201629070

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201629070 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104133279 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D513/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/542 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/10 歐洲專利局 14188412.2

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

(72)發明人：巴特爾 貝喬恩 BARTELS, BJOERN (DE)；庫尼 飛利浦 CUENI, PHILIPP (CH)；多藍提 可西摩 DOLENTE, COSIMO (IT)；葛巴 渥夫甘 GUBA, WOLFGANG (DE)；哈普 沃夫剛 HAAP, WOLFGANG (DE)；卡歌史大得 安德魯斯 KUGLSTATTER, ANDREAS (DE)；歐斯特 山德 奧瑞克 OBST SANDER, ULRIKE (DE)；彼得斯 詹士 烏伊 PETERS, JENS-UWE (DE)；羅傑 艾凡斯 馬克 ROGERS-EVANS, MARK (GB)；維夫安 華特 VIFIAN, WALTER (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 319 頁

(54)名稱

ＢＡＣＥ１抑制劑

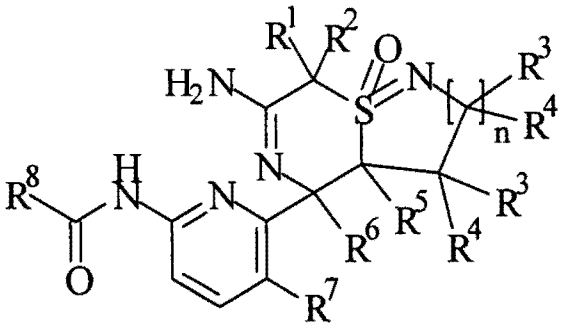
BACE1 INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供一種具有 BACE1 抑制活性之式 I 化合物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。本發明之活性化合物適用於例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之治療性及/或預防性處理。

The present invention provides a compound of formula I, having BACE1 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease.

特徵化學式：



I

201629070

發明摘要

※ 申請案號：104133279

※ 申請日：104.10.8　　※IPC 分類：C07D 513/04、519/00 (2006.01)

A61K 31/542、31/55 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

【發明名稱】

BACE1抑制劑

BACE1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供一種具有BACE1抑制活性之式I化合物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。本發明之活性化合物適用於例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之治療性及/或預防性處理。

【英文】

The present invention provides a compound of formula I, having BACE1 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease.

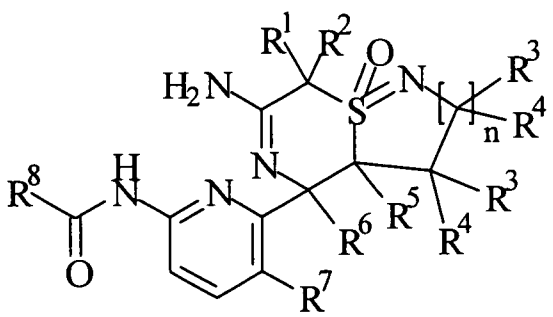
【代表圖】

【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】

BACE1抑制劑

BACE1 INHIBITORS

【先前技術】

阿茲海默氏症(Alzheimer's disease，AD)為中樞神經系統之神經退化性病症及老年群體之進行性癡呆之主要病因。其臨床症狀為記憶、認知、時空定向、判斷及推理障礙以及嚴重情緒紊亂。目前無可預防該疾病或其進展或穩定逆轉其臨床症狀之治療可用。AD已成為具有高壽命預期之所有社會之主要健康問題且亦成為其健康系統之重大經濟負擔。

AD藉由中樞神經系統(CNS)中之2種主要病理學，澱粉狀蛋白斑及神經原纖維纏結之出現表徵(Hardy等人,The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science. 2002年7月19日;297(5580):353-6*, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403)*。兩種病理學亦通常在患唐氏症候群(Down's syndrome) (第21對染色體三體症)之患者中觀察到，該等患者在早年亦患有AD樣症狀。神經原纖維纏結為微管相關蛋白 τ (MAPT)之細胞內聚集體。澱粉狀蛋白斑出現在細胞外空間；其主成分為Aβ肽。後者為藉由一系列蛋白水解分裂步驟自β-澱粉狀蛋白前驅蛋白質(APP)衍生之一組蛋白水解片段。已鑑別數種形式之APP，其中最豐富之APP為長度為695、751及770個胺基酸之蛋白質。其均由單一基因經由差異剪接產生。Aβ肽衍生自APP之相同域但其N

端及C端不同，主要種類之長度為40及42個胺基酸。數行證據強烈表明凝集Aβ肽為AD之發病機制之必需分子：1)由Aβ肽形成之澱粉狀蛋白斑一定為AD病理學之部分；2)Aβ肽對神經元有毒；3)在家族性阿茲海默氏症(FAD)中，疾病基因APP、PSN1、PSN2之突變導致Aβ肽含量增加及早期腦澱粉樣變性；4)表現該等FAD基因之轉殖基因小鼠患有與人類疾病有許多類似之處之病理學。Aβ肽經由稱為β分泌酶及γ分泌酶之2種蛋白水解酶之依序作用由APP產生。β分泌酶首先在跨膜域(TM)外部約28個胺基酸之APP細胞外域中分裂以產生含有TM域及細胞質域(CTFβ)之APP之C端片段。CTFβ為γ分泌酶之基質，該γ分泌酶在TM內之數個相鄰位置處分裂以產生Aβ肽及細胞質片段。γ分泌酶為至少4種不同蛋白質之複合物，其催化次單元極可能為早老素蛋白質(PSEN1、PSEN2)。β分泌酶(BACE1，Asp2；BACE代表β位點APP分裂酶)為藉由跨膜域錨定至膜中之天冬胺醯基蛋白酶(Vassar等人, Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science. 1999年10月22日;286(5440):735*)。其在人類有機體之許多組織中表現但其在CNS中之含量尤其高。遺傳切除小鼠之BACE1基因已清楚顯示其活性為引起產生Aβ肽之APP之處理所必需，在不存在BACE1之情況下，不產生Aβ肽(Luo等人, Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat Neurosci. 2001年3月;4(3):231-2*，Roberds等人, BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum Mol Genet. 2001年6月1日;10(12):1317-24*)。當藉由遺傳切除BACE1對偶基因中之一者來降低β分泌酶活性時，經遺傳工程改造以表現人類APP基因且在衰老期間形成大量澱粉狀蛋白斑及阿茲海默氏症樣病理

學之小鼠未能如此(McConlogue等人, Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. *J Biol Chem. 2007年9月7日;282(36):26326*)。因此假定BACE1活性之抑制劑可為適用於治療性干預阿茲海默氏症(AD)之藥劑。已申請若干描述各種結構之BACE 1抑制劑之專利申請案，例如WO2009103626、WO2010128058、WO2011020806、WO2011029803、WO2011069934、WO2011070029、WO2011138293、WO2012019966、WO2012028563、WO2012098064、WO2012104263、WO2012107371、WO2012110459、WO2012119883、WO2012126791、WO2012136603、WO2012139993、WO2012156284、WO2012163790、WO2012168164、WO2012168175、WO2013004676、WO2013041499、WO2013110622、WO2013174781、WO2014001228、WO2014114532、WO2014150331、WO2014150340、WO2014059185及WO2014150344。

此外，本發明化合物抑制在神經組織(例如腦)中、在神經組織上或在神經組織周圍形成或形成及沈積β澱粉狀蛋白肽，亦即抑制自APP或APP片段產生Aβ。

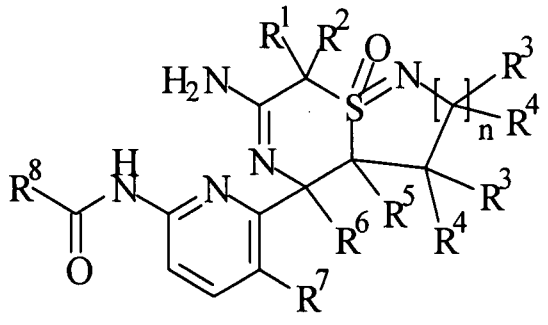
本發明提供新穎式I化合物，其製造，基於根據本發明之化合物之藥物及其產生以及式I化合物在控制或預防諸如阿茲海默氏症之疾病中之用途。

【技術領域】

本發明提供具有BACE1抑制特性之S-亞胺基S-側氧基亞胺基噻嗪、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。

【發明內容】

本發明提供一種式I化合物，



I

其中取代基及變量如下文及申請專利範圍中所描述，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物具有Asp2 (β分泌酶、BACE1或膜天冬胺酸蛋白酶-2)抑制活性且可因此用於治療性及/或預防性處理特徵在於β澱粉狀蛋白含量升高及/或β澱粉狀蛋白寡聚物及/或β澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症，尤其為阿茲海默氏症。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明提供式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽，上述化合物之製備，含有其之藥物及其製造以及上述化合物在治療性及/或預防性處理與抑制BACE1相關聯之疾病及病症(諸如阿茲海默氏症)中之用途。此外，本發明化合物藉由抑制自APP或APP片段產生Aβ來抑制在神經組織(例如腦)中、在神經組織上或在神經組織周圍形成或形成及沈積β澱粉狀蛋白斑。

在本說明書中使用之通用術語之以下定義無關於所述術語是否單獨或與其他基團組合出現均適用。

除非另外說明，否則用於本申請案(包括說明書及申請專利範圍)之以下術語具有下文給出之定義。須注意，除非上下文明確另外規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。

單獨或與其他基團組合之術語「C_{1-6}烷基」代表可為直鏈或分支鏈具有單個或多個分支之烴基，其中烷基一般包含1至6個碳原子，例如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、異丙基(isopropyl/i-propyl)、正丁基、異丁基(i-butyl/isobutyl)、2-丁基(第二丁基)、第三丁基(t-butyl/*tert*-butyl)、異戊基、2-乙基-丙基(2-甲基-丙基)、1,2-二甲基-丙基及其類似基團。特定「C_{1-6}烷基」為「C_{1-3}烷基」。特定基團為甲基及乙基。最特定基團為甲基。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C_{1-6}烷基」或「C_{1-6}烷基-鹵素」係指如本文中所定義之C_{1-6}烷基，其經一個或多個鹵素，特定言之1-5個鹵素，更特定言之1-3個鹵素取代。特定鹵素為氟。特定「鹵素-C_{1-6}烷基」為氟-C_{1-6}烷基且特定「鹵素-C_{1-3}烷基」為氟-C_{1-3}烷基。實例為三氟甲基、二氟甲基、氟甲基及其類似基團。特定基團為氟甲基。

單獨或與其他基團組合之術語「氰基」係指N≡C-(NC-)。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素」指示氯(Cl)、碘(I)、氟(F)及溴(Br)。特定「鹵素」為Cl、I及F。特定基團為F。

單獨或與其他基團組合之術語「雜芳基」係指具有單個4至8員環，特定言之5至8員環，或多個包含6至14個，特定言之6至10個環原子且含有1、2或3個個別地選自N、O及S，特定言之1N或2N之雜原子之縮合環的芳族碳環基，在該基團中至少一個雜環為芳族。「雜芳基」之實例包括苯并呋喃基、苯并咪唑基、1H-苯并咪唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、三唑基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、1H-吲唑基、吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基(pyrazolyl/pyrazyl)、1H-吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、噠嗪基、吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基(pyrimidinyl/pyrimidyl)、吡咯基、喹啉

基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基及其類似基團。特定「雜芳基」為吡啶基、吡嗪基及咪唑并[1,2-a]吡啶基。

術語「芳基」指示包含6到10個碳環原子的單價芳族碳環單環或雙環環系統。芳基部分之實例包括苯基及萘基。特定「芳基」為苯基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適用於與人類及動物之組織接觸之鹽。與無機酸及有機酸之適合鹽之實例為(但不限於)乙酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、鹽酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、硝酸、磷酸、對甲苯磺酸、丁二酸、硫酸(sulfuric acid/sulphuric acid)、酒石酸、三氟乙酸及其類似物。特定酸為甲酸、三氟乙酸及鹽酸。特定酸為三氟乙酸。

單獨或與其他基團組合之術語「胺基」係指-NH_2。

單獨或與其他基團組合之術語「羥基」或「羥基」係指-OH。

單獨或與其他基團組合之術語「C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基」係指如本文中所定義之C_{1-6}烷氧基，其經一個或多個如本文中所定義之C_{2-6}炔基，特定言之1個C_{2-6}炔基取代。

單獨或與其他基團組合之術語「C_{2-6}炔基」指示2至6個碳原子，特定言之2至4個碳原子，且包含一個、兩個或三個參鍵之單價直鏈或分支鏈飽和烴基。C_{2-6}炔基之實例包括乙炔基、丙炔基及正丁炔基。

單獨或與其他基團組合之術語「C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基」係指如本文中所定義之C_{1-6}烷基，其經一個或多個如本文中所定義之C_{1-6}烷氧基，特定言之1個C_{1-6}烷氧基取代。特定「C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基」為甲氧基-C_{1-6}烷基。實例為甲氧基甲基、甲氧基乙基及其類似基團。

術語「C_{3-6}環烷基」係指3至8員碳環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。尤其為具有3、4、5或6員碳環之環

烷基。尤其為環丙基。

單獨或與其他基團組合之術語「C_{1-6}烷氧基」代表可為直鏈或分支鏈、具有單個或多個分支之-O-C_{1-6}烷基，其中烷基一般包含1至6個碳原子，例如甲氧基(OMe、MeO)、乙氧基(OEt)、丙氧基、異丙氧基(isopropoxy/i-propoxy)、正丁氧基、異丁氧基(i-butoxy/iso-butoxy)、2-丁氧基(第二丁氧基)、第三丁氧基(t-butoxy/tert-butoxy)、異戊氧基(isopentyloxy/i-pentyloxy)及其類似基團。特定「C_{1-6}烷氧基」為具有1至4個碳原子之基團。尤其為乙氧基及甲氧基。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-C_{1-6}烷氧基」係指如本文中所定義之C_{1-6}烷氧基，其經一個或多個鹵素，特定言之氟取代。特定「鹵素-C_{1-6}烷氧基」為氟-C_{1-6}烷氧基。特定「鹵素-C_{1-6}烷氧基」為CHF_2-CF_2-CH_2-O-、CHF_2-O-及CF_2-O-。

術語「醫藥學上可接受之載劑」及「醫藥學上可接受之輔助物質」係指與調配物之其他成分相容之載劑及輔助物質，諸如稀釋劑或賦形劑。

術語「醫藥組合物」涵蓋包含預定量或比例之指定成分之產品，以及由組合指定量之指定成分直接或間接得到之任何產品。特定言之，其涵蓋包含一或多種活性成分及視情況存在之包含惰性成分之載劑的產品，以及由任何兩種或兩種以上成分組合、複合或聚集，或由一或多種成分解離，或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用直接或間接產生的任何產品。

術語「抑制劑」表示競爭、減少或防止特定配位體與特定受體結合或減少或防止抑制特定蛋白質功能之化合物。

術語「半最大抑制濃度」(IC_{50})表示獲得活體外生物過程50%抑制所需之特定化合物之濃度。IC_{50}值可對數性地轉化成pIC_{50}值(-log IC_{50})，其中較高值表明按指數律較大之效能。IC_{50}值不為絕對值，但

視實驗條件(例如所用濃度)而定。可使用Cheng-Prusoff方程式將IC_{50}值轉換成絕對抑制常數(Ki) (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)。術語「抑制常數」(Ki)表示特定抑制劑對受體之絕對結合親和力。其係使用競爭結合分析來量測且等於若不存在競爭配位體(例如放射性配位體)，特定抑制劑將佔據50%受體之濃度。Ki值可對數性地轉化成pKi值(-log Ki)，其中較高值表明按指數律較大之效能。

「治療有效量」意謂向個體投與以治療疾病病況時足以使用於疾病病況之該等治療起作用的化合物之量。「治療有效量」將視化合物、治療之疾病病況、治療之疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥之途徑及形式、主治醫療或獸醫從業者之判斷及其他因素而變化。

當參考變數時，術語「如本文所定義」及「如本文所述」以引用方式併入該變數以及特定言之，更特定言之及最特定言之，定義之廣泛定義(若存在)。

當提及化學反應時，術語「處理」、「接觸」及「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上反應劑以產生指定及/或所需產物。應理解，產生指定產物及/或所要產物之反應可不一定由最初添加之兩種反應劑之組合直接引起，亦即可存在產生於混合中之一或多種中間物，其最終導致指定產物及/或所需產物形成。

術語「芳族」表示如文獻中，特定言之IUPAC - Compendium of Chemical Terminology，第2版, A. D. McNaught及A. Wilkinson (編). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)中所定義之芳族性之習知概念。

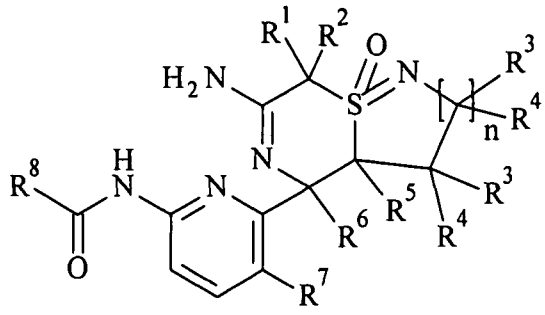
術語「醫藥學上可接收之賦形劑」表示不具有治療活性且無毒之任何成分，諸如用於調配醫藥產品之崩解劑、黏合劑、填充劑、溶劑、緩衝液、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑或潤滑劑。

只要對掌性碳存在於化學結構中，意圖由結構涵蓋與該對掌性碳相關聯之所有立體異構體作為純立體異構體以及其混合物。

本發明亦提供醫藥組合物，使用方法及製備以上提及之化合物之方法。

可組合所有單獨實施例。

本發明之一個實施例提供式I化合物，



I

其中

n為1、2或3；

R^1選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

R^2選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

或R^1及R^2連同其所連接之C原子形成C_{3-6}環烷基-，其中C_{3-6}環烷基-視情況經一或多個選自由鹵素及羥基組成之群的取代基取代；

R^3各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii) 鹵素；

R^4各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii) 鹵素；

或其中R^3及R^4一起成為$-(CH_2)_m-$，其中m為2、3、4或5，

R^5為氫。

R^6選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

R^7選自由以下組成之群：

i) 氫，及

ii) 鹵素；

R^8選自由以下組成之群：

i) 芳基，

ii) 經1-4個個別地選自以下之取代基取代之芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；$COOR^9$，其中R^9為H或C_{1-6}烷基；$CONR^{10}R^{11}$，其中R^{10}為H或C_{1-6}烷基C_{3-6}環烷基且R^{11}為H或C_{1-6}烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

iii) 雜芳基，及

iv) 經1-4個個別地選自以下之取代基取代之雜芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；$COOR^9$，其

中R^9為H或C_{1-6}烷基；$CONR^{10}R^{11}$，其中R^{10}為H或C_{1-6}烷基C_{3-6}環烷基且R^{11}為H或C_{1-6}烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中

n為1、2或3；

R^1選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

R^2選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

或R^1及R^2連同其所連接之C原子形成C_{3-6}環烷基-，其中該C_{3-6}環烷基-視情況經一或多個選自由鹵素及羥基組成之群的取代基取代；

R^3各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii) 鹵素；

R^4各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii) 鹵素；

R^5為氫。

R^6選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii) 鹵素-C_{1-6}烷基；

R^7選自由以下組成之群：

i) 氫，及

ii) 鹵素；

R^8選自由以下組成之群：

i) 芳基，

ii) 經1-4個個別地選自以下之取代基取代之芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

iii) 雜芳基，及

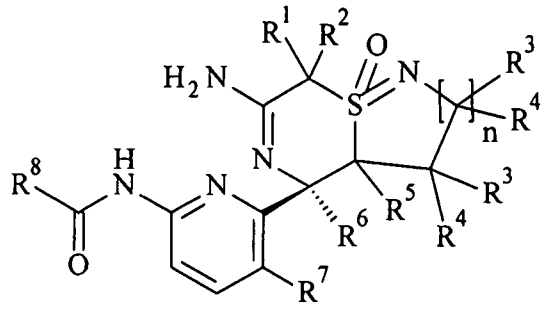
iv) 經1-4個個別地選自以下之取代基取代之雜芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述且當n=1時，則環組態為順

式的。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其具有式Ia，其中n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如本文所述，如以下所述：



Ia。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^1為甲基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^2為甲基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^3為氫。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^4為氫。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^3及R^4一起成為$-(CH_2)_2-$。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^5為氫。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^6為甲基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^7為F。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為經1-2個個別地選自氰基及鹵素之取代基取代之芳基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為經1-2個個別地選自氰基及Cl之取代基取代之苯基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為經1-2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、鹵素-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}-炔基及C_{1-6}烷基之取代基取代之雜芳基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為經1-2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}烷基之取代基取代之雜芳基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為經1-2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、鹵素-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}炔基及C_{1-6}烷基之取代基取代之1H-吡唑基、吡啶基、吡嗪基或咪唑并[1,2-a]吡啶基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中R^8為各自經1-2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}烷基之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或咪唑并[1,2-a]吡啶基。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中n為1或2。

本發明的某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其中n為1或2，R^1為甲基，R^2為甲基，R^3在每次出現時為H，R^4在每次出現時為H，R^5為H，R^6為甲基且R^7為F。

本發明之某一實施例提供選自由以下組成之群的如本文所述之式I化合物

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫

-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡

啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫

-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-

(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧

基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-

六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-

氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供選自由以下組成之群的如本文所述之式I化合物

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫

-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯

胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四

氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供選自由以下組成之群的如本文所述之式I化合物

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡

啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-

六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲

醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫

-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呯-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8- 胺 基 -6,9,9- 三 甲 基 -10- 氧 離 子 基 -3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，及

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供選自由以下組成之群的如本文所述之式I化合物

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫

-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯

胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基

吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-

六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-

基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例提供隨時藉由如本文所述之方法製備之如本文所述之式I化合物。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用作治療活性物質。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用作BACE1活性之抑制劑。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用作治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β-澱粉狀蛋白含量及/或β-澱粉狀蛋白寡聚物及/或β-澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症之治療活性物質。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用作治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症之治療活性物質。

本發明之某一實施例提供一種包含如本文所述之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或醫藥學上可接受之輔助物質之醫藥組合物。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物製造用於抑制BACE1活性之藥物之用途。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物之用途，其用於製造治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β-澱粉狀蛋白含量及/或β-澱粉狀蛋白寡聚物及/或β-澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症之藥物。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物之用途，其用於製造治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症之藥物。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物之用途，其用於製造治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症之藥物。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用於抑制BACE1活性。

本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用於治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β澱粉狀蛋白含量及/或β澱粉狀蛋白寡聚物及/或β澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症。

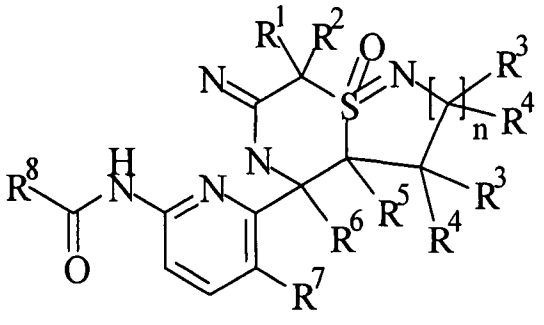
本發明之某一實施例提供如本文所述之式I化合物，其用於治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症。

本發明之某一實施例提供用於抑制BACE1活性，特定言之用於治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β澱粉狀蛋白含量及/或β澱粉狀蛋白寡聚物及/或β澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症之方法，該方法包含向人類或動物投與如本文所述之式I化合物。

本發明之某一實施例提供用於治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症之方法，該方法包含向人類或動物投與如本文所述之式I化合物。

此外，本發明包括所有光學異構體，亦即非對映異構體、非對映異構體混合物、外消旋混合物、所有其對應的對映異構體及/或互變異構體以及其式I化合物之溶劑合物。

熟習此項技術者將認識到式I化合物可以以下互變異構形式存在：

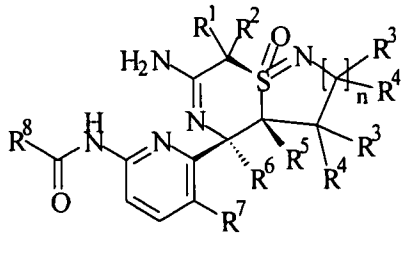


If。

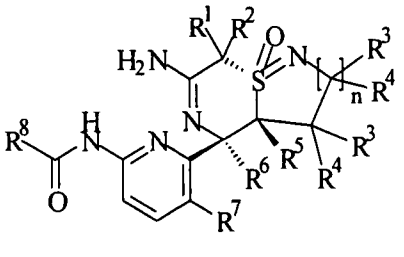
所有互變異構形式均涵蓋在本發明中。

式I化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體形式存在。視分子上之各種取代基之性質而定，可存在額外不對稱中心。各該不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將呈混合物形式及呈純化合物或部分純化化合物形式之所有可能光學異構體及非對映異構體包括於本發明中。本發明意欲涵蓋此等化合物之所有該等異構形式。可如此項技術中已知藉由適當修改本文所揭示之方法實現此等非對映異構體之獨立合成或其層析分離。其絕對立體化學可藉由(若必要)用含有已知絕對組態之不對稱中心之試劑衍生之結晶產物或結晶中間物的X-射線結晶學加以確定。必要時，可分離化合物之外消旋混合物以便分離個別對映異構體。可藉由此項技術中熟知之方法進行分離，諸如使化合物之外消旋混合物與對映異構性純的化合物偶合，形成非對映異構混合物，隨後藉由標準方法(諸如分步結晶或層析)分離個別非對映異構體。

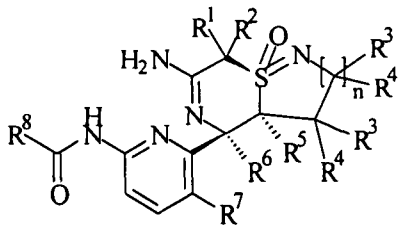
某些實施例為以下特定形式：



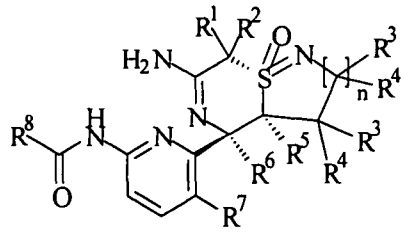
Ib 、



Ic 、



Id及



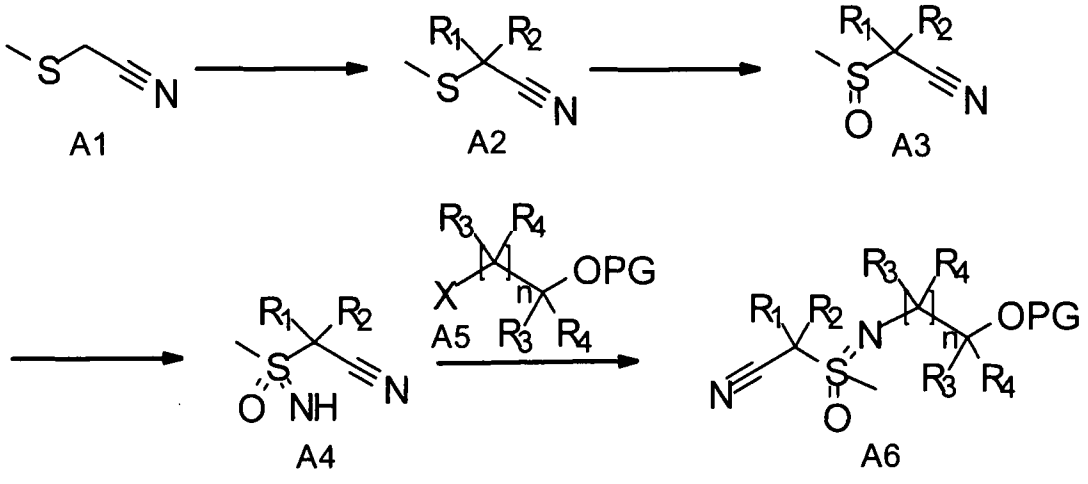
Ie。

在實施例中，在提供光學純之對映異構體之情況下，光學純之對映異構體意謂化合物含有> 90重量%之所需異構體，特定言之> 95重量%之所需異構體，或更特定言之> 99重量%之所需異構體，該重量%以化合物之異構體之總重量計。可藉由對掌性選擇性合成或藉由分離對映異構體來製備對掌性純化合物或對掌性增濃化合物。可對最終產物或者適合中間物進行對映異構體之分離。

可經由例如如流程1-14中所說明之多種合成途徑製備式I化合物。製備本發明之式I之化合物可以連續或彙集合成途徑進行。以下流程中展示本發明之化合物之合成。進行所得產物之反應及純化所需之技能為熟習此項技術者所已知。除非有相反指示，否則用於該等方法之以下描述的取代基及指數具有之前本文中所給出之意義。

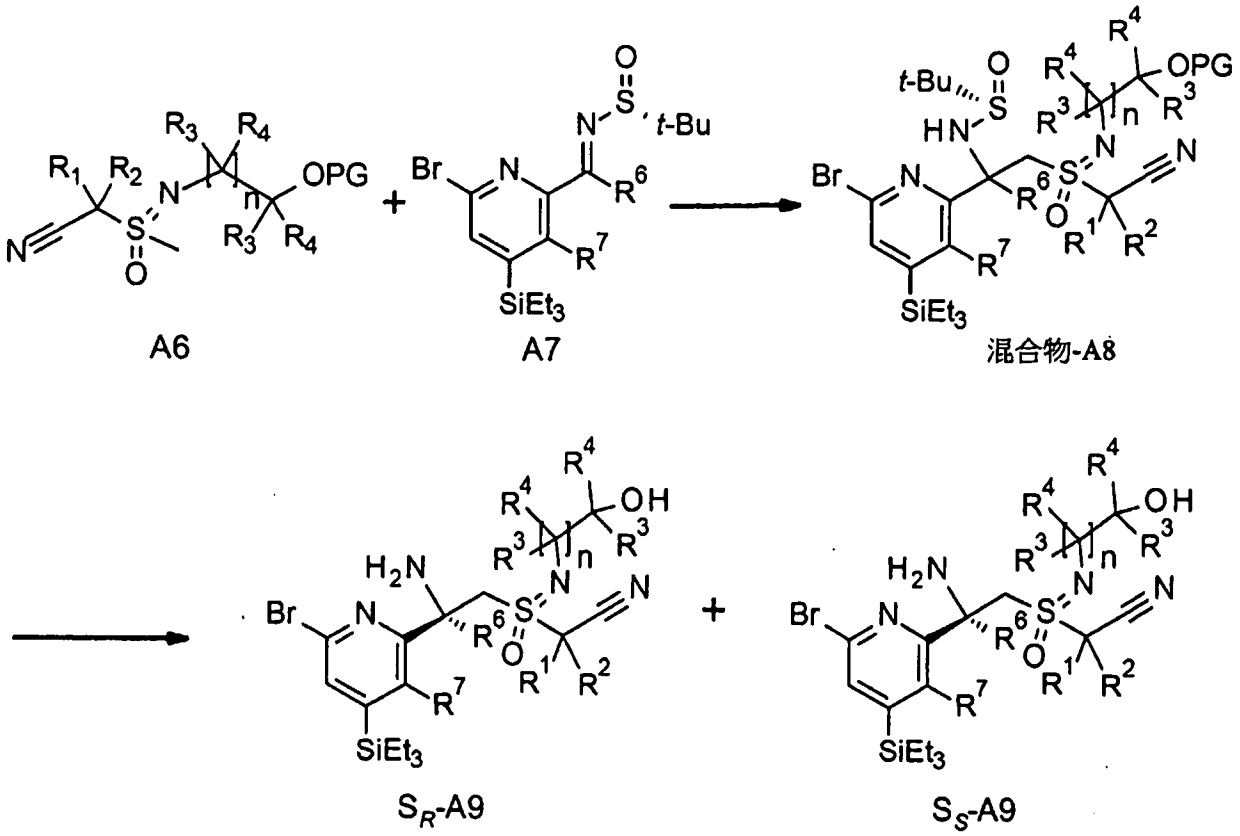
關鍵中間物A6可經由流程1中描繪之中間物製備。市售2-(甲硫基)乙腈(A1)可使用鹼，諸如氫化鈉，在存在適當烷基化劑，例如烷基碘或烷基溴的情況下，在適合之非質子性溶劑，例如四氫呋喃中烷基化以得到對應中間物A2。或者，烷基化劑可為適當醛，例如三聚甲醛。所得羥基化合物可此後藉由此項技術中已知之方法，例如使用適合氟化劑，諸如二乙基胺基三氟化硫轉化為對應鹵素化合物以獲得中間物A2。烷基化可逐步進行，或若R^1=R^2，則使用適當試劑過量一鍋進行。

流程1



中間物A2可使用此項技術中已知之適合氧化程序，例如使用高碘酸鈉、間氯過苯甲酸或過硫酸氫鉀氧化為對應亞碸A3。以下形成磺基肟部分以獲得中間物A4可藉由此項技術中已知之方法實現，例如在兩個步驟中使用例如催化量之四乙酸二銠及化學計量之二乙醯氧基氧碘苯、三氟乙醯胺及氧化鎂，接著水解，例如使用含碳酸鉀之低級醇，或者使用催化量之4,4',4''-三-第三丁基-2,2':6',2''-三聯吡啶及硝酸銀，及化學計量之4-硝基苯磺醯胺及二乙醯氧基氧碘苯，且使用硫酚及碳酸銫後續水解，兩個步驟均在適當溶劑中。或者，中間物A4可使用化學計量之含疊氮化鈉之伊通氏試劑(Eaton's reagent)(亦即五氧化二磷於甲磺酸中之溶液)在一個步驟中合成。中間物A4可此後在存在適合之鹼，例如氫化鈉、氫化鉀或碳酸銫及視情況存在之催化量之四級銨鹽，例如四-正丁溴化基或四-正丁基碘化銨的情況下，在適合之非質子性溶劑，例如二甲氧乙烷、四氫呋喃或乙腈中與適當烷基化試劑A5反應，得到中間物A6。烷基化試劑A5為經保護鹵基-醇，其中X意謂離去基，例如鹵素、(經取代)芳烴-或(經取代)烷磺酸鹽，較佳溴、碘或三氟甲磺酸鹽，且PG意謂保護基，例如四氫哌喃基。

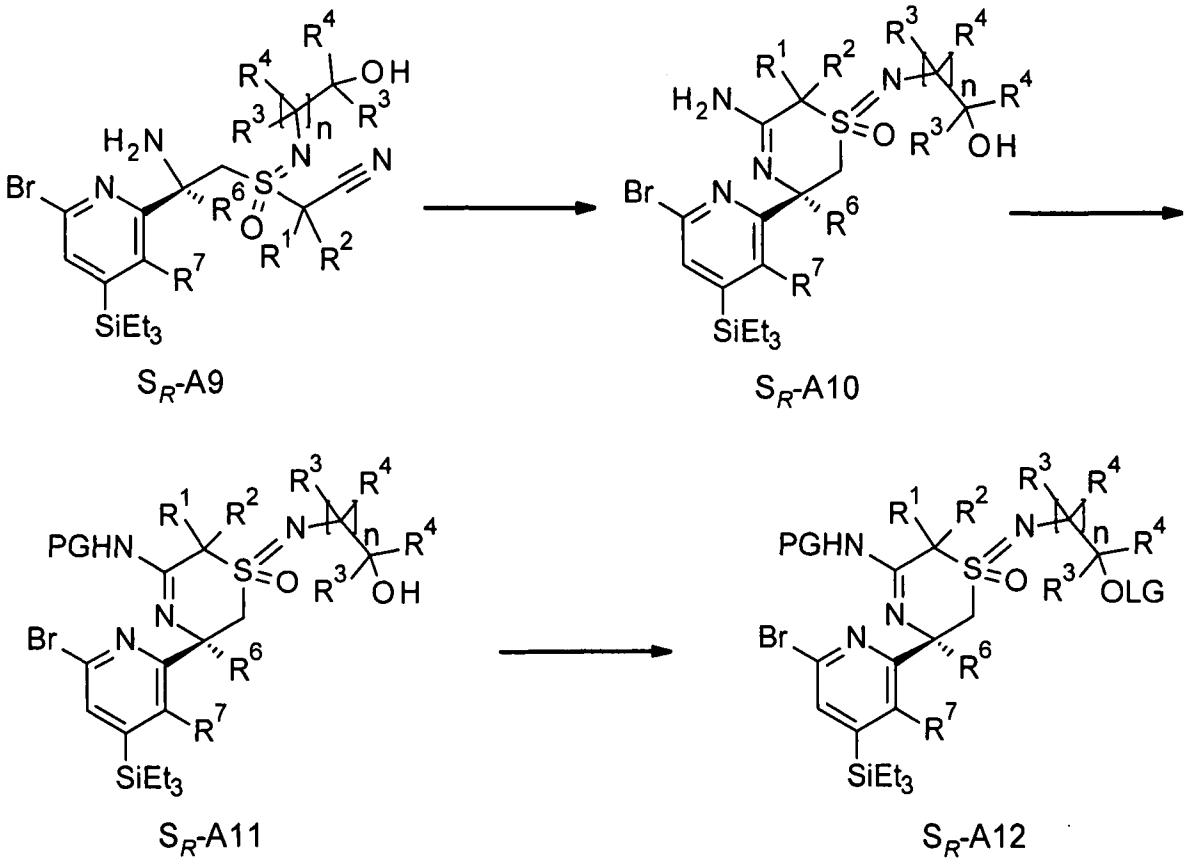
流程2



關鍵中間物A6可隨後在存在強鹼，例如鹼性六甲基二矽烷胺化物，諸如雙(三甲基矽烷)胺基鋰，鹼性二異丙基醯胺，諸如二異丙胺基鋰或烷基鋰，諸如正丁基鋰的情況下，在無水條件下，在適合之非質子性溶劑，例如四氫呋喃或二氯甲烷中與磺基肟A7反應以形成立體異構體之混合物形式之中間物混合物A8(流程2)。單一立體異構體可藉由層析在此階段分離且可採用分離之單一異構體類似地遵循如流程2及以下流程中所描繪之途徑。或者，立體異構體之混合物可經去保護且硫草醯胺部分可經裂解以得到對映異構性增濃非對映異構體S_R-A9及S_S-A9之混合物形式之對應胺基醇A9。字首S_X指示硫原子處之絕對組態(S_S及S_R分別用於(S)及(R))。在中間物混合物-A8中之保護基PG為酸不穩定，例如四氫哌喃基之情況下，上文所提及之兩個裂解可在酸性條件下在一個步驟中進行，例如使用氯化氫於醇，諸如甲醇或乙醇中之溶液。兩種對映體增濃非對映異構體S_R-A9及S_S-A9可藉由

層析或藉由此項技術中已知之其他方法分離。或者，非對映異構體之混合物可在合成中維持且各別所得混合物可在後續階段中藉由層析或藉由此項技術中已知之其他方法分離。

流程3

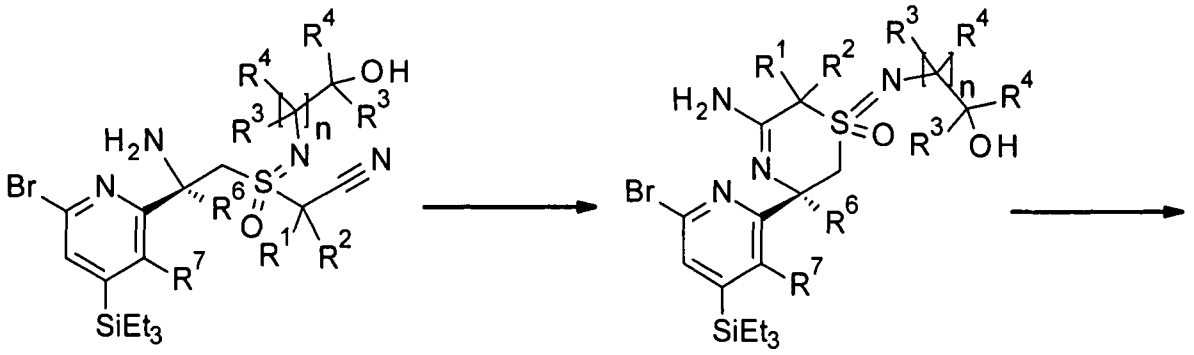


隨後，中間物S_R-A9可使用此項技術中已知之方法，例如使用化學計量之銅(I)鹽，例如氯化銅(I)或溴化銅(I)，在適合之溶劑，例如醇，諸如乙醇中，在高溫，諸如20℃至130℃，較佳70℃至90℃下環化為中間物S_R-A10(流程3)。或者，轉化可使用化學計量之路易斯酸(Lewis acid)，如三甲基鋁，在適合之非質子性溶劑，諸如甲苯中實現。中間物S_R-A10中之脒官能基隨後藉由適當保護基PG保護以得到中間物S_R-A11。保護基PG應對於鹼性條件穩定且可例如為第三丁氧基羰基(BOC)。在PG為BOC之情況下，轉化為中間物S_R-A11可使用此項技術中已知之條件實現，例如在存在適合之鹼，諸如碳酸氫鈉的情況下且視情況在存在催化量之適合之路易斯鹼，例如4-(二甲胺基)-吡

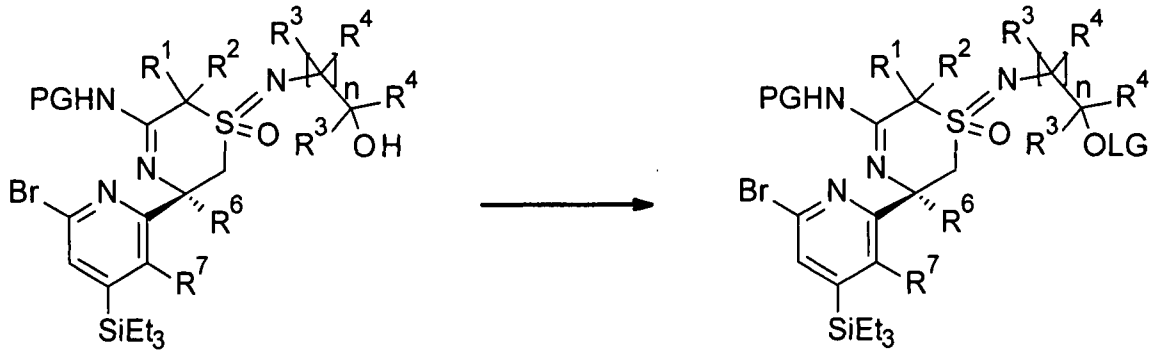
啶的情況下使用二碳酸二第三丁酯，接著添加適合之親核試劑，例如氨水，以消除過量二碳酸二第三丁酯，隨後濃縮反應混合物。此後，中間物S_R-A11中之羥基轉化為中間物S_R-A12中之離去基OLG。適合之離去基包括芳烴磺醯基，例如對甲苯磺醯基，烷烴磺醯基，例如三氟甲磺醯基，或鹵素，例如碘。若OLG為對甲苯磺醯基，則轉化為中間物S_R-A12可在此項技術中已知之標準條件下，使用例如對甲苯磺醯氯，在存在適合之鹼，例如三級胺，諸如三乙胺或二異丙基乙胺及視情況存在之催化量之適合之路易斯鹼，例如4-(二甲胺基)-吡啶的情況下實現。若OLG為碘化物，則轉化為中間物S_R-A12可在此項技術中已知之標準條件下，使用例如四烷基碘化銨，例如四正丁基碘化物銨，在存在適合之膦，例如三苯基膦及適合之活化劑，諸如2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)的情況下，在非質子性溶劑，例如二氯甲烷中實現。

