
99	0.025	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
100	0.220	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺
101	0.447	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
102	0.012	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺
103	0.282	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺
104	0.308	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺
105	0.085	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺
106	0.348	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氟基環丙烷甲醯胺
107	0.475	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丙烷甲醯胺
108	0.094	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氟基環丁烷甲醯胺
109	0.461	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基環丁烷甲醯胺

a. 除非另有指示，否則所報導之IC₅₀值為2-4次測定之幾何平均值。

b. 所報導之IC₅₀值為≥5次測定之幾何平均值。

c. IC₅₀值係來自單次測定。

使用以下生物分析法產生生物資料，如下文中提供之表4-6中所提供。

BACE1無細胞分析法： β -分泌酶(BACE)為涉及在阿茲海默氏症患者之類澱粉蛋白斑中發現之類澱粉蛋白 β 肽之產生的酶中之一者。此分析法量測當 β -分泌酶使非原生肽裂解時對 β -分泌酶之抑制作用。

在存在或不存在抑制性化合物情況下，使用可由具有N端生物素之 β -分泌酶裂解且藉由在Cys殘基共價連接俄勒岡綠而發螢光之合成APP受質分析 β -分泌酶活性。受質為生物素-GLTNIKTEEISEISY[^]EVEFR-C[俄勒岡綠]KK-OH。BACE1酶為來自CHO-K1細胞之改良性培養基之親和力純化物質，該等細胞已經可溶性BACE構築體(BACE1deltaTM96His)轉染。化合物依最高濃度為100 μ M之 $\frac{1}{2}$ log劑量反應曲線與BACE1酶及生物素化螢光肽一起在384孔黑色盤(Thermo Scientific #4318)中培育。在30 μ L分析緩衝液[100 mM 乙酸钠，pH 4.5 (用乙酸實現此pH值)，及0.001% Tween-20]之反應體積中，BACE1之最終濃度為0.1 nM且肽受質之最終濃度為150 nM。覆蓋培養盤且在37°C下培育3小時。藉由添加30 μ L 1.5 μ M抗生蛋白鏈菌素(Pierce，#21125)終止反應。在室溫下培育10分鐘之後，用針對螢光偏振的PerkinElmer EnVision (Ex485 nm/Em530 nm)讀盤。根據酶使受質裂解時發生之螢光偏振變化來偵測 β -分泌酶之活性。在化合物抑制劑存在下之培育表明 β -分泌酶對合成APP受質之酶促裂解作用受到特異性抑制。

sAPP β 全細胞分析法(WCA)：在過表現野生型人類APP₆₉₅之H4人類細胞中測定sAPP β ，其為BACE1之主要裂解產物。細胞以1% DMSO之最終濃度用化合物處理18小時。用捕捉APPN端抗體(Affinity BioReagents，OMA1-03132)、野生型sAPP β 特異性報導子抗體p192 (Elan)及第三抗家兔-HRP(GE Healthcare)藉由ELISA量測sAPP β 含量。

藉由EnVision (PerkinElmer)板-讀取器讀取色度反應。

BACE2/BACE1結合率： BACE1及BACE2結合分析法根據閃爍近接分析法(SPA)中放射性配位體結合計數之降低來量測 β -位點類澱粉前驅蛋白質裂解酶(BACE)結合。利用放射性標記小分子BACE活性位點結合抑制劑及過表現全長BACE1或BACE2之粗HEK細胞膜製劑，根據pH 6.0時特異性計數之降低來監測藉由測試化合物進行之酶之結合。由Pfizer科學家製備在HEK細胞中過表現之全長人類BACE1或BACE2。以27 μ L之分析法體積，冷凍儲備細胞漿在含有3H-(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-二氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫吡喃并[3,4-d][1,3]噁咭-2-胺配位體、SPA珠粒及60 μ M至600 pM測試化合物之50 mM乙酸鈉緩衝液(pH=6.0)中反應。化合物板亦含有陽性(BACE抑制劑)及陰性(DMSO)對照孔。結合在室溫下進行30分鐘且接著用TriLux Microbeta讀取器讀取板以測定計數結合之數目。原始資料轉換成與陽性及陰性對照孔相比之百分比作用，且藉由四參數對數劑量反應方程標繪化合物濃度及測試化合物之作用%值以測定50%作用(IC₅₀)。

一般多點混合物DDI IC₅₀分析條件：標準標記活性受質與收集之人類肝微粒體(HL-MIX-102)一起在37°C下於含有3.3 mM MgCl₂之100 mM KH₂PO₄，pH 7.4中在NADPH (1.2 mM)存在下培育。培育體積為0.1 mL，利用384孔板格式。微粒體蛋白質濃度(0.1 mg/mL)及P450濃度(0.035 μ M)按以下濃度用於各探針受質[他可林(1A2)2 μ M；雙氯芬酸(2C9)5 μ M；右甲嗎喃(2D6)5 μ M；咪達唑侖(3A4)2 μ M；紫杉醇(2C8)5 μ M；S-美芬妥英(2C19)40 μ M]。受質濃度大致為預先測定之K_m值且基於反應速度線性之測定來選擇培育時間。在0.9%乙腈及0.1% DMSO之最終媒劑溶劑濃度下，在0-30 μ M之濃度範圍內一式三份地測試各測試化合物/原型抑制劑。藉由添加NADPH來起始培育。

在培育期結束時，添加含有內標之終止溶劑，將終止之培育混合物離心以使微粒體蛋白質沈澱。樣品直接注射在HPLC/MS/MS系統上。Biomek FX工作站用於液體操作及樣品培育。

