



(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 201400491 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102110358

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/03

美國

61/619,460

2012/09/14

美國

61/700,960

2013/01/31

美國

61/758,798

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：貝克 詹姆士 彼得 BECK, JAMES PETER (US)；格林 史帝芬 詹姆斯 GREEN,

STEVEN JAMES (US)；羅培茲 荷西 艾德瓦多 LOPEZ, JOSE EDUARDO

(US)；麥塞斯 布萊恩 麥可 MATHES, BRIAN MICHAEL (US)；莫高 達斯汀

詹姆斯 MERGOTT, DUSTIN JAMES (US)；藍柯維奇 鄒朗 RANKOVIC,

ZORAN (GB)；波特 華倫 傑 PORTER, WARREN JAYE (US)；華森 布萊恩

摩根 WATSON, BRIAN MORGAN (US)；溫爾洛斯基 萊納 賴瑞 二世

WINNEROSKI, LEONARD LARRY JR. (US)；史源 SHI, YUAN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 123 頁

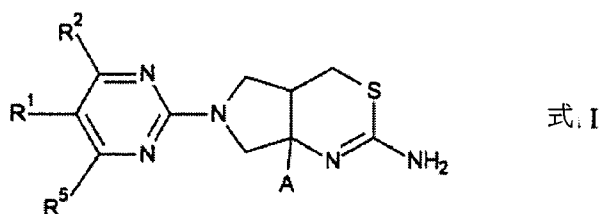
(54)名稱

四氫吡咯并噻啞化合物

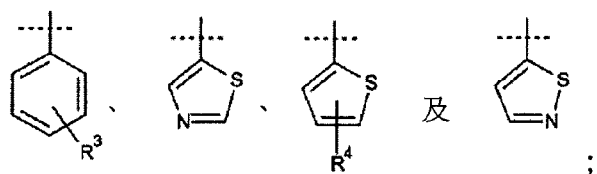
TETRAHYDROPYRROLOTHIAZINE COMPOUNDS

(57)摘要

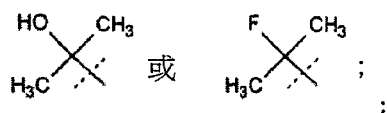
本發明提供式 I 化合物，



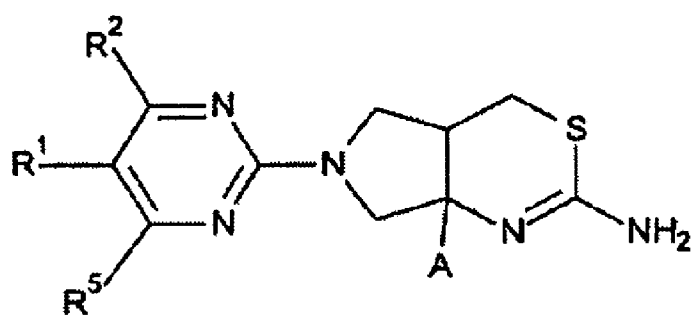
其中 A 係選自由以下組成之群：



R¹ 係 H 或 F；R² 係 H、-CH₂OH、C1-C3 烷基、



R^3 係 H、F 或 CN； R^4 係 H、F 或 CN；且 R^5 係 H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ；或其醫藥上可接受之鹽。



式 I



(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 201400491 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102110358

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/03

美國

61/619,460

2012/09/14

美國

61/700,960

2013/01/31

美國

61/758,798

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：貝克 詹姆士 彼得 BECK, JAMES PETER (US)；格林 史帝芬 詹姆斯 GREEN,

STEVEN JAMES (US)；羅培茲 荷西 艾德瓦多 LOPEZ, JOSE EDUARDO

(US)；麥塞斯 布萊恩 麥可 MATHES, BRIAN MICHAEL (US)；莫高 達斯汀

詹姆斯 MERGOTT, DUSTIN JAMES (US)；藍柯維奇 鄒朗 RANKOVIC,

ZORAN (GB)；波特 華倫 傑 PORTER, WARREN JAYE (US)；華森 布萊恩

摩根 WATSON, BRIAN MORGAN (US)；溫爾洛斯基 萊納 賴瑞 二世

WINNEROSKI, LEONARD LARRY JR. (US)；史源 SHI, YUAN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 123 頁