類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A9轉化為S_R-A12之流程3，中間物S_S-A9可轉化為中間物S_S-A12(流程4)。

流程4



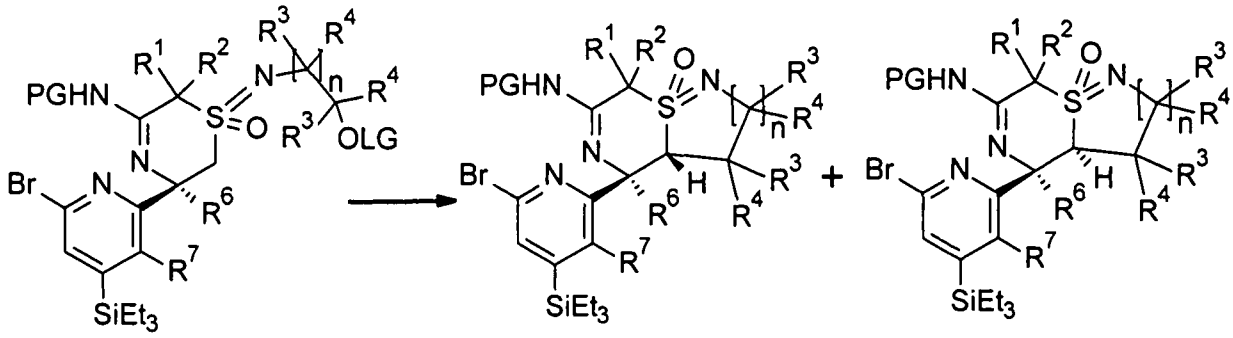
S_S-A9　　S_S-A10



S_S-A11　　S_S-A12

以中間物S_R-A12為起始物之以下環化步驟產生兩種非對映異構體S_R-A13及S_R-A14(流程5)。兩種非對映異構體可藉助於層析或此項技術中已知之其他方法分離，或混合物可在以下步驟中反應且反應產物藉助於層析或此項技術中已知之其他方法在後續階段中分離。或者，非對映異構體S_R-A13及S_R-A14之混合物可利用反應性差異在以下步驟中反應。同樣，若兩種非對映異構體S_R-A13或S_R-A14中的一者在以下步驟中具有較高反應性，則此差異可用於藉由層析方法分離兩種非對映異構體。轉化可使用強鹼，諸如雙(三甲基矽烷)胺基鋰或二異丙胺基鋰，在無水條件下，在非質子性溶劑，例如四氫呋喃中，在-80℃至0℃之溫度下實現。在某些情況下，兩種可能的非對映異構體中之一者由於立體或熱力學原因而為強烈有利的。

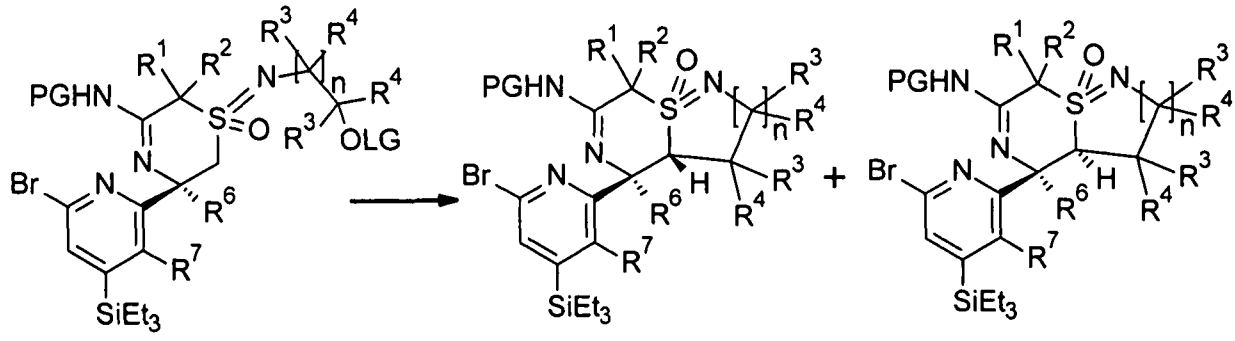
流程5



S_R-A12　　S_R-A13　　S_R-A14

類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A12轉化為中間物S_R-A13及S_R-A14之流程5，中間物S_S-A12可轉化為中間物S_S-A13及S_S-A14(流程6)。

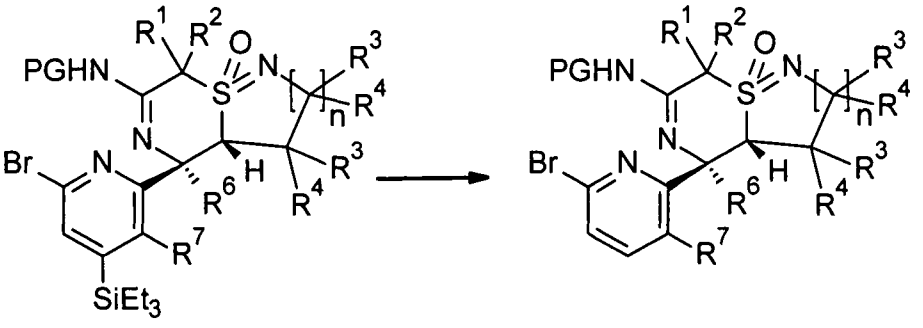
流程6



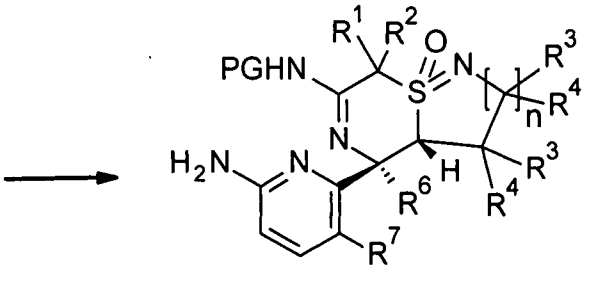
S_S-A12　　S_S-A13　　S_S-A14

隨後，中間物S_R-A13中之矽烷基經裂解以使用此項技術中已知之方法，例如使用氟化鹽，諸如氟化鉀，在存在適合之酸，例如乙酸的情況下，在極性溶劑，諸如四氫呋喃及二甲基甲醯胺中，或使用四烷基氟化銨，例如四正丁基氟化銨，在適合之極性溶劑，諸如四氫呋喃中得到中間物S_R-A15(流程7)。隨後，中間物S_R-A15使用過量疊氮化鈉，催化量或化學計量之適合之銅(I)鹽，諸如碘化銅(I)，及適合之二胺配位體，諸如反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺，及亞化學計量之抗壞血酸鈉，在適當極性溶劑，諸如二噁烷及水中，在高溫，例如60℃至80℃下轉化為中間物S_R-A16。

流程7



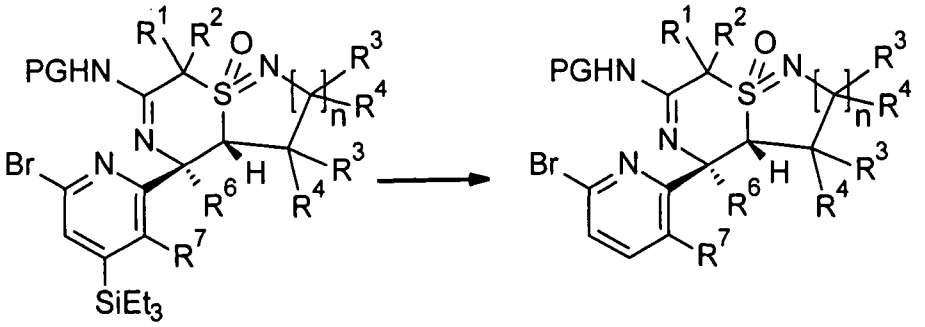
S_R-A13　　S_R-A15



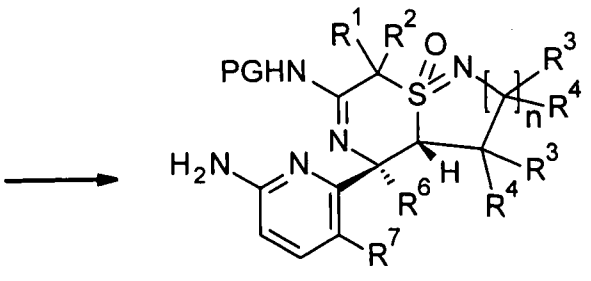
S_R-A16

類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A13轉化為中間物S_R-A16之流程7，中間物S_S-A13可轉化為中間物S_S-A16(流程8)。

流程8



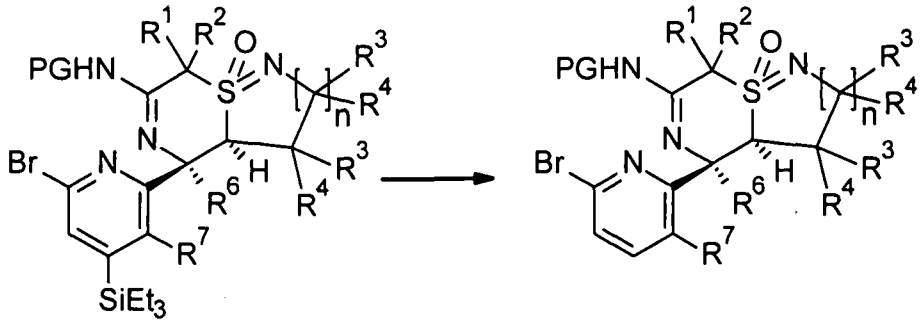
S_S-A13　　S_S-A15



S_S-A16

類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A13轉化為中間物S_R-A16之流程7，中間物S_R-A14可轉化為中間物S_R-A18(流程9)。

流程9

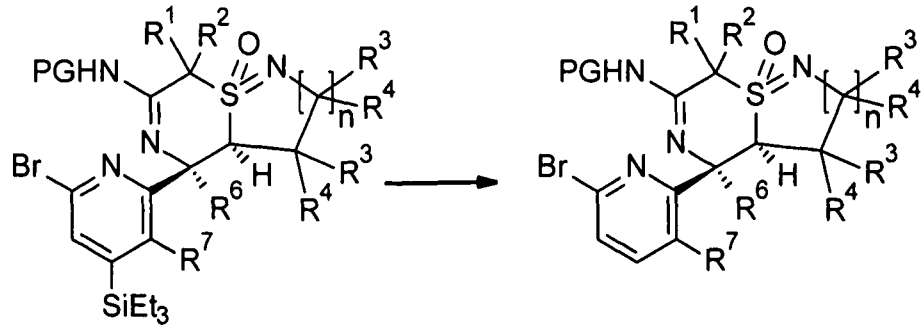


S_R-A14　　S_R-A17

S_R-A18

類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A13轉化為中間物S_R-A16之流程7，中間物S_S-A14可轉化為中間物S_S-A18(流程10)。

流程10

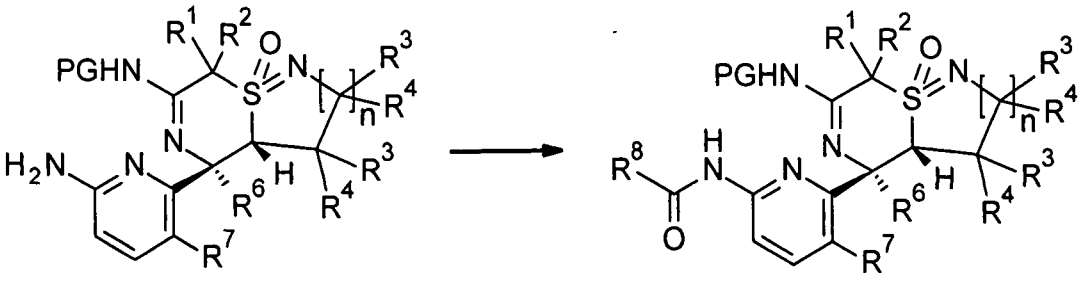


S_S-A14　　S_S-A17

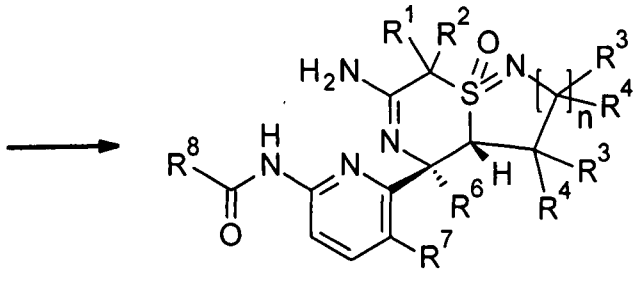
S_S-A18

此後，中間物S_R-A16藉由此項技術中已知之適合之醯胺鍵形成

方法，使用適當酸R^8COOH(其中R^8如上文所定義)經醯化以形成中間物S_R-A19(流程11)。此等方法包括例如中間物S_R-A16與酸R^8COOH在存在化學計量之1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺及適合之鹼，例如三級胺，諸如二異丙基乙胺的情況下，在非質子性溶劑，例如二氯甲烷中，在-10℃至30℃之溫度下反應。或者，酸R^8COOH可使用此項技術中已知之方法，例如使用乙二醯氯或亞硫醯氯，在非質子性溶劑，諸如二氯甲烷或甲苯中轉化為對應酸氯化物R^8COCl。經分離之酸氯化物R^8COCl可隨後在存在適合之鹼，例如三級胺，諸如二異丙基乙胺的情況下，在非質子性溶劑，例如二氯甲烷中，在-10℃至30℃之溫度下與中間物S_R-A16反應以形成中間物S_R-A19。最後，中間物S_R-A19藉由此項技術中已知之方法去保護以得到最終化合物S_R-A20。若PG為BOC，則去保護藉由在存在過量強酸，諸如三氟乙酸或氯化氫的情況下，在適合溶劑，諸如二氯甲烷或四氫呋喃中或在無溶劑的情況下在無溶劑條件下(若可行)攪拌中間物S_R-A19實現。隨後，式S_R-A20之對映異構性增濃產物藉由使用適合之對掌性固定相層析而純化為其對映純形式。



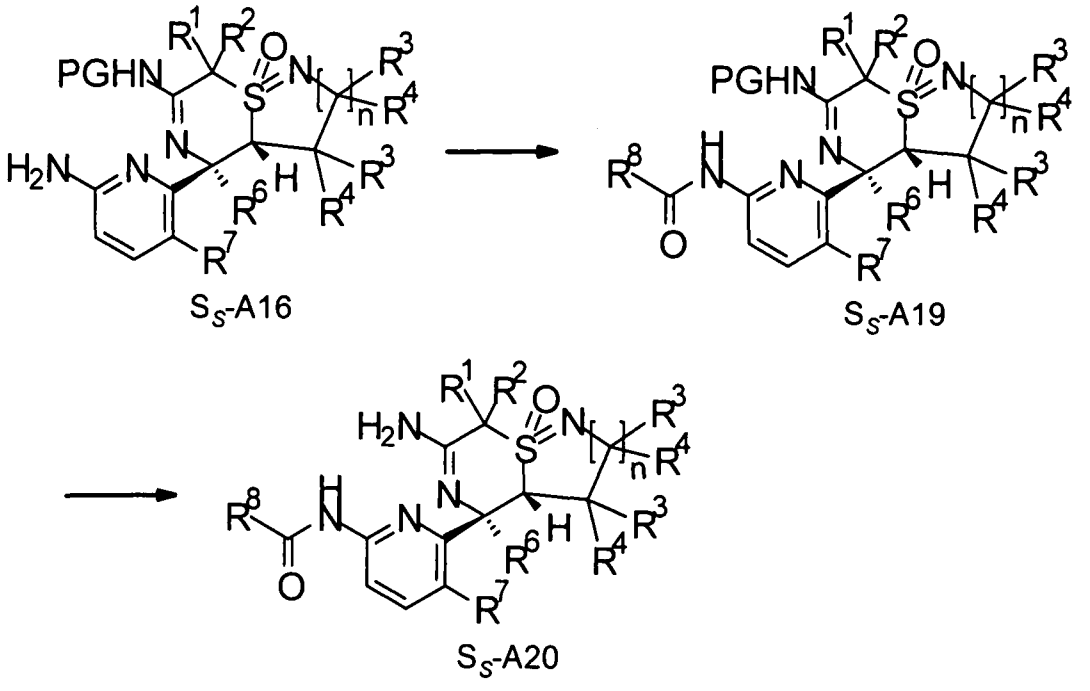
S_R-A16　　S_R-A19



S_R-A20

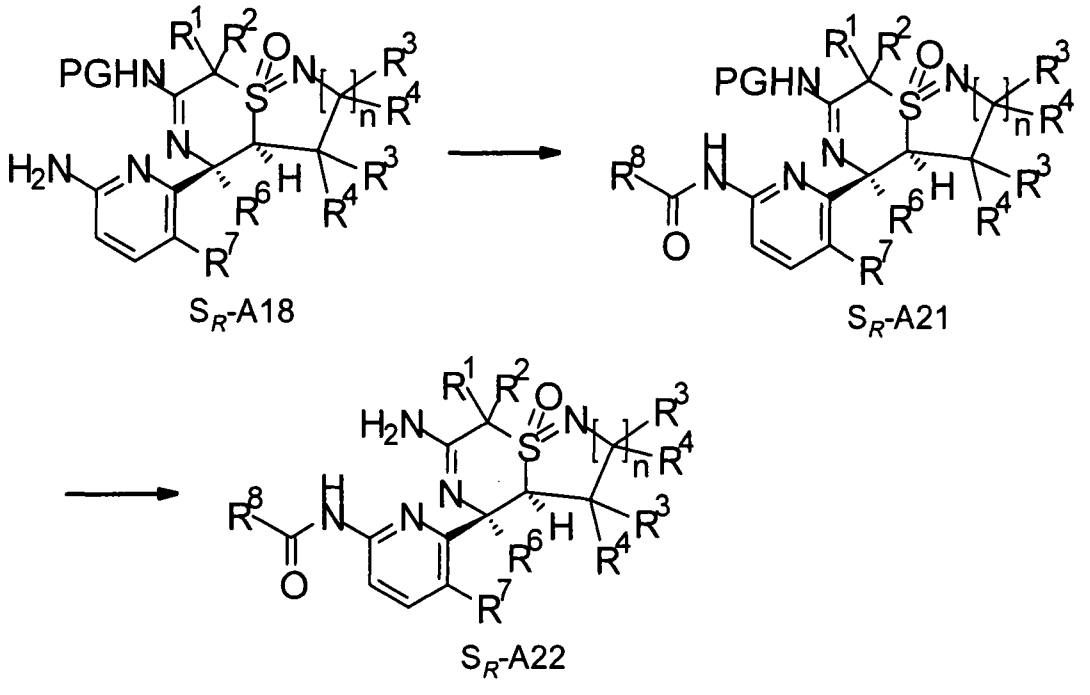
類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A16轉化為對映純最終化合物S_R-A20之流程11，中間物S_S-A16可轉化為對映純最終化合物S_S-A20(流程12)。

流程12



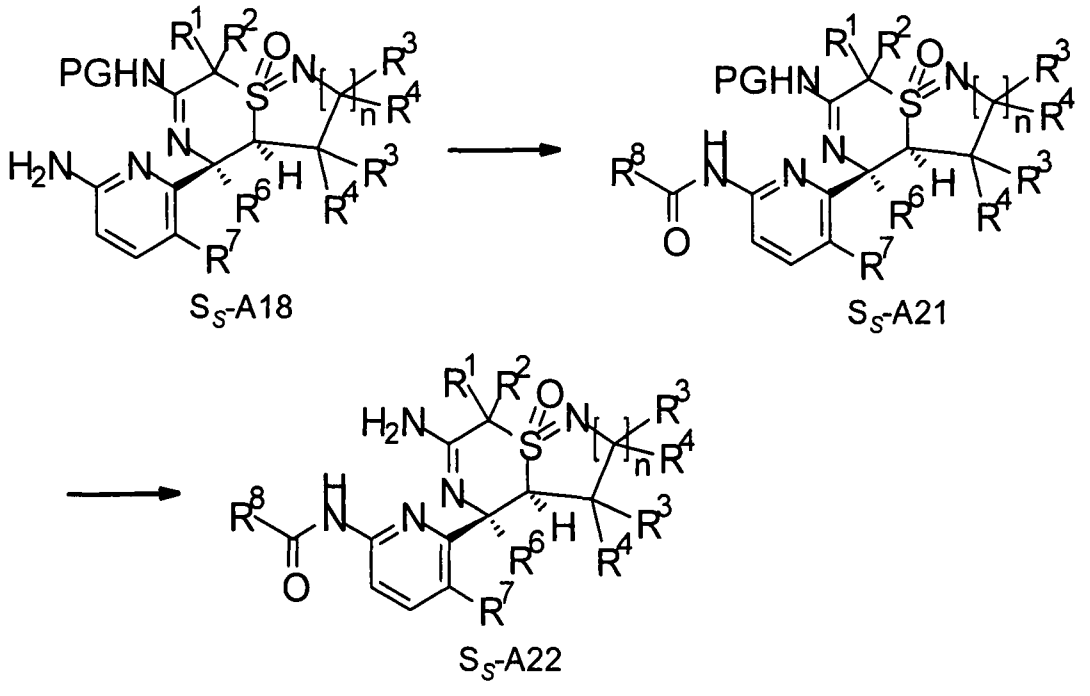
類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A16轉化為對映純最終化合物S_R-A20之流程11，中間物S_R-A18可轉化為對映純最終化合物S_R-A22(流程13)。

流程13



類似於上文所述之化學反應及關於將中間物S_R-A16轉化為對映純最終化合物S_R-A20之流程11，中間物S_S-A18可轉化為對映純最終化合物S_S-A22(流程14)。

流程14



按需要，用於獲得最終式化合物S_R-A20之描繪於流程7及11中之合成步驟之次序可改變。同樣，流程7中之去矽烷基化步驟可例如在

流程11中之順序結束時進行。

按需要，用於獲得最終式化合物S_S-A20之描繪於流程8及12中之合成步驟之次序可改變。同樣，流程8中之去矽烷基化步驟可例如在流程12中之順序結束時進行。

按需要，用於獲得最終式化合物S_R-A22之描繪於流程9及13中之合成步驟之次序可改變。同樣，流程9中之去矽烷基化步驟可例如在流程13中之順序結束時進行。

按需要，用於獲得最終式化合物S_S-A22之描繪於流程10及14中之合成步驟之次序可改變。同樣，流程10中之去矽烷基化步驟可例如在流程14中之順序結束時進行。

與酸形成之對應醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之標準方法，例如藉由將式I化合物溶解於適合溶劑，諸如二噁烷或四氫呋喃中且添加適量之對應酸獲得。產物可通常藉由過濾或藉由層析分離。式I化合物轉化成與鹼形成之醫藥學上可接受之鹽可藉由用此類鹼處理此類化合物進行。形成此類鹽之一種可能方法為例如藉由向化合物於適合溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液添加1/n當量之鹼性鹽(諸如$M(OH)_n$，其中M =金屬或銨陽離子且n =氫氧陰離子之數目)，且藉由蒸發或凍乾移除溶劑。特定鹽為鹽酸鹽、甲酸鹽及三氟乙酸鹽。

若實例未說明其製法時，式I化合物以及所有中間產物可根據類似方法或根據本文中闡述之方法製備。起始物質可自商品購得、係此項技術中已知者或可藉由此項技術中已知之方法或其類似方法製備。

應瞭解本發明中之通式I化合物可在官能基上進行衍化，以提供能夠於活體內轉化回母化合物之衍生物。

藥理學測試

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽擁有有價值之藥理學特性。

已發現本發明化合物與BACE1活性之抑制相關聯。根據下文給出之測試來研究該等化合物。

細胞Aβ降低性檢測法：

可使用Aβ 40 αLISA檢測法。將HEK293 APP細胞接種在96孔微量滴定盤之細胞培養基(Iscove's，加10% (v/v)胎牛血清、青黴素/鏈黴素)中，直至約80%融合度且依3×濃度，以培養基之1/3體積添加化合物(最終DMSO濃度保持在1% v/v)。在37℃及5% CO_2下，於含濕氣培育箱中培育18-20小時之後，收集培養上清液，使用Perkin-Elmer人類澱粉狀蛋白β 1-40 (高特異性)套組(目錄號AL275C)測定Aβ 40濃度。

在Perkin-Elmer White Optiplate-384 (目錄號6007290)中，將2 μl培養上清液與2 μl之10× αLISA抗hAβ受體珠粒+生物素標記之抗體抗Aβ 1-40混合物(50 μg/mL/5nM)組合。在1小時室溫培育之後，添加16 μl之抗生蛋白鏈菌素(SA)供體珠粒之1.25×製劑(25 μg/mL)且在黑暗中培育30分鐘。隨後使用EnVision-α讀取器記錄在615 nm下之光發射。以相對於最大信號(使用無抑制劑之1% DMSO處理之細胞)之百分比計算培養物上清液中之Aβ 40之含量。使用Excel XL擬合軟體計算IC_{50}值。

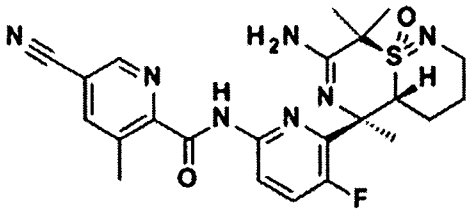
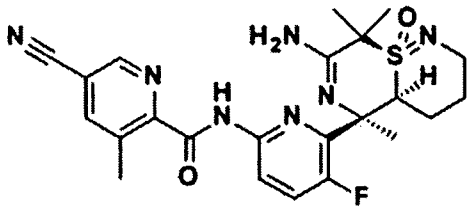
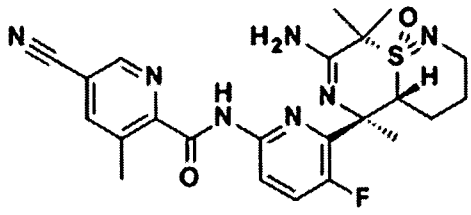
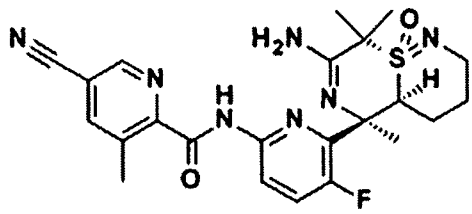
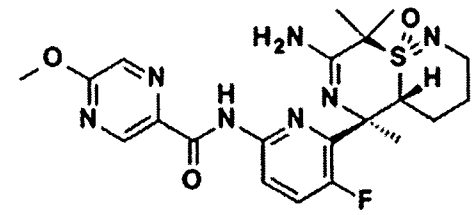
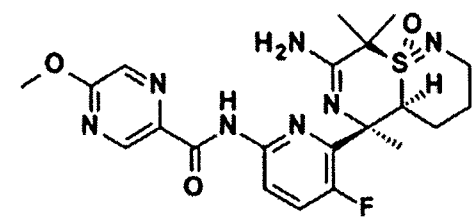
野生型小鼠之大腦中之Aβ40之降低：

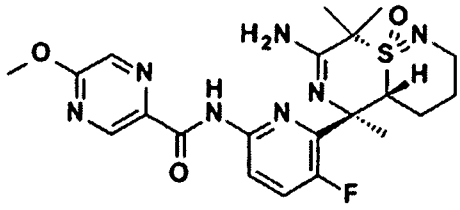
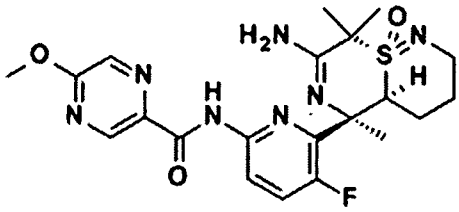
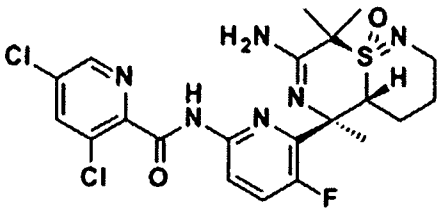
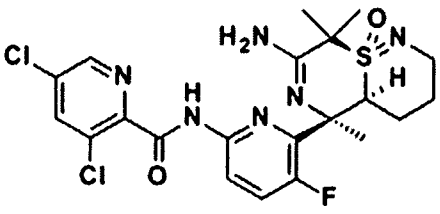
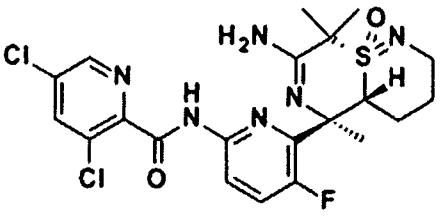
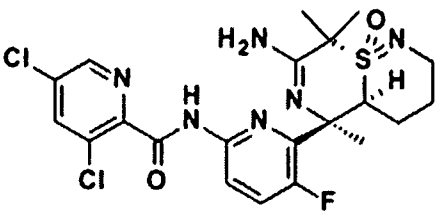
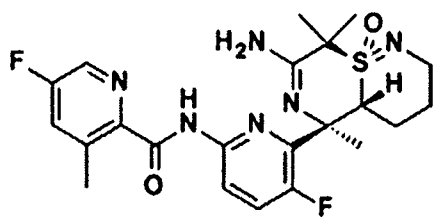
動物及收容條件. 動物維持於12/12 h光/暗循環中，在上午6點開燈，且實驗在照光期間進行。動物收容及實驗程序符合倫理及法律指南且經地方獸醫當局授權。

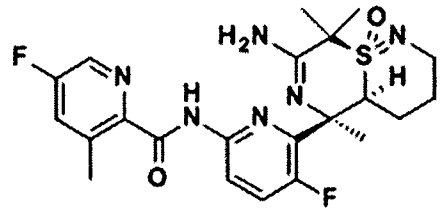
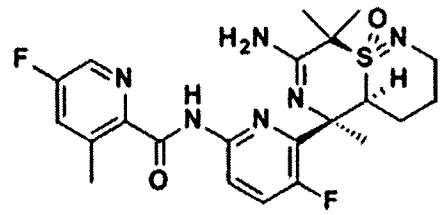
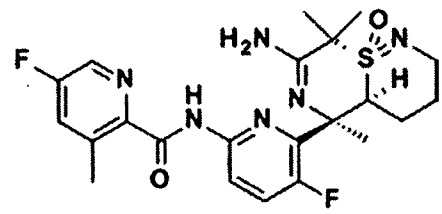
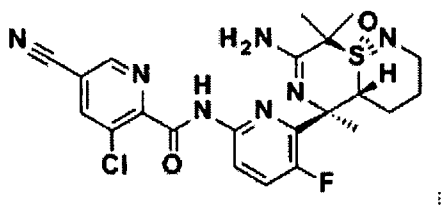
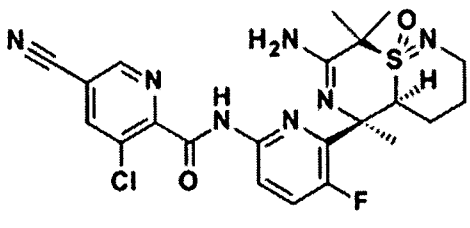
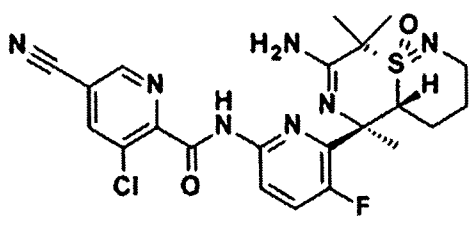
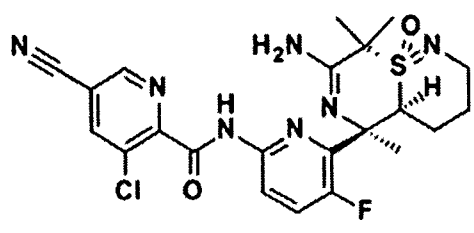
實驗. 雌性C57Bl/6J小鼠以30 mg/kg化合物，每處理組3-4隻動物之劑量處理。測試化合物溶解於5% EtOH，10% Solutol中，且以10 mL/kg經口施加。在4 h之後，殺死動物且收集腦及血漿。腦切為兩半且緊接著在乾冰上凍結。腦用於量測Aβ40且血漿用於測定化合物曝光。用於測定腦溶解物中之Aβ40之方法遵循已知程序(Lanz, T. A.;

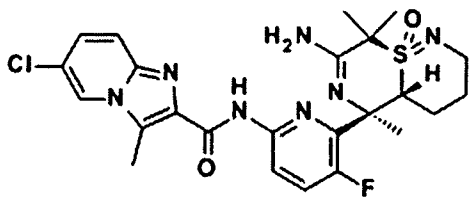
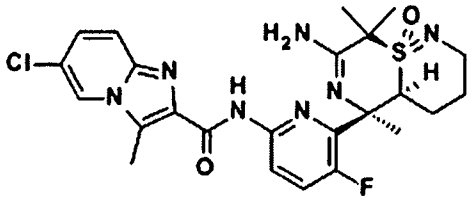
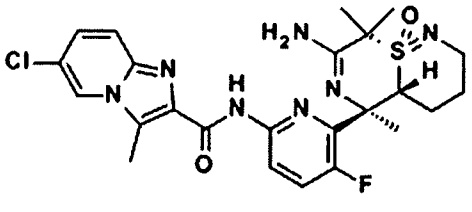
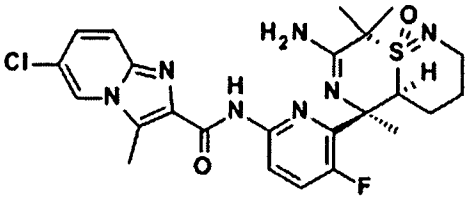
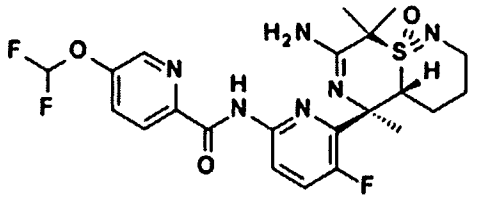
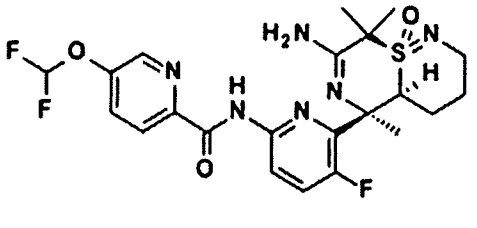
Schachter, J. B. Demonstration of a common artifact in immunosorbent assays of brain extracts: development of a solidphase extraction protocol to enable measurement of amyloid-β from wild-type rodent brain. J. Neurosci. Methods 2006, 157, 71-81.)。腦組織在Roche MagnaLyser(20"，4000 rpm)中之2% DEA緩衝液中均質化且隨後在100000 g下離心1 h。DEA在50 mM NaCl中減少為0.2%且一半DEA溶解物經過Oasis固相萃取盤(Waters；目錄編號186000679)，該盤已藉由MeOH活化且在dH2O(各1 mL)中平衡。在10%及30% MeOH(各1 mL)中洗滌之後，Aβ-肽在0.8 mL含2% NH_4OH之90% MeOH中溶離。溶離液經N2流乾燥，且乾燥樣品在30 μL之αLISA檢測緩衝液中復水。Aβ40藉由AlphaLISA檢測法(Perkin-Elmer)測定。在白色96孔、半區微量盤(Perkin-Elmer目錄編號6005561)中，20 μl復水樣品與5 μL生物素標記之BAP-24(對Aβ40之C端具有特異性)(Brockhaus, M.; Grunberg, J.; Rohrig, S.; Loetscher, H.; Wittenburg, N.; Baumeister, R.; Jacobsen, H.; Haass, C. Caspasemediated cleavage is not required for the activity of presenilins in amyloidogenesis and NOTCH signaling. NeuroReport 1998, 9, 1481-1486.) 儲備液 = 4.4 mg/mL, f.c.5.5 μg/mL)混合，且5 μL 252Q6受體珠粒(252Q6抗體，Invitrogen AMB0062)已預先與AlphaLISA受體珠粒(Perkin-Elmer目錄編號6772002)；最終稀釋度1:500)。混合物在室溫下在黑暗中培育1 h。隨後，添加20 μL Streptavin塗佈之供體珠粒(Perkin-Elmer目錄編號6760002，最終稀釋度1:125)且此最終混合物再在黑暗中在室溫下培育30 min，隨後相似AlphaScreen讀取器(Perkin-Elmer Envision 2104)中量測RFU。經處理動物中關於Aβ40獲得之值與媒劑組中之值相關且以%給出。或者，商業ELISA用於遵循製造商之說明書進行Aβ40測定(Wako ELISA：(「人類/大鼠β澱粉狀蛋白(40)ELISA套組Wako II」；目錄編號294-64701)。

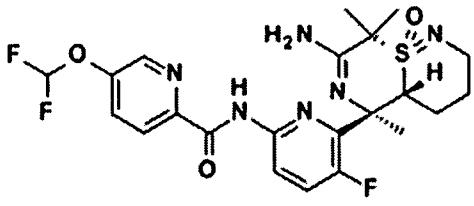
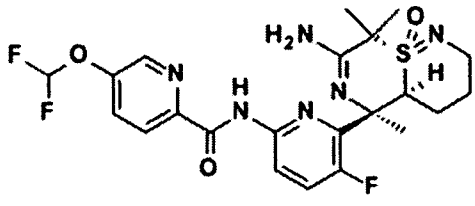
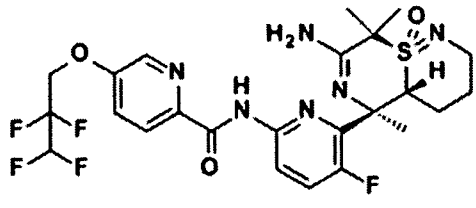
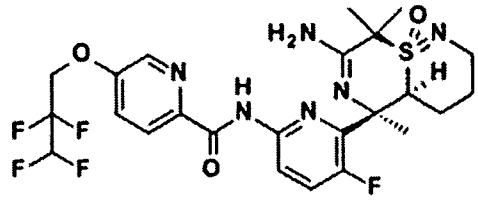
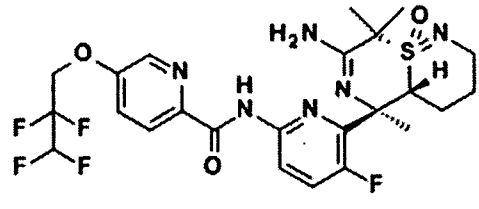
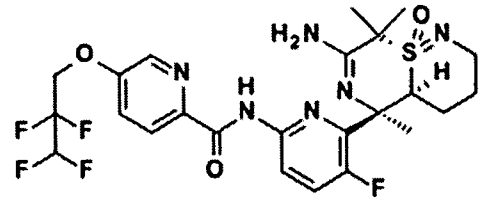
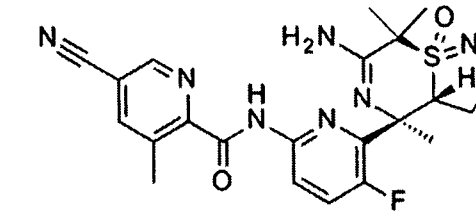
另外，在此處，Aβ降低功效以媒劑組之百分比計算。

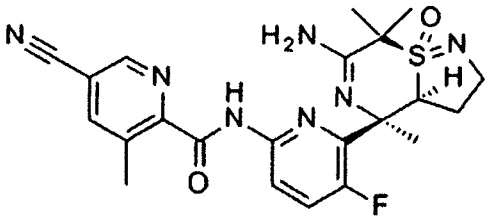
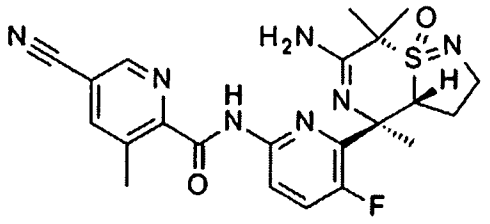
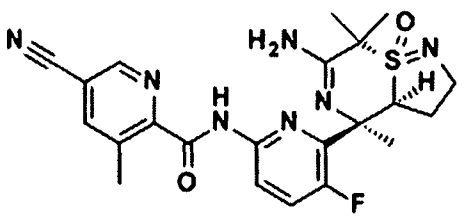
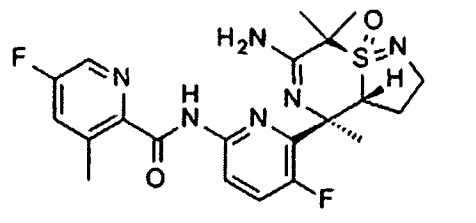
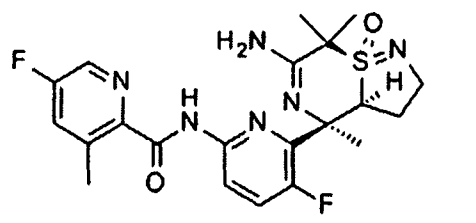
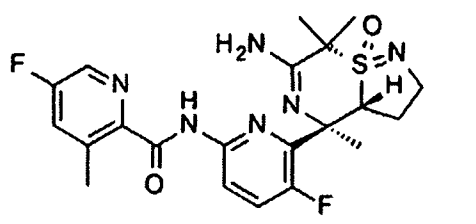
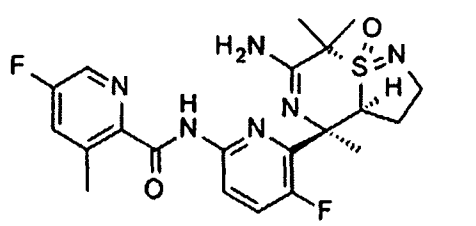
實例	結構	BACE1 細胞活性 Aβ40 IC_{50}[nM]	Aβ40 (wt小鼠，腦)[%]	名稱
1AA		0.6	38	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
1AB		2.3	79	N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
1BA		0.5	95	N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
1BB		3.9	93	N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
2AA		19.7	83	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
2AB		18.7	92	N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

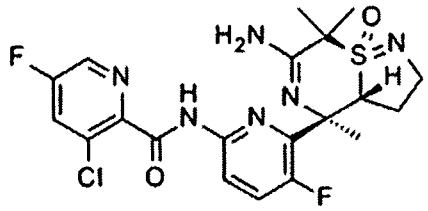
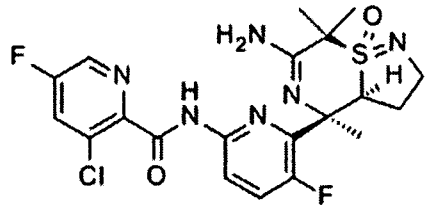
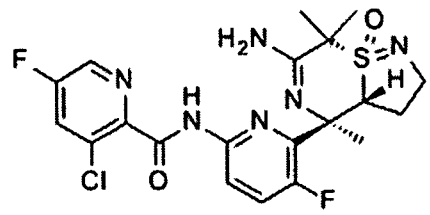
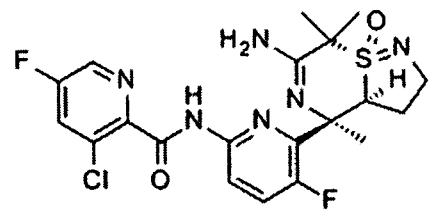
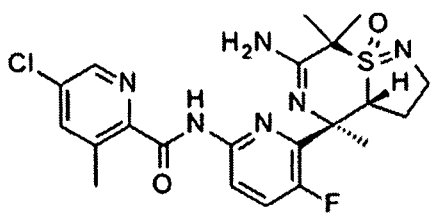
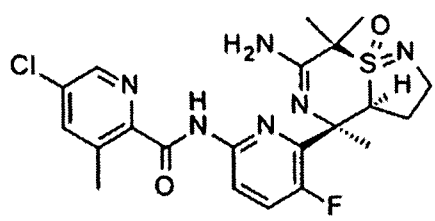
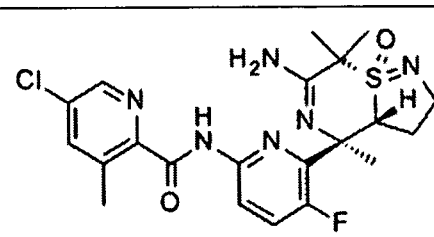
2BA		21.7	87	N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
2BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
3AA		1.3	76	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，
3AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，
3BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，
3BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，
4AA		18.1	80	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