Pgp受質MDR1 Er：自經MDR1轉染之MDCK株細胞株之MDR1流出率(MDR Er)表示滲透性Papp BA/AB之比率。使用來自Feng, B.; Mills, J.B.; Davidson, R. E.; Mireles, R. J.; Janiszewski, J. S.; Troutman, M. D.; de Morais, S. M. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab.Dispos.* **2008**, 36, 268-275之程序。

hERG膜片鉗分析法：所有測試在經購自Millipore之hERG基因轉染之CHO細胞(PrecisION hERG-CHO重組型細胞株CYL3038)中進行。細胞株在DMEM/F-12 (具有10%胎牛血清、1%青黴素-鏈黴素、1%遺傳黴素及1% 1 M HEPES緩衝溶液之GlutaMAX™)中生長，且保持在約37°C下含有5%二氧化碳之潮濕氛圍中。細胞基於匯合每3-5天進行繼代。在實驗當天，使用Detachin™自175 cm²培養燒瓶捕獲50%-80%匯合細胞。在37°C下暴露於Detachin™10分鐘之後，細胞以1000 RPM離心1分鐘。移除上清液且細胞小球在5-8 mL之具有2.5% 1 M HEPES之無血清培養基中復原，放置在Qstirrer™上且進行回收。在約30分鐘回收期之後，起始實驗。

hERG鉀離子通道電流記錄及資料分析：使用自動Qpatch HT™系統產生及記錄hERG電流。¹⁴ Qstirrer™中之懸浮細胞轉移至Qplate48™上之含有細胞外記錄生理食鹽水之48個個別記錄室，該記錄生理食鹽水由以下組成(μM)：132 NaCl、4 KCl、1.8 CaCl₂、1.2 MgCl₂、10 HEPES、11.1葡萄糖，且用NaOH調節至pH 7.35±0.1。細胞內記錄生理食鹽水由以下組成(μM)：70 KF、60 KCl、15 NaCl、5 EGTA、5 HEPES，且用KOH調節至pH 7.2±0.1。在室溫下記錄膜電

流。按以下方式產生hERG電流：-80 mV之保持電位，電壓階躍至+30 mV保持1秒，接著以0.55 mV/ms勻變回-80 mV。以0.25 Hz之頻率傳遞測試脈衝。對各細胞研究至多4種不同濃度，各細胞暴露持續5分鐘或直至觀測到穩態作用。在單獨的實驗集合中，測定陽性對照西沙必利(Cisapride)之完全濃度-反應關係，且報導此研究中之 IC_{50} 。使用Sophion Qpatch分析軟體，量測再極化勻變時朝向hERG之波峰之幅度。藉由在各處理條件下獲得最後5個電流峰值之平均值來測定電流幅度。藉由獲得在測試物件存在下在穩定狀態下量測之電流($I_{\text{測試 物件}}$)與對照電流($I_{\text{對照}}$)之比率來測定抑制百分比，且表示為：抑制%= $100-(I_{\text{測試 物件}}/I_{\text{對照}}) \times 100$ 。在可能時，標繪濃度-反應曲線且使用Qpatch軟體擬合資料以測定 IC_{50} 。 $P < 0.05$ 視為統計顯著。

GSH培育分析法：測試化合物(10 μ M於DMSO中)與L-麩胱甘肽(50 mM，在100 mM磷酸鉀緩衝液中製備)一起在37°C下培育4小時，且接著未經處理便藉由HPLC-UV/MS/MS分析。Thermo Accela HPLC及Velos Pro Orbitrap Elite (S/N：SN05189B)以陽性模式操作，源電壓為3.5 kV，且進行資料依賴性處理。用Phenomenex Kinetex C_{18} ，1.7 μ M，2.1×100 mm進行HPLC。管柱(P/N：00D-4475-AN)，5%乙腈/95% 0.1%甲酸保持0.5分鐘，接著7.0分鐘線性梯度至40%乙腈/60% 0.1%甲酸，400 μ L/min，管柱溫度45°C。產物分配係基於高解析度質譜儀片段化。

或者，GSH加合物之形成係基於人類肝細胞中使用熟習此項技術者已知之程序的代謝物鑑別實驗。

以下表4-6提供實例1、2、7及45之化合物以及比較化合物1-7之生物資料。比較化合物1-3為新穎化合物，而比較化合物4-7為美國專利8,198,269之實例58、64、42及6之化合物且可如其中所描述製備。

以下表4提供實例1、2、7及45之化合物以及比較物1-7之BACE1

(105)年6月20日修改並替換頁

無細胞IC₅₀、sAPP β 全細胞IC₅₀及BACE2/BACE1結合率資料，其結構提供於下文中。使用如上文所描述之無細胞BACE1、全細胞sAPP β 及BACE2/BACE1比率分析法獲得資料。

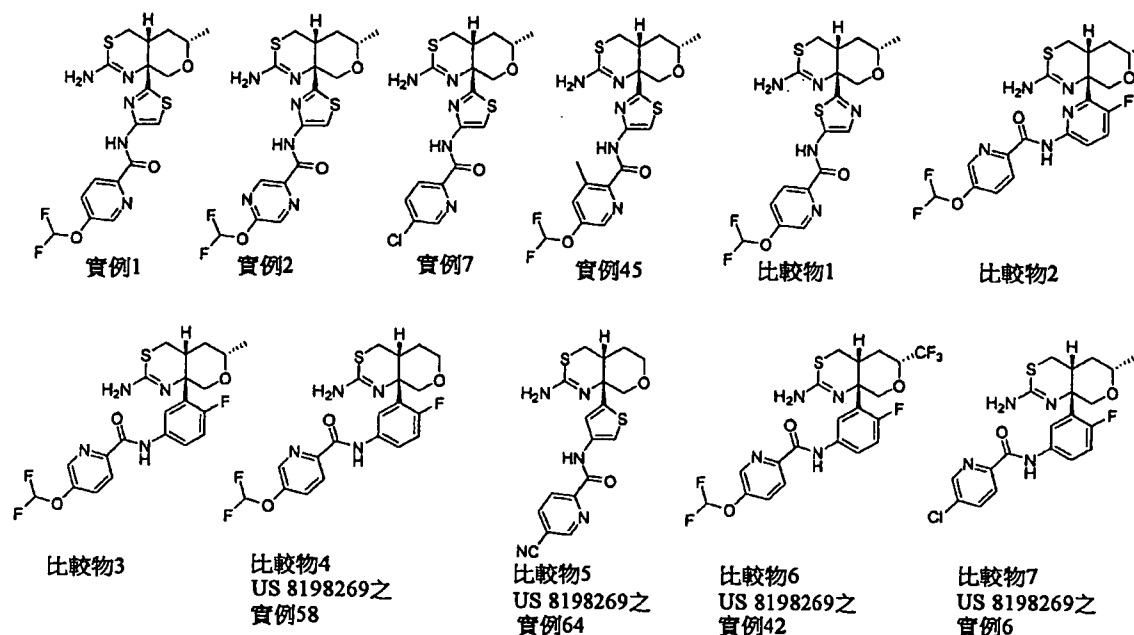


表4

化合物	無細胞BACE1 IC ₅₀	全細胞sAPP β IC ₅₀	BACE2/BACE1 結合率
實例1	41 nM	5 nM	27.9
實例2	73 nM	7 nM	25.8
實例7	33 nM	4 nM	3.8
實例45	23 nM	3 nM	6.4
比較物1	> 100 μ M	13.6 μ M	0.5
比較物2	43 nM	1 nM	2.9
比較物3	3 nM	< 1 nM	ND
比較物4 (US8198269之實例58)	9 nM	< 1 nM	2.1
比較物5 (US8198269之實例64)	19 nM	2 nM	3.1
比較物6 (US8198269之實例42)	6 nM	<1 nM	1.0
比較物7 (US8198269之實例6)	1 nM	< 1 nM	1.0