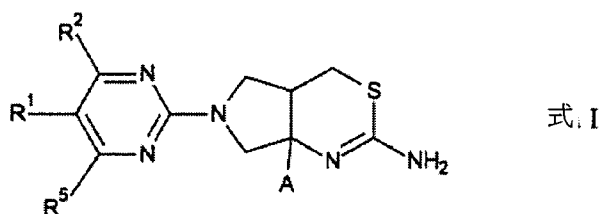
(54)名稱

四氫吡咯并噻啞化合物

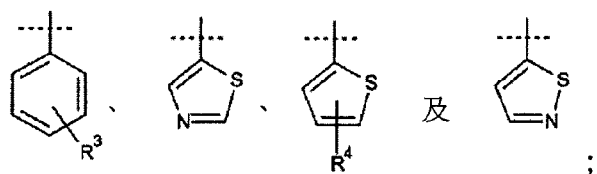
TETRAHYDROPYRROLOTHIAZINE COMPOUNDS

(57)摘要

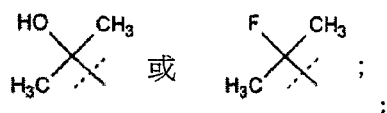
本發明提供式 I 化合物，



其中 A 係選自由以下組成之群：



R¹ 係 H 或 F；R² 係 H、-CH₂OH、C1-C3 烷基、



發明摘要

※ 申請案號：102110358

※ 申請日：102-03-22

 ※IPC 分類：C07D 513/04 (2006.01)
 A61K 31/542 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)

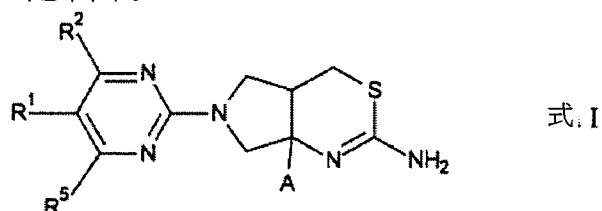
【發明名稱】

四氫吡咯并噻吡化合物

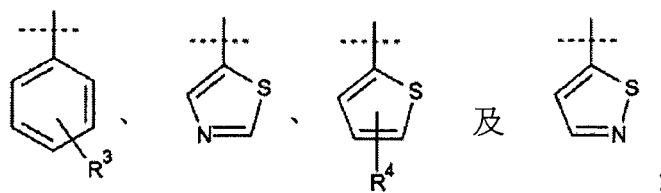
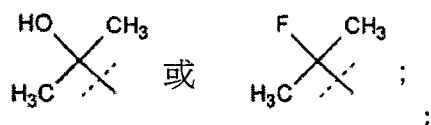
TETRAHYDROPYRROLOTHIAZINE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供式I化合物，



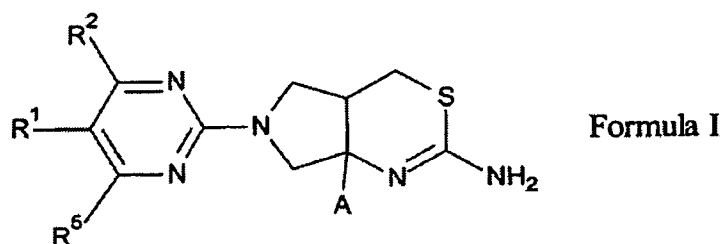
其中A係選自由以下組成之群：

R¹係H或F；R²係H、-CH₂OH、C1-C3烷基、R³係H、F或CN；R⁴係H、F或CN；且R⁵係H、-CH₃或-OCH₃；

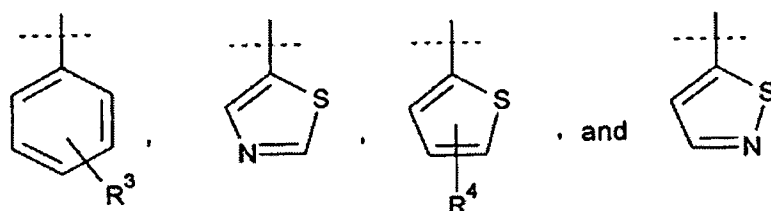
或其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula I:

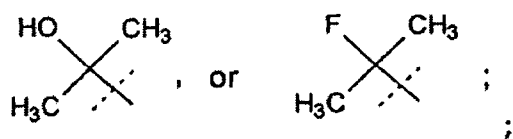


wherein A is selected from the group consisting of;



R^1 is H or F;

R^2 is H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C1-C3 alkyl,



R^3 is H, F, or CN;

R^4 is H, F; or CN; and

R^5 is H, $-\text{CH}_3$, or $-\text{OCH}_3$;

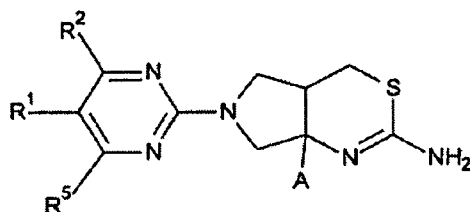
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 1

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】

四氫吡咯并噻吡化合物

TETRAHYDROPYRROLOTHIAZINE COMPOUNDS

本發明係關於新穎四氫吡咯并噻吡化合物、包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療生理學病症之方法及可用於合成該等化合物之中間體及製程。

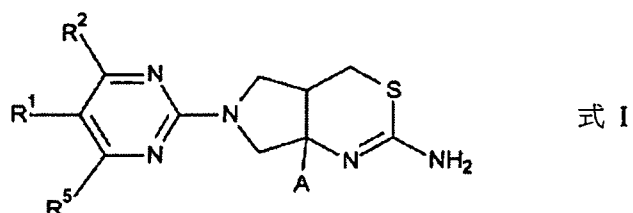
本發明係關於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他涉及澱粉樣 β ($A\beta$)肽之疾病及病症之領域，澱粉樣 β ($A\beta$)肽係澱粉樣前體蛋白(APP)之神經毒性及高度凝聚性肽節段。阿茲海默氏疾係影響世界上數百萬患之破壞性神經退化性病症。就當前在市場上批准之僅向患者提供短暫症狀性益處之藥劑而言，顯然不能滿足治療阿茲海默氏病之需要。

阿茲海默氏疾病之特徵在於 $A\beta$ 在腦中之生成、凝集及沈積。已展示完全或部分抑制 β -分泌酶(β -位點澱粉樣前體蛋白裂解酶；BACE)對於小鼠模型中之斑塊相關性病況及斑塊依賴性病況具有顯著效應，此表明即使 $A\beta$ 肽含量減小較小量亦可使得斑塊負荷及突觸缺陷得以長期顯著減小，由此尤其在治療阿茲海默氏病中提供顯著治療性益處。

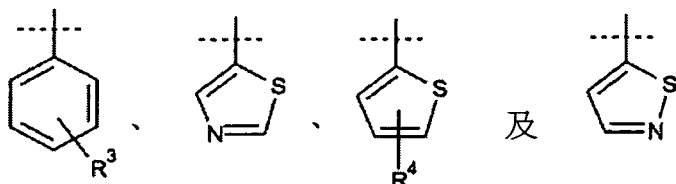
US 2009/0209755揭示稠合胺基二氫噻吡衍生物，其擁有BACE抑制活性且進一步揭示為由 $A\beta$ 肽導致之神經退化性疾病(例如阿茲海默氏類型癡呆)之有用治療劑。此外，J. Neuroscience, **31**(46)，第16507-16516頁(2011)揭示(S)-4-(2,4-二氟-5-噻啖-5-基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噻吡-2-基胺，其係可經口利用之CNS活性BACE抑制劑。

期望具有足夠CNS穿透性之強力及有效BACE抑制劑以治療諸如阿茲海默氏病等A β 肽介導之病症。本發明提供某些作為BACE之強力及有效抑制劑之新穎化合物。此外，本發明提供某些具有CNS穿透性及化學穩定性之新穎化合物。

因此，本發明提供式I化合物：

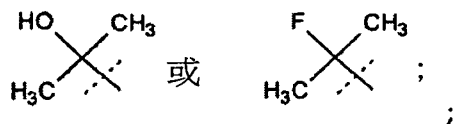


其中A係選自由以下組成之群：



R¹係H或F；

R²係H、-CH₂OH、C1-C3烷基、



R³係H、F或CN；

R⁴係H、F或CN；且

R⁵係H、-CH₃或-OCH₃；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供治療患者之阿茲海默氏病之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供預防患者中輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供抑制患者中之BACE之方法，其包括向需要該治療