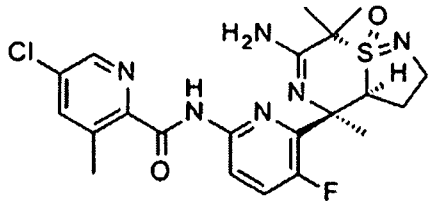
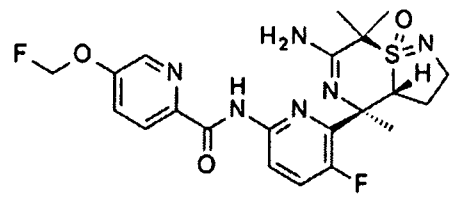
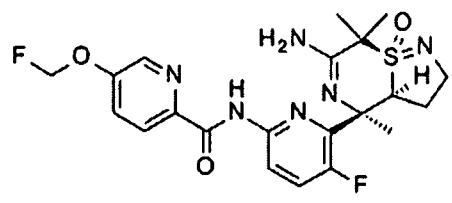
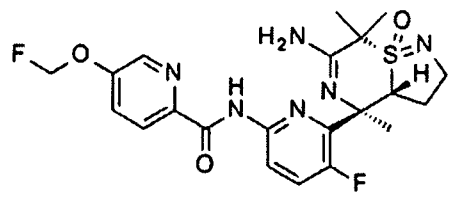
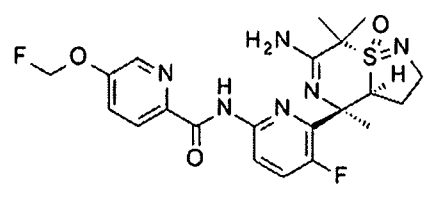
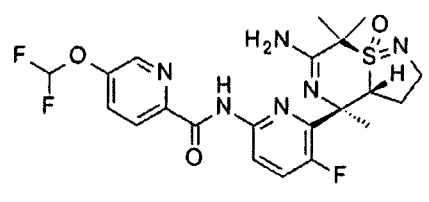
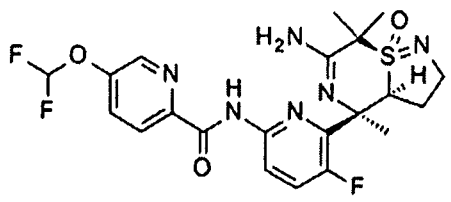
4AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
4BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
4BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
5AA				N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，
5AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，
5BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，
5BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

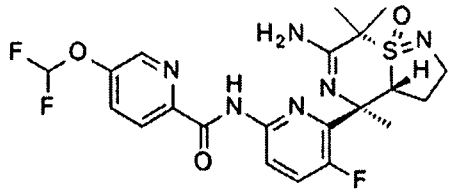
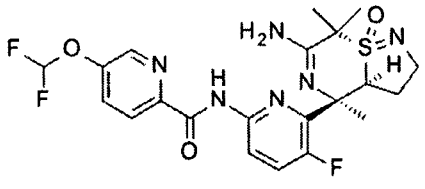
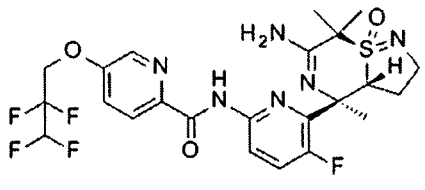
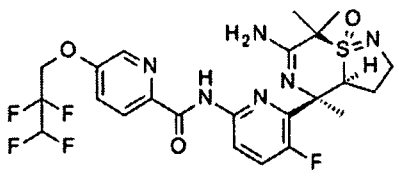
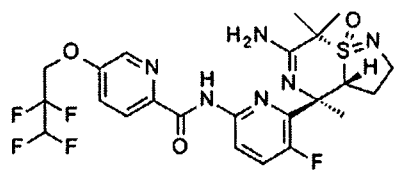
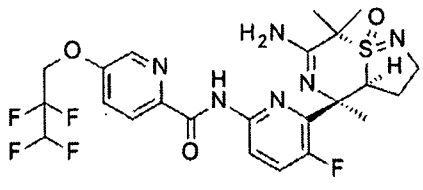
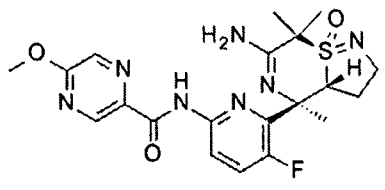
6AA		28.5	103	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，
6AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，
6BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，
6BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，
7AA		2.7	65	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
7AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

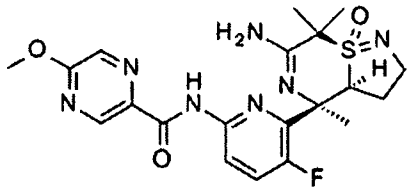
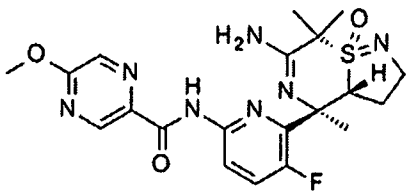
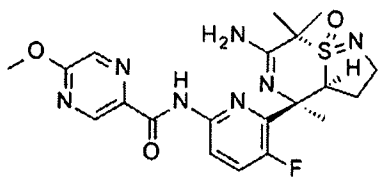
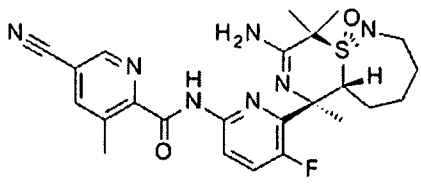
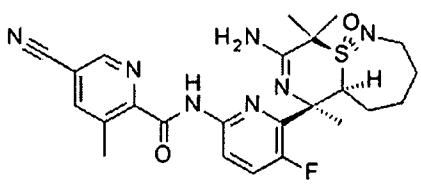
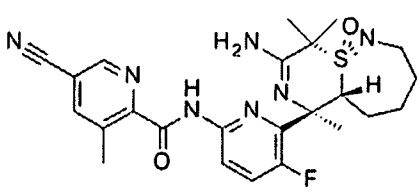
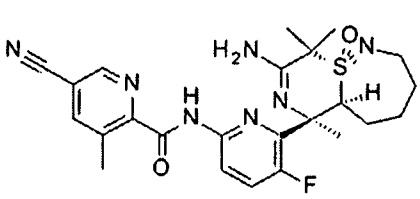
7BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
7BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
8AA		35.4	61	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
8AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
8BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
8BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
9AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

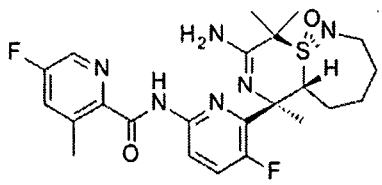
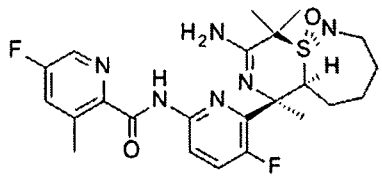
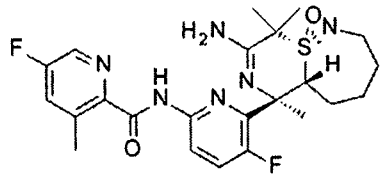
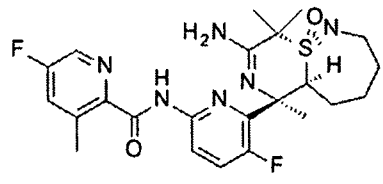
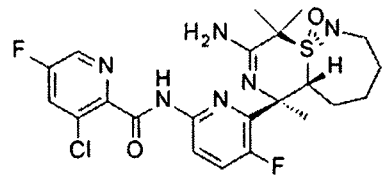
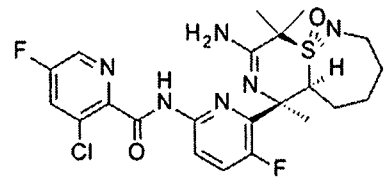
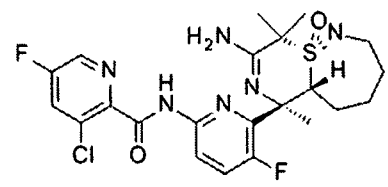
9AB		0.6	40	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
9BA		14.9	86	N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
9BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
10AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
10AB		10	71	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺
10BA		420		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺
10BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

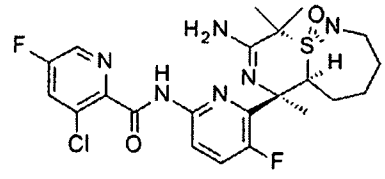
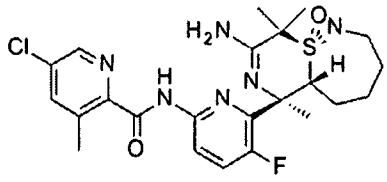
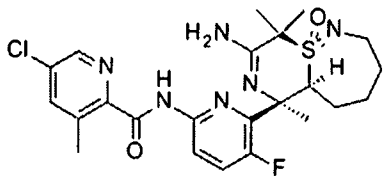
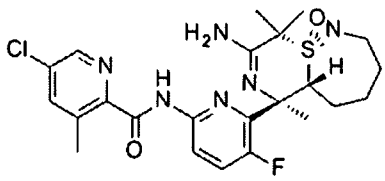
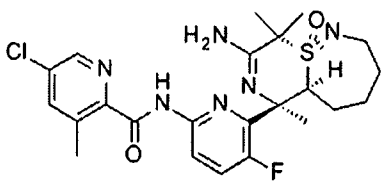
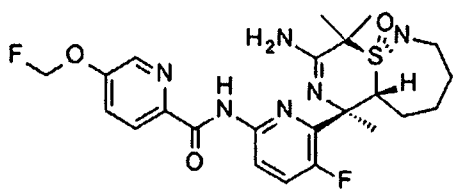
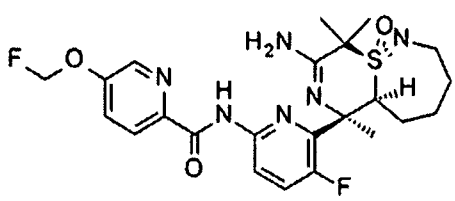
11AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，
11AB		3.5	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺
11BA		117		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺
11BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，
12AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
12AB		1.3	38	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺
12BA		24.2		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺

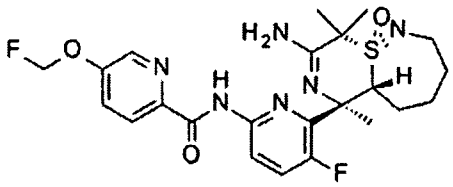
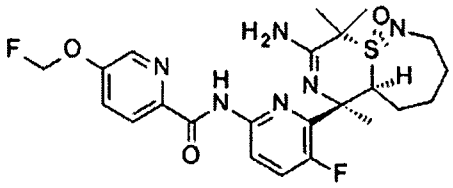
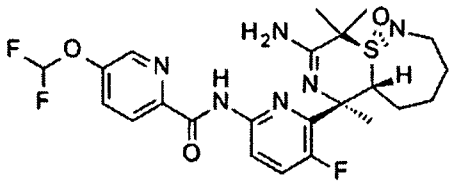
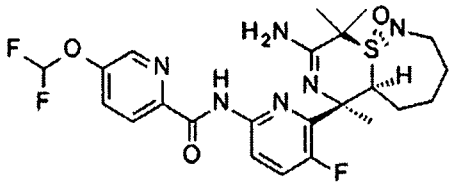
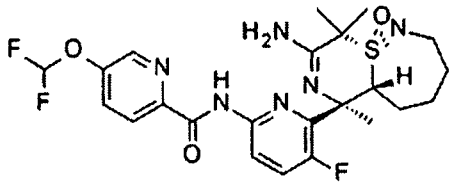
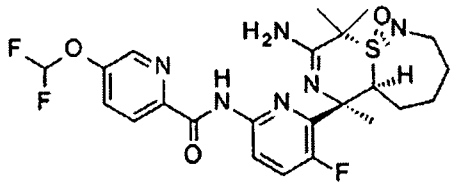
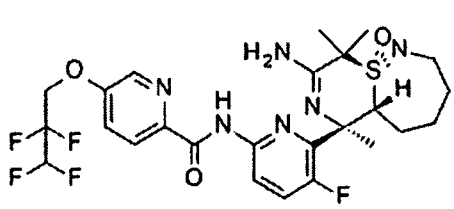
12BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
13AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
13AB		9.8	86	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺
13BA		382		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺
13BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
14AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
14AB		6.3	61	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺

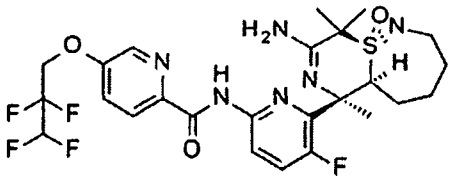
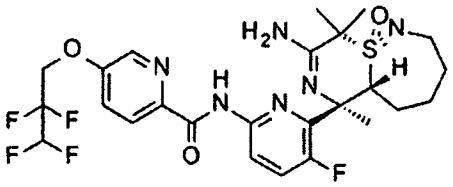
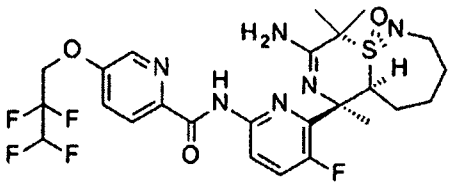
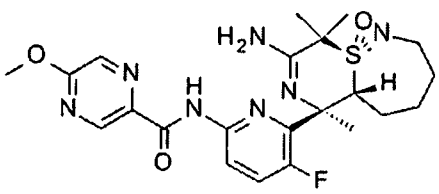
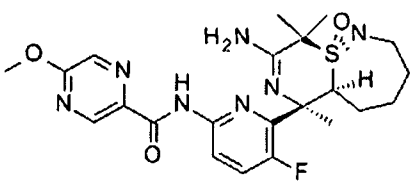
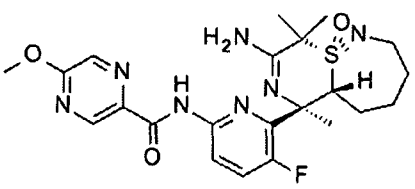
14BA		52.6		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺
14BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
15AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
15AB		146	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺
15BA		557		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺
15BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
16AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

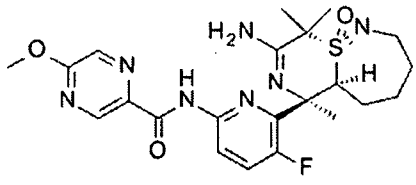
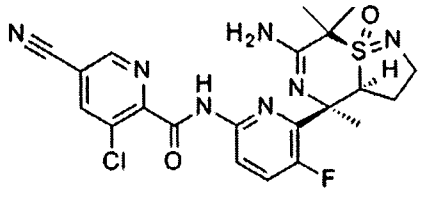
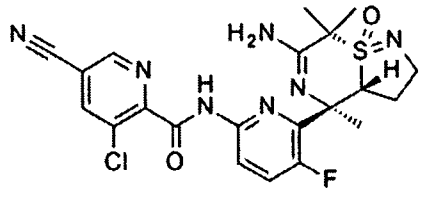
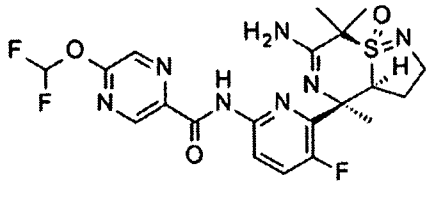
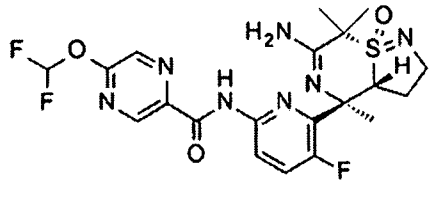
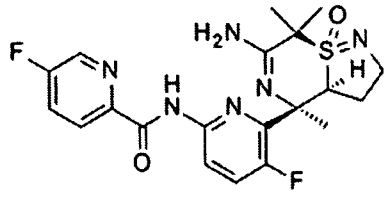
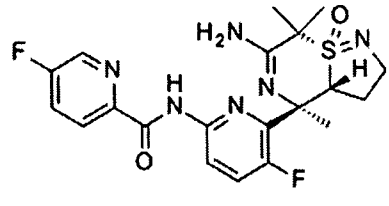
16AB		8.6	89	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺
16BA		115		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺
16BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
17AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
17AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
17BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，
17BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

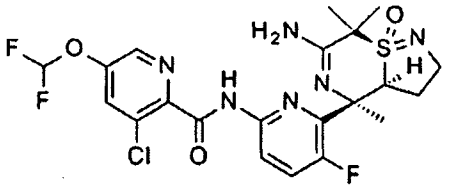
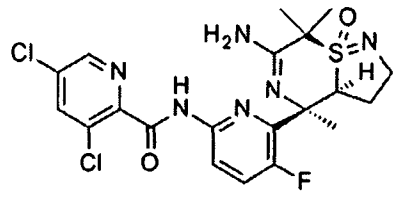
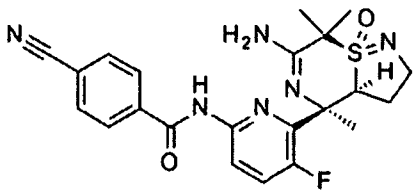
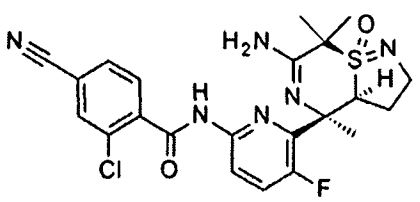
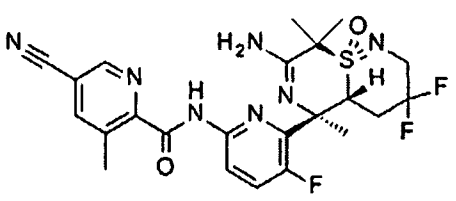
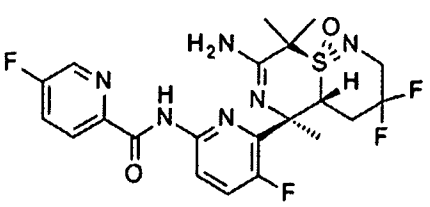
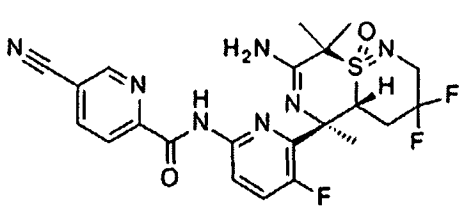
18AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
18AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
18BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
18BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，
19AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，
19AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，
19BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

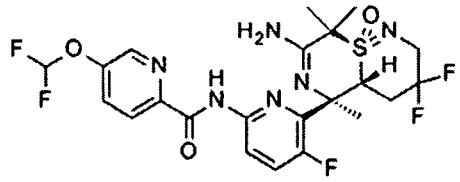
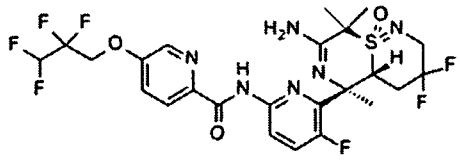
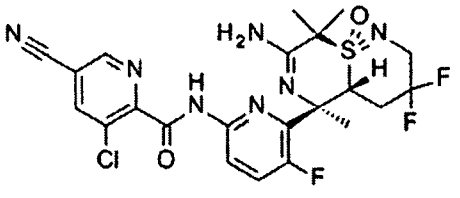
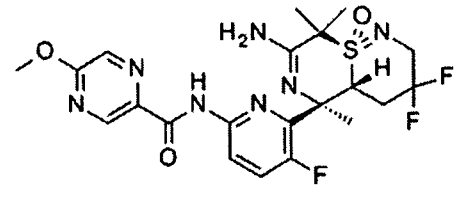
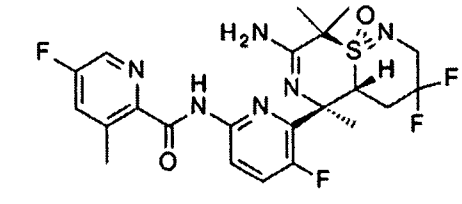
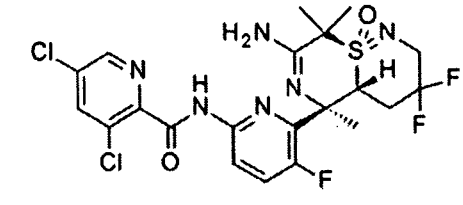
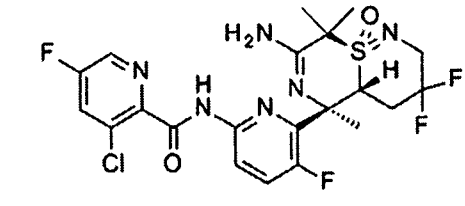
19BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，
20AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
20AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
20BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
20BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，
21AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
21AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

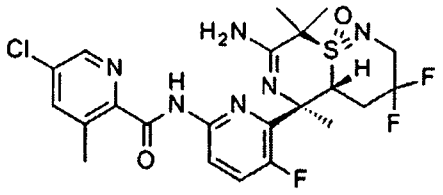
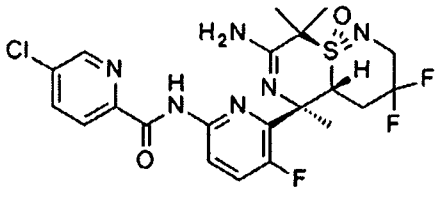
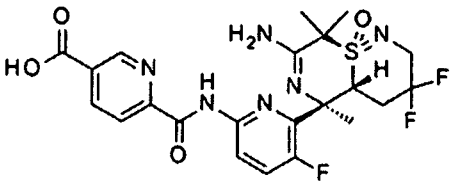
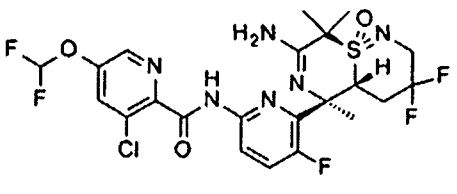
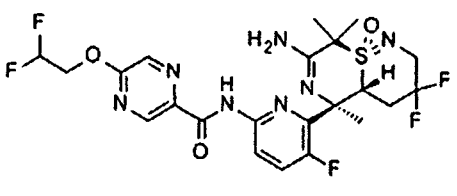
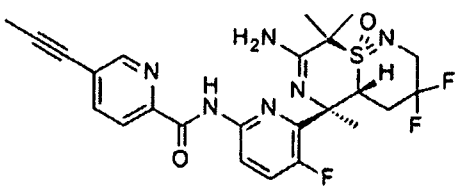
21BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
21BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
22AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
22AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
22BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
22BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，
23AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

23AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
23BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
23BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，
24AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
24AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，
24BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

24BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺
25AB		0.5	56	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺
25BA		15.5	117	N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺
26AB		7.7	82	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺
26BA		152		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺
27AB		15	92	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺
27BA		118		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺

28AB		2.8	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺
29AB		0.6	88	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺
30AB		14		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺
31AB		34		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺
32AA		1.2	53	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺
33AA		90	83	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺
34AA		9.8	113	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺

35AA		87.4	101	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺
36AA		416	84	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺
37AA		1.6	73	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺
38AA		295		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺
39AA		114		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺
40AA		4.9	77	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺
41AA		30.4	78	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺

42AA		19.4	85	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺
43AA		56	80	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺
44AA		>40		6-((6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸
45AA		26.6	85	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺
46AA		144		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺
47AA		147		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺

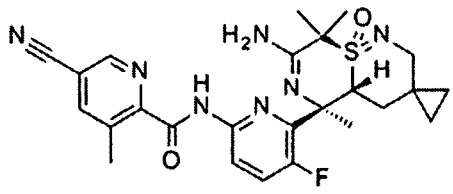
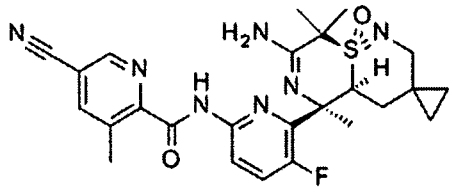
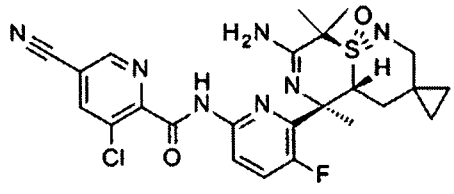
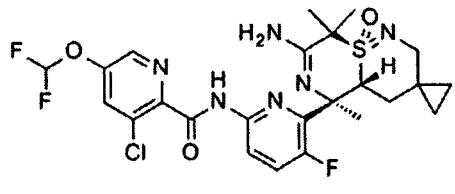
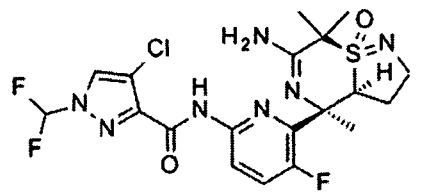
48AA		0.3	61	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺
48AB		13		N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺
49AA		0.1	106	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺
50AA		15.9	117	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺
51AB		<10		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺

表1：藥理學資料

醫藥組合物

式I化合物及醫藥學上可接受之鹽可例如以藥物製劑形式用作治療活性物質。醫藥製劑可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，亦可例如以栓劑形式經直腸，或例如以注射溶液形式非經腸實現投藥。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用醫藥學上惰性、無機或有機載劑處理以用於產生藥物製劑。舉例而言，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及其類似物可用作錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑及硬明膠膠囊之此類載劑。舉例而言，軟明膠膠囊之適合載劑為植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況下通常不需要載劑。產生溶液及糖漿之適合載劑為例如水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。栓劑之適合的載劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

另外，醫藥製劑可含有醫藥學上可接受之輔助物質，諸如防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

本發明亦提供含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療上惰性之載劑之藥物，及其產生方法，該方法包含將一或多種式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及(若需要)一或多種其他治療上有價值之物質連同一或多種治療上惰性之載劑引入至蓋倫投藥劑型中。

劑量可在寬限制內變化，且將當然必須在各特定情況下針對個別要求進行調節。在經口投與之情況下，成人劑量可在每日約0.01 mg至約1000 mg通式I化合物或對應量之其醫藥學上可接受之鹽之間變化。可以單次劑量或以分次劑量形式投與每日劑量，且此外，當發現指示需超過上限時亦可超過上限。

以下實例說明而非限制本發明，其僅充當本發明之代表。醫藥製劑便利地含有約1-500 mg，特定言之1-100 mg式I化合物。根據本發明之組合物之實例為：

實例A

以常見方式製造以下組合物之錠劑：

成分	毫克/錠劑			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
乳糖無水DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纖維素	30	30	30	450
硬脂酸鎂	1	1	1	1
總計	167	167	167	831

表2：可能的錠劑組成

製造程序

1. 將成分1、2、3及4混合且用純化水造粒。
2. 在50℃下乾燥該等顆粒。
3. 使顆粒通過合適之研磨設備。
4. 添加成分5且混合三分鐘；在適合壓機上壓縮。

實例B-1

製造以下組成之膠囊：

成分	毫克/膠囊			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	-
玉米澱粉	25	35	40	70
滑石	10	15	10	25
硬脂酸鎂	1	2	2	5
總計	200	200	300	600

表3：可能的膠囊成分組成

製造程序

1. 在適合混合器中將成分1、2及3混合30分鐘。
2. 添加成分4及5且混合3分鐘。
3. 填充至適合膠囊中。

首先在混合器中且隨後在粉碎機中混合式I化合物、乳糖及玉米澱粉。使混合物返回至混合器；將滑石添加至其中且充分混合。藉由

機器將混合物填充至適合膠囊(例如硬明膠膠囊)中。

實例B-2

製造以下組成之軟明膠膠囊：

成分	毫克/膠囊
式I化合物	5
黃蠟	8
氫化大豆油	8
部分氫化植物油	34
大豆油	110
總計	165

表4：可能的軟明膠膠囊成分組成

成分	毫克/膠囊
明膠	75
甘油85%	32
Karion 83	8 (乾物質)
二氧化鈦	0.4
氧化鐵黃	1.1
總計	116.5

表5：可能的軟明膠膠囊組成

製造程序

將式I化合物溶解於其他成分之溫熔融物中，且將混合物填充至適當尺寸之軟明膠膠囊中。根據常見程序處理經填充之軟明膠膠囊。

實例C

製造以下組成之栓劑：

成分	毫克/栓劑
式I化合物	15
栓劑基質	1285
總計	1300

表6：可能的栓劑組成

製造程序

將栓劑基質於玻璃或鋼容器中熔融，充分混合且冷卻至45℃。隨即，將細粉狀式I化合物添加至其中且攪拌直至其完全分散。將混

合物傾入適合尺寸之栓劑模具中，使其冷卻；隨後將栓劑自模具移除且個別地封裝於蠟紙或金屬箔中。

實例D

製造以下組成之注射溶液：

成分	毫克/注射溶液.
式I化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	適量補足至pH 5.0
注射溶液用水	補足至1.0 ml

表7：可能的注射溶液組成

製造程序

使式I化合物溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。藉由乙酸將pH調節至5.0。藉由添加殘餘量水將體積調節成1.0 ml。將溶液過濾，適當過量填充至小瓶中且滅菌。

實例E

製造具有以下組成之藥囊：

成分	毫克/藥囊
式I化合物	50
乳糖，細粉	1015
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纖維素鈉	14
聚乙烯吡咯啶酮K 30	10
硬脂酸鎂	10
調味添加劑	1
總計	2500

表8：可能的藥囊組成

製造程序

使式I化合物與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合且用聚乙烯吡咯啶酮於水中之混合物造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充至藥囊中。

實驗部分

提供以下實例以說明本發明。不應認為其限制本發明之範疇，而其僅為本發明之代表。

綜述

分析方法

氣體層析圖(GC)使用Agilent 6850 Series II單通道GC系統記錄。管柱：Agilent HP-1，30 m × 0.32 mm × 0.25 μm膜，SN USC174642H，PN 190917-413E；載體氣體：恆定流動模式之氦氣，壓力25 psi；標稱初始流速7.8 mL/min，注入體積1 μL；入口：分離口(比率20:1)；偵測器：溫度300℃，氦氣流速30 mL/min，空氣流速400 mL/min。

烘箱溫度程式：

時間[min]	起始溫度[℃]	速率[℃/min]	結束溫度[℃]
0.0	40	5.0	80
8.0	80	20.0	250
16.5	-方法結束-		

HPLC (方法LCMS_fglm)

管柱：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18，Rapid Resolution HT，2.1×30 mm，1.8 μm，零件號959731-902

溶劑A：水，0.01%甲酸；溶劑B：乙腈(MeCN)

梯度：

時間[min]	流動速率[ml/min]	%A	%B
初始	0.8	97	3
0.2	1.0	97	3
1.7	1.0	3	97
2.0	1.0	3	97
2.1	1.0	97	3

HPLC (方法LCMS_梯度)

管柱：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18，Rapid Resolution HT，2.1×30 mm，1.8 μm，零件號959731-902

溶劑A：水，0.01%甲酸；溶劑B：MeCN

梯度：

時間[min]	流動速率[ml/min]	%A	%B
初始	1.0	97	3
0.2	1.0	97	3
5.2	1.0	3	97
6.0	1.0	3	97
6.2	1.0	97	3

HPLC (方法7626L05)

管柱：Agilent Poroshell 120 EC-C18，4.6×50 mm，2.7 μm，零件號699975-902

溶劑A：MeCN；溶劑B：水/MeCN 95:5 v/v；溶劑C：1 g四正丁基硫酸氫銨於1 L水/MeCN 1:4 v/v中之溶液。

梯度：

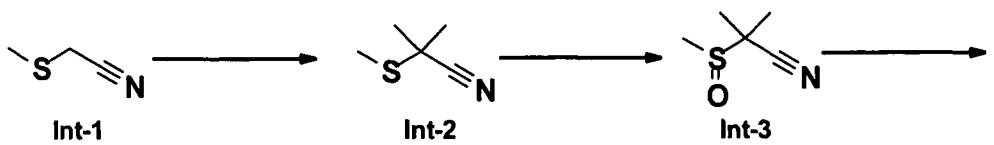
時間[min]	流動速率[ml/min]	%A	%B	%C
初始	1.0	10	85	5
1.0	1.0	10	85	5
7.0	1.0	85	10	5
12.0	1.0	85	10	5
13.0	1.0	10	85	5

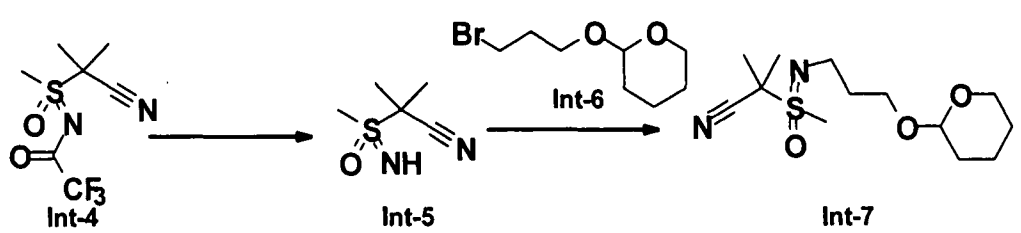
縮寫

以下縮寫用於實驗部分中：THF，四氫呋喃；MTBE，甲基-第三丁基醚；DMF，二甲基甲醯胺；TLC，薄層層析。

中間物

合成Int-7：2-甲基-2-[S-甲基-N-(3-四氫哌喃-2-基氧丙基)磺亞胺醯基]丙腈





步驟1：2-甲基-2-甲基硫基-丙腈(Int-2)

氫化鈉(24.0 g，60%懸浮液於礦物油中，600 mmol)用正庚烷(3×100 mL)洗滌且在0-5℃下懸浮於THF(300 mL)中。添加2-(甲硫基)乙腈(Int-1，20 g，230 mmol)於THF(100 mL)中之溶液且在0-5℃ (冰浴)下攪拌所得懸浮液15 min。隨後，經15 min添加碘代甲烷(90.8 g，40.0 mL，640 mmol)於THF中之溶液。使混合物在室溫下加溫及攪拌3 h。此後，反應混合物小心地傾入至水(200 mL)上且用MTBE(1×500 mL，3×150 mL)萃取。合併之萃取物用碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，在真空乾燥(10毫巴，40℃，45 min)之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(23.4 g，89%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。GC (方法7626G01) t_R=2.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65 (s, 6 H), 2.32 (s, 3 H)。

步驟2：2-甲基-2-甲基亞磺醯基-丙腈(Int-3)

2-甲基-2-(甲硫基)丙腈(Int-2，23 g，200 mmol)溶解於1,4-二噁烷(115 mL)中且添加水(345 mL)。乳液冷卻至0-5℃ (冰浴)且與水(115 mL)一起添加高碘酸鈉(44.8 g，210 mmol)。所得白色懸浮液升溫至室溫且劇烈攪拌16 h。隨後，過濾混合物，殘餘物用乙酸乙酯(400 mL)洗滌。在濾液之相分離之後，水相用氯化鈉飽和，用乙酸乙酯(5×200 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，在乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(25 g)。粗產物藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度50:50至0:100)來純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(23.3 g，89%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.59 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H)。

步驟3：2-甲基-2-(S-甲基碸(三氟乙醯基亞胺醯基))丙腈(Int-4)

2-甲基-2-(甲基亞磺醯基)丙腈(Int-3，9.8 g，74.7 mmol)在0-5℃(冰浴)下溶解於二氯甲烷(390 mL)中且隨後添加2,2,2-三氟乙醯胺(17.0 g，151 mmol)、氧化鎂(12.7 g，307 mmol)及乙酸銠(II)二聚體(850 mg，1.92 mmol)。最後，添加二乙酸碘苯(36.3 g，113 mmol)於二氯甲烷(98.0 mL)中之溶液且混合物在0-5℃下攪拌1 h，接著在室溫下攪拌6 h。隨後，添加第二部分之乙酸銠(II)二聚體(850 mg，1.92 mmol)且懸浮液再在室溫下攪拌95 h。反應混合物經過濾，殘餘物用二氯甲烷(100 mL)洗滌且合併之濾液在真空中濃縮，獲得粗產物形式之深色油。在管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至50:50)及真空乾燥(50℃，5毫巴)之後，標題化合物呈淡黃色油狀分離，其當靜置時固化(13.74 g，76%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R=0.97 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.91 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H)。MS (ES-) *m/z* 241.1 [M-H]。

步驟4：2-甲基-2-(S-甲磺醯亞胺醯基)丙腈(Int-5)

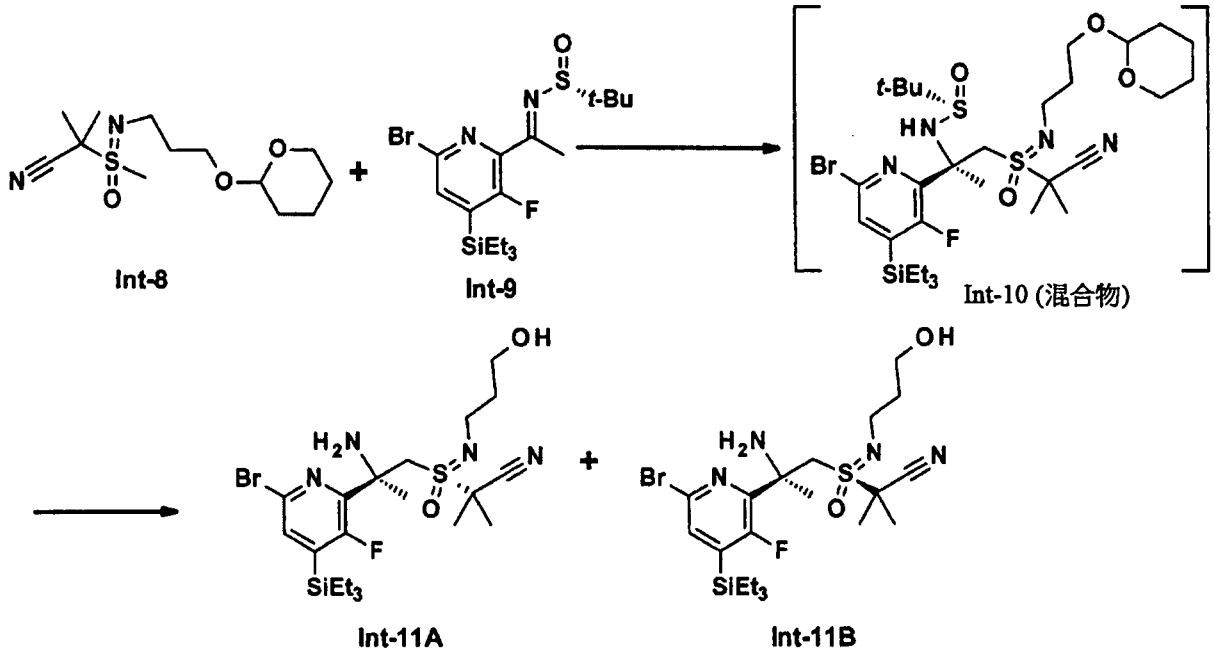
2-甲基-2-(S-甲基碸(三氟乙醯基亞胺醯基))丙腈(Int-4，9.90 g，40.9 mmol)在0-5℃ (冰浴)下溶解於甲醇(100 mL)中。碳酸鉀(28.2 g，204 mmol)與甲醇(20 mL)一起添加且在室溫下攪拌所得懸浮液0.5 h。反應混合物用MTBE(250 mL)稀釋且添加矽膠(25 g)，攪拌混合物15 min。此後，其經矽膠塞(35 g)過濾，殘餘物用MTBE/甲醇2:1 (v/v，250 mL)洗滌。真空濃縮合併之濾液，得到黃色油。此材料再次溶解於中乙酸乙酯(200 mL)中且經矽膠塞(40 g)過濾，殘餘物用乙酸乙酯(200 mL)洗滌。合併之濾液再次真空濃縮，獲得呈黃色油狀之粗產物(5.98 g)。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度50:50至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(4.54 g，76%)。GC (方法7626G01) t_R=9.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.75 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H),

2.79 (br s, 1 H), 3.15 (s, 3 H)。

步驟5：2-甲基-2-[S-甲基-N-(3-四氫哌喃-2-基氧丙基)磺亞胺醯基]丙腈(Int-7)

氫化鉀(30% w/w，於礦物油中，2.2 g，16.5 mmol)懸浮於1,2-二甲氧乙烷(20.0 mL)中且懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)。經10 min逐滴添加2-甲基-2-(甲磺醯亞胺醯基)丙腈(Int-5，2.0 g，13.7 mmol)於1,2-二甲氧乙烷(15 mL)中之溶液。移除冰浴且混合物在室溫下攪拌3 h。此後，其再次冷卻至0-5℃且添加四丁基溴化銨(235 mg，730 μmol)，接著添加2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃(Int-6，3.95 g，3.00 mL，17.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16 h。隨後，混合物傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(60 mL)上且用乙酸乙酯(180 mL)稀釋。在相分離之後，水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取，合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得呈粗產物形式之黃色兩相油。此藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度40:60至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈無色黏滯油狀之非對映異構體之混合物形式之標題化合物(3.28 g，83%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.47-1.60 (m, 4 H), 1.68-1.77 (m, 1 H), 1.76 (br s, 6 H), 1.78-1.88 (m, 3 H), 3.06及3.07 (2s, 3 H, 非對映異構體), 3.20-3.41 (m, 2 H), 3.45-3.54 (m, 2 H), 3.79-3.91 (m, 2 H), 4.56-4.60 (m, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 205.1 [M+H-(C_5H_8O)]。

合成Int-11A及Int-11B：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11A)及2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11B)



步驟1：N -[1-(6-溴-3-氟-4-三乙基矽烷基-2-吡啶基)-2-[S-(1-氰基-1-甲基-乙基)-N-(3-四氫哌喃-2-基氧丙基)磺亞胺醯基]-1-甲基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(Int-10(混合物))

2-甲基-2-(S-甲基-N-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)磺亞胺醯基)丙腈(Int-8，3.31 g，11.5 mmol)溶解於THF(45 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。經10 min逐滴添加正丁基鋰(1.6 M，於己烷中，7.0 mL，11.2 mmol)，且在<-70℃下攪拌所得溶液50 min。隨後，在該溫度下經20 min添加(R,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-9，3.90 g，8.96 mmol)於THF(45.0 mL)中之溶液。在<70℃下攪拌30 min之後，將反應混合物傾於2 M氯化銨水溶液(75 mL)上且用MTBE(1×300 mL，2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物經真空濃縮，得到黃色黏滯油(2.46 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11A)及2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11B)