咸信類澱粉蛋白- β (A β)肽之聚集及聚結為阿茲海默氏症(AD)之潛在起因之一，其為老年人中認知衰退之最常見原因。¹ AD病理學表徵為大腦之海馬及皮層區中存在細胞外斑塊，伴隨神經元內神經原纖維

纏結及大量神經元損失。² $A\beta$ ，類澱粉蛋白斑之主要蛋白質成分，係來源於I型完整細胞膜蛋白質類澱粉前驅蛋白(APP)由以下兩種蛋白酶之依序裂解：BACE1及 γ -分泌酶。³ APP之由BACE1 (酶之天冬胺醯基蛋白酶家族中之一員)之蛋白水解分裂在核內體內在低pH值下進行，產生APP之可溶N端胞外域(sAPP β)及C端片段(C99)。⁴膜結合C99片段由 γ -分泌酶之後續裂解釋放不同 $A\beta$ 肽物種，其中 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}$ 為主要形式。⁵量測sAPP β 之H4人類神經膠質瘤細胞中之無細胞螢光偏振分析法(無細胞BACE1)及全細胞分析法(BACE1 WCA)中BACE1效能之測定展示於表4中。熟習此項技術者將瞭解，可使用不同分析法格式量測BACE1之抑制。熟習此項技術者將瞭解，在無細胞及全細胞分析法中，可行藥物候選物之抑制BACE1之可接受效能典型地小於100 nM。意外的是，在醯胺連接子之區位異構位置方面，各含有噻唑之化合物之間存在顯著不同。舉例而言，實例1、2、7及45之化合物顯示強效BACE1抑制，而比較物1在BACE1中之活性意外地且出乎意料地小超過1000倍，明確表明噻唑上醯胺取代之位置對化合物之BACE1效能之關鍵性。

BACE1抑制劑針對相關天冬胺醯基蛋白酶之選擇性為用於測定可行藥物候選物之潛在安全性之重要因素。⁶最近報導相關天冬胺醯基蛋白酶BACE2對細胞及活體內模型中之色素沈著存在影響。舉例而言，BACE2處理顏料細胞特異性黑色素細胞蛋白質(PMEL)，咸信其在黑素生成中起作用。⁷使用來自各別結合分析法之 IC_{50} 之比率測定BACE2與BACE1抑制之選擇性比率，如表4中所示。意外的是，實例1、2及45與比較化合物4至7相比，存在針對BACE1之選擇性相比於針對BACE2之選擇的顯著改良，比較化合物4至7為來自美國專利第8,198,269號之實例58、64、42及6之化合物。熟習此項技術者將瞭解，關於皮膚色素沈著之針對BACE2之選擇性之潛在影響在人類臨床

105 年 6 月 20 日修(更)正替換頁

試驗中變化。

以下表 5 提供實例 1、2、7 及 45 之化合物及比較物 1-7 之 HLM Clint、CYP2D6 IC₅₀ 及所觀測之麩胱甘肽(GSH)加合物資料，該等化合物之結構提供於下文中。使用如上文所描述之一般多點混合物 DDI IC₅₀ 及 GSH 培育分析法獲得資料。