之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供抑制澱粉樣前體蛋白之BACE介導之裂解之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供抑制A β 肽之產生之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

另外，本發明提供用於療法中、特定而言用於治療阿茲海默氏病或用於預防輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於治療阿茲海默氏病之藥劑。本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於預防輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展之藥劑。本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於抑制BACE之藥劑。本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於抑制A β 肽之產生之藥劑。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。在一特定實施例中，該組合物進一步包括一或多種其他治療劑。本發明亦涵蓋用於合成式I化合物之新穎中間體及製程。

基於隨時間變化展現輕度認知缺損至阿茲海默氏癡呆之患者之臨床表現及之進展，將輕度認知缺損定義為與阿茲海默氏病有關之癡呆之潛在前驅症狀期。(Morri等人，Arch. Neurol., **58**, 397-405 (2001)；Petersen等人，Arch. Neurol., **56**, 303-308 (1999))。術語「預防輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展」包含減緩、阻止或逆轉患者中輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展。

如本文中所使用，術語「C1-C3烷基」係指包含甲基、乙基、丙

基、異丙基及環丙基之C1-C3烷基。較佳C1-C3烷基係乙基、異丙基及環丙基。

如本文中所使用，術語「治療」或「擬治療」包含防止、遏製、減緩、停止或逆轉現有症狀或病症之進展或嚴重性。

如本文中所使用，術語「患者」係指人類。

術語「抑制A β 肽之產生」可視為意指降低哺乳動物中A β 肽之活體內含量。

如本文中所使用，術語「有效量」係指在向患者投與單一或多次劑量後向處於診斷或治療下之患者提供期望效應之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽的量或劑量。

有效量可易於由熟習此項技術之主治診斷醫師使用已知技術並藉由觀察類似情況下所獲得之結果確定。為確定患者之有效量，主治診斷醫師要考慮許多因素，其包含但不限於哺乳動物之物種；其大小、年齡及總體健康狀況；所涉及之具體疾病或病症；該疾病或病症之涉及程度或嚴重性；個體患者之反應；所投與之特定化合物；投與方式；所投與製劑之生物可用度特性；所選劑量方案；伴隨藥劑之使用；及其他相關情況。

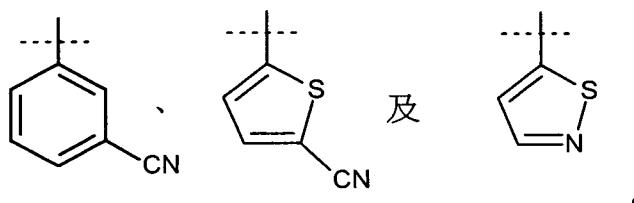
式I化合物通常在寬劑量範圍內有效。舉例而言，每日劑量一般在約0.01 mg/kg體重至約20 mg/kg體重範圍內。在一些情形下，低於上述範圍下限之劑量值可能係過量的，而在其他情形下可採用更大劑量且副作用可接受，且由此上述劑量範圍並非意欲以任一方式限制本發明範圍。

較佳地，將本發明化合物調配為藉由任一使得化合物生物可用之途徑(包含口服及非經腸途徑)投與之醫藥組合物。最佳地，該等組合物係經口投與。該等醫藥組合物及其製備製程在業內已眾所周知。例如參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy

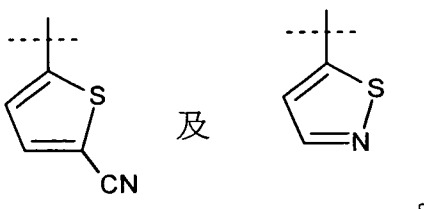
(編者)，第21版，Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

式I化合物尤其可用於本發明之治療方法，但某些基團、取代基及組態對於式I化合物而言係較佳的。下列段落闡述該等較佳基團、取代基及組態。應理解，該等優先適用於本發明之治療方法及新化合物。