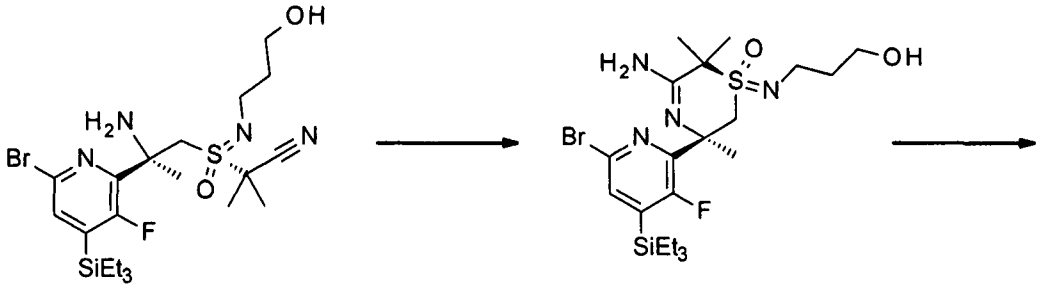
N-[1-(6-溴-3-氟-4-三乙基矽烷基-2-吡啶基)-2-[S-(1-氰基-1-甲基-乙基)-N-(3-四氫哌喃-2-基氧丙基)磺亞胺醯基]-1-甲基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(Int-10(混合物)，7.40 g，10.2 mmol)溶解於乙醇(74 mL)中且在0-5℃ (冰浴)下添加氯化氫於甲醇中之溶液(約20% w/w，30 g，30 mL，165 mmol)。混合物在室溫下攪拌30 min。此後，其傾入至2M碳酸鈉水溶液(200 mL)上且用MTBE(300 mL)稀釋。所得懸浮液經過濾，殘餘物用MTBE (100 mL)洗滌。合併之濾液相經分離，水相用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得粗產物形式之淡棕色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度100:0至90:10)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生分離非對映異構體形式之標題化合物。呈無色黏滯油狀分離第一溶離、次要非對映異構體(Int-11B)(920 mg，17%)，獲得呈無色油狀之第二溶離、主要非對映異構體(Int-11A)(3.42 g，62%)。經兩個步驟之總產率為79%。

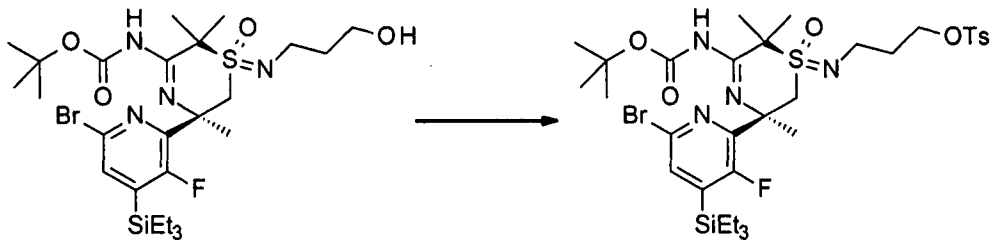
Int-11A：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=2.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.01 (m, 9 H), 1.57 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 1.59-1.66 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.77 (br s, 3 H), 3.10-3.18 (m, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.57-3.71 (m, 2 H), 3.80 (dd, *J* = 1.1, 13.7 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 537.3及535.3 [M+H]。

Int-11B：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=2.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.31-1.40 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1 H), 1.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.31 (br s, 3 H), 3.05 (ddd, *J* = 5.5, 6.3, 11.9 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, *J* = 5.1, 7.5, 12.4 Hz, 1 H), 3.54 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 4.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z*

537.3及535.3 [M+H]。

合成Int-14A：4-甲基苯磺酸3-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙酯





步驟1：(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-12A)

2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N -(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11A，3.40 g，6.35 mmol)溶解於乙醇(59 mL)中且添加氯化銅(I)(660 mg，6.67 mmol)。混合物加熱至75-80℃且在該溫度下攪拌45 min。此後，其冷卻至5℃ (冰浴)且傾入至鹽水(40 mL)及氨水(25% w/w，20 mL)之混合物上。所得混合物用MTBE(200 mL)及乙酸乙酯(2×50 mL)萃取，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物形式之黃色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠；100 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度95:5至85:15)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體狀之標題化合

物(2.79 g，82%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.89 (m, 6 H), 0.92-0.99 (m, 9 H), 1.40-1.65 (m, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.78-2.88 (m, 1 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 3.28-3.36 (m, 1 H), 3.39 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.56-3.70 (m, 2 H), 3.78-3.82 (m, 1 H), 4.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 537.3及535.3 [M+H, Br]。

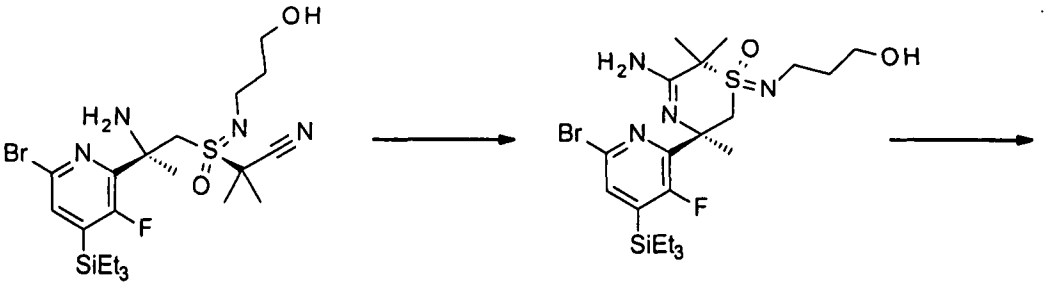
步驟2：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-13A)

(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-12A，2.20 g，4.11 mmol)溶解於THF (22 mL)及水(4.4 mL)中且添加Boc-酸酐(1 g，1.06 ml，4.58 mmol)、碳酸氫鈉(440 mg，5.24 mmol)及4-二甲胺基吡啶(26 mg，213 μmol)。混合物在室溫下攪拌1.5 h。此後，添加氨水(25% w/w，198 mg，，220 μl，2.91 mmol)且再攪拌混合物30 min。反應混合物隨後傾入至水(50 mL)上且用MTBE(1×150 mL，1×50 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥且在真空中濃縮。粗產物藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度40:60至60:40)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈無色膠狀物狀之標題化合物(2.06 g，79%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=3.9 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.37-1.61 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.60 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 2.65-2.74 (m, 2 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 3.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H), 4.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 11.14 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 637.4及635.6 [M+H, Br]。

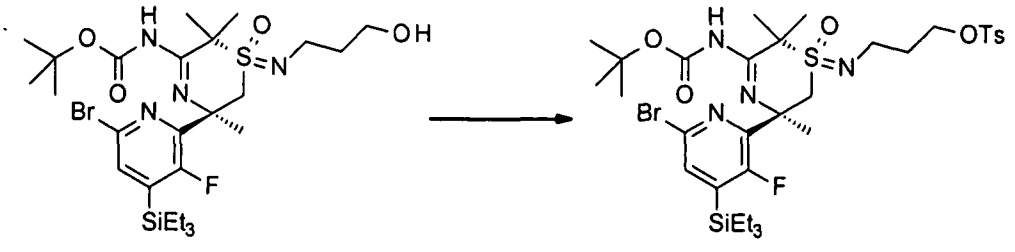
步驟3：4-甲基苯磺酸3-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙酯(Int-14A)

((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-13A，2.0 g，3.15 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且隨後在該溫度下添加三乙胺(799 mg，1.1 mL，7.89 mmol)、甲苯磺醯氯(925 mg，4.85 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液及4-二甲胺基吡啶(30 mg，246 μmol)。在室溫下攪拌所得澄清溶液16 h。隨後，將反應混合物傾於氯化銨飽和水溶液(50 mL)上，且在相分離之後，用MTBE (1×200 ml，1×50 mL)萃取水相。合併之萃取物用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物形式之混濁淡棕色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度25:75至40:60)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(2.29 g，92%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.89 (m, 6 H), 0.92-0.98 (m, 9 H), 1.46 (s, 3 H), 1.48-1.69 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.50-2.60 (m, 1 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 3.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.39 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 11.10 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 791.4及789.6 [M+H, Br]。

合成Int-14B：4-甲基苯磺酸3-(((1S,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙酯



Int-11B　　Int-12B



Int-13B　　Int-14B

步驟1：(1S,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-12B)

2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-11B，970 mg，1.81 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中且添加溴化銅(I)(275 mg，1.92 mmol)。混合物加熱至75-80℃且在該溫度下攪拌1.5 h。此後，其冷卻至5℃ (冰浴)且傾入至鹽水(10 mL)及氨水(25% w/w，5 mL)之混合物上。所得混合物用MTBE(60 mL)及乙酸乙酯(2×25 mL)萃取，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物形式之黃色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度95:5至70:30)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(670 mg，69%)。HPLC (方法7626L05) t_R = 4.7 min。

步驟2：((1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-13B)

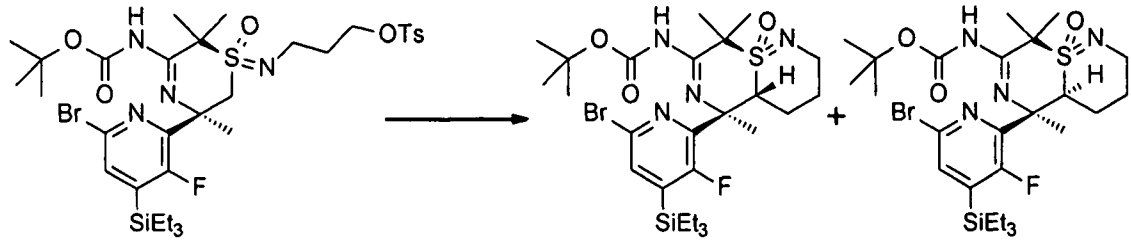
(1S,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-12B，670 mg，1.25 mmol)溶解於THF (8 mL)及水(1.7 mL)中且添加Boc-酸酐(350 mg，372 μl，1.6 mmol)、碳酸氫鈉(135 mg，1.61 mmol)及4-二甲胺基吡啶(8 mg，65 μmol)。混合物在室溫下攪拌2 h。此後，添加氨水(25% w/w，54 mg，60 μl，0.79 mmol)且再攪拌混合物30 min。反應混合物隨後傾入至水(15 mL)上且用MTBE(1×40 mL，1×20 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空(50℃，5毫巴)中濃縮以獲得呈淺褐色膠狀物狀之標題化合物(770 mg，97%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。HPLC (方法7626L05) t_R=8.6 min。

步驟3：4-甲基苯磺酸3-(((1S,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙酯(Int-14B)

((1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-13B，1.22 g，1.92 mmol)溶解於二氯甲烷(12 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且隨後在該溫度下添加三乙胺(486 mg，670 μL，4.81 mmol)、甲苯磺醯氯(560 mg，2.94 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液及4-二甲胺基吡啶(15 mg，123 μmol)。在室溫下攪拌所得澄清溶液16 h。隨後，將反應混合物傾於氯化銨飽和水溶液(25 mL)上，且在相分離之後，用MTBE (1×100 ml，1×50 mL)萃取水相。合併之萃取物用碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物形式之混濁淡棕色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度25:75至50:50)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈淺褐色膠狀物之標題化合物(1.25

g，83%產率)。HPLC (方法7626L05) t_R = 11.1 min。

合成Int-15AA及Int-15AB：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15AA)及((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15AB)



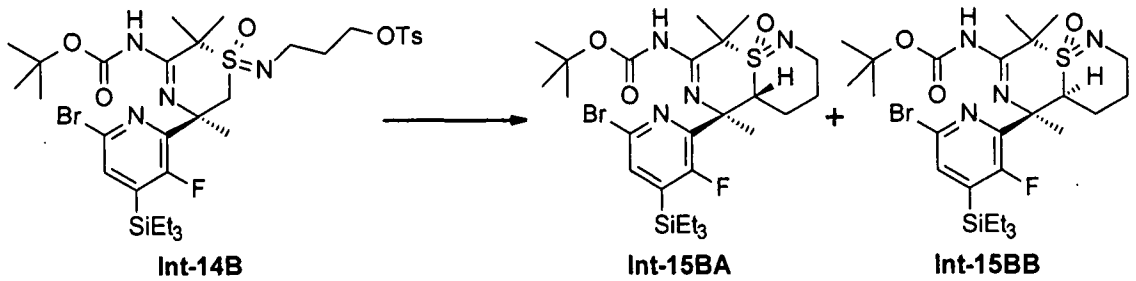
3-(((1R,3R)-3-(6-4-甲基苯磺酸溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙基酯(Int-14 A，2.28 g，2.89 mmol)溶解於THF(50 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。LHMDS於THF中之溶液(1.0 M，7.6 mL，7.6 mmol)在該溫度下經10 min添加。隨後，所得透明、黃色溶液升溫至0-5℃ (冰浴)且在該溫度下攪拌1.5 h。將反應混合物傾於2 M氯化銨水溶液(50 mL)上且用MTBE (1×150 mL，1×50 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度30:70至60:40)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後獲得分離非對映異構體形式之標題化合物。分離呈白色發泡體狀之第一溶離非對映異構體(Int-15AA)(800 mg，45%)且獲得呈白色發泡體狀之第二溶離非對映異構體(Int-15AB)(670 mg，37%)。

Int-15AA：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.48 (s, 9

H), 1.77 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.01 (m, 2 H), 1.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 2.07-2.14 (m, 1 H), 2.38 (dddd, *J* = 3.0, 12.9, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.62 (ddd, *J* = 3.5, 12.7, 12.7 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 3.4, 12.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 11.37 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 619.3及617.6 [M+H, Br]。

Int-15AB：HPLC (方法LCMS_梯度)t_R=4.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.83-0.91 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.49-1.69 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 3.37-3.47 (m, 1 H), 3.56-3.70 (m, 2 H), 7.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 11.82 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 619.3及617.6 [M+H, Br]。

合成Int-15BA及Int-15BB：((4aR,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15BA)及((4aS,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15BB)



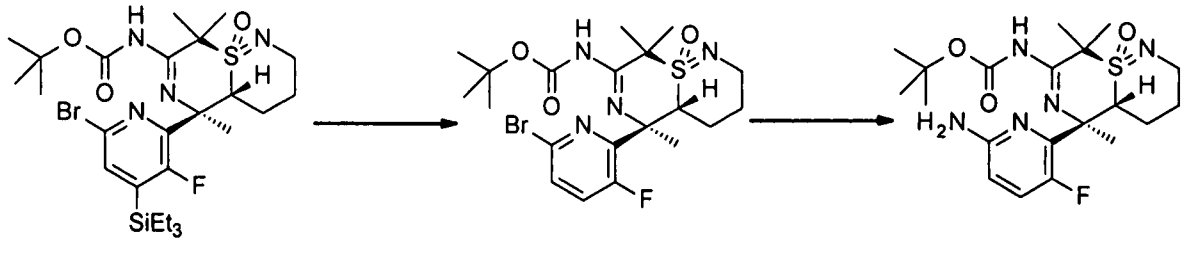
4-甲基苯磺酸3-(((1S,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)丙酯(Int-14B，1.25 g，1.58 mmol)溶解於THF (28 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。LHMDS於THF中之溶液(1.0 M，4.2 mL，4.2 mmol)在該溫度下經10 min添加。隨後，所得

透明、黃色溶液升溫至0-5℃ (冰浴)且在該溫度下攪拌2.5 h。將反應混合物傾於2 M氯化銨水溶液(50 mL)上且用MTBE (1×100 mL，1×50 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之黃色發泡體(1.06 g)。粗產物含有比率為約7:3之兩種非對映異構體(Int-15BA/Int-15BB，根據HPLC)且不經進一步純化即用於下一步驟。

Int-15BA：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.1 min。MS (ES+) *m/z* 619.3及617.3 [M+H, Br]。

Int-15BB：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.3 min。MS (ES+) *m/z* 619.3及617.3 [M+H, Br]。

合成Int-17AA：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-15AA　　Int-16AA　　Int-17AA

步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15AA，780 mg，1.26 mmol)溶解於THF (9.6 mL)及DMF (2.4 mL)中。在室溫下添加乙酸(157 mg，150 µl，2.62 mmol)及氟化鉀(150 mg，2.58 mmol)且所得精細懸浮液在該溫度下攪拌2 h。此後，其傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)且用MTBE (1×80

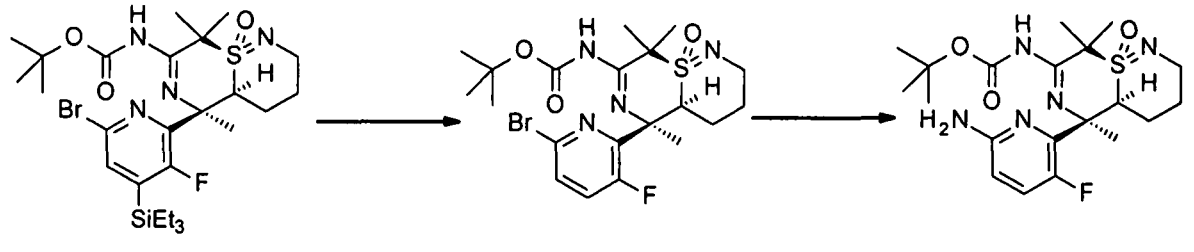
mL，1×40 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之白色發泡體(650 mg)。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(550 mg，86%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=2.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.82-1.95 (m, 2 H), 1.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 2.38 (dddd, *J* = 3.5, 12.4, 12.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.61 (ddd, *J* = 3.5, 12.5, 12.5 Hz, 1 H), 4.08-4.14 (m, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 10.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.23 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 505.3及503.4 [M+H, Br]。

步驟2：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16AA，300 mg，596 μmol)溶解於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1.7 mL)中且添加疊氮化鈉(400 mg，6.15 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(63 mg，331 μmol)、抗壞血酸鈉(33 mg，167 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(72.2 mg，80 μl，507 μmol)且在70℃下攪拌深藍色混合物1 h。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)上。其用乙酸乙酯(1×60 mL，1×30 mL)萃取，合併之萃取物經硫酸鈉(2 g)乾燥且將矽膠添加至溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物之綠色固體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度80:20至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(150 mg，57%)。HPLC

(方法LCMS_梯度) t_R=2.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.76 (s, 3 H), 1.79-1.95 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H), 2.01-2.08 (m, 1 H), 2.35 (dddd, *J* = 3.8, 12.6, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.61 (ddd, *J* = 3.9, 12.4, 12.4 Hz, 1 H), 4.09-4.16 (m, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 6.47 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 11.1 Hz, 1 H), 11.12 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 440.3 [M+H]。

合成Int-17AB：((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-15AB　　Int-16AB　　Int-17AB

步驟1：((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16AB)

((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15AB，650 mg，1.05 mmol)溶解於THF(8 mL)及DMF(2 mL)中。在室溫下添加乙酸(131 mg，125 µl，2.18 mmol)及氟化鉀(125 mg，2.15 mmol)且所得精細懸浮液在該溫度下攪拌2 h。此後，其傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)且用MTBE (1×60 mL，1×30 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(15 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之白色固體。粗物質懸浮於MTBE (10 mL)中且在室溫下攪拌10 min。添加正庚烷(10 mL)，沈澱經過濾，用

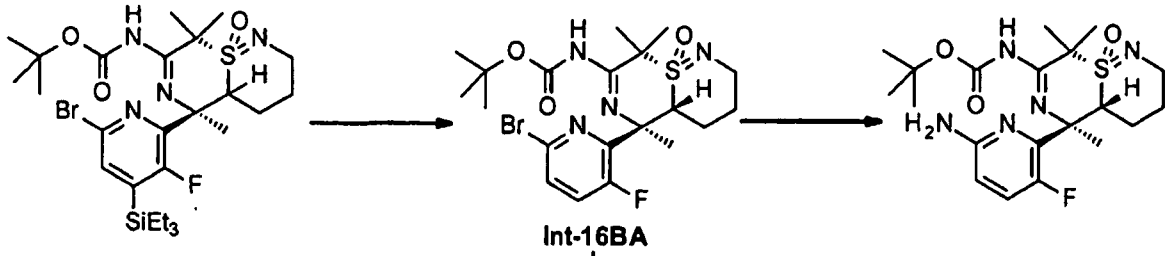
正庚烷(10 mL)洗滌且在真空中乾燥(50℃，5毫巴)以獲得呈白色粉末之標題化合物(410 mg，77%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=2.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.58 (s, 9 H), 1.59-1.70 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 3.38-3.48 (m, 1 H), 3.54-3.61 (m, 1 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.86 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 505.3及503.4 [M+H, Br]。

步驟2：((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AB)

((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16AB，180 mg，358 μmol)溶解於1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中且添加疊氮化鈉(240 mg，3.69 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(38 mg，200 μmol)、抗壞血酸鈉(20 mg，101 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(45.1 mg，50 μl，317 μmol)且在70℃下攪拌深藍色混合物1 h。此後，添加第二部分之疊氮化鈉(120 mg，1.85 mmol)及碘化銅(I)(38 mg，200 μmol)、抗壞血酸鈉(20 mg，101 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(45.1 mg，50 μl，317 μmol)於二噁烷(0.5 mL)中之懸浮液中且再在70℃下攪拌混合物45 min。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上。其用乙酸乙酯(1×60 mL，1×30 mL)萃取，合併之萃取物經硫酸鈉(2 g)乾燥且將矽膠添加至溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物之綠色黏性固體(200 mg)。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用二氯甲烷/甲醇溶離，梯度99:1至95:5)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(140 mg，89%)。HPLC (方法LCMS_梯

度) t_R=1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.56 (s, 9 H), 1.62-1.84 (m, 4 H), 1.79 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.56-3.69 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.48 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 10.5 Hz, 1 H), 12.07 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 440.3 [M+H]。

合成Int-17BA：((4aR,5R,9S)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-15BA及Int-15BB

Int-15BB

Int-17BA

步驟1：((4aR,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16BA)

((4aR,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯及((4aS,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯之混合物(Int-15BA/Int-15BB，約7:3，1.00 g，1.62 mmol)溶解於THF (12 mL)及DMF (3 mL)中。在室溫下添加乙酸(315 mg，300 μl，5.24 mmol)及氟化鉀(300 mg，5.16

mmol)且所得精細懸浮液在該溫度下攪拌2 h。此後，其傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)且用MTBE (1×100 mL，1×50 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之黃色黏滯油。根據HPLC及tlc之反應控制顯示僅Int-15BA轉化為去矽烷基化產物，其它非對映異構體(Int-15BB)不反應。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈白色發泡體之去矽烷基化化合物(Int-16BA)(460 mg，56%產率)。其餘起始物質亦分離為呈黃色油狀之純Int-15BB (210 mg，21%)。

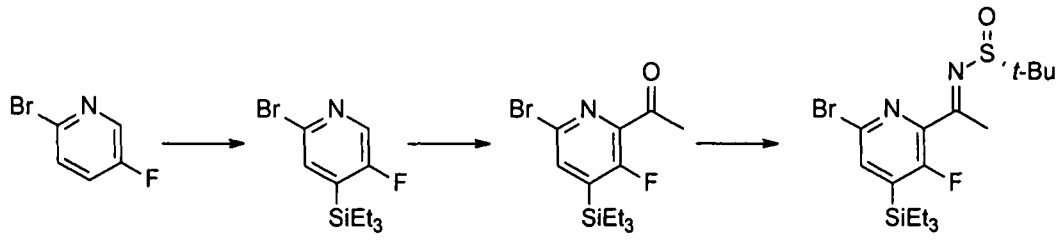
Int-16BA：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.44 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.12-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.59 (m, 1 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.63-3.72 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 10.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 3.1, 8.5 Hz, 1 H), 10.69 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 505.3及503.4 [M+H, Br]。

步驟2：((4aR,5R,9S)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17BA)

((4aR,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-16BA，450 mg，894 μmol)溶解於1,4-二噁烷(7.5 mL)及水(2.5 mL)中且添加疊氮化鈉(600 mg，9.23 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(90 mg，473 μmol)、抗壞血酸鈉(45 mg，227 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(108 mg，120 μl，761 μmol)且深藍色混合物在70℃下攪拌1 h。此後，添加第二部分之疊氮化鈉(200 mg，3.08 mmol)、碘化銅(I)(45 mg，236 μmol)、抗壞血酸鈉(25 mg，126 μmol)及反-N,N'-二

甲基-1,2-環己二胺(60 μl，380 μmol)且混合物再在70℃下攪拌20 min。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)上。其用乙酸乙酯(1×100 mL，1×50 mL)萃取，合併之萃取物經硫酸鈉(4 g)乾燥且將矽膠添加至溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物之綠色黏性固體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度80:20至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體之標題化合物(290 mg，74%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=2.0 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-1.92 (m, 2 H), 2.15-2.26 (m, 1 H), 2.47-2.57 (m, 1 H), 3.40 (ddd, *J* = 5.0, 8.6, 13.3 Hz, 1 H), 3.64 (ddd, *J* = 4.8, 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 4.8, 10.2 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 6.38 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J* = 8.7, 10.9 Hz, 1 H), 10.47 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 440.4 [M+H]。

合成Int-9：*(R,E)*-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



Int-19　Int-20　Int-21　Int-9

*步驟1：*2-溴-5-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶(Int-20)

在-20℃下向二異丙胺(130 g，183 mL，1.28 mol)於四氫呋喃(1500 mL)中的溶液中添加含1.6 M正丁基鋰之四氫呋喃(800 mL，1.28 mol)。使反應混合物升溫至0℃且再攪拌30分鐘。在-70℃下添加由含2-溴-5-氟吡啶(Int-19，205 g，1.16 mol)之四氫呋喃(200 mL)組成之溶液。在60分鐘之後，在30分鐘內逐滴添加三乙基氯矽烷(193 g，217 mL，1.28 mol)。在-70℃下繼續攪拌1 h，接著升溫至-30℃。將反應

混合物傾於1 M氯化氫水溶液(1000 mL)及13%氯化銨水溶液之混合物上。分離各層。水層用第三丁基甲基醚(2000 mL)萃取。合併之有機層用一個1500 mL部分之水洗滌且在真空中濃縮，得到呈橙色油之粗標題化合物(345 g，定量)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES+) *m/z* 290.1及292.1 [M+H, Br]。

步驟2：1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)乙酮(Int-21)

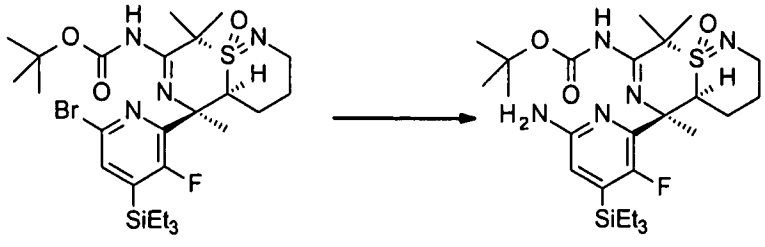
在-20℃下向二異丙胺(160 g，225 mL，1.55 mol)於四氫呋喃(2200 mL)中的溶液中添加含1.6 M正丁基鋰之四氫呋喃(950 mL，1.52 mol)。使反應混合物升溫至0℃且再攪拌30分鐘。在-70℃下在30分鐘內逐滴添加2-溴-5-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶(338 g，1.16 mol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液。在80分鐘之後，在10分鐘內逐滴添加N,N-二甲基乙醯胺(107 g，115 mL，1.22 mol)。移除冷卻浴且將反應混合物傾於25%氯化氫水溶液(255 g，227 mL，1.75 mol)、10%氯化鈉水溶液(2500 mL)之混合物上。分離各層。水層用第三丁基甲基醚(2500 mL)萃取。合併之有機層經真空濃縮，得到呈深褐色黏滯油之粗標題化合物(392 g，定量)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ES+) *m/z* 332.1及334.1 [M+H, Br]。

步驟3：(R,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-9)

向1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)乙酮(200 g，512 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(77.5 g，640 mmol)於乙酸乙酯(2000 mL)中之混合物中添加乙醇鈦(IV)(187 g，171 mL，819 mmol)。反應混合物在60℃下加熱且攪拌隔夜。移除加熱浴且過量乙醇鈦(IV)藉由在40℃下添加水(24.0 g，24 mL，1.33 mol)淬滅。藉由過濾移除固體且用兩個500 mL部分之水洗滌。濾液用一個1000 mL部分之5%氯化氫水溶液及一個5%碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經無水

硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由閃蒸層析(正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化，得到呈棕色黏滯油狀之標題化合物。MS (ES+) *m/z* 435.2及437.2 [M+H, Br]。

合成Int-24BB：((4aS,5R,9S)-5-(6-胺基-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯

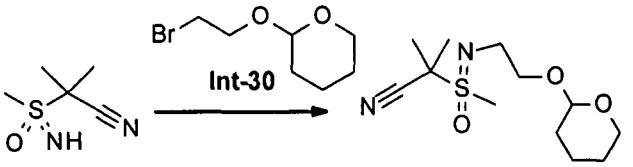


Int-15BB　　Int-24BB

((4aS,5R,9S)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-15BB，210 mg，340 μmol)溶解於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中且添加疊氮化鈉(225 mg，3.46 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(35 mg，184 μmol)、抗壞血酸鈉(17.5 mg，88.3 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(45.1 mg，50 μl，317 μmol)且在70℃下攪拌深藍色混合物1 h。此後，其冷卻至室溫且添加第二部分之疊氮化鈉(225 mg，3.46 mmol)、碘化銅(I)(40 mg，210 μmol)、抗壞血酸鈉(20 mg，101 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(60 μl，380 μmol)且再在70℃下攪拌混合物1 h。此後，其冷卻至室溫且添加第三部分之疊氮化鈉(225 mg，3.46 mmol)、碘化銅(I)(40 mg，210 μmol)、抗壞血酸鈉(20 mg，101 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(60 μl，380 μmol)且再在70℃下攪拌混合物1 h。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)上。其用乙酸乙酯(1×100 mL，1×50 mL)萃取，合併之萃取物經硫酸鈉(4 g)乾燥且將矽膠添加至溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物之綠色固

體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度80:20至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈棕色油之標題化合物(50 mg，27%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.4 min。MS (ES+) *m/z* 554.5 [M+H]。

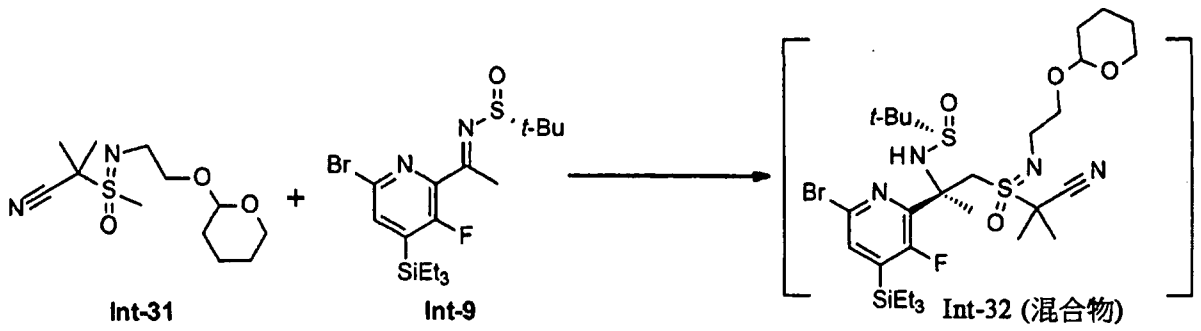
合成Int-31：2-甲基-2-[S-甲基-N-(2-四氫哌喃-2-基氧乙基)磺亞胺醯基]丙腈



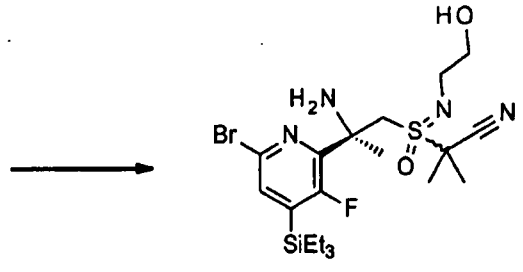
Int-5　　Int-31

將氫化鉀(30%懸浮液，於礦物油中，54.7 g，410.4 mmol)於DME(200.0 mL)中之懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)。隨後，2-甲基-2-(甲磺醯亞胺醯基)丙腈(Int-5，30.0 g，205.2 mmol)於DME(100.0 mL)中之溶液逐滴添加至混合物。此後，混合物升溫至23℃且攪拌3 h。隨後，將含四-正丁基溴化銨(3.3 g，10.26 mmol)及2-(2-溴乙氧基)四氫哌喃(Int-30，85.8 g，410.4 mmol)之DME(100.0 mL)添加至反應混合物 混合物在23℃下攪拌16 h。在已藉由tlc偵測到起始物質完全消耗之後，將混合物傾入溶液飽和水溶液(500 mL)中且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。在相分離之後，水相用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取，合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚50:50溶離)來純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(45.0 g，80%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.46-1.61 (m, 4 H), 1.67-1.86 (m, 2 H), 1.76 (s, 6 H), 3.09及3.10 (2s, 3 H, 非對映異構體), 3.31-3.54 (m, 4 H), 3.77-3.91 (m, 2 H), 4.60-4.64 (m, 1 H)。

合成Int-33 (混合物)：2-((2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2-羥乙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈



Int-31 Int-9 Int-32 (混合物)



Int-33 (混合物)

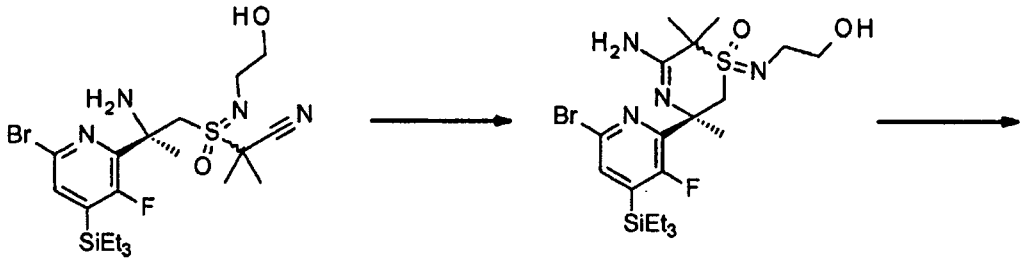
步驟1：(R)-N-((2R)-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-32 (混合物))

在-70℃下經10 min向2-甲基-2-[S-甲基-N-(2-四氫哌喃-2-基氧乙基)磺亞胺醯基]丙腈(Int-31，8.0 g，29.16 mmol)於THF (120.0 mL)中的溶液中添加n-BuLi(11.6 mL，29.16 mmol，2.5 N)，混合物在-70℃下攪拌1 h。隨後經10 min向反應混合物添加(R,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-9，12.7 g，29.16 mmol)於THF(30.0 mL)中之溶液。隨後，混合物在-70℃下攪拌4 h。反應混合物藉由添加氯化銨飽和溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥。在過濾之後，濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚50:50溶離)來純化以得到呈黃色油狀且呈非對映異構體之混合物形式之標題化合物(5.0 g，24%產率)。

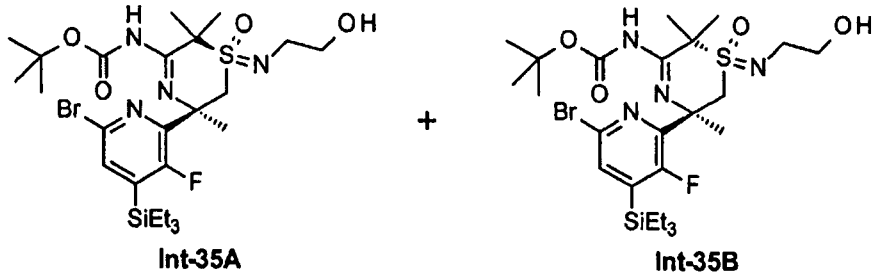
步驟2：2-((2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2-羥乙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-33 (混合物))

在0℃下向(R)-N-((2R)-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-32 (混合物)，25.0 g，35.2 mmol)於甲醇(200 mL)中的溶液中添加氯化氫於甲醇(4 N，40.0 mL)中之溶液。在15℃下攪拌反應混合物1 h。此後，反應混合物藉由添加碳酸鈉水溶液(2 M)鹼化直至pH 8-9，且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯溶離)來純化以獲得呈黃色固體狀且呈非對映異構體之混合物形式之標題化合物(16.3 g，75%產率)。

合成Int-35A及Int-35B：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35A)及((1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35B)



Int-33 (混合物)　　Int-34 (混合物)



Int-35A　　Int-35B

步驟1：(3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-34 (混合物))

向2-((2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2-羥乙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-33(混合物)，15.0 g，28.7 mmol)於乙醇(200 mL)中之懸浮液中添加氯化銅(I)(3.13 g，31.6 mmol)。隨後，混合物在70℃下攪拌2 h。將反應混合物倒入鹽水(100 mL)及氨水(100 mL)之混合物中。所得混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色膠狀物之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟(15 g)。

步驟2：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35A)及((1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35B)

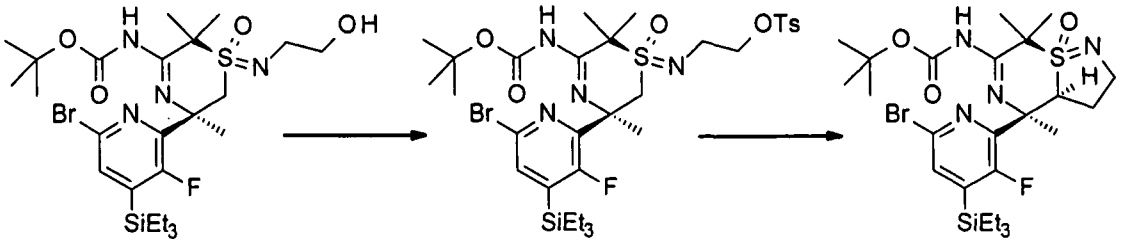
向(3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪 1-氧化物(Int-34 (混合物)，來自前述步驟之粗物質，30.0 g，57.2 mmol)於四氫呋喃(400 mL)及水(80 mL)中之懸浮液中添加固體碳酸氫鈉(6.3 g，74.7 mmol)，接著添加Boc-酸酐(13.8 g，63.3 mmol)及4-(二甲胺基)-吡啶(351 mg，2.8 mmol)。混合物在15℃下攪拌18 h。反應混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚25:75溶離)來純化以產生呈分離之非對映異構體之標題化合物。分離呈黃色固體狀之第一溶離非對映異構體(Int-35A)(9.0 g，25%)且獲得呈黃色膠狀物之第二溶離非對映異構體(Int-35B)(11.0 g，31%)。2個步驟之組合產率為56%。

Int-35A：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 1.64 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H),

2.12 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.67 (ddd, J = 3.5, 6.0, 12.5 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, J = 3.5, 6.8, 12.5 Hz, 1 H), 3.24-3.34 (m, 1 H), 3.37-3.46 (m, 1 H), 3.60 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。

Int-35B：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80-0.90 (m, 6 H), 0.91-1.00 (m, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.62-3.68 (m, 2 H), 4.31 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H)。

合成Int-37AB：((3aS,4R,8R)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-35A　　Int-36A　　Int-37AB

步驟1：4-甲基苯磺酸2-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)乙酯(Int-36A)

在0℃下向 ((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35A，9.0 g，14.5 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中的溶液中添加甲苯磺醯氯(3.3 g，17.4 mmol)、三乙胺(2.9 g，29.0 mmol)及4-(二甲胺基)-吡啶(88.5 mg，0.73 mmol)。所得混合物在15℃下攪拌16 h。此後，混合物倒入水(200 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗

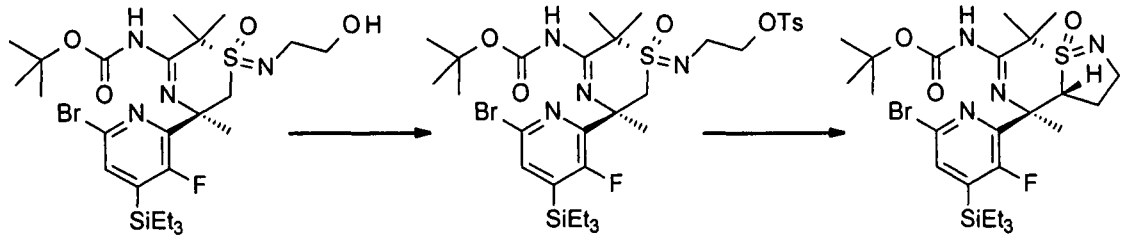
產物。粗產物藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚25:75溶離)來純化以產生呈黃色固體之標題化合物(10.5 g，95%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.90 (m, 6 H), 0.92-1.00 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.86-2.94 (m, 1 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 3.50 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 4.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 11.14 (s, 1 H)。

步驟2：((3aS,4R,8R)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-37AB)

在-70℃下經5 min向4-甲基苯磺酸2-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)乙酯(Int-36A，8.5 g，10.9 mmol)於無水THF(150 mL)中的溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷)胺基鋰(LHMDS)於THF(1 M，32.7 mL，32.7 mmol)中之溶液。隨後，黃色溶液升溫至0℃ (冰浴)且攪拌2 h。此後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液(150 mL)中且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈單一非對映異構體之粗產物(6.48 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.84-0.91 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.57 (s, 9 H), 1.70-1.80 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 3.54 (dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, *J* = 5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 2.5, 7.3, 12.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 12.09 (s, 1 H).

合成Int-37BA：((3aR,4R,8S)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]

噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯



步驟1：4-甲基苯磺酸2-(((1S,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)乙酯(Int-36B)

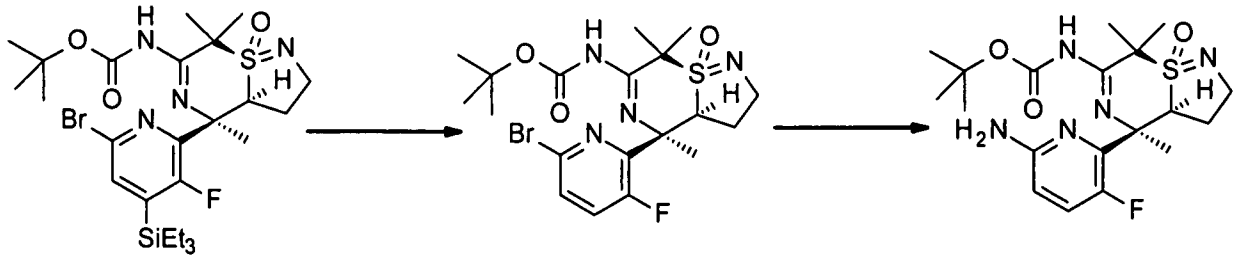
在0℃下向((1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2-羥乙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-35B，11.0 g，17.7 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中的溶液中添加甲苯磺醯氯(4.0 g，21.2 mmol)、三乙胺(3.6 g，35.4 mmol)及4-(二甲胺基)-吡啶(107.9 mg，0.89 mmol)。所得混合物在15℃下攪拌16 h。此後，混合物倒入水(200 mL)中且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗產物藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚25:75溶離)來純化以產生呈黃色固體之標題化合物(13.0 g，95%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 6 H), 0.92-1.00 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.30-3.43 (m, 2 H), 3.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 4.03-4.13 (m, 2 H), 4.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 3 H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 11.15 (s, 1 H).