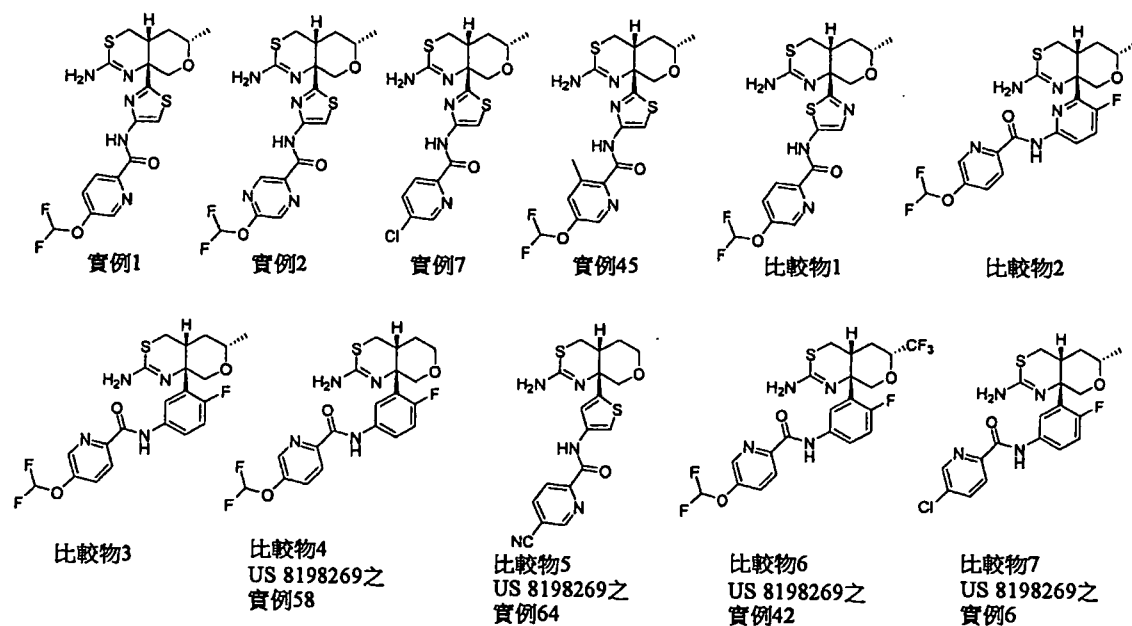


表 5

化合物	HLM CLint	CYP2D6 IC ₅₀ ^a	所觀測之 GSH加合物 ^b
實例1	<8 mL/min/kg	>30 μM	陰性
實例2	<8 mL/min/kg	>30 μM	陰性
實例7	<8 mL/min/kg	>30 μM	陰性
實例45	<8.7 mL/min/kg	>30 μM	陰性
比較物1	<8 mL/min/kg	14%抑制，在3 μM下	未測定
比較物2	22.9 mL/min/kg	< 30 nM	未測定
比較物3	19.8 mL/min/kg	< 30 nM	未測定
比較物4 (US8198269之實例58)	8.3 mL/min/kg	65 nM	未測定
比較物5 (US8198269之實例64)	<8 mL/min/kg	<10%抑制，在3 μM下	陽性
比較物6 (US8198269之實例42)	< 12.8 mL/min/kg	< 30 nM	未測定
比較物7 (US8198269之實例6)	34.4 mL/min/kg	< 30 nM	未測定

“藉由量測所收集之HLM (HL-MIX-102)中5 μ M右甲嗎喃代謝之抑制來獲得CYP2D6抑制；^b與麩胱甘肽(50 mM)一起在緩衝液中在37°C下培育4小時或在人類肝細胞中進行代謝物鑑別實驗。

BACE1抑制劑之肝清除率為可行藥物候選物之選擇之重要考慮因素。熟習此項技術者將瞭解，較高清除率化合物對計劃人類劑量及人類中之給藥方案的不良影響。通常，與較高清除率化合物($CL_{int}>15$ mL/min/kg)相比，更需要在人類肝微粒體中具有低清除率($CL_{int}<8$ mL/min/Kg)之化合物。由以上呈現之資料，熟習此項技術者可顯而易見，實例1、2、7及45之化合物各自具有有利的低肝清除率概況，其中 $CL_{int}<8$ mL/min/Kg。由實例1、2、7及45之化合物呈現之低肝清除率值應允許在人類中使用此等化合物之可接受劑量及給藥方案。

CYP-P450之抑制可增加臨床藥物-藥物相互作用(DDI)之風險。舉例而言，CYP2D6之抑制具有歸因於基於引發者之DDI之潛力的特定問題。⁸熟習此項技術者將瞭解，需要消除可行臨床候選者中抑制CYP2D6之潛力。如表5中所示，對於抑制CYP2D6，相對於比較物2、3以及比較物4、6及7（來自US 8,198,269之實例58、42及6之化合物），其顯示 $IC_{50}<100$ nM，實例1、2、7及45顯示 $IC_{50}>30$ μ M。由上文呈現之資料，熟習此項技術者將顯而易見，實例1、2、7及45之化合物各自具有有利的低CYP2D6抑制劑概況，且因此此等化合物使患者中可由CYP-P450同工酶之抑制引起之DDI之風險最小化。

潛在臨床肝毒性或藥物誘導之肝損傷(DILI)為化合物自市場退市在主要原因之一。⁹熟習此項技術者將瞭解，化合物針對蛋白質之生物活化或共價結合為前在的肝臟毒性機制。用於理解共價結合之影響之常用分析法為監測麩胱甘肽(GSH)加合物之形成。對於表5中之實例1、2、7及45，根據人類肝細胞中之代謝物鑑別，未偵測到GSH加

合物之形成。此為有利的，因為其表明實例1、2、7及45之化合物不為將產生麩胱甘肽加合物誘導之肝毒性機制之可能性的化合物。然而，比較物5 (來自US 8,198,269之實例64)在人類肝微粒體中在GSH存在下之培育表明具有引起DILI之潛力之化學加合物之形成。

以下表6提供苯胺結構警示以及實例1、2、7及45之化合物以及比較物1-7 (其結構提供於下文中)之hERG IC₅₀、Pgp受質MDR1 Er及pKa資料以及指示。使用如上文所描述之hERG及Pgp受質MDR1 Er分析法獲得hERG IC₅₀及Pgp受質MDR1 Er資料。

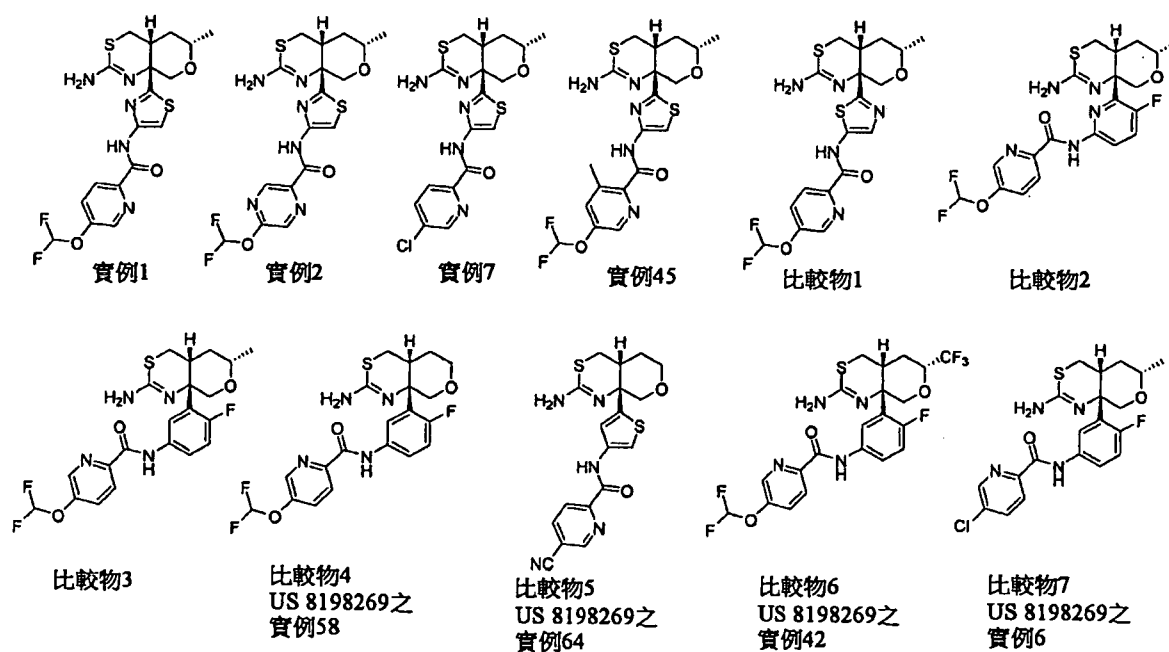


表6

化合物	hERG IC ₅₀ ^a	Pgp受質 MDR1 Er ^b	pKa ^c	苯胺結構警示
實例1	9.9 μM	2.2	6.8	無
實例2	23.6 μM	1.8	6.8	無
實例7	9.0 μM	2.4	6.9	無
實例45	9.6 μM	2.9	6.9	無
比較物1	11.97 μM	7.1	7.0	無
比較物2	ND	14.2	8.7	無
比較物3	0.4 μM	5.1	8.3	有
比較物4 (US8198269之實例58)	0.5 μM	6.8	8.2	有
比較物5 (US8198269之實例64)	1.8 μM	8.9	8.1	無

比較物6 (US8198269之實例42)	1.08 μ M	3.2	7.7	有
比較物7 (US8198269之實例6)	0.2 μ M	3.03	8.2	有

^a hERG測試在經hERG基因轉染之CHO細胞中進行，且使用自動Qpatch HT™系統產生及記錄電流。ND意謂未測定。^b自經MDR1轉染之MDCK株細胞株之MDR1流出率(MDR Er)表示滲透性Papp BA/AB之比率。使用來自Feng, B.; Mills, J.B.; Davidson, R. E.; Mireles, R. J.; Janiszewski, J. S.; Troutman, M. D.; de Moraes, S. M. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 268-275之程序。^a在Analyza測定量測值。

理解由hERG (人類醚 α go-go)之抑制引起之前在心臟血管風險(諸如QT延長)為選擇用於臨床研發之化合物之重要因素。¹⁰熟習此項技術者將瞭解，具有適合的心臟血管安全性裕度之化合物係相對於人類中之靶向血漿濃度。此外，降低靶向血漿濃度之重要因素為藉由降低針對位於血腦障壁處之流出輸送體(諸如P-糖蛋白(Pgp))之活性來最佳化腦滲透。¹¹熟習此項技術者將瞭解，可測定化合物是否可經歷Pgp流出來活體外評估CNS滲透潛力及可使用多種已知的活體外Pgp分析法評估化合物。一種此類活體外分析法為上述Pgp受質MDR1 Er分析法。通常，當與hERG通道之弱抑制(hERG IC₅₀>5 μ M)組合時，高度需要具有低流出潛力(Er<2.5)(如MDR1分析法中量測)之化合物。表6中之實例1、2、7及45有利地展示hERG通道之弱抑制(hERG IC₅₀>5 μ M)以及低Pgp流出潛力(MDR1 Er<2.5)。

熟習此項技術者將瞭解，高鹼性pK_a對hERG通道、P-gp輸送體及CYP2D6之抑制之活性的影響。¹²意外的是，與表6中展示之比較物2-7相比，實例1、2、7及45中呈現之噻唑基團顯著降低此等化合物之

pK_a。基於含有吡啶之化合物比較物2之pK_a(8.7)之增加，此結果為出人意料的。

熟習此項技術者亦將瞭解，結構警示可與特質不良藥物反應(IADR)相關。舉例而言，含有苯胺結構警示之化合物已禁止市售使用或受到關於IADR之黑框警告(black box warning)。¹³熟習此項技術者將瞭解，預測IADR具有挑戰性，但避免潛在IADR之關鍵考慮因素為自可行臨床候選者移除結構警示。來自US 8,198,269之實例58、42及6各自具有苯胺結構警示。

1. (a) Hardy, J.; Allsop, D., Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**,12 (10), 383;(b) Walsh, D. M.; Minogue, A. M.; Sala Frigerio, C.; Fadeeva, J. V.; Wasco, W.; Selkoe, D. J., The APP family of proteins: similarities and differences. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**,35 (2), 416-420.

2. Tanzi, R. E.; Bertram, L., Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* **2005**,120 (4), 545-55.

3. De Strooper, B., Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev* **2010**,90 (2), 465-94.

4. Vassar, R.; Kovacs, D. M.; Yan, R.; Wong, P. C., The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. *J. Neurosci.* **2009**,29 (41), 12787-94.

5. Marks, N.; Berg, M. J., *Neurochem. Res.* **2010**,35 (2), 181.

6. Vassar, R.; Kuhn, P.-H.; Haass, C.; Kennedy, M. E.; Rajendran, L.; Wong, P. C.; Lichtenthaler, S. F., Function, therapeutic potential and

cell biology of BACE proteases: current status and future prospects. *J. Neurochem.* **2014**,*130* (1), 4-28.

7. Rochin, L.; Hurbain, I.; Serneels, L.; Fort, C.; Watt, B.; Leblanc, P.; Marks, M. S.; De Strooper, B.; Raposo, G.; van Niel, G., BACE2 processes PMEL to form the melanosome amyloid matrix in pigment cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**,*110* (26), 10658-10663,S10658/1-S10658/7.

8. (a) Rendic, S.; Di Carlo, F. J., Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab. Rev.* **1997**,*29* (1 & 2), 413-580;(b) Teh, L. K.; Bertilsson, L., Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2012**,*27* (1), 55-67;(c) Bertilsson, L.; Dahl, M.-L.; Dalen, P.; Al-Shurbaji, A., Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2002**,*53* (2), 111-122.

9. Sakatis, M. Z.; Reese, M. J.; Harrell, A. W.; Taylor, M. A.; Baines, I. A.; Chen, L.; Bloomer, J. C.; Yang, E. Y.; Ellens, H. M.; Ambroso, J. L.; Lovatt, C. A.; Ayrton, A. D.; Clarke, S. E., Preclinical Strategy to Reduce Clinical Hepatotoxicity Using in Vitro Bioactivation Data for >200 Compounds. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**,*25* (10), 2067-2082.

10. (a) Sanguinetti, M. C.; Tristani-Firouzi, M., hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature (London, U. K.)* **2006**,*440* (7083), 463-469;(b) Sanguinetti, M. C.; Jiang, C.; Curran, M. E.; Keating, M. T., A mechanistic link between an inherited and an acquired

cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* **1995**,*81* (2), 299-307;(c) Roden, D. M., Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* **2004**,*350* (10), 1013-1022.