步驟2：((3aR,4R,8S)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-37BA)

在-70℃下經5 min向4-甲基苯磺酸2-(((1S,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧

離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)乙酯(Int-36B，11.0 g，14.2 mmol)於無水THF(150 mL)中的溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷)胺基鋰(LHMDS)於THF(1 M，42.6 mL，42.6 mmol)中之溶液。隨後，黃色溶液升溫至0℃ (冰浴)且攪拌2 h。此後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液(150 mL)中且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈單一非對映異構體之粗產物(6.77 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

合成Int-39AB：((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-37AB **Int-38AB** **Int-39AB**

步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-38AB)

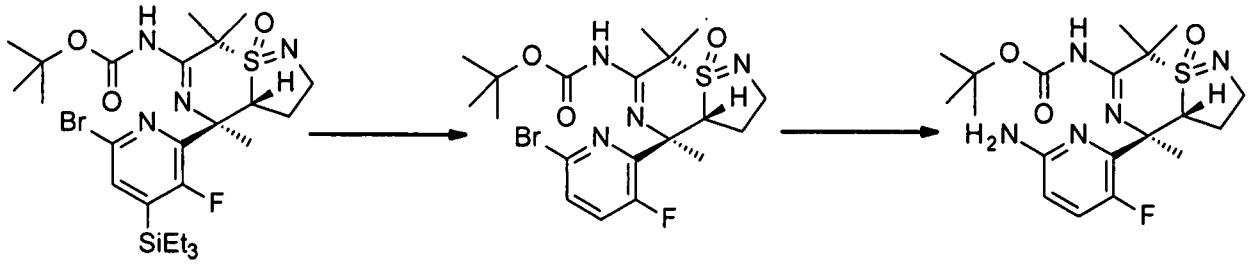
在16℃下向((3aS,4R,8R)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-37AB，6.0 g，來自前述步驟之粗物質，約9.94 mmol)於THF(60 mL)及DMF(10 mL)中之懸浮液中添加氟化鉀(1.15 g，19.8 mmol)及乙酸(1.18 g，19.8 mmol)，混合物在30℃下攪拌3 h。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到粗產物。粗物質懸浮於乙酸乙酯

(15 mL)及石油醚(60 mL)之混合物中且在15℃下攪拌30 min。將沈澱濾出，用乙酸乙酯/石油醚之混合物(1:5 v/v，30 mL)洗滌且在真空中乾燥，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(4.87 g，85%，經2個步驟)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.59 (s, 9 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.56 (dd, *J* = 7.7, 10.6 Hz, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 4.9, 10.6 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 2.5, 7.1, 12.1 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 3.3, 8.5 Hz, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

步驟2：((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-38AB，3.0 g，6.13 mmol)於二噁烷(30.0 mL)及水(10.0 mL)之混合物中添加碘化銅(I)(1.27 g，6.7 mmol)、抗壞血酸鈉(0.73 g，3.7 mmol)、疊氮化鈉(6.0 g，92.0 mmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(1.57 g，11.03 mmol)。隨後，深藍色混合物在70℃下攪拌1 h。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚2:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體之標題化合物(2.3 g，89%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53-1.63 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.84 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 3.53 (dd, *J* = 7.6, 10.6 Hz, 1 H), 3.68 (ddd, *J* = 4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, *J* = 1.9, 7.0, 12.2 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 6.50 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 8.9, 10.5 Hz, 1 H), 12.29 (s, 1 H).

合成Int-39BA：((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-37BA　　Int-38BA　　Int-39BA

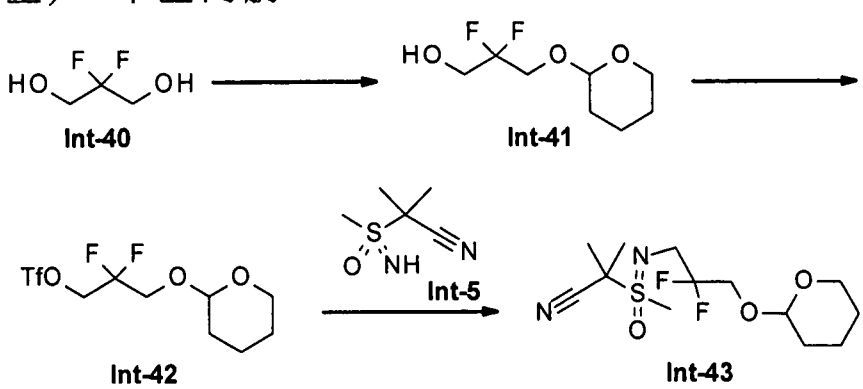
步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-38BA)

在16℃下向((3aR,4R,8S)-4-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-37BA，6.0 g來自前述步驟之粗物質，約9.94 mmol)於THF(60 mL)及DMF(10 mL)中之懸浮液中添加氟化鉀(1.15 g，19.8 mmol)及乙酸(1.18 g，19.8 mmol)，混合物在30℃下攪拌3 h。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到粗產物。粗物質懸浮於乙酸乙酯(15 mL)及石油醚(60 mL)之混合物中且在15℃下攪拌30 min。將沈澱濾出，用乙酸乙酯/石油醚之混合物(1:5 v/v，30 mL)洗滌且在真空中乾燥，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(4.12 g，68%，經2個步驟)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.91 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H), 1.72 (s. 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.07-2.19 (m, 1 H), 2.54-2.62 (m, 1 H), 3.71-3.85 (m, 2 H), 5.07 (dd, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 8.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 3.0, 8.5 Hz, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。

步驟2：((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA)

向((3aR,4R,8S)-4-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-38BA，5.5 g，11.2 mmol)於二噁烷(100.0 mL)及水(30.0 mL)中之混合物中添加碘化銅(I)(2.3 g，12.3 mmol)、抗壞血酸鈉(1.3 g，6.7 mmol)、疊氮化鈉(11.0 g，168.0 mmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(2.88 g，20.23 mmol)。隨後，深藍色混合物在70℃下攪拌1 h。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚2:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體之標題化合物(4.5 g，94%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.93 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.03-2.15 (m, 1 H), 2.47-2.57 (m, 1 H), 3.69-3.79 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.16 (dd, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H)。

合成Int-43：2-(N-(2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)-S-甲基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈



步驟1：2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙-1-醇(Int-41)

2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(1.00 g，8.92 mmol)懸浮於環己烷(50 mL)

中，添加2,3-二氫哌嗪(2.48 g，2.7 ml，29.5 mmol)，接著添加硫酸氫鈉水溶液(5 mol/L，1.8 mL，9 mmol)且兩相混合物在30℃下攪拌90 min。此後，添加固體碳酸鈉(8 g，75.5 mmol)，反應混合物藉由添加第三丁基甲基醚(20 mL)稀釋且在室溫下攪拌30 min。其經過濾且真空濃縮(55℃/5毫巴)濾液。粗產物藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至40:60)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈無色油狀之標題化合物(1.2 g，69%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49-1.65 (m, 4 H), 1.72-1.88 (m, 2 H), 2.58 (dd, *J* = 7.1, 7.7 Hz, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.74-4.07 (m, 5 H), 4.62-4.66 (m, 1 H)。

步驟2：三氟甲烷磺酸2,2-二氟-3-羥丙酯(Int-42)

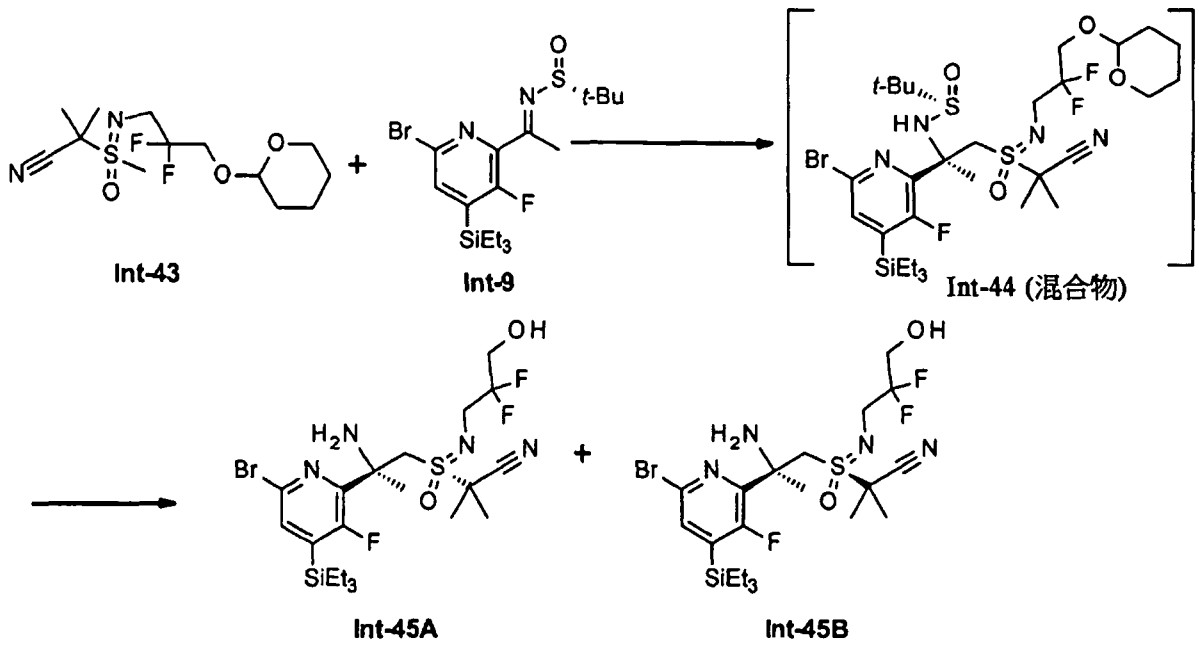
2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌嗪-2-基)氧基)丙-1-醇(Int-41，1.20 g，6.12 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)中且溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)。經15 min添加吡啶(685 mg，700 µl，8.65 mmol)，接著添加三氟甲磺酸酐(2 g，1.2 ml，6.96 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。攪拌反應混合物45 min。此後，其倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)中且用第三丁基甲基醚(1×100 mL，1×50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之棕色油。粗產物藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度2:98至10:90)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈黏滯、無色油狀之標題化合物(1.54 g，77%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48-1.68 (m, 4 H), 1.69-1,86 (m, 2 H), 3.52-3.60 (m, 1 H), 3.68-3.84 (m, 2 H), 4.02 (ddd, *J* = 10.7, 11.5, 14.5 Hz, 1 H), 4.63-4.76 (m, 3 H)。

步驟3：2-(N-(2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌嗪-2-基)氧基)丙基)-S-甲基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-43)

氫化鉀(30% w/w，於礦物油中，700 mg，5.24 mmol)懸浮於1,2-

二甲氧乙烷(12 mL)中且懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)。經5 min逐滴添加2-甲基-2-(甲基磺亞胺醯基)丙腈(Int-5，650 mg，4.45 mmol)於1,2-二甲氧乙烷(5 mL)中之溶液。移除冰浴且在室溫下攪拌混合物30 min。此後，其再次冷卻至0-5℃且添加四丁基溴化銨(80 mg，248 μmol)，接著添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟-3-羥丙酯(Int-42，1.53 g，4.66 mmol)於1,2-二甲氧乙烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物16 h。隨後，混合物倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)中且用第三丁基甲基醚(60 mL)稀釋。在相分離之後，水相用第三丁基甲基醚(2×30 mL)萃取，合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得粗產物。此藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度40:60至60:40)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈非對映異構體之混合物形式、呈淡黃色黏滯油之標題化合物(980 mg，68%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.0 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49-1.87 (m, 6 H), 1.78 (s, 6 H), 3.11及3.12 (2s, 3 H, 非對映異構體), 3.50-3.77 (m, 4 H), 3.83-4.03 (m, 2 H), 4.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 241.1 [M+H-(C_5H_8O)]。

合成Int-45A及Int-45B：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2,2-二氟-3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-45A)及2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2,2-二氟-3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-45B)



● *步驟1*：N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-(2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-44 (混合物))

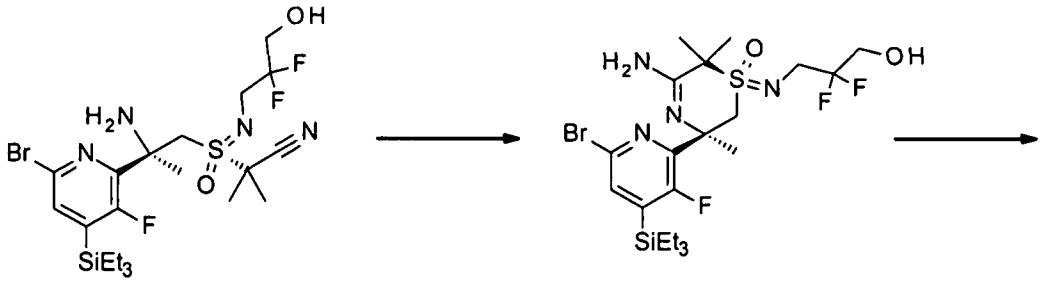
2-(N-(2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)-S-甲基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-43，960 mg，2.96 mmol)溶解於THF(8 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。經10 min逐滴添加正丁基鋰(1.6 M，於己烷中，1.8 mL，2.88 mmol)，且在<-70℃下攪拌所得溶液50 min。隨後，在該溫度下經5 min添加(R,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-9，1.0 g，2.3 mmol)於THF(6.0 mL)中之溶液。在<-70℃下攪拌30 min之後，根據tlc及HLPC，反應不完全。經5 min添加雙(三甲基矽烷)胺基鋰於THF(1 M，2.9 mL，2.9 mmol)中之溶液且反應混合物在<-70℃下再攪拌15 min。此後，其倒入2 M氯化銨水溶液(20 mL)中且用第三丁基甲基醚(1×80 mL，1×40 mL)萃取。合併之有機萃取物經真空濃縮，得到黃色黏滯油(2.1 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2,2-二氟-3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-45A)及2-

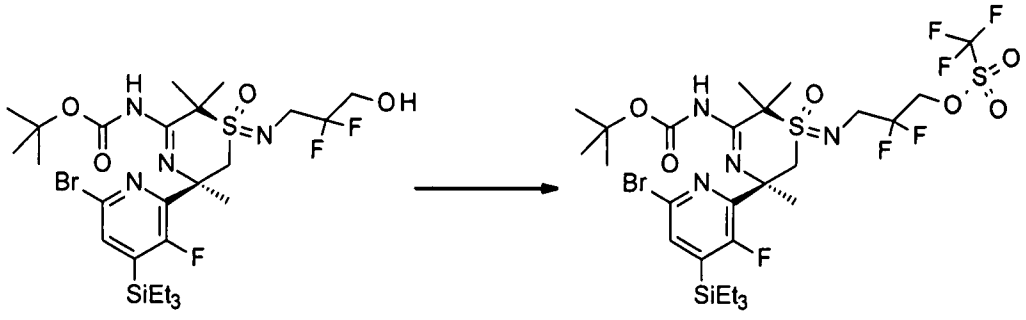
((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2,2-二氟-3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-45B)

N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-(2,2-二氟-3-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-44 (混合物)，2.10 g，2.76 mmol)溶解於乙醇(21 mL)中且在0-5℃ (冰浴)下添加氯化氫於甲醇中之溶液(約20% w/w，8.5 g，8.5 mL，46.6 mmol)。混合物在室溫下攪拌30 min。此後，其傾入至2M碳酸鈉水溶液(100 mL)上且用MTBE(150 mL)稀釋。所得懸浮液經過濾，殘餘物用MTBE (50 mL)洗滌。合併之濾液相經分離，水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取，合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得粗產物形式之淡棕色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度100:0至90:10)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈單一非對映異構體且呈無色油狀之標題化合物Int-45A (600 mg，39%，經兩個步驟)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.86 (br s, 3 H), 3.46 (ddd, *J* = 10.1, 13.0, 13.0 Hz, 1 H), 3.60 (ddd, *J* = 9.1, 13.4, 19.1 Hz, 1 H), 3.75-3.85 (m, 3 H), 4.25 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 573.1及571.2 [M+H, Br]。次要非對映異構體Int-45B未經分離。

合成Int-48A：三氟甲烷磺酸3-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)-2,2-二氟丙酯



Int-45A　　Int-46A



Int-47A　　Int-48A

步驟1：(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2,2-二氟-3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪 1-氧化物(Int-46A)

2-(2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-(2,2-二氟-3-羥丙基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈 (Int-45A，600 mg，1.05 mmol)溶解於乙醇(9 mL)中且添加溴化銅(I)(160 mg，1.12 mmol)。混合物加熱至75-80℃且在該溫度下攪拌45 min。此後，其冷卻至5℃(冰浴)且傾入至鹽水(10 mL)及氨水(25% w/w，5 mL)之混合物中。所得混合物用MTBE(60 mL)及乙酸乙酯(2×25 mL)萃取，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物形式之黃色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度95:5至85:15)來純化以在真空乾燥(60℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(490 mg，82%)。HPLC (方法LCMS_g梯度) t_R = 2.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.96-3.09 (m, 1 H), 3.40 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 3.64-3.80 (m, 2 H), 4.30 (d, *J* = 14.8

Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 573.1及571.2 [M+H, Br]。

步驟2：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2,2-二氟-3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-47A)

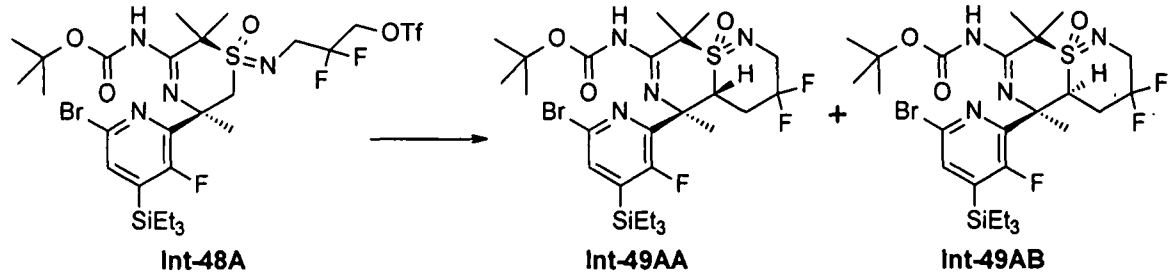
(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2,2-二氟-3-羥丙基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪 1-氧化物(Int-46A，490 mg，857 μmol)溶解於THF(5 mL)及水(1 mL)中且添加Boc-酸酐(280 mg，298 μL，1.28 mmol)、碳酸氫鈉(100 mg，1.19 mmol)及4-二甲胺基吡啶(5 mg，41 μmol)。混合物在室溫下攪拌3.75 h。此後，添加氨水(25% w/w，90 mg，100 μl，1.32 mmol)且再攪拌混合物30 min。反應混合物隨後傾入至水(10 mL)上且用MTBE(1×80 mL，1×40 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥且在真空中濃縮。粗產物藉由管柱層析(矽膠，100 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度40:60至60:40)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(520 mg，90%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 4.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.64 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.86 (ddd, *J* = 10.5, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, *J* = 8.9, 13.4, 18.5 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 3.60-3.80 (m, 2 H), 4.56 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 11.15 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 673.2及671.2 [M+H, Br]。

步驟3：三氟甲烷磺酸3-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)-2,2-二氟丙酯(Int-48A)

((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-((2,2-二氟-

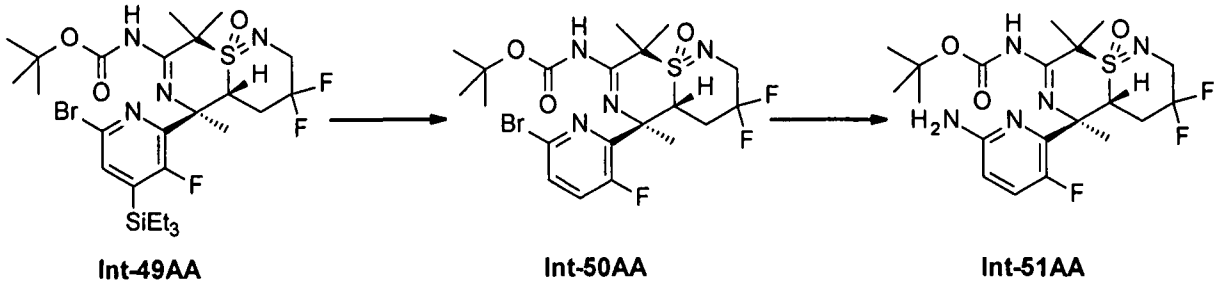
3-羥丙基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-47A，2.05 g，3.05 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且在該溫度下隨後添加吡啶(302 mg，309 μL，3.82 mmol)及三氟甲磺酸酐(947 mg，3.36 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。所得黃色溶液在0-5℃下攪拌30 min。此後，添加碳酸氫鈉水溶液(5%，100 mL)且水相之pH驗證為8-9。分離各相且用二氯甲烷(2×60 mL)萃取水相。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至30:70)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈淡黃色發泡體之標題化合物(2.15 g，88%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.86 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 6 H), 0.93-1.01 (m, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 1.62 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 3.07 (ddd, *J* = 9.9, 13.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, *J* = 9.5, 13.5, 17.1 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 4.46-4.56 (m, 2 H), 4.56 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 803.2及805.2 [M+H, Br]。

合成Int-49AA及Int-49AB：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-49AA)及((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-49AB)



三氟甲烷磺酸3-(((1R,3R)-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,6,6-三甲基-1-氧離子基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-1-亞基)胺基)-2,2-二氟丙酯(Int-48A，2.13 g，2.65 mmol)在無水條件下溶解於THF(25 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。經15 min添加LHMDS於THF中之溶液(1.0 M，6.89 mL，6.89 mmol)且在該溫度下攪拌15 min。隨後，所得透明、黃色溶液升溫至-20℃ (冰/乙醇浴)且在該溫度下攪拌90 min，TLC顯示完全轉化。反應藉由添加氯化銨飽和水溶液(60 mL)停止且在相分離之後，水相用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至35:65)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈單一非對映異構體且呈無色黏滯油之標題化合物Int-49AA(1.57 g，91%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 4.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.83-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.93 (br s, 3 H), 2.55-2.77 (m, 2 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 4.50-4.57 (m, 1 H), 7.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 11.45 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 555.1及553.1 [M+H-CO_2-CH_2=CMe_2, Br]。次要非對映異構體未經分離。

合成Int-51AA：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-49AA **Int-50AA** **Int-51AA**

步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-

9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-50AA)

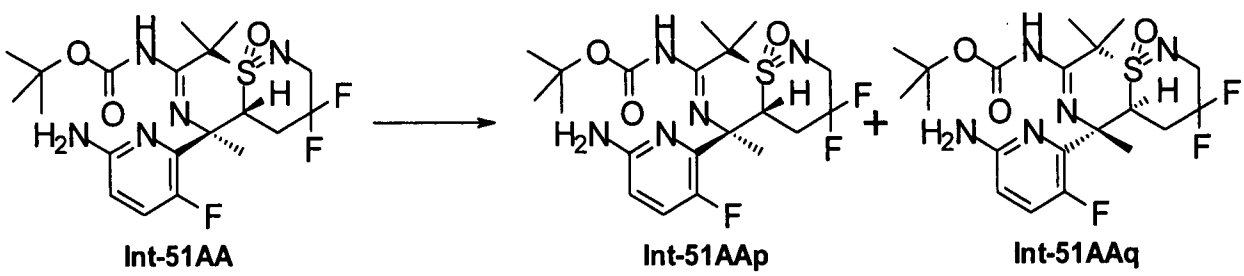
((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-49AA，170 mg，260 μmol)溶解於THF(4 mL)及DMF(1 mL)中。在室溫下添加乙酸(52.5 mg，50 μl，873 μmol)及氟化鉀(50 mg，861 μmol)且所得精細懸浮液在該溫度下攪拌2.5 h。此後，其倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)中且用MTBE (1×60 mL，1×30 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物用鄰二甲苯(8 mL)處理且在真空中再次濃縮，得到呈粗產物之黃色黏滯油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至40:60)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(130 mg，93%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=3.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 2.61-2.78 (m, 1 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 10.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.31 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 541.1及539.1 [M+H, Br]。

步驟2：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-50AA，120 mg，222 μmol)溶解於1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中且添加疊氮化鈉(200 mg，3.08 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(30 mg，158 μmol)、抗壞血酸鈉(15 mg，76 μmol)及反-N,N'-二甲

基-1,2-環己二胺(36.1 mg，40 µl，254 µmol)且在70℃下攪拌深藍色混合物1 h。由於轉化不完全，隨後添加其他部分之疊氮化鈉(100 mg，1.54 mmol)、碘化銅(I)(30 mg，158 µmol)、抗壞血酸鈉(15 mg，76 µmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(36.1 mg，40 µl，254 µmol)且再在70℃下攪拌混合物30 min。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)中。其用乙酸乙酯(1×50 mL，2×30 mL)萃取，合併之萃取物用鹽水(10 mL)及氨水(25% w/w，1mL)之混合物洗滌，經硫酸鈉乾燥且將矽膠(2 g)添加至溶液。在過濾之後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物之黃色固體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度30:70至50:50)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體之標題化合物(70 mg，66%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.78 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 2.58-2.75 (m, 2 H), 3.62-3.86 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 10.9 Hz, 1 H), 11.23 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 476.2 [M+H]。

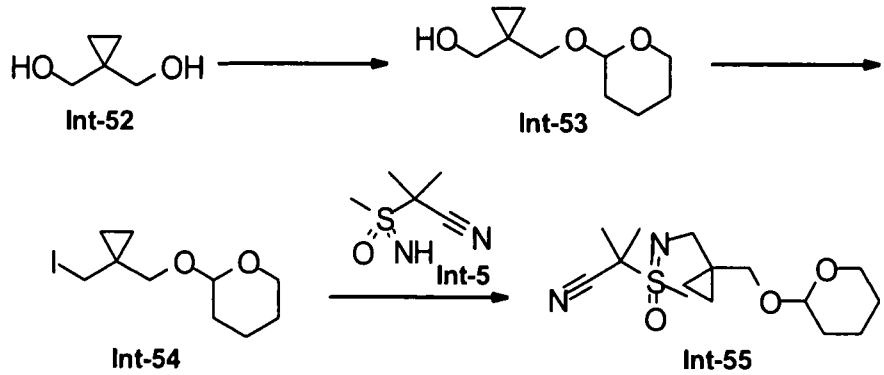
合成Int-51AAp：對映純((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯



((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，1.68 g，3.53 mmol)對映異構純化藉由對掌性

製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/乙醇 90/10，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(Int-51AAp，979mg，58%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(Int-51AAq，366 mg，22%)。

合成Int-55：2-甲基-2-(S-甲基-N-((1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)磺亞胺醯基)丙腈



步驟1：(1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲醇(Int-53)

環丙烷-1,1-二基二甲醇(16.0 g，157 mmol)在30℃下懸浮於甲苯(312 mL)中，添加2,3-二氫哌喃(43.6 g，47.0 mL，519 mmol)，接著添加硫酸氫鈉水溶液(5 mol/L，31.6 mL，158 mmol)且在30℃下攪拌兩相混合物1 h。此後，添加固體碳酸鈉(140 g，1.33mol)，在室溫下攪拌所得懸浮液30 min且過濾。沈澱用甲苯(4×125 mL)洗滌，且合併之濾液經真空濃縮(40℃/5毫巴)。粗產物藉由管柱層析(矽膠，330 g，用第三丁基甲基醚/正庚烷溶離，梯度20:80至35:65)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後得到呈淡黃色液體之標題化合物(21.1 g，72%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.48-0.58 (m, 4 H), 1.51-1.64 (m, 4 H), 1.72-1.78 (m, 1 H), 1.79-1.87 (m, 1 H), 2.63 (br s, 1 H), 3.40 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 3.49-3.55 (m, 1 H), 3.51 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 3.87-3.92 (m, 1 H), 4.61-4.63 (m, 1 H)。

步驟2：2-((1-(碘甲基)環丙基)甲氧基)四氫-2H-哌喃(Int-54)

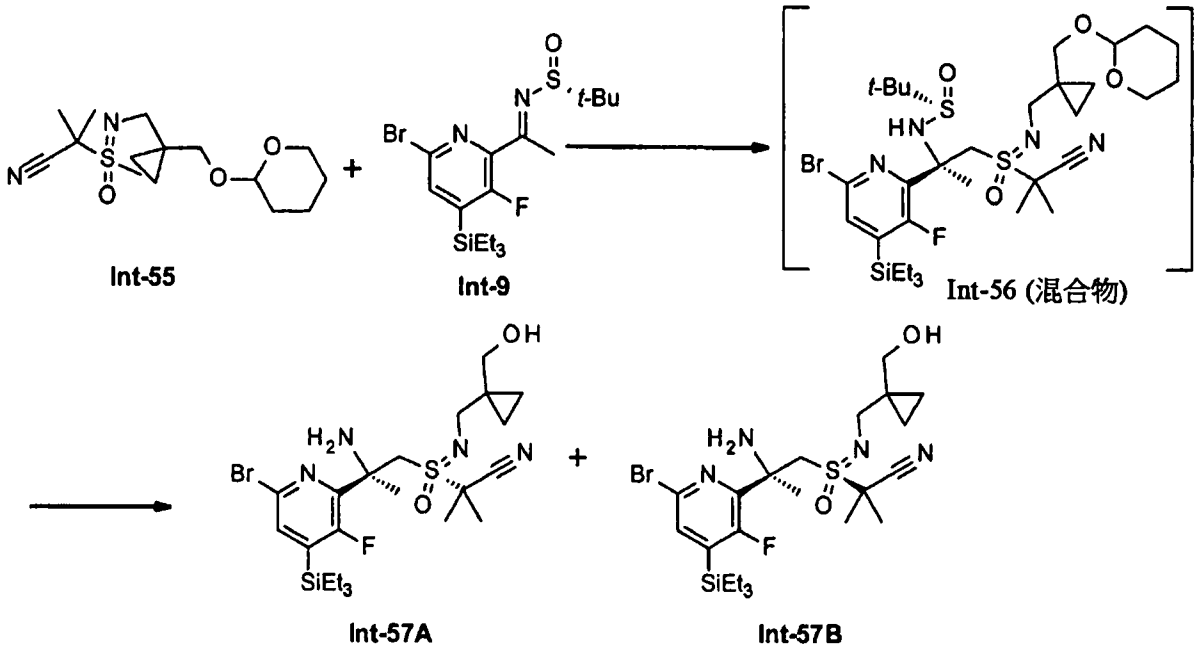
2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(6.67 g，29.4 mmol)溶解於二氯甲烷(200 mL)中且添加三苯基膦(7.71 g，29.4 mmol)。棕色懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且一次性添加四-正丁基碘化銨(10.9 g，29.4 mmol)，接著添加(1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲醇(Int-53，5.21 g，28 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min且在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮且藉由管柱層析(矽膠，220 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度2:98至15:85)直接純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈無色液體之標題化合物(6.0 g，72%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 0.60-0.72 (m, 4 H), 0.83-0.98 (m, 2 H), 1.48-1.91 (m, 6 H), 3.29 (d, AB, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.38-3.45 (m, 2 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.62 (d, AB, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 4.64-4.68 (m, 1 H)。

步驟3：2-甲基-2-(S-甲基-N-((1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)磺亞胺醯基)丙腈(Int-55)

氫化鉀(30% w/w，於礦物油中，758 mg，5.67 mmol)懸浮於四氫呋喃(5 mL)中且懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)。經5 min逐滴添加2-甲基-2-(甲基磺亞胺醯基)丙腈(Int-5，829 mg，5.67 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。混合物在0-5℃下攪拌15 min且在室溫下攪拌90 min。此後，其再次冷卻至0-5℃且添加四丁基溴化銨(45.1 mg，140 μmol)，接著添加2-((1-(碘甲基)環丙基)甲氧基)四氫-2H-哌喃(Int-54，829 mg，2.8 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌14 h，接著在65℃ (回流)下攪拌24 h。冷卻至室溫後，混合物倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(5% m/m，40 mL)中且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得粗產物。此藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度

25:75至75:25)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈非對映異構體之混合物形式、呈黃色黏滯油之標題化合物(404 mg，46%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.43-0.58 (m, 4 H), 1.48-1.65 (m, 4 H), 1.68-1.91 (m, 2 H), 1.76 (s, 6 H), 3.08 (2s, 3 H, 非對映異構體), 3.10-3.54 (m, 4 H), 3.60 (dd, *J* = 6.0, 10.2 Hz, 1 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 4.61-4.66 (m, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 315.2 [M+H]。

合成Int-57A及Int-57B：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-57A)及2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-57B)



步驟1：N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-((1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-56 (混合物))

2-甲基-2-(S-甲基-N-((1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)磺亞胺醯基)丙腈(Int-55，2.34 g，7.44 mmol)溶解於THF(40 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。經10 min逐滴添加正丁基鋰

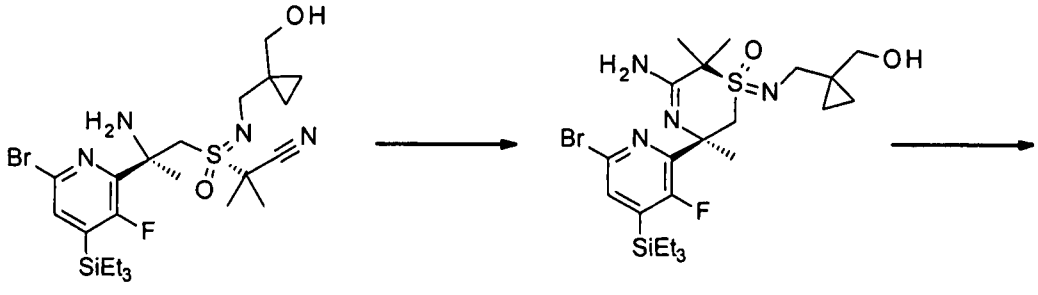
(1.6 M，於己烷中，4.65 mL，7.44 mmol)，且所得溶液在<-70℃下攪拌1 h。隨後，在該溫度下經20 min添加(R,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-9，2.7 g，6.2 mmol)於THF(20 mL)中之溶液。在<-70℃下攪拌90 min之後，添加氯化銨飽和水溶液(100 mL)且使混合物升溫至室溫。隨後，其用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到黃色黏滯油(6.08 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-57A)及2-((S,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈(Int-57B)

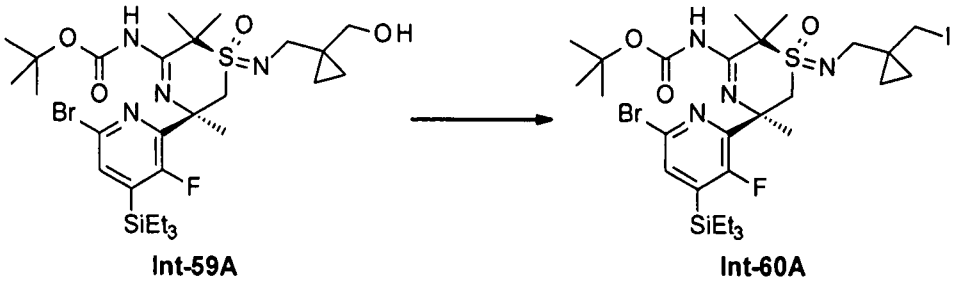
N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(2-氰基-N-((1-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)丙-2-基磺亞胺醯基)丙-2-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Int-56 (混合物)，6.08 g，6.2 mmol)溶解於乙醇(25 mL)中且在0-5℃ (冰浴)下添加氯化氫於甲醇中之溶液(約20% w/w，41.9 g，45.6 mL，676 mmol)。混合物在0-5℃下攪拌40 min。此後，添加碳酸鈉水溶液(10% m/m，300 mL)，且所得混合物用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，獲得呈粗產物之黃色油。粗物質藉由管柱層析(矽膠，120 g，用乙酸乙酯/甲醇溶離，梯度100:0至90:10)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈單一非對映異構體且呈淡黃色固體之標題化合物Int-57A(1.8 g，52%，經2個步驟)。次要非對映異構體Int-57B未經分離。Int-57A：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.30-0.50 (m, 4 H), 0.81-0.93 (m, 6 H), 0.94-1.03 (m, 9 H), 1.56 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.77 (br s, 3 H), 3.01 (d, AB, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.14 (d,

AB, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.42 (d, AB, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.51 (d, AB, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.77 (dd, AB, J = 1.2, 13.5 Hz, 1 H), 4.13 (d, AB, J = 13.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 563.2及561.2 [M+H, Br]。

合成Int-60A：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(碘甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯



Int-57A　　Int-58A



Int-59A　　Int-60A

步驟1：(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(羥甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-58A)

2-((R,2R)-2-胺基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-N-((1-(羥甲基)環丙基)甲基)丙基磺亞胺醯基)-2-甲基丙腈 (Int-57A，1.8 g，3.2 mmol) 溶解於乙醇(30 mL)中且添加溴化銅(I)(460 mg，3.2 mmol)。混合物加熱至85℃且在該溫度下攪拌90 min。此後，其冷卻至室溫且倒入鹽水(100 mL)及氨水(32% w/w，40 mL)之混合物中。所得混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)

且在真空中濃縮，得到呈粗產物之淡黃色發泡體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/含2 N氨之甲醇溶離，梯度98:2至90:10)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(1.4 g，78%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.25-0.49 (m, 4 H), 0.81-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.02 (m, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 2.80 (br s, 1 H), 3.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.18-3.51 (m, 4 H), 4.20 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 563.2及561.2 [M+H, Br]。

步驟2：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(羥甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-59A)

(1R,3R)-5-胺基-3-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(羥甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-3,6,6-三甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪1-氧化物(Int-58A，1.4 mg，2.49 mmol)溶解於THF(30 mL)及水(6 mL)中且添加Boc-酸酐(816 mg，3.74 mmol)、碳酸氫鈉(293 mg，3.49 mmol)及4-二甲胺基吡啶(15.2 mg，125 μmol)。混合物在室溫下攪拌90 min。此後，添加氨水(25% w/w，255 mg，324 μL，3.74 mmol)且再攪拌混合物10 min。反應混合物隨後用水(80 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗產物藉由管柱層析(矽膠，24 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至50:50)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(1.52 g，92%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.70 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.21-0.46 (m, 4 H), 0.80-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.03 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 2.94 (dd, *J* = 5.7, 6.3 Hz, 1 H), 3.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 6.4, 11.3 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J* = 15.1 Hz, 1

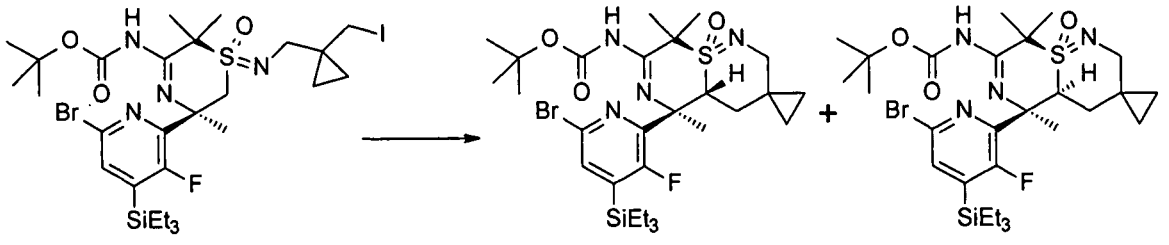
H), 4.45 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 663.2及661.2 [M+H, Br]。

步驟3：((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(碘甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-60A)

2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(626 mg，2.76 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中且添加三苯基膦(723 mg，2.76 mmol)。棕色懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且一次性添加四-正丁基碘化銨(1.02 g，2.76 mmol)，接著添加((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(羥甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-59A，1.52 g，2.3 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min且在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮且藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至30:70)直接純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈無色油狀之標題化合物(1.36 g，73%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 4.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.40-0.50 (m, 2 H), 0.63-0.79 (m, 2 H), 0.81-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.02 (m, 9 H), 1.56 (s, 9 H), 1.63 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 2.91 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 3.15 (d, AB, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 3.26 (d, AB, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 11.15 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 771.4及773.4 [M+H, Br]。

合成Int-61AA及Int-61AB：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-61AA)及((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-

9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-61AB)



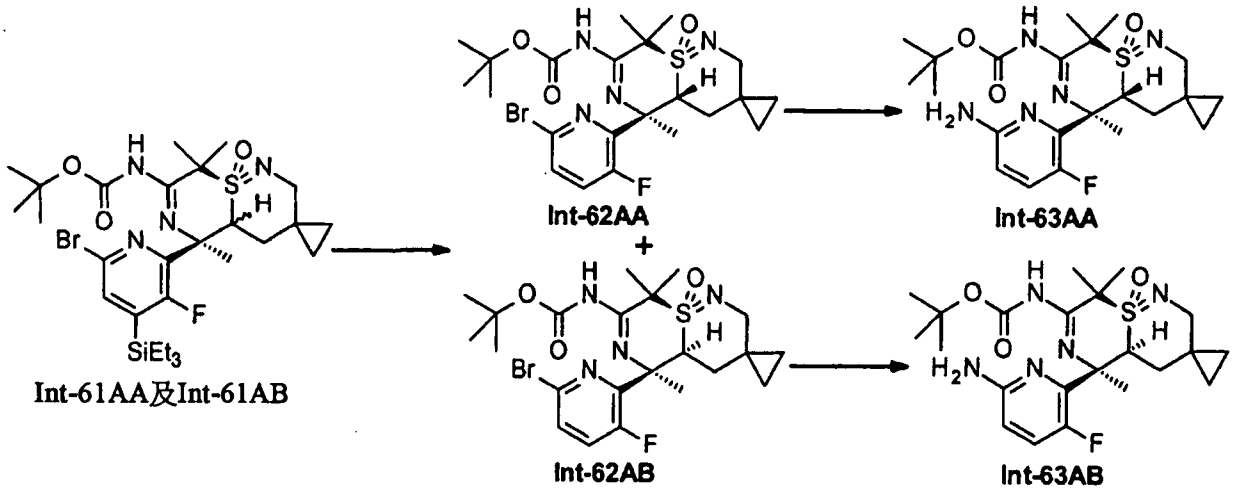
((1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-1-(((1-(碘甲基)環丙基)甲基)亞胺基)-2,2,5-三甲基-1-氧離子基-5,6-二氫-2H-1,4-噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-60A，1.36 g，1.76 mmol)在無水條件下溶解於THF(20 mL)中且溶液冷卻至<-70℃ (丙酮/乾冰浴)。經15 min添加LHMDS於THF中之溶液(1.0 M，4.58 mL，4.58 mmol)且在該溫度下攪拌45 min。隨後，所得透明、黃色溶液升溫至-20℃ (冰/乙醇浴)且在該溫度下攪拌45 min，TLC顯示完全轉化。反應藉由添加氯化銨飽和水溶液(80 mL)停止且在相分離之後，水相用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至50:50)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈分離非對映異構體之標題化合物Int-61AA (第一溶離，608 mg，54%，白色蠟質固體)及Int-61AB (第二溶離，408 mg，36%，無色黏滯油)。

Int-61AA：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.55 min。MS (ES+) *m/z* 643.3及645.3 [M+H, Br]。

Int-61AB：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=4.31 min。MS (ES+) *m/z* 643.4及645.4 [M+H, Br]。

合成Int-63AA及Int-63AB：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AA)及((4aS,5R,9R)-5-

(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AB)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-62AA)及((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-62AA)

附註：注意到在此反應期間在C4a處出現差向異構化(AB至AA)。因此，決定在步驟1中進行Int-61AA及Int-61AB之混合且隨後分離非對映異構體。

((4aRS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-61AA及Int-61AB，1016 mg，1.58 mmol)溶解於THF(24 mL)及DMF(6 mL)中。在室溫下添加乙酸(319 mg，304 μl，5.3 mmol)及氟化鉀(304 mg，5.23 mmol)且在該溫度下攪拌所得精細懸浮液3 h。此後，添加碳酸氫鈉水溶液(5% m/m，120 mL)且混合物用第三丁基甲基醚(2×150 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(2×100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由