11. Doan, K. M. M.; Humphreys, J. E.; Webster, L. O.; Wring, S. A.; Shampine, L. J.; Serabjit-Singh, C. J.; Adkison, K. K.; Polli, J. W., Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**,*303* (3), 1029-1037.

12. (a) Jamieson, C.; Moir, E. M.; Rankovic, Z.; Wishart, G., Medicinal chemistry of hERG optimizations: Highlights and hang-ups. *J. Med. Chem.* **2006**,*49* (17), 5029-5046;(b) Price, D. A.; Armour, D.; de Groot, M.; Leishman, D.; Napier, C.; Perros, M.; Stammen, B. L.; Wood, A., Overcoming hERG affinity in the discovery of maraviroc; a CCR5 antagonist for the treatment of HIV. *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2008**,*8* (13), 1140-1151;(c) Waring, M. J.; Johnstone, C., A quantitative assessment of hERG liability as a function of lipophilicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**,*17* (6), 1759-1764;(d) Ginman, T.; Viklund, J.; Malmstroem, J.; Blid, J.; Emond, R.; Forsblom, R.; Johansson, A.; Kers, A.; Lake, F.; Sehgelmeble, F.; Sterky, K. J.; Bergh, M.; Lindgren, A.; Johansson, P.; Jeppsson, F.; Faelting, J.; Gravenfors, Y.; Rahm, F., Core Refinement toward Permeable β -Secretase (BACE-1) Inhibitors with Low hERG Activity. *J. Med. Chem.* **2013**,*56* (11), 4181-4205.

13. Kalgutkar, A. S., Should the Incorporation of Structural Alerts be Restricted in Drug Design? An Analysis of Structure-Toxicity Trends with Aniline-Based Drugs. *Curr Med Chem* **2015**,*22* (4), 438-64.

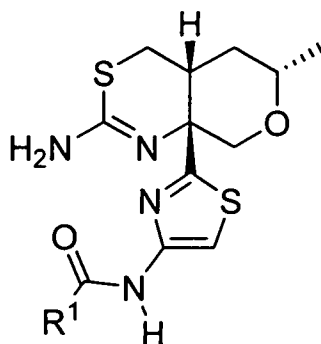
14. Kutchinsky, J.; Friis, S.; Asmild, M.; Taboryski, R.; Pedersen, S.; Vestergaard, R. K.; Jacobsen, R. B.; Krzywkowski, K.; Schroder, R. L.; Ljungstrom, T.; Helix, N.; Sorensen, C. B.; Bech, M.; Willumsen, N. J., Characterization of Potassium Channel Modulators with QPatch Automated Patch-Clamp Technology: System Characteristics and Performance. *Assay Drug Dev. Technol.* **2003**, *1* (5), 685-693.

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



I

其中

R^1 選自由以下組成之群：

視情況經一至三個 R^2 取代之苯基；

視情況經一至三個 R^2 取代之 C_{3-9} 環烷基；及

5至10員雜芳基，其具有一至四個獨立地選自N、O或S之雜原子，其中至少一個雜原子為N且其中該N視情況經 R^3 取代；且其中該5至10員雜芳基視情況在碳上經一至三個 R^2 取代；

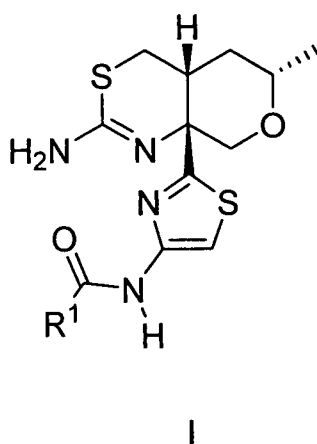
R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基

取代：氟、氯、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或兩個 R^2 基團連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

R^3 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或 R^3 及 R^2 連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有式I



其中

R^1 選自由以下組成之群：

視情況經一至三個 R^2 取代之苯基；

視情況經一至三個 R^2 取代之 C_{3-6} 環烷基；及

5至10員雜芳基，其具有一至四個獨立地選自N、O或S之雜原子，其中至少一個雜原子為N且其中該N視情況經 R^3 取代；且其中該5至10員雜芳基視情況在碳上經一至三個 R^2 取代；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或兩個 R^2 基團連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

R^3 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基- C_{1-6} 烷基各自視情況經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、羥基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；或 R^3 及 R^2 連起來可為 C_{3-5} 伸烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其中

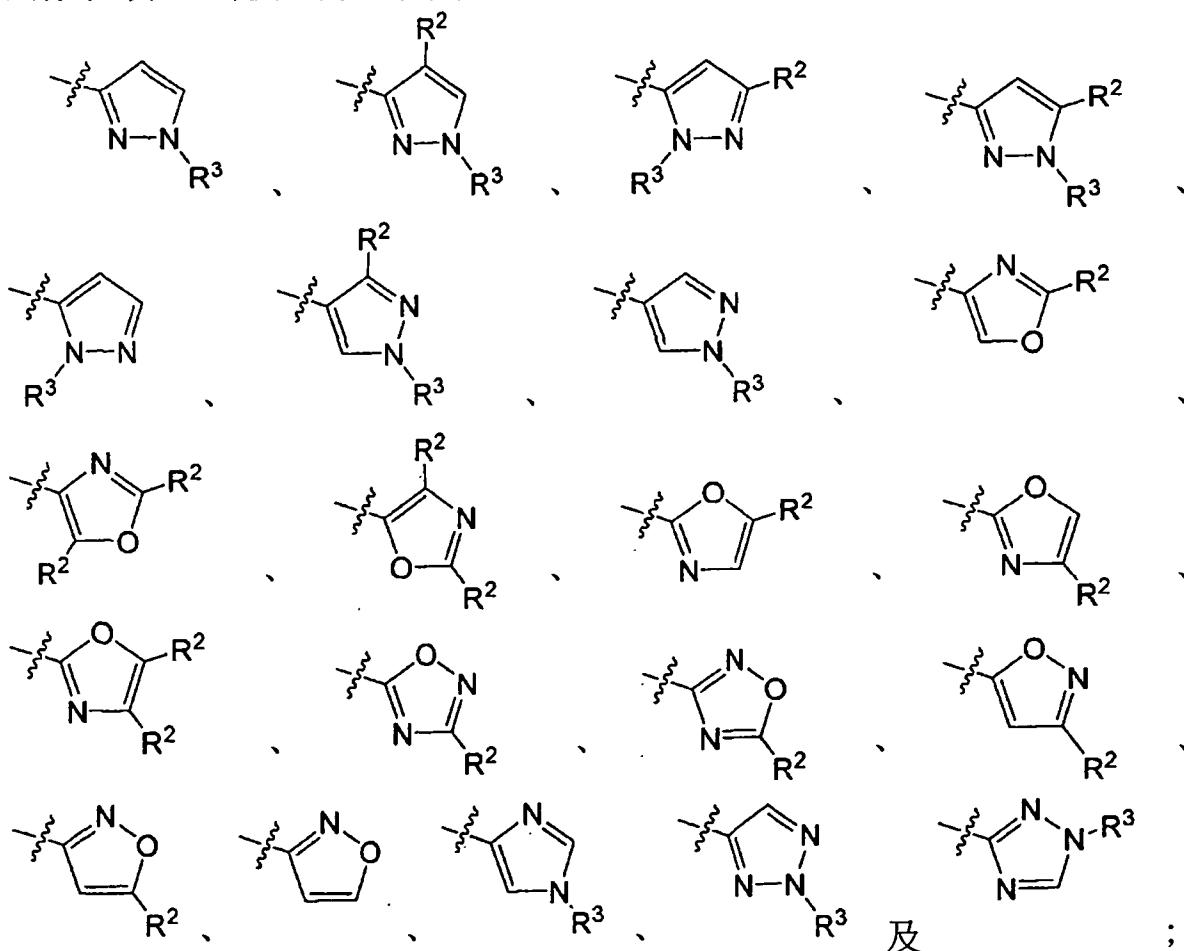
R^1 為選自由以下組成之群的5員雜芳基：吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基及三唑基；各自視情況在碳上經一至兩個 R^2 取代；且其中該吡唑基、咪唑基及三唑基在N上經 R^3 取代；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；其中該 C_{1-3} 烷基視情況經一至三個氟取代；及

R^3 為 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基視情況經一至三個氟取代；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項3之化合物，其中 R^1 選自由以下組成之群：



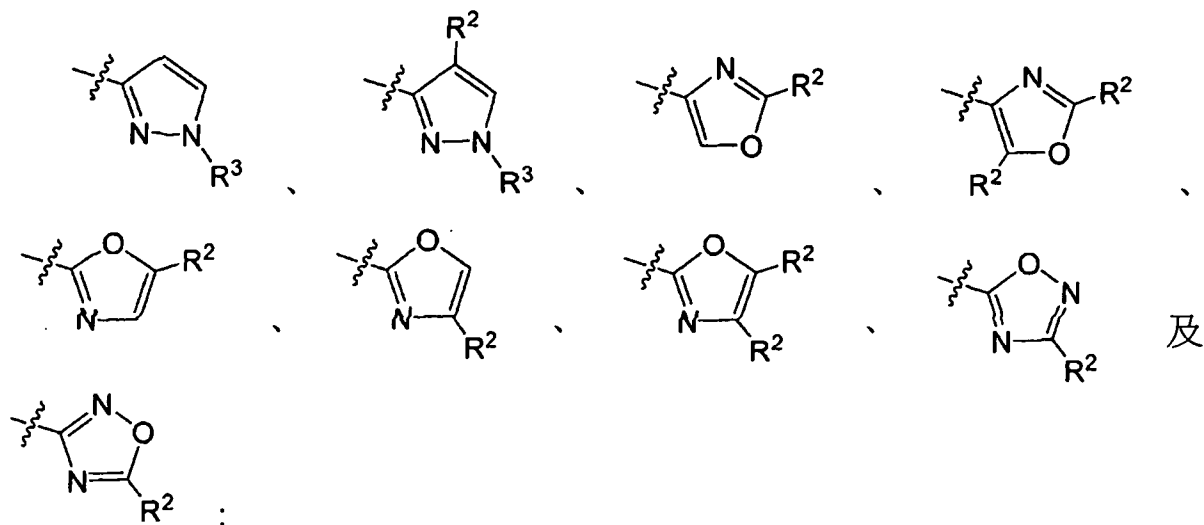
R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氯、甲基、乙

基、異丙基、異丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及甲氧基甲基；及

R³為甲基、乙基、異丙基、二氟甲基、環丙基或環丁基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

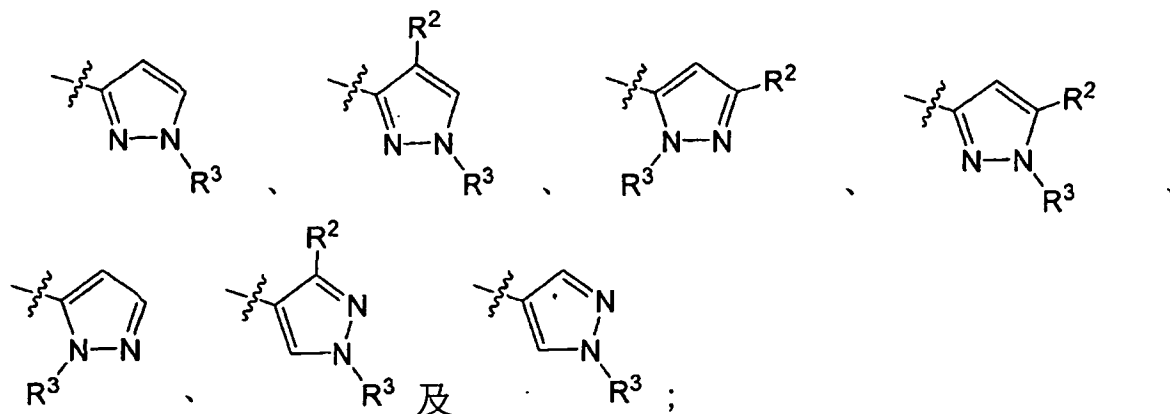
5. 如請求項4之化合物，其中R¹選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項4之化合物，其中

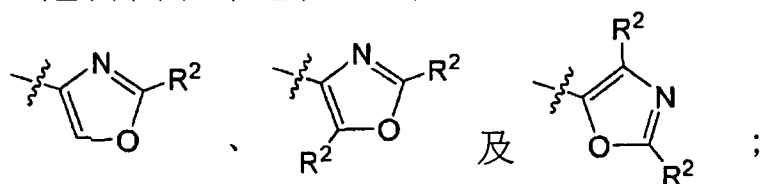
R^1 選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項4之化合物，其中