管柱層析(矽膠，40 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至90:10)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈分離非對映異構體之標題化合物Int-62AA (第一溶離，532 mg，64%，白色固體)及Int-62AB (第二溶離，246 mg，29%，白色固體)。

Int-62AA：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.37-0.55 (m, 2 H), 0.62-0.75 (m, 2 H), 1.29-1.40 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.80 (2s, 6 H), 1.89 (s, 3 H), 2.52 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 2.76-2.90 (m, 1 H), 4.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 4.54-4.64 (m, 1 H), 7.36-7.46 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 1 H), 11.33 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 529.3及531.3 [M+H, Br]。

Int-62AB：HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.24-0.46 (m, 3 H), 0.60-0.76 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.03 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 2.27-2.39 (m, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 1.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 3.2, 8.5 Hz, 1 H), 11.86 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 529.3及531.3 [M+H, Br]。

步驟2a：((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-62AA，527 mg，995 μmol)溶解於1,4-二噁烷(14 mL)及水(4.5 mL)中且添加疊氮化鈉(893 mg，13.7 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(134 mg，705 μmol)、抗壞血酸鈉(67 mg，338 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(161 mg，181 μl，1.13 mmol)且深綠色混合物在70℃下攪拌75 min。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且傾入至碳

酸氫鈉飽和水溶液(5% m/m，120 mL)中。其用乙酸乙酯(1×120 mL)萃取，合併之萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到呈粗產物之黃色固體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，24 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度35:65至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體之標題化合物(305 mg，66%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.31-0.42 (m, 2 H), 0.44-0.50 (m, 1 H), 0.60-0.67 (m, 2 H), 1.17-1.26 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 2.48 (dd, *J* = 2.1, 13.0 Hz, 1 H), 2.74-2.86 (m, 1 H), 4.03 (dd, *J* = 1.2, 12.9 Hz, 1 H), 4.35 (br s, 2 H), 4.46 (dd, *J* = 3.4, 12.3 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 11.1 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 466.3 [M+H]。

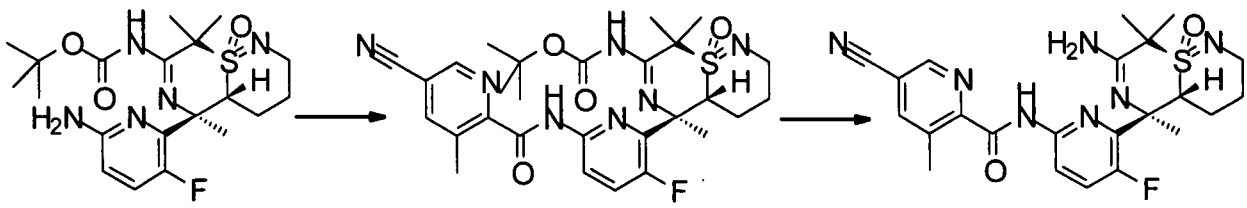
步驟2b：((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AB)

((4aS,5R,9R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-62AB，240 mg，453 μmol) 溶解於1,4-二噁烷(15 mL)及水(2.5 mL)中且添加疊氮化鈉(407 mg，6.26 mmol)。隨後添加碘化銅(I)(61 mg，321 μmol)、抗壞血酸鈉(30 mg，154 μmol)及反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(74 mg，83 μl，0.52 mmol)且深綠色混合物在70℃下攪拌75 min。隨後，使反應混合物冷卻至室溫且倒入碳酸氫鈉水溶液(5% m/m，120 mL)中，攪拌5 min。形成懸浮液，其經過濾，且用水(4×10 mL)洗滌。沈澱溶解於四氫呋喃(50 mL)中，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之黃綠色固體。粗物質藉由管柱層析(矽膠，24 g，用二氯甲烷/含2 N氨之甲醇溶離，梯度99:1至

95:5)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(123 mg，58%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.13 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.24-0.33 (m, 1 H), 0.35-0.44 (m, 2 H), 0.64-0.84 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.98 (m, 3 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.78 (dd, *J* = 1.8, 13.5 Hz, 1 H), 3.79-3.92 (m, 2 H), 7.57 (s, 2 H), 6.47 (dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 10.5 Hz, 1 H), 12.07 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 466.3 [M+H]。

實例

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18AA)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(200 mg，1.23 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(203 mg，140 μL，1.6 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及二氯甲烷之混合物(2:1，v/v)。混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後其經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(3 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(220 mg，99%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，150 mg，

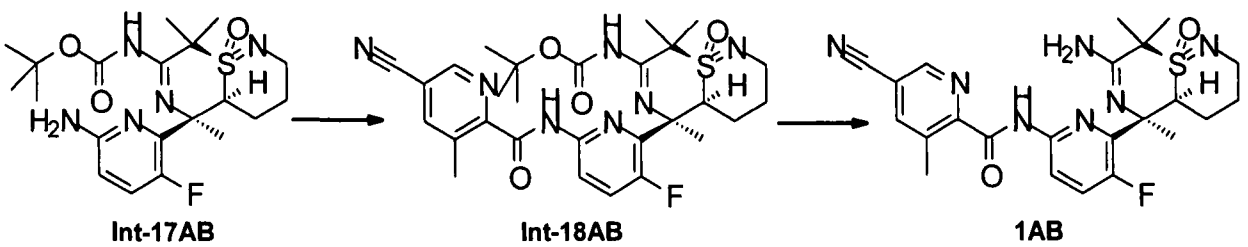
341 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 μl，584 μmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，80 mg，443 μmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，混合物傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)上且用二氯甲烷(1×50 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質用乙酸乙酯(100 mL)濕磨，且經由矽膠濾料(10 g)過濾，使用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。合併之濾液經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(190 mg，95%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.47 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82-2.02 (m, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.34-2.46 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 3.57-3.66 (m, 1 H), 4.04-4.10 (m, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.96-7.99 (m, 1 H), 8.41 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.41 (br s, 1 H, 交換), 11.23 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 484.3 [M+H-CO_2tBu]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18AA，180 mg，308 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(2.66 g，1.8 mL，23.4 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(20

mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE(5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體，其藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，(正庚烷+0.2%三乙胺)/(乙醇+0.1%三乙胺)60/40，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(79 mg，53%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(2 mL)及MTBE(8 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.90 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.36 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.52-3.68 (m, 1 H), 3.80 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 4.36 (br s, 2 H, 交換), 7.47 (dd, *J* = 9.8, 9.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.38 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 484.3 [M+H]。

N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1AB)



步驟1：((4aS,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18AB)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(85 mg，524 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基

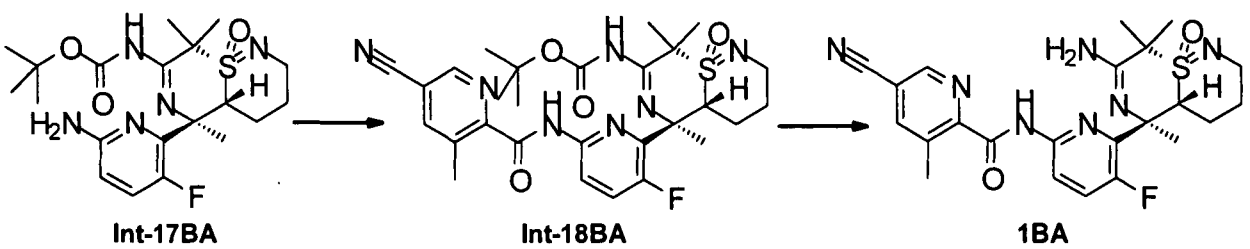
胺(140 mg，140 μl，1.05 mmol)。在0℃下攪拌30 min之後，在-5℃下經5 min添加((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AB，150 mg，341 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(148 mg，200 μL，1.15 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min且升溫至室溫。隨後，混合物倒至碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)上且用二氯甲烷(1×50 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質用乙酸乙酯(100 mL)濕磨，且經由矽膠濾料(10 g)過濾，使用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。合併之濾液經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用二氯甲烷/甲醇溶離，梯度99:1至95:5)來純化，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生黃色黏性固體。此材料懸浮於MTBE(3 mL)及正庚烷(2 mL)之混合物中，濾出沈澱物，用MTBE/正庚烷之混合物(1:3 v/v，4 mL)洗滌且經真空乾燥(50℃，5毫巴)，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(50 mg，25%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.0 min. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.71 (m, 2 H), 1.65 (s, 9 H), 1.74-1.84 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 3.36-3.46 (m, 1 H), 3.62-3.71 (m, 2 H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 3.2, 8.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.76 (br s, 1 H, 交換), 12.40 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 584.4 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1AB)

((4aS,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18AB，50 mg，85.7 μmol) 溶解於二

氯甲烷(3 mL)中且添加三氟乙酸(740 mg，500 μL，6.49 mmol)。在室溫下攪拌溶液2 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘之棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(30 mL)中，添加碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE(3 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體，其藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺)50/50，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(16 mg，39%)。為了要轉移，將材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(3 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.3 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-2.06 (m, 4 H), 1.70 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 9.1, 10.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.42 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 10.59 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 484.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1BA)



步驟1：((4aR,5R,9S)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18BA)

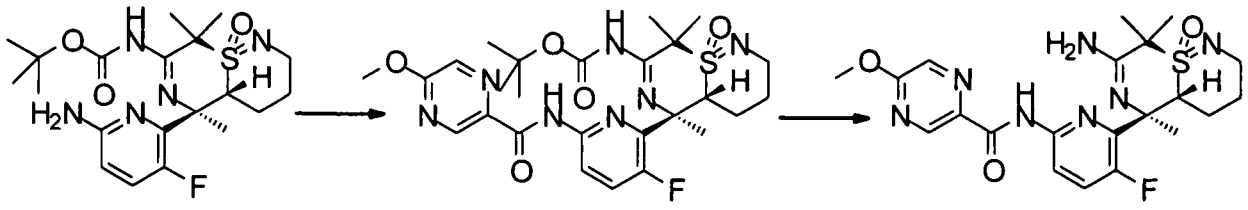
5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(100 mg，617 μmol)懸浮於二氯甲烷(2 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(102 mg，70 μL，0.8 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及二氯甲烷之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1 h。隨後其經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(2 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(110 mg)。此後，((4aR,5R,9S)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AB，150 mg，341 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 μl，584 μmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，80 mg，443 μmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，混合物傾入至碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)上且用二氯甲烷(1×50 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(135 mg，68%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.0 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.86-1.97 (m, 2 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 2.53-2.62 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.52 (ddd, *J* = 5.6, 7.9, 13.6 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, *J* = 4.6, 4.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 4.7, 10.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 9.0, 10.6 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J* = 0.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.36 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.74-8.77 (m, 1 H), 10.31 (br s, 1 H, 交換), 10.78 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 584.4 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-

氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1BA)

((4aR,5R,9S)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-18BA，130 mg，223 μmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)中且添加三氟乙酸(1.92 g，1.3 mL，16.9 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (ReprosilChiral-NR，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，(正庚烷/(乙醇+0.1%乙酸銨)60/40，流速1.0 ml/min)純化以產生呈灰白色粉末之標題化合物(89 mg，83%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(2 mL)及MTBE(8 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.55 (s, 3 H), 1.88-1.99 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.20 (m, 1 H), 2.61-2.70 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.42-3.54 (m, 2 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 10.1 Hz, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.08 (dd, *J* = 3.0, 8.6 Hz, 1 H), 8.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.30 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 484.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2AA)



Int-17AA　　Int-22AA　　2AA

步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22AA)

5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(100 mg，649 μmol)懸浮於二氯甲烷(2 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(218 mg，150 μl，1.71 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及二氯甲烷之混合物(1:3，v/v)。在室溫下攪拌混合物1.5 h。隨後其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(2 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-甲氧基吡嗪-2-甲酸氯(110 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，100 mg，228 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 μl，584 μmol)，接著添加5-甲氧基吡嗪-2-甲酸氯(見上文，50 mg，290 μmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(100 μl)，在室溫下攪拌混合物15 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，92%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.0 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82-2.04 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.40 (dddd, *J* =

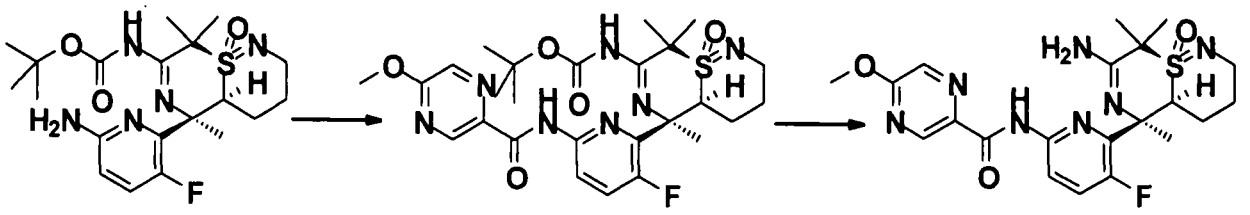
3.8, 12.6, 12.6, 12.6 Hz, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 4.05-4.11 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 10.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 9.94 (br s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 576.4 [M+H]。

步驟 2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2AA)

((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22AA，120 mg，208 μmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中且添加三氟乙酸(1.78 g，1.2 mL，15.6 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(48 mg，48%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(4 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.72-1.94 (m, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.92 (2s, 6 H), 2.27-2.41 (m, 1 H), 3.33-3.41 (m, 1 H), 3.53-3.63 (m, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 3.2, 12.6 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J* =

3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 9.96 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 476.3 [M+H]。

N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2AB)



步驟1：((4aS,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22AB)

5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(200 mg，1.3 mmol)懸浮於二氯甲烷(5 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(435 mg，300 µl，3.43 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌2 h。隨後其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(2 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-甲氧基吡嗪-2-甲酸氯(229 mg)。此後，((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AB，70 mg，159 µmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(53 mg，70 µl，409 µmol)，接著添加5-甲氧基吡嗪-2-甲酸氯(見上文，100 mg，579 µmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌4 h。隨後，添加乙醇(200 µl)，在室溫下攪拌混合物30 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。

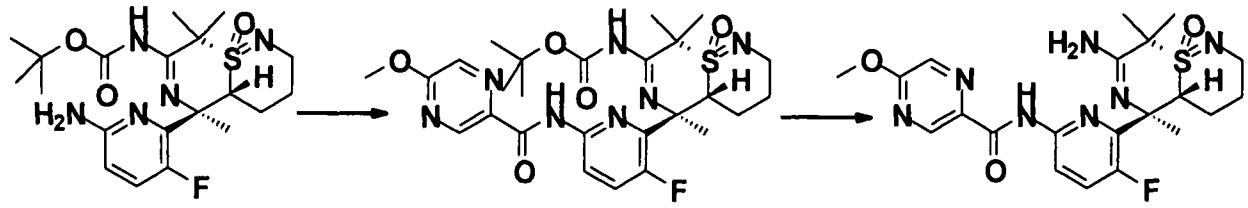
粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(90 mg，98%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.9 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.88 (m, 4 H), 1.66 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.62-3.71 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 10.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.36 (br s, 1 H), 12.49 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 576.3 [M+H]。

步驟 2：N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2AB)

((4aS,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22AB，85 mg，148 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且添加三氟乙酸(740 mg，500 μL，6.5 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak IE，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，(異丙醇+0.1%三乙胺)/二氯甲烷 90/10，流速0.7 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(29 mg，41%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(4 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.3 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.64-2.01

(m, 4 H), 1.71 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 3.54-3.63 (m, 1 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.55 (dd, *J* = 9.4, 9.9 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.19 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 476.2 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2BA)



梯度1：((4aR,5R,9S)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22BA)

((4aR,5R,9S)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17BA，70 mg，159 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(53 mg，70 μl，409 μmol)，接著添加5-甲氧基吡嗪-2-甲酸氯(關於製備參見實例2AB，40 mg，232 μmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌3 h。隨後，添加乙醇(200 μl)，在室溫下攪拌混合物30 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度80:20至100:0)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈黃色發泡體狀之標題化合物(80 mg，87%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.9 min。^{1}H NMR

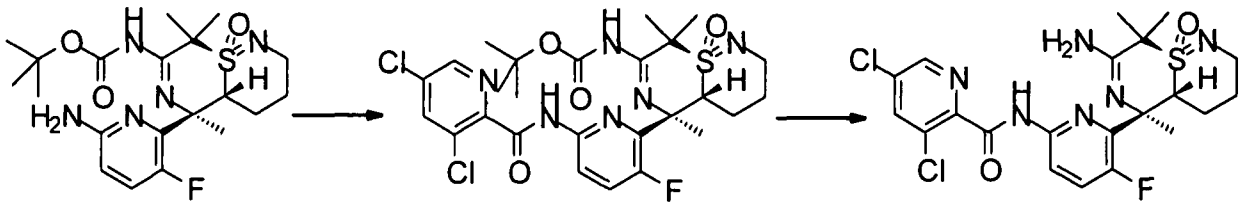
($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.86-1.95 (m, 2 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.53-2.62 (m, 1 H), 3.51 (ddd, *J* = 5.4, 8.1, 13.4 Hz, 1 H), 3.66 (ddd, *J* = 4.6, 4.6, 13.2 Hz, 1 H), 3.97 (dd, *J* = 4.7, 10.3 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 10.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 9.86 (br s, 1 H), 10.80 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 576.3 [M+H]。

梯度2：N-(6-((4aR,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(2BA)

((4aR,5R,9S)-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-22BA，80 mg，139 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且添加三氟乙酸(740 mg，500 μL，6.5 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Reprosil對掌性NR，250×4.6 mm×8 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺) 50/50，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(30 mg，45%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(5 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-1.98 (m, 2 H), 2.06-2.18 (m, 1

H), 2.49-2.59 (m, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 4.6, 9.1, 13.5 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, *J* = 4.7, 4.7, 13.4 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J* = 4.7, 10.3 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 7.45 (dd, *J* = 8.9, 10.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 9.94 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 476.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(3AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-23AA)

3,5-二氯吡啶甲酸(200 mg，1.04 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(363 mg，250 µl，2.86 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(4 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色固體之3,5-二氯吡啶甲醯氯(110 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，100 mg，228 µmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 µl，584 µmol)，接著添加3,5-二氯吡啶甲醯氯(見上文，60 mg，285 µmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之溶液。反應混合

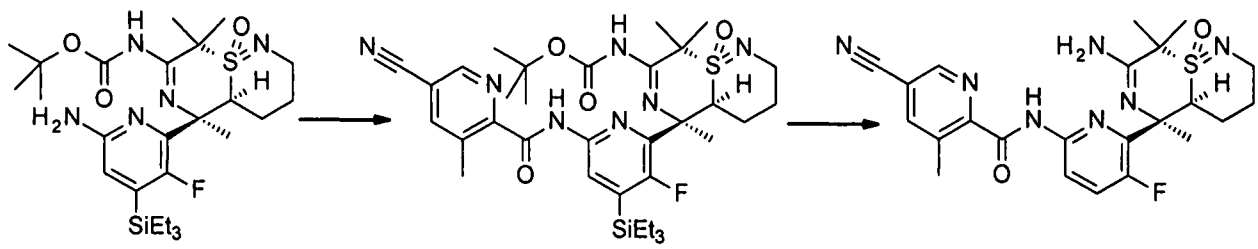
物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(100 μl)，混合物在室溫下攪拌45 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈淡黃色發泡體之標題化合物(140 mg，99%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.02 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.40 (dddd, *J* = 3.8, 12.6, 12.6, 12.6 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 10.16 (br s, 1 H, 交換), 11.23 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 613.3, 615.3及617.3 [M+H, 2 Cl]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(3AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-23AA，140 mg，228 μmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中且添加三氟乙酸(1.78 g，1.2 mL，15.6 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC

(Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(61 mg，52%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(4 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.73-1.88 (m, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 3.37 (b d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 3.52-3.65 (m, 1 H), 3.79 (dd, *J* = 3.1, 12.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 3.0, 8.7 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 10.17 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 513.2, 515.3及517.3 [M+H, 2 Cl]。

N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1BB)



步驟1：((4aS,5R,9S)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-25BB)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(100 mg，617 μmol)懸浮於二氯甲烷(2 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(145 mg，100 μL，1.14 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及二氯甲烷之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後其經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(2 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(110 mg)。此後，((4aS,5R,9S)-5-(6-胺基-3-

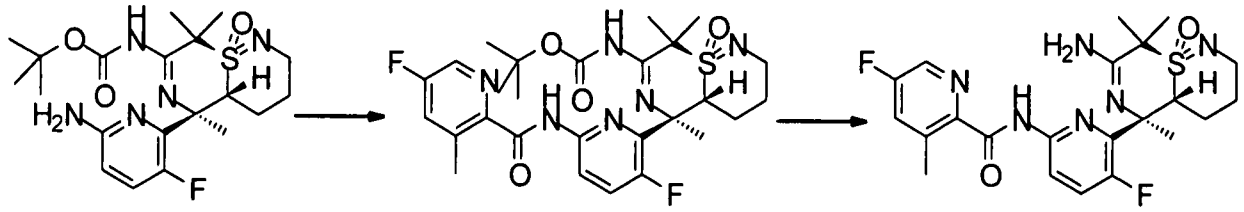
氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-24BB，40 mg，72 μmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(37.7 mg，50 μl，292 μmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，21.3 mg，118 μmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(50 μl)，在室溫下攪拌混合物15 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質(66 mg)不經進一步純化即用於下一步驟中。HPLC (方法7626L05) t_R=9.7 min。

步驟2：N-(6-((4aS,5R,9S)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(1BB)

((4aS,5R,9S)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟-4-(三乙基矽烷基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-25BB，66 mg，72 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且添加三氟乙酸(740 mg，0.5 mL，6.5 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×5 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物(70 mg)溶解於THF(2 mL)及DMF(0.5 mL)中. 在室溫下添加乙酸(21 mg，20 μl，349 μmol)及氟化鉀(20 mg，344 μmol)且所得混合物在該溫度下攪拌2 h，接著在60℃下攪拌18 h。隨後，將其冷卻至室溫且添加四正丁基氟化銨於四氫呋喃中之溶液(1.0 M，150 μl，150 μmol)且混合物在50℃下攪拌4 h。此後，其傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)

且用MTBE (1×20 mL，1×10 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮，得到呈粗產物之棕色黏滯油。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%乙酸銨) 70/30，流速1.0 mL/min)純化以產生呈灰白色粉末之標題化合物(15 mg，43%總體產率)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(2 mL)及MTBE(8 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 主要旋轉異構體): δ 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.08-2.21 (m, 1 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.27-3.37 (m, 2 H), 3.49 (dd, *J* = 3.4, 12.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 9.1, 11.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 8.34 (dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.31 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 484.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(4AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-26AA)

5-氟-3-甲基吡啶甲酸(200 mg，1.29 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(435 mg，300 μl，3.43 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物

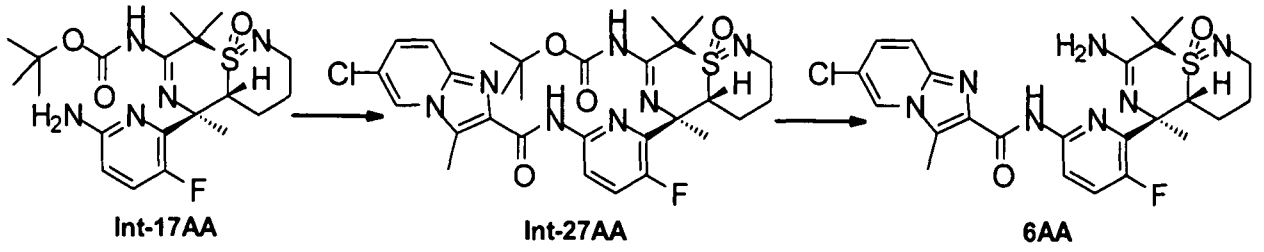
在室溫下攪拌1 h。隨後，其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(4 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈深褐色油之5-氟-3-甲基吡啶甲醯氯(220 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，100 mg，228 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 μl，584 μmol)，接著添加5-氟-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，50 mg，288 μmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(100 μl)，在室溫下攪拌混合物45 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(115 mg，88%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.80-2.01 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 2.31-2.48 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 4.07-4.14 (m, 1 H), 7.40 (ddd, *J* = 0.6, 2.7, 8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.41 (br s, 1 H), 11.23 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 577.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(4AA)

((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻

嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-26AA，110 mg，191 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(1.48 g，1.0 mL，13.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺) 75/25，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(39 mg，43%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(4 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.71-1.90 (m, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 3.4, 12.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.9, 11.0 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 10.38 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 477.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺(6AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺

基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-27AA)

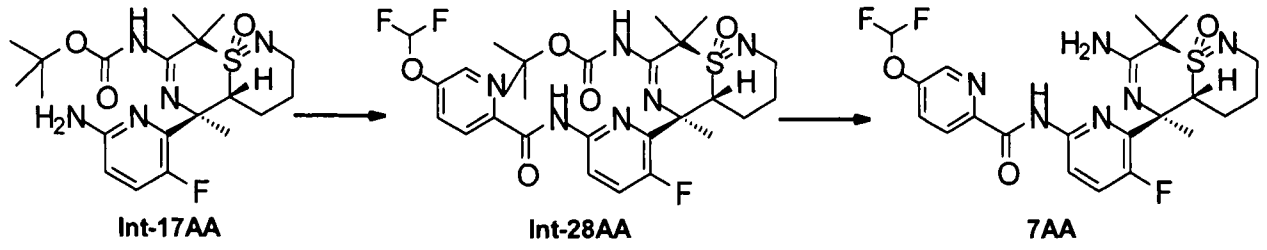
6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(300 mg，1.42 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(435 mg，300 µl，3.43 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1 h。隨後其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(4 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色固體之5-氟-3-甲基吡啶甲醯氯(360 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，100 mg，228 µmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(113 mg，150 µl，876 µmol)，接著添加6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羰基氯(見上文，80 mg，349 µmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(200 µl)，在室溫下攪拌混合物30 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，80:20 v/v)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(130 mg，90%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=3.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.75-2.01 (m, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (2s, 3 H, 旋轉異構體), 2.31-2.48 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 1 H), 4.06-4.14 (m, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 1.8, 9.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 0.9, 9.6 Hz, 1 H), 7.99-8.02 (m, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 11.23 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 632.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺(6AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-27AA，130 mg，206 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(1.48 g，1.0 mL，13.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺) 50/50，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(61 mg，56%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(5 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.64-1.89 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 2.26-2.40 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.66 (m, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 3.1, 12.7 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 1.9, 9.7 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8.9, 11.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 7.99-8.02 (m, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.79 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 532.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡

啶甲醯胺(7AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-28AA)

5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(300 mg，1.59 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(508 mg，350 µl，4.0 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1 h。隨後，其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(4 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈深綠色油之5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(330 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，100 mg，228 µmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(75.5 mg，100 µl，584 µmol)，接著添加5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，65 mg，313 µmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(200 µl)，在室溫下攪拌混合物30 min，倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20 v/v)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(135 mg，97%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s,

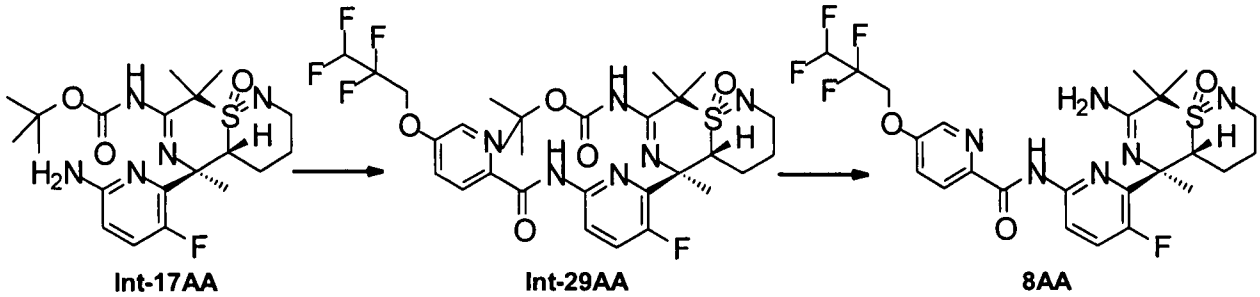
9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.04 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (br s, 3 H), 2.34-2.47 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.67 (m, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 3.5, 12.4 Hz, 1 H), 6.67 (t, *J* = 71.7 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 10.9 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 11.25 (br s, 1 H, 交換)。MS (ES+) *m/z* 611.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(7AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-28AA，130 mg，213 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(1.48 g，1.0 mL，13.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物無色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺) 70/30，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(73 mg，67%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(5 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.67-1.87 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 2.27-2.41 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 3.2, 12.6 Hz, 1 H),

6.66 (t, *J* = 71.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 11.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1 H), 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 10.24 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 511.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(8AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-29AA)

5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲酸(200 mg，790 μmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(290 mg，200 μl，2.28 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1 h。隨後，其在40℃下經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(4 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色混濁油之5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基吡啶醯氯(210 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-17AA，70 mg，159 μmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(52.9 mg，70 μl，409 μmol)，接著添加5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，60 mg，221 μmol)於二氯甲烷(1.3 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(200 μl)，在室溫下攪拌混合物30 min，倒入至碳

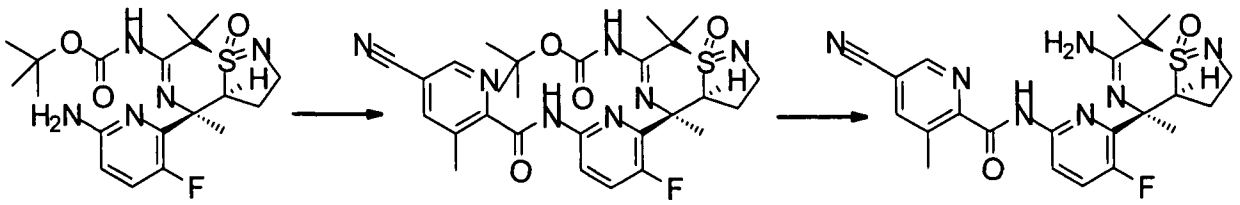
酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)上且用二氯甲烷(1×30 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，50 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度60:40至80:20 v/v)來純化以在真空乾燥(55℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，93%產率)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.3 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.80-2.06 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (br s, 3 H), 2.41 (dddd, *J* = 3.2, 12.1, 12.6, 12.9 Hz, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.63 (ddd, *J* = 3.8, 12.1, 12.9 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 3.5, 12.4 Hz, 1 H), 4.52 (br t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 6.07 (tt, *J* = 4.0, 53.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 10.8 Hz, 1 H), 8.30 (dd, *J* = 0.5, 8.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 675.4 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(8AA)

((4aR,5R,9R)-5-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-29AA，100 mg，148 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(1.48 g，1.0 mL，13.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌1 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物無色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉

由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD-H，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.1%三乙胺) 70/30，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白色粉末狀之標題化合物(62 mg，73%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及MTBE(5 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.71-1.95 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.28-2.42 (m, 1 H), 3.32-3.41 (m, 1 H), 3.54-3.66 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 4.51 (t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 6.07 (tt, *J* = 4.0, 53.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 2.7, 8.6 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 11.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 575.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(9AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-64AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100.0 mg，0.24 mmol)於THF(5.0 mL)中的溶液中添加5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(76.2 mg，0.48 mmol)，接著添加T3P (763.2 mg，1.2 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(182.8 mg，

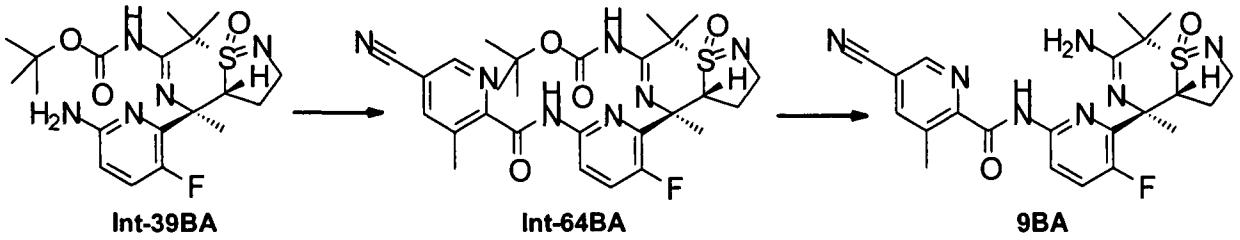
1.44 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚2:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，75%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50-1.65 (m, 1 H), 1.67 (s, 9 H), 1.87 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.56 (dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 4.9, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.26-4.35 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 10.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.51 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 570.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(9AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-64AB，100 mg，0.17mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且添加三氟乙酸(1.48 g，1.0 mL，13.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌4 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化至pH=7至8，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化兩次，得到產物。產物用水(20.0 mL)及乙腈(10 mL)稀釋，溶液經濃縮以移除有機溶劑。殘餘水溶液經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(38mg，46%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.75 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.17 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.54 (dd, *J* = 7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, *J* = 5.3, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24-4.33 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1

H), 8.48 (dd, *J* = 3.3, 9.0 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 470.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(9BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-64BA)

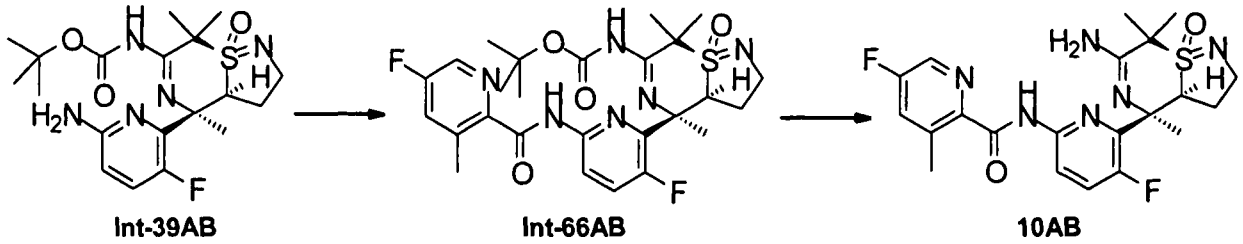
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150.0 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(85.9 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(266.7 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚2:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，60%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.85 (s, 3 H), 1.50-1.57 (m, 9 H), 1.68-1.75 (m, 6 H), 2.08-2.21 (m, 1 H), 2.50-2.63 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 3 H), 3.73-3.89 (m, 2 H), 5.19 (dd, *J* = 7.1, 11.1 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 9.1, 10.2 Hz, 1 H), 7.91-8.00 (m, 1 H), 8.37-8.49 (m, 1 H), 8.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 11.03

(br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 570.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(9BA)

((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-64BA，120 mg，0.21 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(6 mL)中。添加二溴化鋅(142 mg，0.63 mmol)且溶液在35℃下攪拌18 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(55 mg，57%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.99 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.15-2.32 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.73-3.88 (m, 2 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 8.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 470.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(10AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻

嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-66AB)

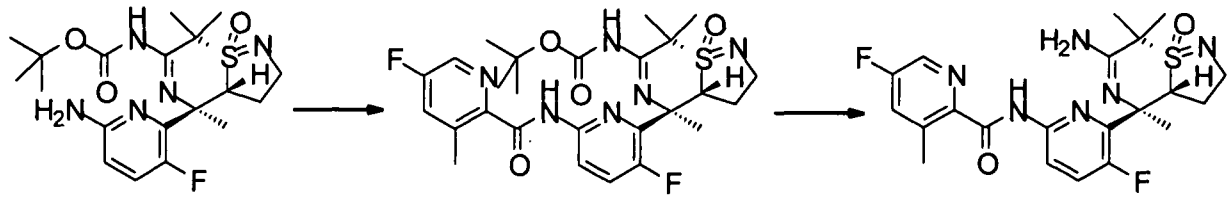
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氟-3-甲基吡啶甲酸(82 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，66%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50-1.59 (m, 1 H), 1.66 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.54 (dd, *J* = 7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, *J* = 4.8, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.30 (ddd, *J* = 2.1, 7.1, 12.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 10.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 563.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(10AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-66AB，130 mg，0.23 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中且添加二溴化鋅(155 mg，0.69 mmol)。隨後，添加二氯甲烷(5 mL)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫

酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(37 mg，34%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.79 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.05-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.52 (dd, *J* = 7.6, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.2, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, *J* = 2.0, 7.0, 12.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 463.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(10BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-66BA)

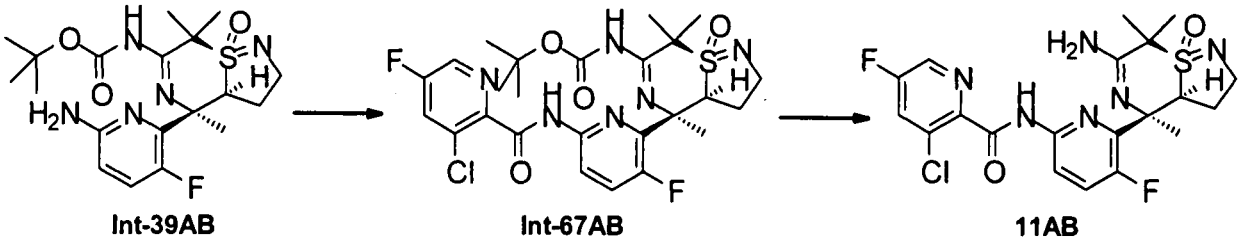
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氟-3-甲基吡啶甲酸(82 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20

mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(130 mg，66%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 3 H), 1.49-1.59 (m, 9 H), 1.67-1.76 (m, 6 H), 2.08-2.22 (m, 1 H), 2.52-2.64 (m, 1 H), 2.76-2.87 (m, 3 H), 3.71-3.87 (m, 2 H), 5.21 (dd, *J* = 7.1, 11.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.48-7.57 (m, 1 H), 8.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 11.00 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 563.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(10BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-66BA，130 mg，0.23 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中且添加二溴化鋅(155 mg，0.69 mmol)。隨後，添加二氯甲烷(5 mL)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(50 mg，47%產率)。^{1}H NMR (d4-MeOH, 400 MHz): δ 0.98 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.16-2.28 (m, 1 H), 2.72-2.81 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.78 (ddd, *J* = 4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.37 (dd, *J* = 7.1, 11.4 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 2.3, 9.5 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 3.3, 9.0 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 463.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(11AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-67AB)

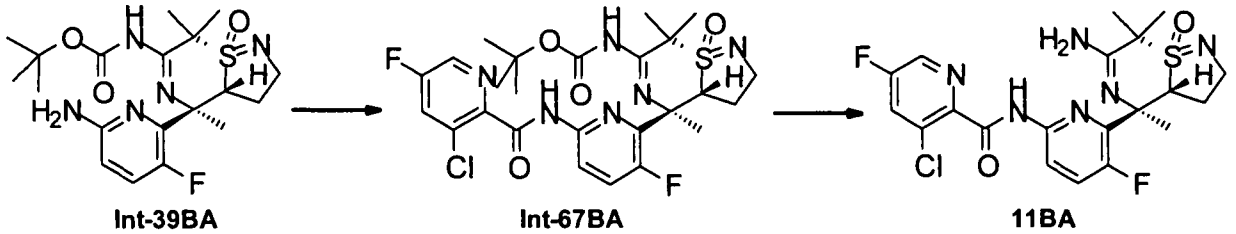
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加3-氯-5-氟吡啶甲酸(92.8 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在60℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，58%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53-1.59 (m, 1 H), 1.64 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.64-3.76 (m, 1 H), 4.29 (ddd, *J* = 2.0, 7.2, 12.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 9.1, 10.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 2.5, 7.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.43- 10.63 (m, 1 H), 12.53 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 583.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-

四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(11AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-67AB，120 mg，0.20 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(135 mg，0.60 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(24 mg，24%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.63-1.79 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, *J* = 7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.1, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, *J* = 2.0, 7.1, 12.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 2.4, 7.7 Hz, 1 H), 8.46-8.52 (m, 2 H), 10.38 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 483.1 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(11BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-

6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-67BA)

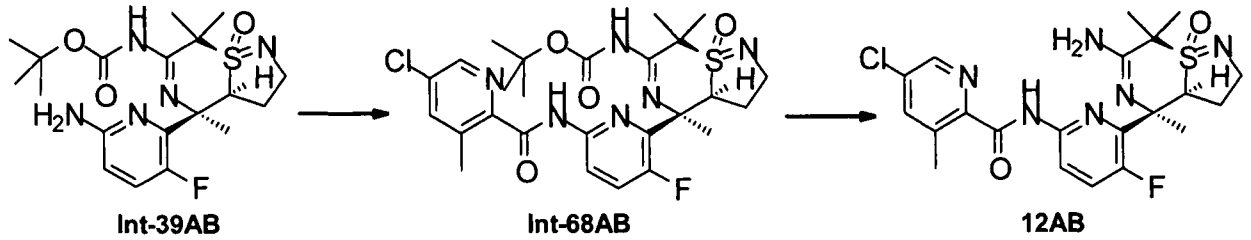
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加3-氯-5-氟吡啶甲酸(92.8 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在60℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，58%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.85 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 2.08-2.22 (m, 1 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 3.70-3.87 (m, 2 H), 5.19 (dd, *J* = 7.1, 11.1 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 10.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 2.4, 7.7 Hz, 1 H), 8.42-8.51 (m, 2 H), 10.21 (s, 1 H), 11.03 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 583.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(11BA)

((3aR,4R,8S)-4-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-67BA，120 mg，0.20 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(135 mg，0.60 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(25.0 mg，

24%產率)。^{1}H NMR (d4-MeOH, 400 MHz): δ 1.07 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 5.81 (dd, *J* = 7.5, 11.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 10.5 Hz, 1 H), 8.03 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 483.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(12AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-68AB)

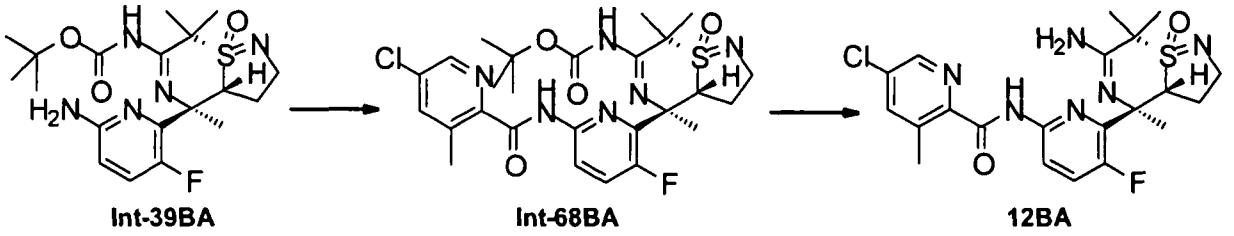
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氯-3-甲基吡啶甲酸(92.8 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。MS (ES+) *m/z* 579.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-

四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(12AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-68AB，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(32 mg，40%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.66-1.79 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.53 (dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, *J* = 5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.26 (ddd, *J* = 2.2, 7.2, 12.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 2 H), 10.64 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 479.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(12BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻

嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-68BA)