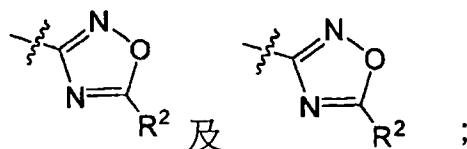
R¹選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項4之化合物，其中

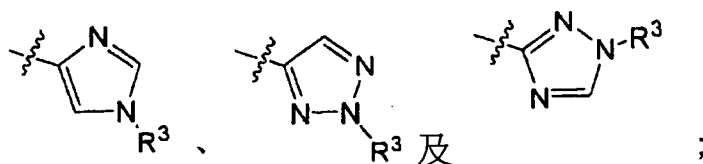
R¹選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項4之化合物，其中

R¹選自由以下組成之群：



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項2之化合物，其中

R¹為選自由以下組成之群的6員雜芳基：吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻吩基及吡嗪基；各自視情況在碳上經一至兩個R²取代；且其中該吡啶酮基在N上經R³取代；

R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆炔氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆

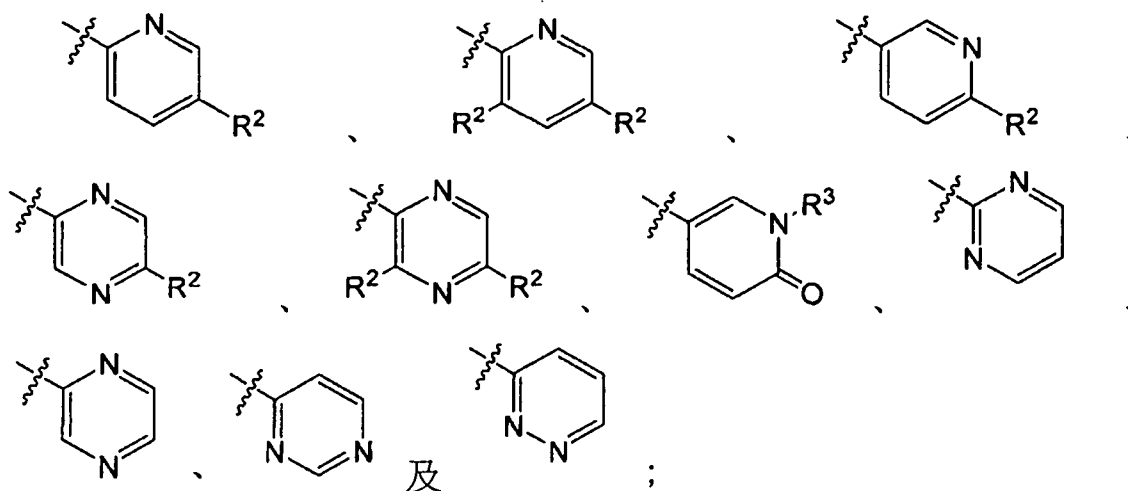
環烷基、C₃₋₆炔氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基視情況經一至三個氟或羥基取代；及

R³為C₁₋₃烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中

R¹選自由以下組成之群：

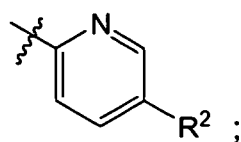


R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、羥基甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、甲氧基二氟乙基、二氟丙氧基、丁炔基氧基及環丙基；且R³為甲基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項11之化合物，其中

R¹為

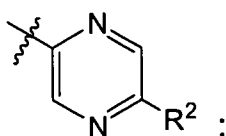


或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受

之鹽。

13. 如請求項11之化合物，其中

R^1 為



或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項2之化合物，其中

R^1 為視情況經一至兩個 R^2 取代之苯基，或

視情況經一至兩個 R^2 取代之 C_{3-6} 環烷基；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氰基吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,5-二氟吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}噻吡-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}嘧啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(環丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-[(2R)-2-氟丙基]氧基} 吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-[(2S)-2-氟丙基]氧基} 吡啶-2-甲醯胺；及

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

16. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氯-1-(二氟甲基)-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲醯胺；

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-環丁基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-5-(2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5,6-二氫-4*H*-吡咯并[1,2-*b*]吡唑-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-3-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-甲

醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丙基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-環丙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-5-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-乙基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(丙-2-基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(三氟甲基)-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫吡喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-環丙基-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2-甲基丙基)-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-甲基-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-甲基-1,2-噁唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-乙基-1,2-噁唑-5-甲醯

胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1,2-噁唑-3-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

19. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-氟苯甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3,3-二氟環丁烷甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-環丁基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲基-2*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-

d][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；及

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

21. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-胺基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(丁-2-炔-1-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丁烷甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-4-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡吡-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吡-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(氰基甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟-2-甲氧基乙基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氰基環丙烷甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}環丙烷甲醯胺；

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-氰基環丁烷甲醯胺；及

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-甲基環丁烷甲醯胺；

或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

22. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{吡啶}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
23. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{吡咩}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
24. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}\text{氯吡啶}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
25. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}\text{氟吡啶}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
26. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{-}3\text{-}\text{甲基吡啶}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
27. 一種化合物 $N\text{-}\{2\text{-}[(4aR,6S,8aR)\text{-}2\text{-}\text{胺基}\text{-}6\text{-}\text{甲基}\text{-}4,4a,5,6\text{-}\text{四氫哌喃并}[3,4\text{-}d][1,3]\text{噻咩}\text{-}8a(8H)\text{-}\text{基}]\text{-}1,3\text{-}\text{噻唑}\text{-}4\text{-}\text{基}\}\text{-}5\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{-}3\text{-}\text{甲基吡咩}\text{-}2\text{-}\text{甲醯胺}$ ；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。

28. 一種化合物 *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-胺基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃并[3,4-*d*][1,3]噻咻-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻咻-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽。
29. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至28中任一項之化合物，或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之媒劑、稀釋劑或載劑。
30. 一種如請求項1至28中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於在患者抑制類澱粉蛋白- β 蛋白質之產生或抑制 β -位點類澱粉前驅蛋白質裂解酶1 (BACE1)之藥劑。
31. 如請求項30之用途，其中該藥劑係用於治療阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)或治療2型糖尿病。