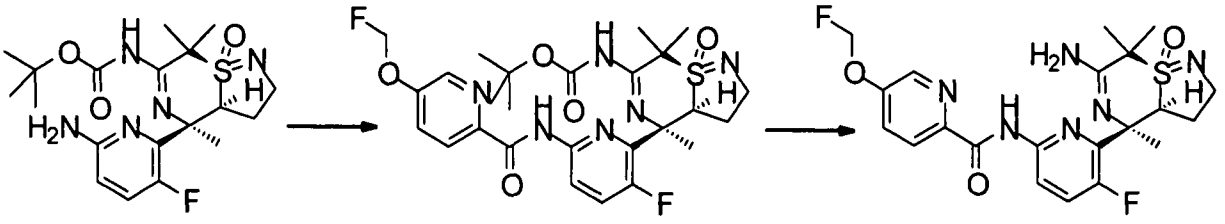
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氯-3-甲基吡啶甲酸(92.4 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。MS (ES+) *m/z* 579.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(12BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-68BA，100 mg，0.23 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(21.3 mg，26%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 3.76-3.84 (m, 1 H), 5.13 (dd, *J* = 7.0,

10.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 479.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺(13AB)



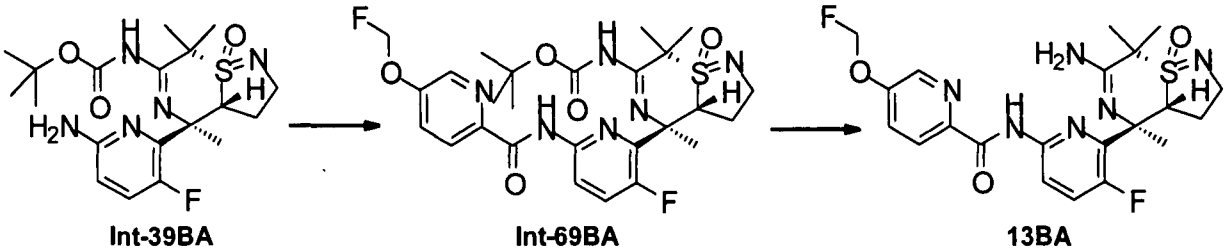
步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-69AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(氟甲氧基)吡啶甲酸(90.6 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.1 g，50%產率)。MS (ES+) *m/z* 579.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺(13AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-69AB，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(20 mg，25%產率)。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.67-1.81 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.67 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 6.06 (d, *J* = 53.2 Hz, 2 H), 7.82 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 9.3, 10.3 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 11.43 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 479.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺(13BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-69BA)

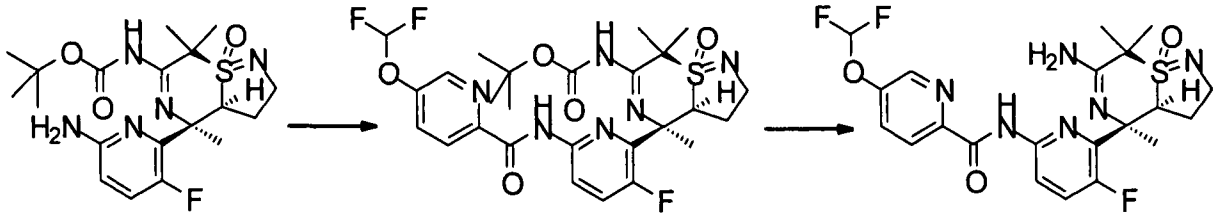
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(氟甲氧基)吡啶甲酸(90.6 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.1 g，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.51-1.60 (m, 12 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.06-2.23 (m, 1 H), 2.59 (ddd, *J* = 5.7, 11.3, 11.3 Hz, 1 H), 3.67-3.89 (m, 2 H), 5.21 (dd, *J* = 7.2, 10.8 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 52.0 Hz, 2 H), 7.46-7.66 (m, 2 H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.43-8.53 (m, 2 H), 10.36 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 579.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺(13BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-69BA，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(56.0 mg，69%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.90 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H),

1.76 (s, 3 H), 2.13-2.26 (m, 1 H), 2.56-2.64 (m, 1 H), 3.69-3.77 (m, 1 H), 3.82 (ddd, *J* = 4.9, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J* = 7.3, 11.3 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 53.2 Hz, 2 H), 7.51-7.61 (m, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 479.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(14AB)



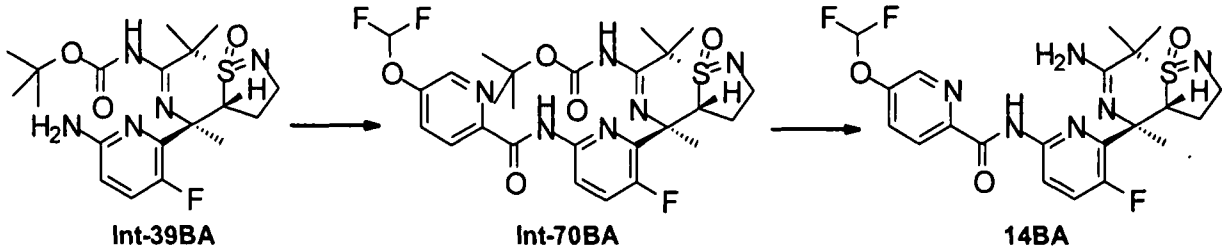
步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-70AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(100 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在60℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，57%產率)。MS (ES+) *m/z* 597.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(14AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-70AB，120 mg，0.20 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(135 mg，0.60 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(19 mg，19%產率)。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.58-1.68 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.92-4.04 (m, 1 H), 7.53 (t, *J* = 72.8 Hz, 1 H), 7.86-7.94 (m, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 8.26-8.32 (m, 2 H), 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.66-8.68 (m, 1 H), 10.84 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 497.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(14BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-

基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-70BA)

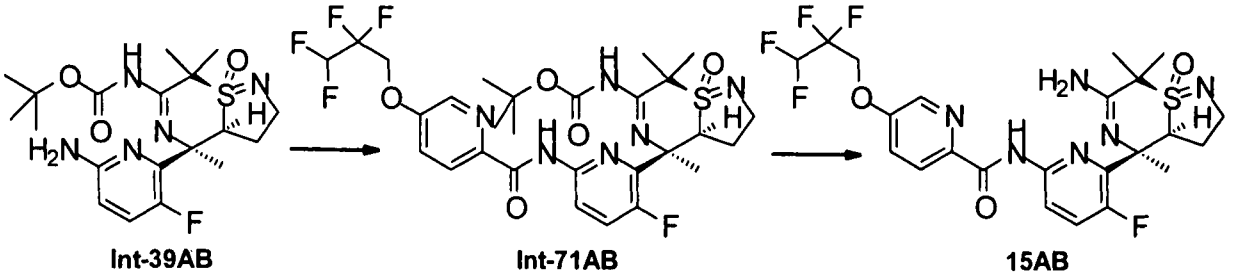
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(100 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在60℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(120 mg，57%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.68 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.55 (dd, *J* = 7.5, 10.7 Hz, 1 H), 3.70 (ddd, *J* = 4.7, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.25-4.33 (m, 1 H), 6.46-6.86 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.46-8.52 (m, 2 H), 10.69 (s, 1 H), 12.63 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 597.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(14BA)

((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-70BA，120 mg，0.20 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(135 mg，0.60 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸

鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(55.0 mg，55%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.95 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.13-2.28 (m, 1 H), 2.57-2.67 (m, 1 H), 3.70-3.88 (m, 2 H), 5.19 (dd, *J* = 7.2, 11.4 Hz, 1 H), 6.67 (t, *J* = 71.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 497.1 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(15AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-71AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲酸(134 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌18 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽

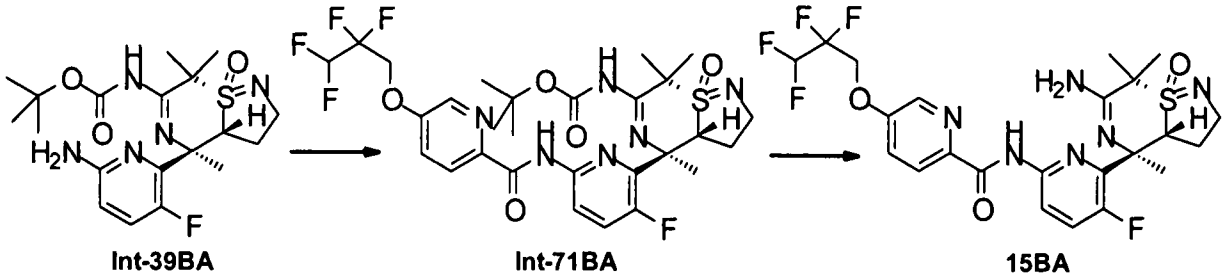
膠，用石油醚/乙酸乙酯1:2溶離)來純化以在真空乾燥之後產生純化產物。藉由在15℃下在石油醚(10 mL)及二氯甲烷(2 mL)中攪拌此材料1 h獲得純標題化合物。懸浮液經過濾，且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(80 mg，34%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.51-1.57 (m, 1 H), 1.69 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 3.49-3.59 (m, 1 H), 3.64-3.75 (m, 1 H), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.50 (t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 5.89-6.26 (m, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 8.44-8.59 (m, 1 H), 10.38-10.71 (m, 1 H), 12.38-12.74 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 661.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(15AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-71AB，70 mg，0.1 mmol)溶解於乙腈(10 mL)及二氯甲烷(5 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(67.5 mg，0.3 mmol)且所得溶液在35℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)純化，接著凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物(17 mg，29%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.81 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 4.21-4.30 (m, 1 H), 4.52 (t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 6.09 (tt, *J* = 4.0, 52.8 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 9.5, 10.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.40 (s,

1 H), 8.49 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 561.1 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(15BA)



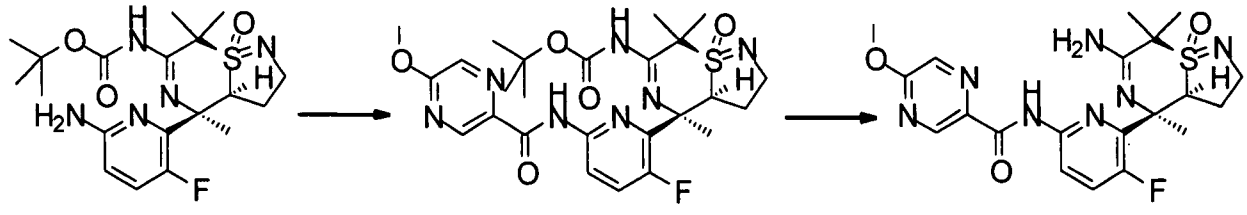
步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-71BA)

向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲酸(134 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P(1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用石油醚/乙酸乙酯1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，43%產率)。MS (ES+) *m/z* 661.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(15BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-71BA，100 mg，0.16 mmol)溶解於乙腈(15 mL)及二氯甲烷(8 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(111 mg，0.5 mmol)且所得溶液在35℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)，接著藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(19.6 mg，23%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.00 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.17-2.30 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 4.52 (t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 5.23 (dd, *J* = 7.2, 11.4 Hz, 1 H), 6.08 (tt, *J* = 4.3, 52.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 9.3, 9.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.51 (dd, *J* = 2.7, 8.9 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 561.1 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(16AB)



Int-39AB　　Int-72AB　　16AB

步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-72AB)

向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子

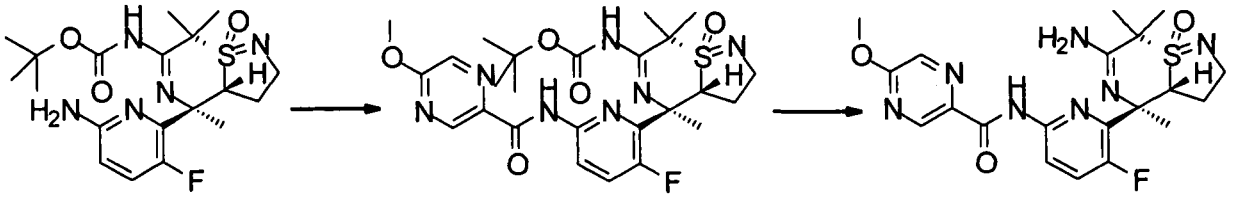
基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(90 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-2.20 (m, 24 H), 4.05-4.14 (m, 4 H), 4.28 (dd, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 1 H), 7.54-7.65 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 562.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(16AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-72AB，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且溶液在40℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到作為產物之黃色固體。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(23 mg，28%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.78 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.06

(s, 3 H), 3.52 (dd, *J* = 7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.25 (ddd, *J* = 2.0, 6.8, 12.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 10.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 462.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(16BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-72BA)

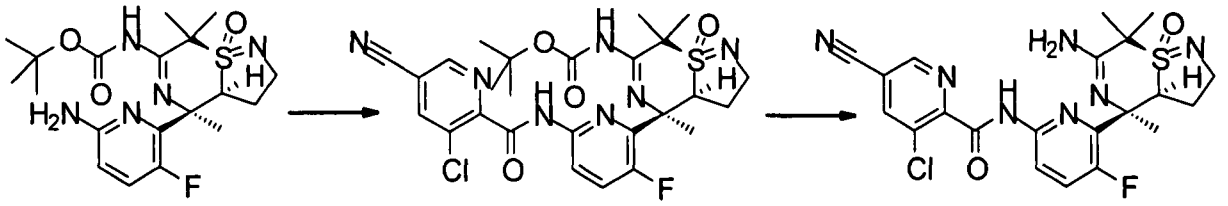
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(90 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.87 (s, 3 H), 1.52-1.60 (m, 9 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.09-2.21 (m, 1 H), 2.54-2.62 (m, 1

H), 3.72-3.87 (m, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 5.19 (dd, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.48-7.60 (m, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 562.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(16BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-72BA，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且溶液在40℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到作為產物之黃色固體。產物藉由製備型HPLC(C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg，18%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.80 (ddd, *J* = 4.7, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 5.11 (dd, *J* = 7.3, 11.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.06 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 462.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(25AB)



Int-39AB　　Int-65AB　　25AB

步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-65AB)

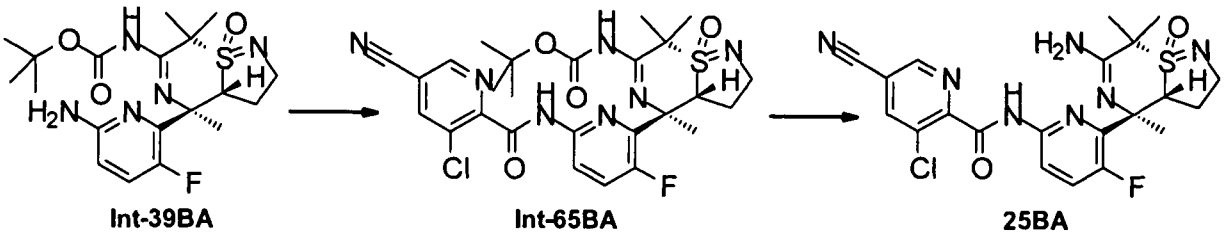
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150.0 mg，0.35 mmol)於THF(15 mL)中的溶液中添加5-氰基-3-氯吡啶甲酸(96.5 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(266.7 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(105 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.61-1.70 (m, 10 H), 1.87 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.10-2.31 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 4.28-4.35 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.49-8.56 (m, 1 H), 8.73-8.78 (m, 1 H), 10.40-10.57 (m, 1 H), 12.41-12.62 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 590.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(25AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-

4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-65AB，100 mg，0.17 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(194 mg，1.7 mmol)。溶液在室溫下攪拌4 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化至pH=7至8，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(18 mg，22%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.51-1.67 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.17-2.26 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 4.31-4.40 (m, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 490.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(25BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-65BA)

向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150.0 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-

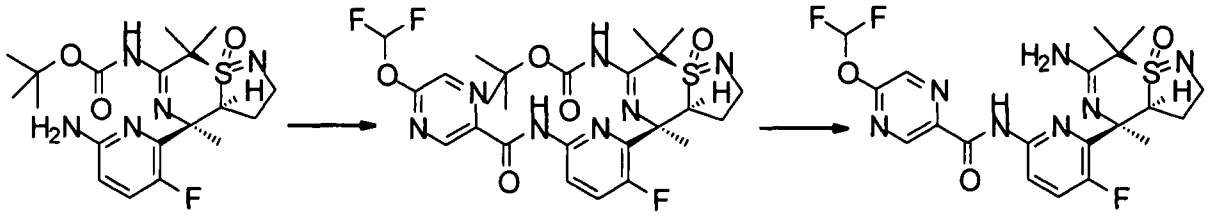
氰基-3-氯吡啶甲酸(96.5 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(222.2 mg，1.75 mmol)。反應物在70℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，用乙酸乙酯/石油醚1:1溶離)來純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.84 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.09 - 2.22 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 3.70-3.88 (m, 2 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 7.52-7.64 (m, 1 H), 8.11-8.23 (m, 1 H), 8.37-8.52 (m, 1 H), 8.72- 8.91 (m, 1 H), 10.03-10.26 (m, 1 H), 10.88-11.12 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 590.2 [M+H].

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(25BA)

((3aR,4R,8S)-4-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-65BA，100 mg，0.17 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中且添加二溴化鋅(115 mg，0.51 mmol)。隨後，添加二氯甲烷(6 mL)且所得溶液在35℃下攪拌18 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(16 mg，19%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.96 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 2.59-2.69 (m, 1 H),

3.73-3.86 (m, 2 H), 5.10 (dd, *J* = 7.1, 11.2 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 10.25 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 490.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺(26AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-73AB)

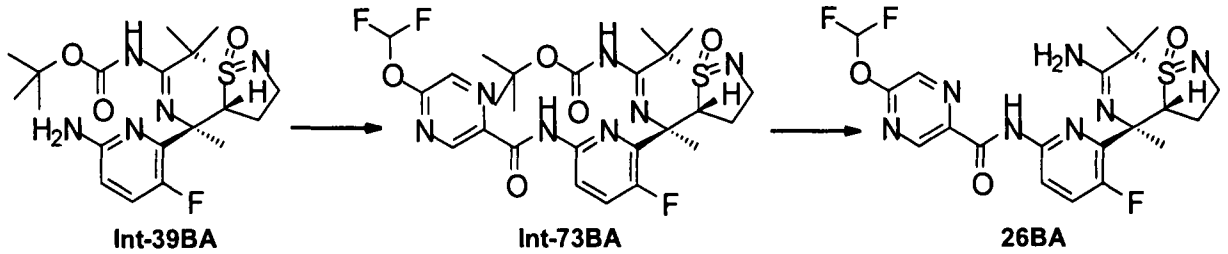
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲酸(150 mg，0.78 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.1 g，50%產率)。MS (ES+) *m/z* 598.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧

基)吡嗪-2-甲醯胺(26AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-73AB, 100 mg，0.18 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到產物。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(32 mg，38%產率)。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.54-1.67 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.44-3.53 (m, 1 H), 3.90-4.06 (m, 1 H), 7.82 (t, *J* = 71.3 Hz, 1 H), 7.86-7.95 (m, 1 H), 8.21-8.32 (m, 2 H), 8.71-8.75 (m, 1 H), 9.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 10.87 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 498.2 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺(26BA)



步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-73BA)

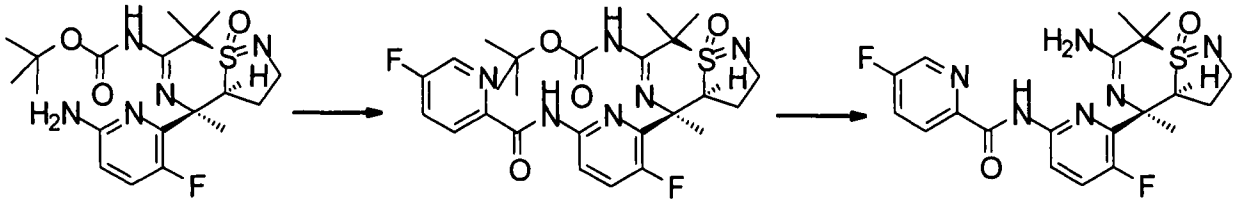
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲酸(150 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.1 g，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.86 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.70 - 1.77 (m, 6 H), 2.06-2.22 (m, 1 H), 2.58 (ddd, *J* = 5.7, 11.1, 11.1 Hz, 1 H), 3.70-3.89 (m, 2 H), 5.17 (dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1 H), 7.32-7.70 (m, 2 H), 8.39 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03-9.10 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 11.04 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 598.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺(26BA)

((3aR,4R,8S)-4-(6-(5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-73BA，100 mg，0.18 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。隨後，添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且所得溶液在40℃下攪拌16 h。反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(33.0 mg，

38%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (s, 3 H), 1.88 (2s, 6 H), 2.17-2.31 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 5.19 (dd, *J* = 7.2, 11.3 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J* = 71.3 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.49-8.55 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 498.3 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(27AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-74AB)

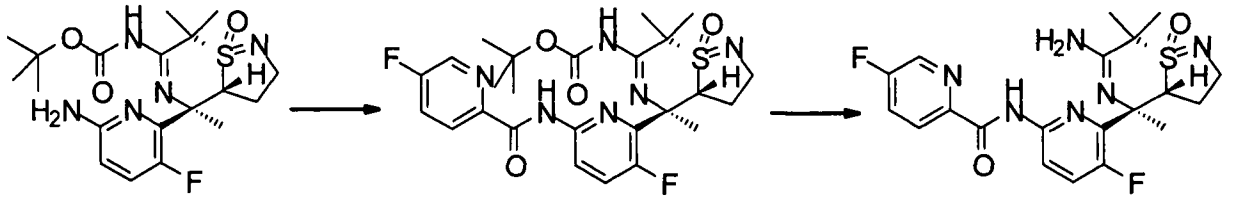
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，150.0 mg，0.35 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氟吡啶甲酸(80 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.68 (s, 9 H), 1.87 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.06-2.19 (m, 4 H), 3.44-3.59 (m, 11 H), 3.68 (d,

J = 13.2 Hz, 1 H), 4.24-4.36 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 8.37 (dd, *J* = 4.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.51 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.64 (s, 1 H), 12.48-12.70 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 549.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(27AB)

((3aS,4R,8R)-4-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-74AB，100 mg，0.18 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且溶液在40℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到作為產物之黃色固體。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(23 mg，28%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.81 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.05-2.13 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, *J* = 7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.3, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, *J* = 1.8, 7.0, 12.3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, *J* = 2.8, 8.3, 8.3 Hz, 1 H), 8.34 (dd, *J* = 4.5, 8.8 Hz, 1 H), 8.48 (dd, *J* = 3.2, 8.9 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 449.1 [M+H]。

N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(27BA)



Int-39BA　　Int-74BA　　27BA

步驟1：((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-74BA)

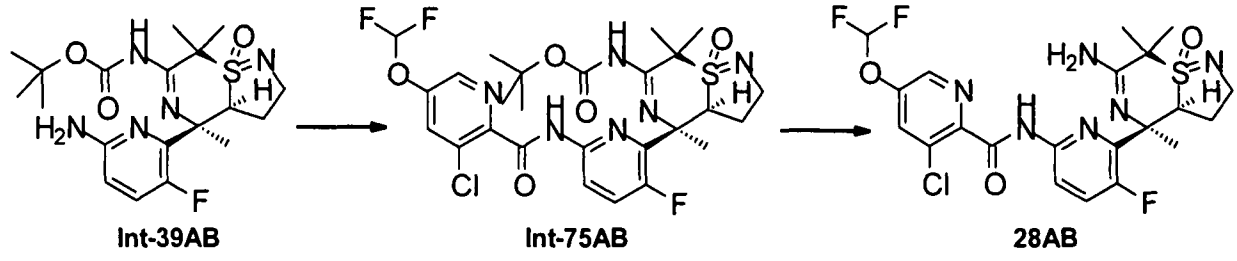
向((3aR,4R,8S)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39BA，150 mg，0.35mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加5-氟吡啶甲酸(80 mg，0.53 mmol)，接著添加T3P (1.1 g，1.75 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(267 mg，2.1 mmol)。反應物在70℃下攪拌4 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯1:1，UV)純化以在真空乾燥之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg，50%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.75-0.93 (m, 3 H), 1.49-1.63 (m, 9 H), 1.70-1.83 (m, 6 H), 2.06-2.23 (m, 1 H), 2.52-2.66 (m, 1 H), 3.74-3.91 (m, 2 H), 5.23 (dd, *J* = 7.3, 11.2 Hz, 1 H), 7.51-7.69 (m, 2 H), 8.35 (dd, *J* = 4.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.44-8.58 (m, 2 H), 10.35 (s, 1 H), 11.05 (s, 1H). MS (ES+) *m/z* 549.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aR,4R,8S)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(27BA)

((3aR,4R,8S)-4-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基

甲酸第三丁酯(Int-74BA，100 mg，0.18 mmol)溶解於乙腈(20 mL)及二氯甲烷(1 mL)中。添加二溴化鋅(100 mg，0.45 mmol)且溶液在40℃下攪拌16 h。此後，反應混合物用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗物質藉由製備型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1，UV)純化，得到作為產物之黃色固體。產物藉由製備型HPLC (C18，用0.05%氨/乙腈溶離)再純化，接著經凍乾以得到呈白色固體狀之標題化合物(24 mg，30%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.10-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.81 (ddd, *J* = 4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.12 (dd, *J* = 7.3, 11.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, *J* = 2.8, 8.2, 8.2 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 4.5, 8.8 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 449.1 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(28AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-75AB)

3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(78 mg，353 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(62 mg，494

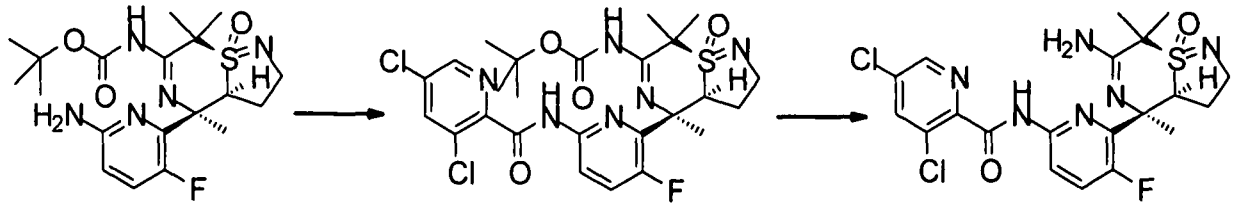
μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，36 μL，9 μmol)。混合物在室溫下攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀之3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(85 mg，定量)。此後，((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100 mg，235 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(60.7 mg，82.1 μL，470 μmol)，接著添加3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，85 mg，353 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈淡橙色固體之標題化合物(90 mg，61%產率)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.36 min。MS (ES+) *m/z* 631.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(28AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-75AB，90 mg，143 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(268 mg，181 μL，2.35 mmol)。溶液在室溫下攪拌16 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，8 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，24 g，用2 M氨之甲

醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至6:94)純化殘餘物以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色發泡體之標題化合物(70 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 60/40，流速1.0 mL/min)進行以產生呈灰白色粉末狀之所需第二溶離對映異構體(48 mg，62%)，及呈灰白色粉末之相對第一溶離對映異構體(12 mg，15%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.59-1.76 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.55 (dd, *J* = 7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, *J* = 5.1, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.30 (ddd, *J* = 1.9, 7.2, 12.2 Hz, 1 H), 6.68 (t, *J* = 71.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 10.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 2 H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.54 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 11.21 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 531.3 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(29AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-76AB)

3,5-二氯吡啶甲酸(68 mg，353 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(62 mg，494 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，36 μL，9 μmol)。混合物在室溫下

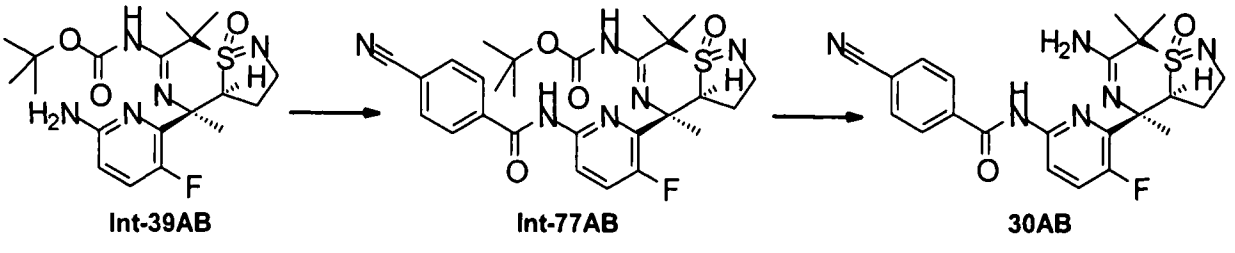
攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈淡黃色油狀之3,5-二氯吡啶甲醯氯(74 mg，定量)。此後，((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100 mg，235 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(61 mg，82 μL，470 μmol)，接著添加3,5-二氯吡啶甲醯氯(見上文，74 mg，353 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌60 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，24 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈淡紫色固體之標題化合物(75 mg，53%產率)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.41 min。MS (ES+) *m/z* 599.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(29AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-76AB，75 mg，125 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(268 mg，181 μL，2.35 mmol)。溶液在室溫下攪拌16 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，8 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至6:94)純化殘餘物以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色發泡體之標題化合物(67 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正

庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 70/30，流速1.0 mL/min)進行以產生呈灰白色粉末狀之所需第二溶離對映異構體(49 mg，79%)，及呈灰白色粉末之相對第一溶離對映異構體(12 mg，19%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.59-1.78 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.08-2.19 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 3.54 (dd, *J* = 7.8, 10.6 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, *J* = 5.0, 10.6, 10.6 Hz, 1 H), 4.29 (ddd, *J* = 1.9, 7.2, 12.2 Hz, 1 H), 5.83 (br s, 2 H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 10.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, *J* = 2.9, 9.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 499.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺(30AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(4-氰基苯甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-77AB)

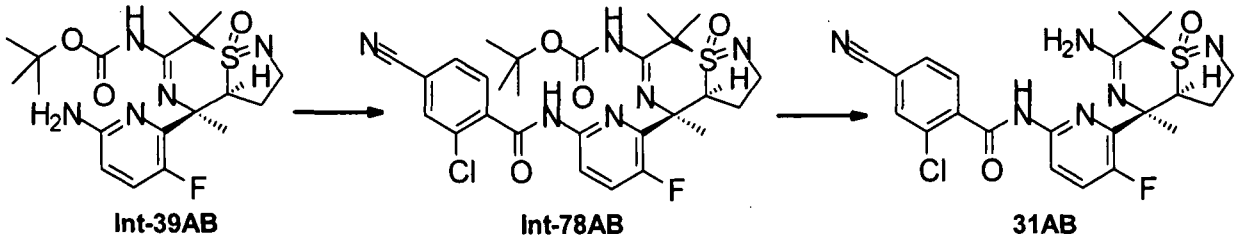
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100 mg，0.23 mmol)於二氯甲烷(2.3mL)中的溶液中添加4-氰基苯甲酸(86.4 mg，0.59 mmol)，接著添加T3P (0.70 mL，1.2 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(0.25 mL，1.4 mmol)。反應物在60℃下在密封瓶中攪拌20 h。此後，藉由添加氨水溶液(25% m/m，0.2 mL)停止反應，且在室溫下攪拌1 h。混合物用碳酸氫鈉水

溶液(1 M，20 mL)稀釋且用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.033 g，25%產率)。MS (ES+) *m/z* 555 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺(30AB)

在室溫下向((3aS,4R,8R)-4-(6-(4-氰基苯甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-77AB，0.033 g，0.060 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.092 mL，1.19 mmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮且藉由製備型HPLC (C18，用水/乙腈/三乙胺溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(3 mg，11%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.55-1.73 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.15-2.28 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.34-4.44 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 9.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.57 (dd, *J* = 3.2, 9.1 Hz, 1 H), 11.10 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 455 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺(31AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(2-氯-4-氰基苯甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-78AB)

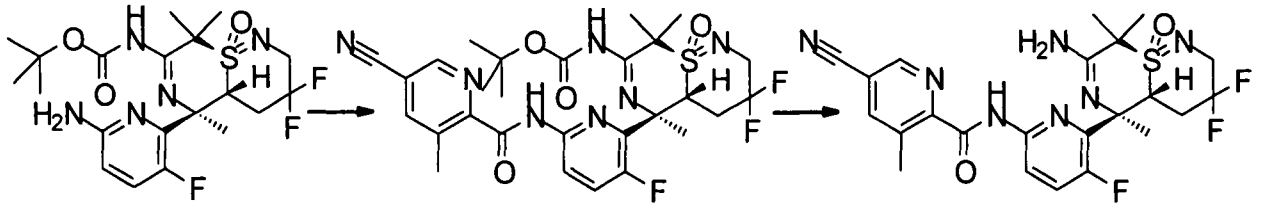
向((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100 mg，0.23 mmol)於四氫呋喃(2.4 mL)中的溶液中添加2-氯-4-氰基苯甲酸(107 mg，0.59 mmol)，接著添加T3P (0.70 mL，1.2 mmol，50%，於乙酸乙酯中)及二異丙基乙胺(0.25 mL，1.4 mmol)。反應物在60℃下在密封瓶中攪拌20 h。此後，藉由添加氨水溶液(25% m/m，0.2 mL)停止反應，且在室溫下攪拌1 h。混合物用碳酸氫鈉水溶液(1 M，20 mL)稀釋且用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗產物。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈黃色固體狀之標題化合物(0.035 g，25%產率)。MS (ES+) *m/z* 589 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺(31AB)

在室溫下向((3aS,4R,8R)-4-(6-(2-氯-4-氰基苯甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-78AB，0.035 g，0.059 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.092 mL，1.19 mmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮且藉由製備型HPLC (C18，用水/乙腈/三乙胺溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(9 mg，31%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.52-1.70 (m, 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 2.19

(s, 3 H), 3.60 (dd, *J* = 7.7, 10.9 Hz, 1 H), 3.74 (ddd, *J* = 5.0, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.40 (ddd, *J* = 1.5, 7.2, 11.8 Hz, 1 H), 7.60-7.71 (m, 3 H), 7.74-7.77 (m, 1 H), 8.58 (dd, *J* = 3.2, 9.0 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H), 11.88 (br s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 489 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(32AA)



Int-51AA　　Int-79AA　　32AA

步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-79AA)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(195 mg，1.2 mmol)懸浮於二氯甲烷(4 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(203 mg，140 µl，1.6 mmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌1.75 h。隨後其經真空濃縮，殘餘物用正庚烷(3 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(220 mg，99%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，70 mg，147 µmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(37.7 mg，50 µL，292 µmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，35 mg，194 µmol)於二氯甲烷(650 µL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌1.5 h。隨後，添加乙醇(100

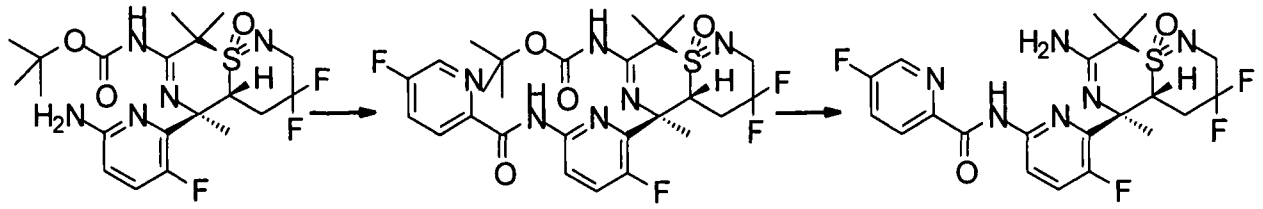
μl)，在室溫下攪拌混合物30 min，且將混合物倒入至碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)上且用二氯甲烷(1×40 mL，2×20 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，80 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至40:60)來純化以在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(90 mg，99%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.81 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.52-2.82 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.64-3.88 (m, 2 H), 4.56-4.62 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 9.0, 10.6 Hz, 1 H), 7.97-7.99 (m, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.79-8.81 (m, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 11.36 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 620.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(32AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-79AA，90 mg，145 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(1.33 g，900 μL，11.7 mmol)。溶液在室溫下攪拌0.5 h。此後，其經真空濃縮(25℃，5毫巴)。殘餘物棕色黏滯油溶解於二氯甲烷(40 mL)中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)。在攪拌5 min之後，相經分離且水相用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中，添加MTBE (5 mL)且再次真空濃縮，在真空乾燥(50℃，5毫巴)之後得到呈粗產物之灰白色固體。粗物質藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 70/30，流速1.0 mL/min)純化以產生呈白

色固體狀之所需(-)-旋轉對映異構體(49.8 mg，66%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(24.2 mg，32%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.89 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.22-2.39 (m, 1 H), 2.57-2.79 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.57-3.85 (m, 2 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 7.09 (br s, 2 H, 交換), 7.56 (dd, *J* = 9.0, 10.8 Hz, 1 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 520.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(33AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-80AA)

5-氟吡啶甲酸(47.6 mg，337 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(56.9 mg，39.3 μL，449 μmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌2 h。添加第二部分之乙二醯氯(28.7 mg，19.8 μL，226 μmol)且再在室溫下攪拌混合物1 h以驅使反應完成。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氟吡啶甲醯氯(52.1 mg，97%)。此後，

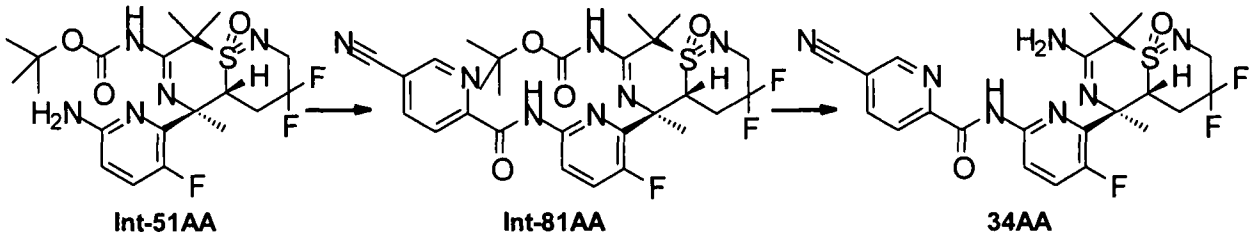
((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，115 mg，242 μmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(61.9 mg，83.6 μL，479 μmol)，接著添加5-氟吡啶甲醯氯(見上文，52.1 mg，326 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌14 h。隨後，添加甲醇(2 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至35:65)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，69%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.4 min。MS (ES+) *m/z* 599.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺(33AA)

((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-80AA，99 mg，165 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(378 mg，254 μL，3.30 mmol)。溶液在室溫下攪拌4 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，20 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化殘餘物以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體之標題化合物(80 mg，96%)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固

體狀之所需(-)-旋轉對映異構體(51 mg，61%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(18.3 mg，22%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.57-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 9.0, 10.8 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, *J* = 2.6, 8.3, 8.3 Hz, 1 H), 8.31-8.46 (m, 2 H), 8.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 499.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺(34AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-81AA)

5-氰基吡啶甲酸(60 mg，405 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(86.1 mg，59.4 μL，679 μmol)以及一滴二甲基甲醯胺及甲苯之混合物(1:3，v/v)。混合物在室溫下攪拌18 h。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油之5-氰基吡啶甲醯氯(52 mg，77%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]

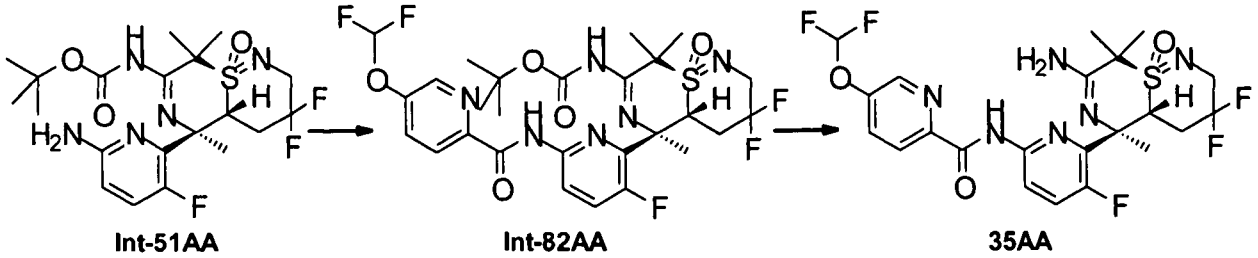
噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，110 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(59.2 mg，80 μL，458 μmol)，接著添加5-氟吡啶甲醯氯(見上文，52 mg，312 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(2 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且混合物經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度20:80至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(140 mg，96%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.2 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.50 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.52-2.85 (m, 2 H), 3.64-3.92 (m, 2 H), 4.54-4.65 (m, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 9.0, 10.6 Hz, 1 H), 8.25 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 8.46 (dd, *J* = 0.7, 8.2 Hz, 1 H), 8.50 (dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.97-9.00 (m, 1 H), 10.33 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 606.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺(34AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-81AA，137 mg，226 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(516 mg，349 μL，4.52 mmol)。溶液在室溫下攪拌90 min。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，8 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，20 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫

巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，94%)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 70/30，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉對映異構體(68 mg，59%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(15 mg，13%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.83 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.57-2.80 (m, 1 H), 3.58-3.78 (m, 2 H), 4.11-4.21 (m, 1 H), 5.55 (br s, 2 H, 交換), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 8.40-8.48 (m, 2 H), 8.95-9.00 (m, 1 H), 10.29 (s, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 506.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(35AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-82AA)

5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(76.6 mg，405 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(68.4 mg，47.2 μL，539 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.25 M，於甲苯中，40.5 μL，10 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用

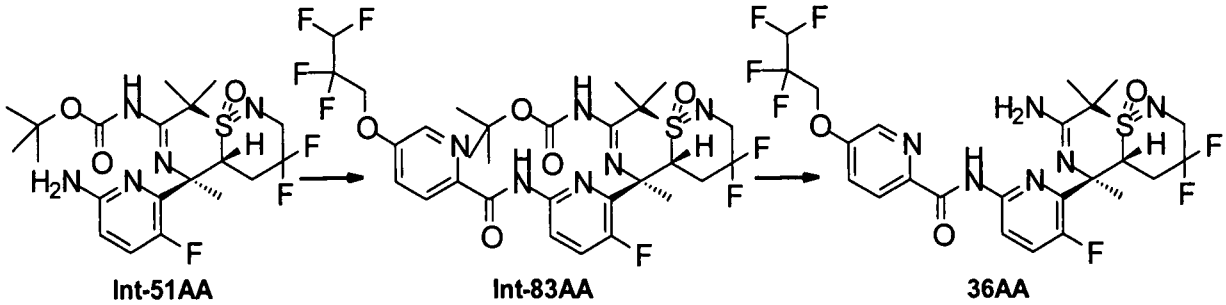
甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈綠色油之5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(72 mg，86%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，110 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(59.8 mg，80.8 μL，463 μmol)，接著添加5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，72 mg，347 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，20 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至70:30)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈蠟質固體之標題化合物(173 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.50 min。MS (ES+) *m/z* 647.5 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(35AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-82AA，173 mg，參見先前步驟，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(528 mg，356 μL，4.63 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純

化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(121 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(66 mg，52%，經2個步驟)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(22 mg，17%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.86 (s, 3 H), 1.90 (2s, 6 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.80 (m, 1 H), 3.58-3.86 (m, 2 H), 4.11-4.21 (m, 1 H), 5.41 (br s, 2 H, 交換), 6.67 (t, *J* = 71.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 10.7 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H)。MS (ES+) *m/z* 547.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(36AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-83AA)

5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲酸(103 mg，405 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(68.4 mg，

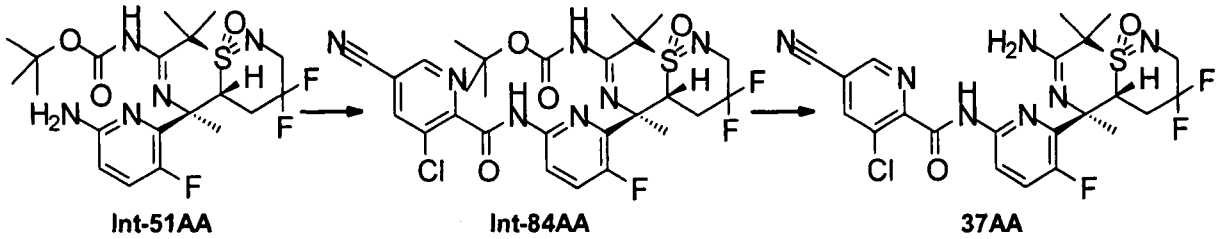
47.2 μL，539 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.25 M，於甲苯中，40.5 μL，10 μmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈橙色油之5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基吡啶醯氯(94.2 mg，86%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，110 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(59.8 mg，80.8 μL，463 μmol)，接著添加5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，94.2 mg，347 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，20 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度5:95至70:30)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(173 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.53 min。MS (ES+) *m/z* 711.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺(36AA)

((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-83AA，173 mg，參見先前步驟，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(528 mg，356 μL，4.63 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合

併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(127 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(85 mg，60%，經2個步驟)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(26 mg，18%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 2.1 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.82 (s, 3 H), 1.87 (2s, 6 H), 2.28-2.44 (m, 1 H), 2.56-2.80 (m, 1 H), 3.57-3.88 (m, 2 H), 4.02 (br s, 2 H), 4.14-4.25 (m, 1 H), 4.52 (t, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 6.08 (tt, *J* = 4.2, 53.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.37-8.44 (m, 2 H), 10.26 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 611.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(37AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-84AA)

3-氯-5-氰基吡啶甲酸(73.9 mg，405 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)

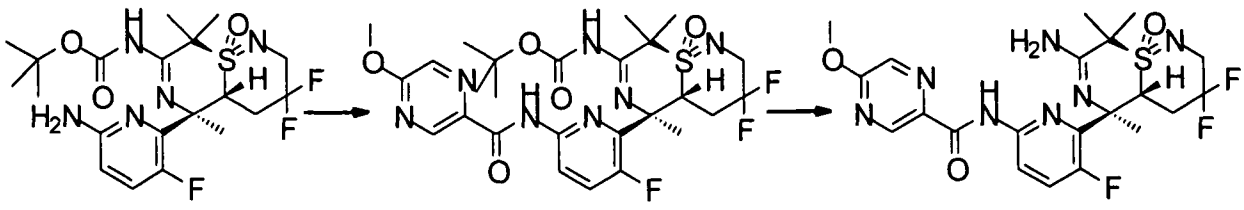
中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(68.4 mg，47.2 μL，539 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.25 M，於甲苯中，40.5 μL，10 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之3-氯-5-氰基吡啶甲醯氯(69.7 mg，86%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，110 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(59.8 mg，80.8 μL，463 μmol)，接著添加3-氯-5-氰基吡啶甲醯氯(見上文，69.7 mg，347 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至60:40)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(141 mg，95%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.44 min。MS (ES+) *m/z* 640.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(37AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-84AA，141 mg，220 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(528 mg，356 μL，4.63 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥

(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(110 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 70/30，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(66 mg，56%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(22 mg，19%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.83 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.67 (br s, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 8.9, 10.7 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 540.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(38AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-85AA)

5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(62.4 mg，405 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(68.4 mg，47.2 μL，

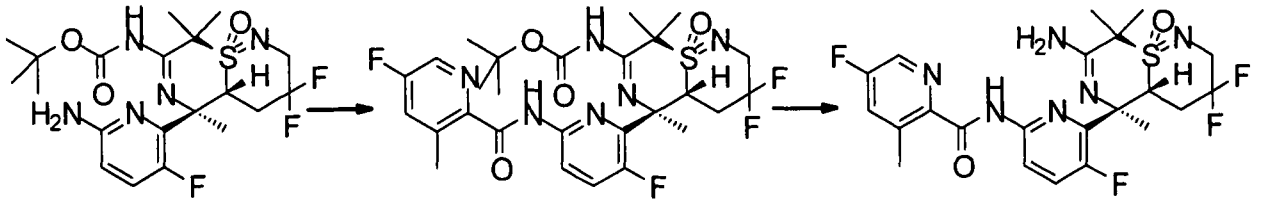
539 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.25 M，於甲苯中，40.5 μL，10 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮，殘餘物用甲苯(5 mL)處理且再次濃縮且真空乾燥(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之5-甲氧基吡嗪-2-羰基氯(59.9 mg，86%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，110 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(59.8 mg，80.8 μL，463 μmol)，接著添加5-甲氧基吡嗪-2-羰基氯(見上文，59.9 mg，347 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至70:30)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色發泡體狀之標題化合物(131 mg，93%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.49 min。MS (ES+) *m/z* 612.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺(38AA)

((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-85AA，131 mg，214 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(528 mg，356 μL，4.63 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M

氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(110 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(75 mg，68%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(20 mg，18%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在50℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.28-2.43 (m, 1 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.87 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 4.11 (br s, 2 H), 4.15-4.25 (m, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.1, 10.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 512.2 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(39AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-86AA)

5-氟-3-甲基吡啶甲酸(57.4 mg，370 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(62.5 mg，43.1 μL，492 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.25 M，於甲苯中，37 μL，9.2 μmol)。

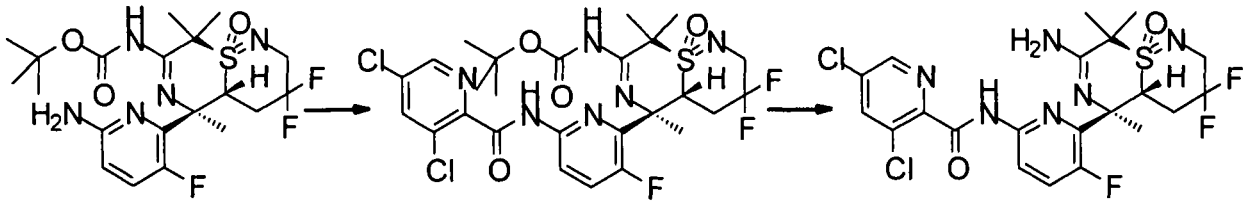
混合物在室溫下攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之5-氟-3-甲基吡啶甲醯氯(50.4 mg，78%)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AA，92 mg，193 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(50 mg，67.6 μL，387 μmol)，接著添加5-氟-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，50.4 mg，290 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(118 mg，定量)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.56 min。MS (ES+) *m/z* 613.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺(39AA)

((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-86AA，118 mg，193 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(441 mg，298 μL，3.87mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(60 mg)。對

映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Reprosil對掌性NR，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需(-)-旋轉第一溶離對映異構體(32 mg，32%)，及呈白色固體狀之相對(+)-旋轉對映異構體(7 mg，7%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.86 (2s, 6 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.56-2.78 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.15-4.24 (m, 1 H), 4.42 (br s, 2 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 9.1, 10.9 Hz, 1 H), 8.34-8.41 (m, 2 H), 10.43 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 513.2 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(40AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-87AA)

3,5-二氯吡啶甲酸(46.1 mg，240 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(42.6 mg，29.4 μL，336 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.137 M，於甲苯中，43.8 μL，6 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀之3,5-二氯吡啶甲醯氯(50.6 mg，定量)。此後，

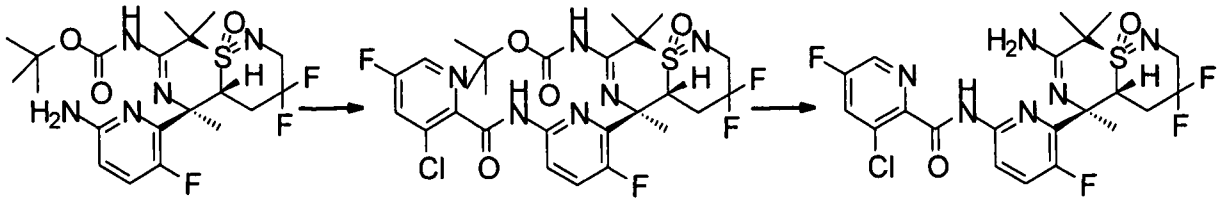
((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(41.3 mg，55.8 μL，320 μmol)，接著添加3,5-二氯吡啶甲醯氯(見上文，50.6 mg，240 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(115 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.56 min。MS (ES+) *m/z* 649.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺(40AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3,5-二氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-87AA，115 mg，參見先前步驟，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(384 mg，259 μL，3.36 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(85 mg，92%，經2個步驟)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第

三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.83 (2s, 6 H), 2.30-2.47 (m, 1 H), 2.54-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.88 (m, 2 H), 4.17-4.30 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 9.3, 10.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.34-8.43 (m, 1 H), 8.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 549.0 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(41AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-88AA)

3-氯-5-氟吡啶甲酸(42.1 mg，240 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(42.6 mg，29.4 μL，336 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.137 M，於甲苯中，43.8 μL，6 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之3-氯-5-氟吡啶甲醯氯(49 mg)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(41.3 mg，55.8 μL，320 μmol)，接著添加3-氯-5-氟吡啶甲醯氯(見上文，49 mg，240

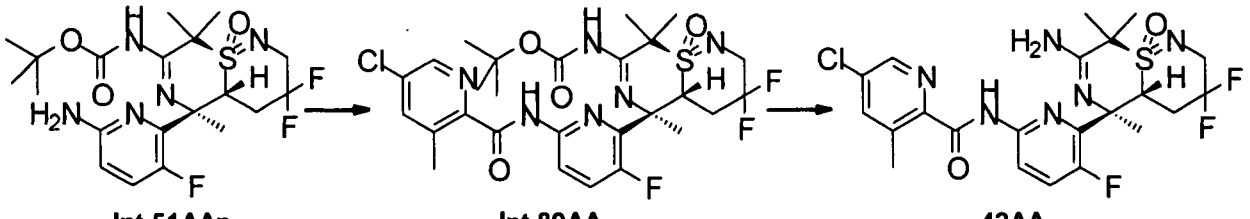
μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(110 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.4 min。MS (ES+) *m/z* 633.1 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺(41AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氟吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-88AA，110 mg，參見先前步驟，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(384 mg，259 μL，3.36 mmol)。溶液在室溫下攪拌2 h。此後，混合物冷卻至0-5℃(冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色粉末狀之標題化合物(85 mg，95%，經2個步驟)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.83 (2s, 6 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.55-2.78 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.18-4.29 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (dd, *J* = 3.0, 8.9

Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 533.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(42AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-89AA)

5-氯-3-甲基吡啶甲酸(42.1 mg，240 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(42.6 mg，29.4 μL，336 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.137 M，於甲苯中，43.8 μL，6 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之5-氯-3-甲基吡啶甲醯氯(48 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(41.3 mg，55.8 μL，320 μmol)，接著添加5-氯-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，50.6 mg，240 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌90 min。隨後，添加碳酸鈉水溶液(10%，15 mL)，混合物在室溫下攪拌10 min。在相分離之後，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層，合併之有機物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物

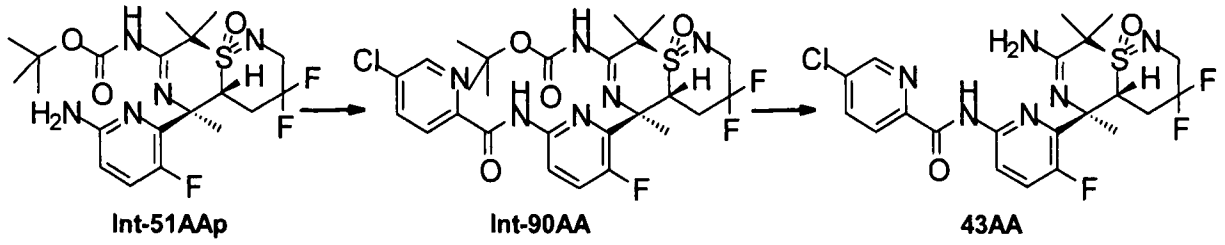
質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(61 mg，58%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 3.86 min。MS (ES+) *m/z* 629.2 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺(42AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-89AA，61 mg，97 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(192 mg，130 μL，1.68 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(49 mg，95%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.95 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.56-2.78 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 4.44 (br s, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 529.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-

氯吡啶甲醯胺(43AA)



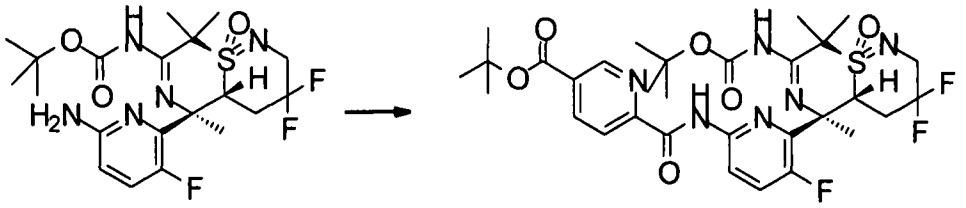
步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-90AA)

5-氯吡啶甲酸(75.6 mg，480 μmol)懸浮於二氯甲烷(6 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(85.2 mg，58.8 μL，672 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.137 M，於甲苯中，87.6 μL，12 μmol)。混合物在室溫下攪拌17 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀之5-氯甲基吡啶醯氯(88.8 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(82.6 mg，111.6 μL，640 μmol)，接著添加5-氯甲基吡啶醯氯(見上文，88.8 mg，480 μmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌15 min，接著在室溫下攪拌3 h。隨後，添加碳酸鈉水溶液(10%，15 mL)，混合物在室溫下攪拌10 min。在相分離之後，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取水層，合併之有機物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至40:60)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(110 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R=3.6 min。MS (ES+) *m/z* 615.1 [M+H]。

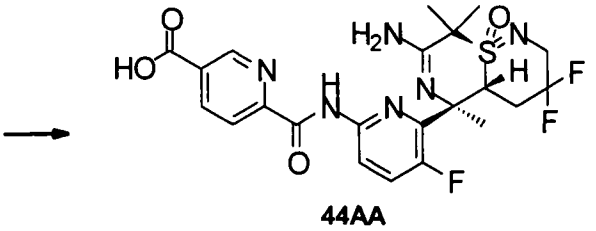
步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺(43AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氯吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-90AA，110 mg，參見先前步驟，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(384 mg，259 μL，3.36 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加氨水(8% m/m，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至10:90)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(75 mg，87%，經2個步驟)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC 方法LCMS_梯度) t_R = 1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.30-2.45 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.17-4.28 (m, 1 H), 4.43 (br s, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.27 (dd, *J* = 0.6, 8.5 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.65 (dd, *J* = 0.6, 2.4 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 515.1 [M+H]。

6-((6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸(44AA)



Int-51AAp　　Int-91AA



44AA

步驟1：6-((6-((4aR,5R,9R)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸第三丁酯(Int-91AA)

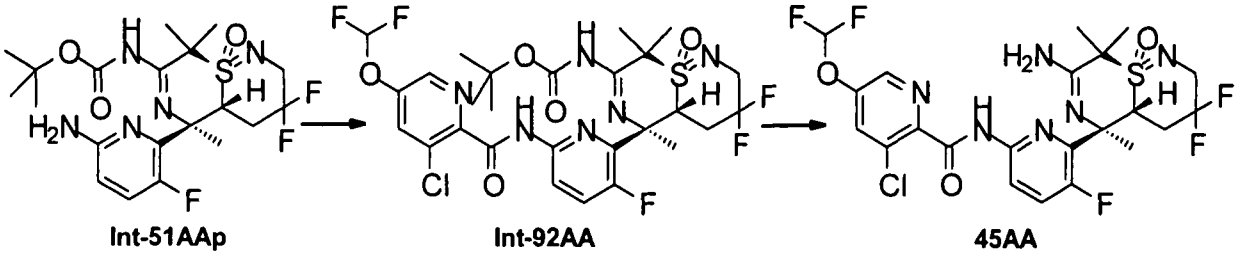
5-(第三丁氧基羰基)吡啶甲酸(70.4 mg，315 μmol)懸浮於二氯甲烷(5 mL)中，懸浮液冷卻至-10至0℃ (乙醇/冰浴)且添加1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(98.3 mg，736 μmol)。在-10至0℃下攪拌60 min之後，在-4℃下經5 min添加((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，100 mg，210 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(136 mg，184 μL，1.05mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌30 min且升溫至室溫。隨後，添加碳酸鈉水溶液(10%，15 mL)，混合物在室溫下攪拌10 min。在相分離之後，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水層，合併之有機物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至30:70)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(140 mg，98%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 4.0 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.50 (s, 9 H), 1.65 (s, 9 H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.53-2.85 (m, 2 H), 3.65-3.92 (m, 2 H), 4.56-4.65 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 9.0, 10.7

Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.45-8.55 (m, 2 H), 9.20-9.24 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 681.3 [M+H]。

步驟2：6-((6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸(44AA)

6-((6-((4aR,5R,9R)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸第三丁酯(Int-91AA，140 mg，206 μmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)中且添加三氟乙酸(703 mg，475 μL，6.17 mmol)。溶液在室溫下攪拌42 h。此後，混合物於水中濃縮，多泡殘餘物再溶解於水(5 mL)中。添加氫氧化鈉水溶液(1 M)直至pH調節至11。隨後，添加乙酸直至pH為5。濾出形成之沈澱且澈底地且隨後用水、乙腈及二乙醚洗滌以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(86 mg，80%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz): δ 1.69 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.38-2.42 (m, 1 H), 2.55-2.80 (m, 1 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.46-3.70 (m, 2 H), 4.04-4.12 (m, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 11.5 Hz, 1 H), 8.20-8.30 (m, 2 H), 8.47 (dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 9.14-9.17 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 525.1 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(45AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-92AA)

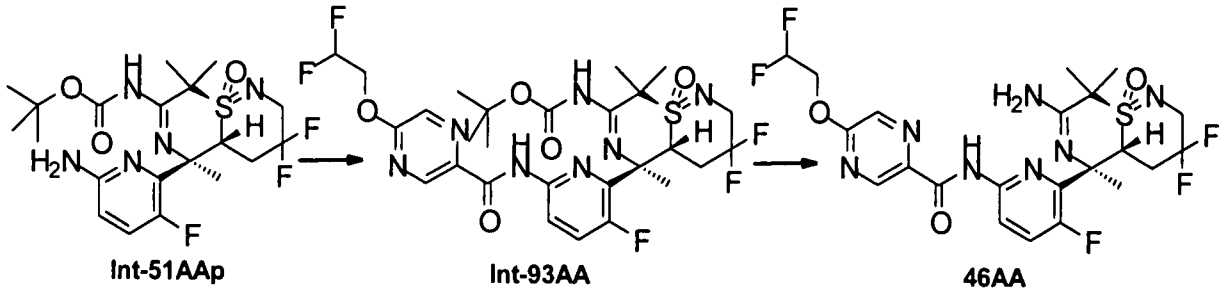
3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(56.3 mg，252 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(44.8 mg，30.9 μL，353 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，26 μL，6.3 μmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油狀之3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(58.4 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(41.3 mg，55.8 μL，320 μmol)，接著添加3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，58.4 mg，252 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至35:65)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(109 mg，95%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.49 min。MS (ES+) *m/z* 681.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(45AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-92AA，109 mg，160 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(384 mg，259 μL，

3.36 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至5:95)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(91 mg，98%)。出於轉移目的，材料溶解於二氯甲烷(1 mL)及第三丁基甲基醚(3 mL)中且經濃縮且在40℃/5毫巴下經真空乾燥。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.55-2.78 (m, 1 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.18-4.29 (m, 1 H), 4.40 (br s, 2 H), 6.68 (t, *J* = 71.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 581.2 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺(46AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-93AA)

5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲酸(51.4 mg，252 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(44.8 mg，

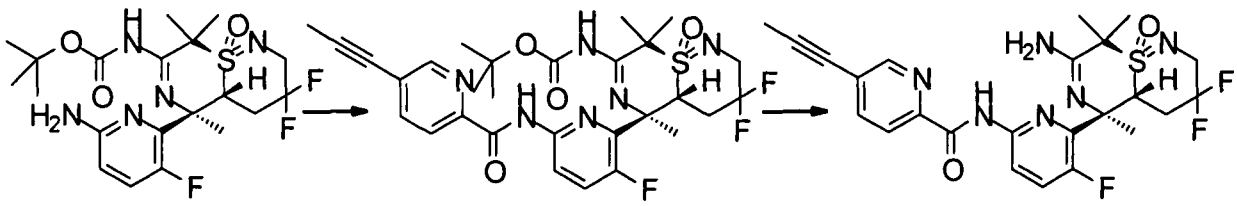
30.9 μL，353 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，26 μL，6.3 μmol)。混合物在室溫下攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀之5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲酸(56.1 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，80 mg，168 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(41.3 mg，55.8 μL，320 μmol)，接著添加5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲酸氯(見上文，56.1 mg，252 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌75 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至35:65)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(104 mg，94%)。HPLC(方法LCMS_fglm) t_R = 1.49 min。MS (ES+) *m/z* 662.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺(46AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-93AA，104 mg，157 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(384 mg，259 μL，3.36 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至5:95)純化以在

真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(88 mg，99%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.7 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.87 (m, 2 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 4.68 (dt, *J* = 4.0, 13.3 Hz, 2 H), 6.18 (tt, *J* = 4.0, 55.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.38 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 562.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺(47AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-94AA)

5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲酸(30.5 mg，189 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(33.6 mg，23.2 μL，265 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，19.5 μL，4.7 μmol)。混合物在室溫下攪拌3 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀之5-(丙-1-炔-1-基)甲基吡啶醯氯(34 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-51AAp，60 mg，126 μmol)溶解於二氯甲烷(5

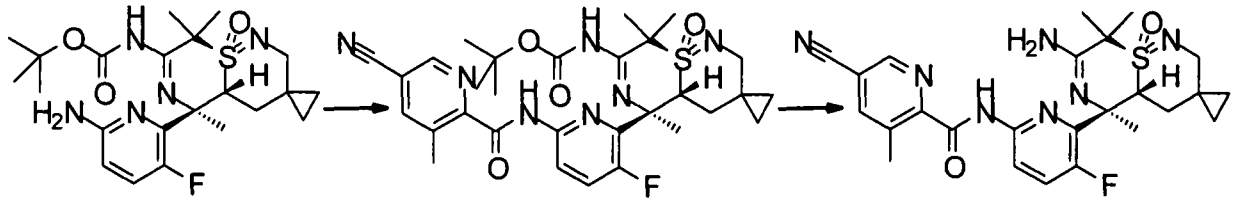
mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(31 mg，41.9 μL，240 μmol)，接著添加5-(丙-1-炔-1-基)甲基吡啶醯氯(見上文，34 mg，189 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌75 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至35:65)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體之標題化合物(85 mg)，其不經進一步純化即用於後續步驟。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.57 min。MS (ES+) *m/z* 619.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺(47AA)

((4aR,5R,9R)-3,3-二氟-5-(3-氟-6-(5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺基)吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-94AA，85 mg，參見先前步驟，126 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(288 mg，194 μL，2.52 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至7:93)純化殘餘物以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(61 mg，93%，經2個步驟)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.9 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 2.29-2.45 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.16-4.26 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H),

7.88 (dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 519.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(48AA)



Int-63AA　　Int-95AA　　48AA

步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-95AA)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(52.2 mg，322 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(57.2 mg，39.5 μL，451 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，33 μL，8.0 μmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油狀之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(58.2 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AA，100 mg，215 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(55.5 mg，75 μL，430 μmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，58.2 mg，322 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷

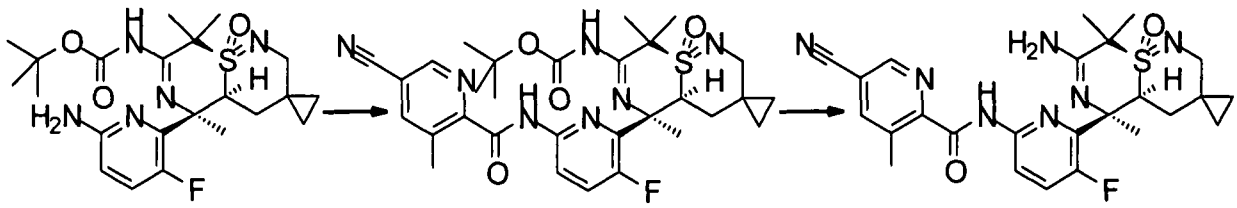
溶離，梯度10:90至60:40)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體之標題化合物(137 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.45 min。MS (ES+) *m/z* 610.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(48AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-95AA，137 mg，215 μmol，參見前述步驟)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(490 mg，331 μL，4.3 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至7:93)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色粉末狀之標題化合物(100 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 60/40，流速1.0 mL/min)進行以產生呈白色固體狀之所需主要、第一溶離對映異構體(58 mg，52%，經2個步驟)，及呈白色固體狀之相對、次要對映異構體(28 mg，25%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.6 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.07-0.17 (m, 1 H), 0.26-0.35 (m, 1 H), 0.39-0.48 (m, 1 H), 0.53-0.62 (m, 1 H), 0.89-0.99 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 1.8, 13.1 Hz, 1 H), 2.80 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 5.15 (br

s, 2 H), 7.52 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.96-7.99 (m, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.78-8.81 (m, 1 H), 10.43 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 510.3 [M+H]。

N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(48AB)



步驟1：((4aS,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-95AB)

5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(51.1 mg，377 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(67 mg，46 μL，528 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，39 μL，9.4 μmol)。混合物在室溫下攪拌15 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈紅色油狀之5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(68.1 mg，定量)。此後，((4aS,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AB，117 mg，251 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(65 mg，88 μL，503 μmol)，接著添加5-氰基-3-甲基吡啶甲醯氯(見上文，68.1 mg，377 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌90 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min。所得懸浮液經過濾，沈澱用二氯甲烷(3×5 mL)洗滌且乾燥，得到第一批

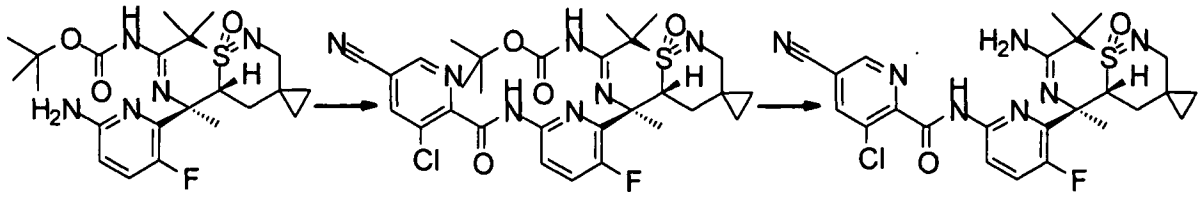
收穫之標題化合物。合併之濾液經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度1:99至3:97)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生第二批收穫之標題化合物。兩批收穫物經合併，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(141 mg，92%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.40 min。MS (ES+) *m/z* 610.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aS,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺(48AB)

((4aS,5R,9R)-5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-95AB，141 mg，231 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(573 mg，387 μL，5.0 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度2:98至7:93)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(110 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Reprosil對掌性NR，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 60/40，流速1.0 mL/min)進行以產生呈淡棕色固體狀之所需(+)-旋轉第二溶離對映異構體(68 mg，57%)，及呈淡棕色固體狀之相對(-)-旋轉第一溶離對映異構體(22 mg，18%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 0.86 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.29-0.49 (m, 3 H), 0.69-0.83 (m, 2 H), 1.81 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.40 (dd, *J* = 13.9, 13.9 Hz, 1

H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.83-3.92 (m, 2 H), 6.17 (br s, 2 H), 7.55 (dd, *J* = 9.1, 10.3 Hz, 1 H), 7.95-7.98 (m, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 510.2 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(49AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-96AA)

3-氯-5-氰基吡啶甲酸(58.8 mg，322 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(57.2 mg，39.5 μL，451 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，33 μL，8 μmol)。混合物在室溫下攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈棕色油之3-氯-5-氰基吡啶甲醯氯(64.8 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AA，100 mg，215 μmol) 溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(55.5 mg，75 μL，430 μmol)，接著添加3-氯-5-氰基吡啶甲醯氯(見上文，64.8 mg，322 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且

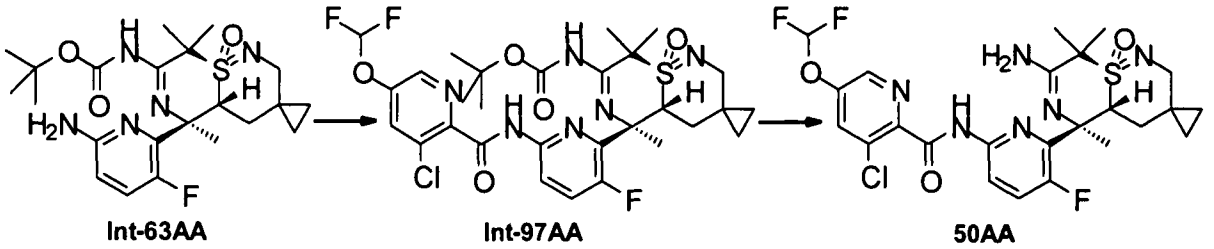
經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至70:30)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(137 mg，99%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.38 min。MS (ES+) *m/z* 630.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺(49AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-96AA，137 mg，214 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(490 mg，331 μL，4.3 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃ (冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至8:92)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(97 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 60/40，流速1.0 mL/min)進行以產生呈灰白色固體狀之所需第一溶離對映異構體(67 mg，58%)，及呈淡棕色固體狀之相對第二溶離對映異構體(26 mg，22%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.5 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.02-0.10 (m, 1 H), 0.27-0.36 (m, 1 H), 0.40-0.49 (m, 1 H), 0.51-0.60 (m, 1 H), 0.84-0.96 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.80 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.92-4.02 (m, 2 H), 4.62 (br s, 2 H), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 11.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* =

1.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 10.16 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 530.3 [M+H]。

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(50AA)



步驟1：((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-97AA)

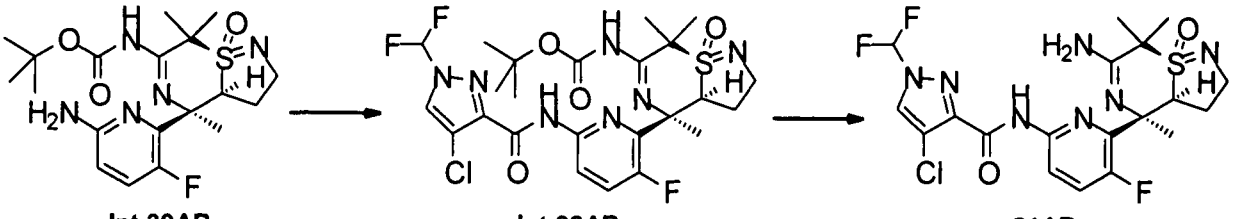
3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸(72 mg，322 μmol)懸浮於二氯甲烷(3 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(57.2 mg，39.5 μL，451 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.242 M，於甲苯中，33 μL，8 μmol)。混合物在室溫下攪拌2 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)，獲得呈黃色油狀物之3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(78 mg，定量)。此後，((4aR,5R,9R)-5-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-63AA，100 mg，215 μmol) 溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(55.5 mg，75 μL，430 μmol)，接著添加3-氯-5-(二氟甲氧基)甲基吡啶醯氯(見上文，78 mg，322 μmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。反應混合物在0-5℃下攪拌45 min。隨後，添加甲醇(5 mL)，混合物在室溫下攪拌15 min，且經真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用乙酸乙酯/正庚烷溶離，梯度10:90至60:40)來純化以在真空乾燥(40℃，

5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(137 mg，95%)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.48 min。MS (ES+) *m/z* 671.3 [M+H]。

步驟2：N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺(50AA)

((4aR,5R,9R)-5-(6-(3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-7-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-97AA，137 mg，204 μmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(490 mg，331 μL，4.3 mmol)。溶液在室溫下攪拌17 h。此後，混合物冷卻至0-5℃(冰浴)，在攪拌時小心地添加水(20 mL)及氨水(2 M，6 mL)直至水層之pH為11-12。在相分離之後，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取水層，合併之萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度0:100至8:92)純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(108 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 60/40，流速1.0 mL/min)進行以產生呈灰白色固體狀之所需第一溶離對映異構體(80 mg，69%)，及呈淡棕色固體狀之相對第二溶離對映異構體(25 mg，21%)。HPLC (方法LCMS_梯度) t_R = 1.8 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.06-0.16 (m, 1 H), 0.26-0.36 (m, 1 H), 0.39-0.47 (m, 1 H), 0.52-0.61 (m, 1 H), 0.89-0.98 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.42-2.49 (m, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 13.3, 13.3 Hz, 1 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 5.67 (br s, 2 H), 6.68 (t, *J* = 71.1 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 571.2 [M+H]。

N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(51AB)



步驟1：((3aS,4R,8R)-4-(6-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-98AB)

4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(111 mg，565 μmol)懸浮於二氯甲烷(5 mL)中，懸浮液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加乙二醯氯(100 mg，791 μmol)以及二甲基甲醯胺(0.308 M，於甲苯中，76 μL，23 μmol)。混合物在室溫下攪拌3.5 h。隨後，其經真空濃縮(40℃，5毫巴)且藉由添加甲苯(5 mL)共沸乾燥，接著真空濃縮，獲得呈淡黃色油之4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基氯(121 mg，定量)。此後，((3aS,4R,8R)-4-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-39AB，100 mg，235 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，溶液冷卻至0-5℃ (冰浴)且添加N,N-二異丙基乙胺(46 mg，62 μL，353 μmol)及4-(二甲胺基)吡啶(2.9 mg，23.5 μmol)，接著添加4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基氯(見上文，61 mg，282 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌75 min。隨後，再添加一份N,N-二異丙基乙胺(46 mg，62 μL，353 μmol)及4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基氯(見上文，60 mg，280 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，混合物在室溫下攪拌16 h。此後，添加第三份N,N-二異丙基乙胺

(46 mg，62 μL，353 μmol)及4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-羰基氯(見上文，61 mg，282 μmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，將混合物再在室溫下攪拌1 h。添加碳酸鈉水溶液(10% m/m，25 mL)，水相用二氯甲烷(2×25 mL)萃取，合併之有機萃取物經乾燥(硫酸鈉)且在真空中濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，24 g，用乙酸乙酯/二氯甲烷溶離，梯度35:65至100:0)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈灰白色固體狀之標題化合物(71 mg，50%產率)。HPLC (方法LCMS_fglm) t_R = 1.31 min。MS (ES+) *m/z* 604.4 [M+H]。

步驟2：N-(6-((3aS,4R,8R)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(51AB)

((3aS,4R,8R)-4-(6-(4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺基)-3-氟吡啶-2-基)-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-6-基)胺基甲酸第三丁酯(Int-98AB，71 mg，118 μmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(268 mg，181 μL，2.35 mmol)。溶液在室溫下攪拌18 h。此後，混合物經真空濃縮，殘餘物再溶解於甲醇(5 mL)中，添加氨水(25% m/m，200 μL)，在室溫下攪拌5 min，且真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(矽膠，12 g，用2 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷溶離，梯度1:99至6:94)來純化以在真空乾燥(40℃，5毫巴)之後產生呈白色固體狀之標題化合物(60 mg)。對映異構純化藉由對掌性製備型HPLC (Chiralpak AD，250×4.6 mm×5 μm，等濃度，正庚烷/(乙醇+0.01%乙酸銨) 80/20，流速1.0 mL/min)進行以產生呈灰白色粉末狀之所需第二溶離對映異構體(40 mg，67%)，及呈灰白色粉末之相對第一溶離對映異構體(10 mg，17%)。HPLC 方法LCMS_梯度) t_R = 1.4 min。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.62-1.78 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.03-2.14 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, *J*

= 7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, *J* = 5.0, 10.6, 10.6 Hz, 1 H), 4.23 (ddd, *J* = 2.1, 7.1, 12.4 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J* = 59.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 10.3 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.35 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 504.3 [M+H]。

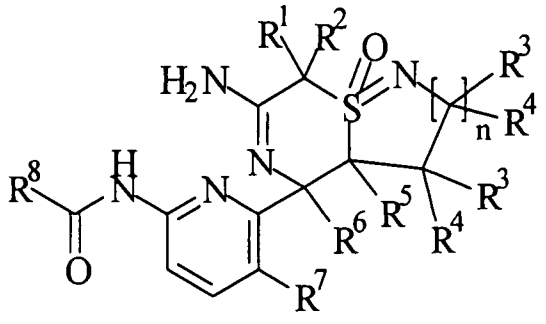
實例2BB、3AB、3BA、3BB、4AB、4BA、4BB、5AA、5AB、5BA、5BB、6AB、6BA、6BB、7AB、7BA、7BB、8AB、8BA、8BB、17AB、17BA、17BB、18AA、18AB、18BA、18BB、19AA、19AB、19BA、20AA、20AB、20BA、20BB、21AA、21AB、21BA、21BB、22AA、22AB、22BA、22BB、23AA、23AB、23BA、23BB、24AA、24AB、24BA及24BB可類似地合成。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



I

其中

n為1、2或3；

R^1選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

R^2選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

或R^1及R^2連同其所連接之C原子形成C_{3-6}環烷基-，其中該C_{3-6}環烷基-視情況經一或多個選自由鹵素及羥基組成之群的取代基取代；

R^3各自獨立地選自由以下組成之群：

i)氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii)鹵素；

R^4各自獨立地選自由以下組成之群：

i)氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii)鹵素；

或其中R^3及R^4一起成為-$(CH_2)_m$-，其中m為2、3、4或5，

R^5為氫；

R^6選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

R^7選自由以下組成之群：

i)氫，及

ii)鹵素；

R^8選自由以下組成之群：

i)芳基，

ii)經1-4個個別地選自以下之取代基取代之芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；$COOR^9$，其中R^9為H或C_{1-6}烷基；$CONR^{10}R^{11}$，其中R^{10}為H或C_{1-6}烷基C_{3-6}環烷基且R^{11}為H或C_{1-6}烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中該環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

iii)雜芳基，及

iv)經1-4個個別地選自以下之取代基取代之雜芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；$COOR^9$，其中R^9為H或C_{1-6}烷基；$CONR^{10}R^{11}$，其中R^{10}為H或C_{1-6}烷基C_{3-6}環烷基且R^{11}為H或C_{1-6}烷基；視情況經1至4個

個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中該環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

n為1、2或3；

R^1選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

R^2選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

或R^1及R^2連同其所連接之C原子形成C_{3-6}環烷基-，其中該C_{3-6}環烷基-視情況經一或多個選自由鹵素及羥基組成之群的取代基取代；

R^3各自獨立地選自由以下組成之群：

i)氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii)鹵素；

R^4各自獨立地選自由以下組成之群：

i)氫，

ii) C_{1-6}烷基，及

iii)鹵素；

R^5為氫；

R^6選自由以下組成之群：

i) C_{1-6}烷基，及

ii)鹵素-C_{1-6}烷基；

R^7選自由以下組成之群：

i)氫，及

ii)鹵素；

R^8選自由以下組成之群：

i)芳基，

ii)經1-4個個別地選自以下之取代基取代之芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中該環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

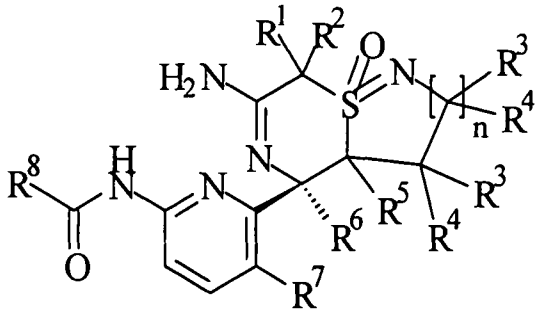
iii)雜芳基，及

iv)經1-4個個別地選自以下之取代基取代之雜芳基：胺基；氰基；鹵素；鹵素-C_{1-6}烷基；鹵素-C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基；C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基；C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基；C_{2-6}炔基；C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；視情況經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代之C_{3-6}環烷基；C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基；及C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基，其中該環烷基單元經1至4個個別地選自由鹵素、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其具有式Ia，其中n、R^1、

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如請求項1至2中任一項中所述



Ia。

4. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^1為甲基。

5. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^2為甲基。

6. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^3為氫。

7. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^4為氫。

8. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^3及R^4一起成為-$(CH_2)_2$-。

9. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^5為氫。

10. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^6為甲基。

11. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^7為F。

12. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為經1至2個個別地選自氰基及鹵素之取代基取代之芳基。

13. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為經1至2個個別地選自氰基及Cl之取代基取代之苯基。

14. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為經1至2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、鹵素-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}炔基及C_{1-6}烷基之取代基取代之雜芳基。

15. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為經1至2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}烷基之取代基取代之雜芳基。

16. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為經1至2個個別地選

自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、鹵素-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}炔基及C_{1-6}烷基之取代基取代之1H-吡唑基、吡啶基、吡嗪基或咪唑并[1,2-a]吡啶基。

17. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中R^8為各自經1至2個個別地選自氰基、鹵素、鹵素-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基及C_{1-6}烷基之取代基取代之吡啶基、吡嗪基或咪唑并[1,2-a]吡啶基。

18. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其中n為1或2。

19. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧

基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四

氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯

吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四

氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡

啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-

四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四

氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

21. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-7-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四

氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲

氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡

啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，及

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺

或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*R*,4*R*,8*S*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-

甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四

氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氯-4-氰基苯甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4aR,5R,9R)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(丙-1-炔-1-基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*S*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7- 胺 基 -5,8,8- 三 甲 基 -9- 氧 離 子 基 -2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-

基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3,5-二氯吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-6-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*S*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-

2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*R*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡

啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*R*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-

3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氟-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氟吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氯-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((5a*S*,6*R*,10*S*)-8-胺基-6,9,9-三甲基-10-氧離子基-3,4,5,5a,6,9-六氫-2H-[1,4]噻嗪并[2,1-g][1,2]噻氮呼-6-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*S*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-氰基-3-甲基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲醯胺，

N-(6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-4,4a,5,8-四氫-2H-螺[[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-3,1'-環丙]-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶甲醯胺，

N-(6-((3a*S*,4*R*,8*R*)-6-胺基-4,7,7-三甲基-8-氧離子基-3,3a,4,7-四氫-2H-異噻唑并[1,5-a][1,4]噻嗪-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，及

6-((6-((4a*R*,5*R*,9*R*)-7-胺基-3,3-二氟-5,8,8-三甲基-9-氧離子基-2,3,4,4a,5,8-六氫-[1,4]噻嗪并[2,1-f][1,2]噻嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基)菸鹼酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

23. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其用作治療活性物質。

24. 如請求項1至2中任一項之式I化合物，其用作治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β-澱粉狀蛋白含量及/或β-澱粉狀蛋白寡聚物及/或β-澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)的治療活性物質。

25. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項所述之化合物。

26. 一種如請求項1至22中任一項所述之式I化合物之用途，其用於製造抑制BACE1活性之藥物。

27. 一種如請求項1至22中任一項所述之式I化合物之用途，其用於製造治療性及/或預防性處理特徵在於升高之β-澱粉狀蛋白含量及/或β-澱粉狀蛋白寡聚物及/或β-澱粉狀蛋白斑及其他沈積物之疾病及病症或阿茲海默氏症的藥物。

28. 一種如請求項1至22中任一項所述之式I化合物之用途，其用於製造治療性及/或預防性處理阿茲海默氏症之藥物。