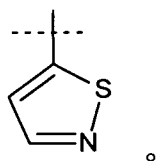
較佳地，A係選自由以下組成之群：



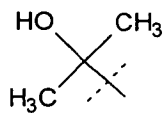
最佳地，A係選自由以下組成之群：



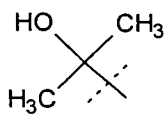
最尤佳而言，A係：



R¹較佳係F。

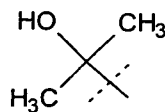


R²較佳係H或



尤佳地，R¹係F，R²係H或

最尤佳地，R¹係F，R²係H。



尤佳地， R^1 係F且 R^5 係H， R^2 係H或。

進一步尤佳地， R^1 係F且 R^5 係H， R^2 係H。

較佳實施例包含具有改良之CNS穿透性之式I化合物。

較佳化合物係：

(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺；

5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈；

3-[(4aR,7aS)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a-基]苯甲腈；

2-[2-[(4aR,7aR)-2-胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]丙烷-2-醇鹽酸鹽(異構體2)；及其醫藥上可接受之鹽。

尤佳化合物係：

(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺；

5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈；及其醫藥上可接受之鹽。

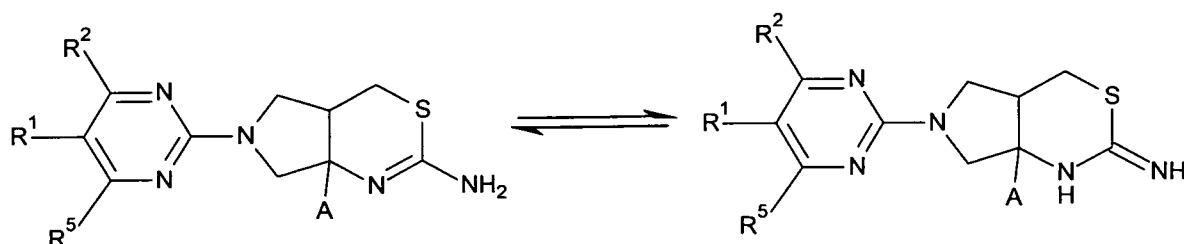
最尤佳化合物係：

(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺及其醫藥上可接受之鹽。

熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物可以互變異構體形式存在，如反應圖A中所繪示。在本申請案中任一時刻提及本發明化合物之具體互變異構體中之一者時，應理解其涵蓋互變異構體形式及其所

有混合物。

反應圖A



可藉由業內已知之各種程序來製備本發明化合物或其鹽，一些程序闡釋於下文之反應圖、製備及實例中。所闡述每一途徑之具體合成步驟可以不同方式加以組合或與來自不同反應圖之步驟進行組合以製備式I化合物或其鹽。可藉由習用方法(包含萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨及結晶)回收下文之反應圖中每一步驟之產物。

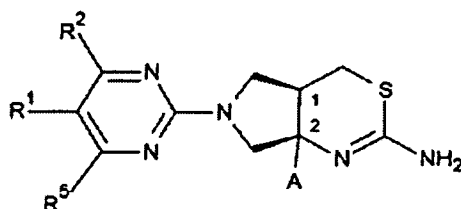
為清楚起見，某些立體化學中心並未指定且某些取代基在下列各反應圖中已被消除，且此並非意欲以任一方式限制該等反應圖之教示內容。另外，個別異構體、對映異構體或非對映異構體可由熟習此項技術者在合成式I化合物之任一便利時間點處藉由諸如選擇性結晶技術或對掌性層析等方法進行分離或拆分(例如參見J. Jacque等人，「*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*」，John Wiley and Sons公司，1981, 及 E.L. Eliel 及 S.H. Wilen, 「*Stereochemistry of Organic Compounds*」，Wiley-Interscience, 1994)。名稱「異構體1」及「異構體2」係指分別自對掌性層析第一次及第二次洗脫之化合物，且若在合成早期開始對掌性層析，則相同名稱亦適用於隨後中間體及實例。另外，下列反應圖中所闡述之中間體含有許多氮保護基團。端視特定反應條件及擬實施之特定轉變，可變保護基團在每次出現時可相同或不同。保護及去保護條件為熟習此項技術者所熟知且闡述於文獻中(例如參見「*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*」，第4版，Peter G.M. Wuts及Theodora W. Greene, John Wiley and Sons公

S

司，2007)。

熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物包括含有至少兩個對掌性中心之核心：

反應圖B



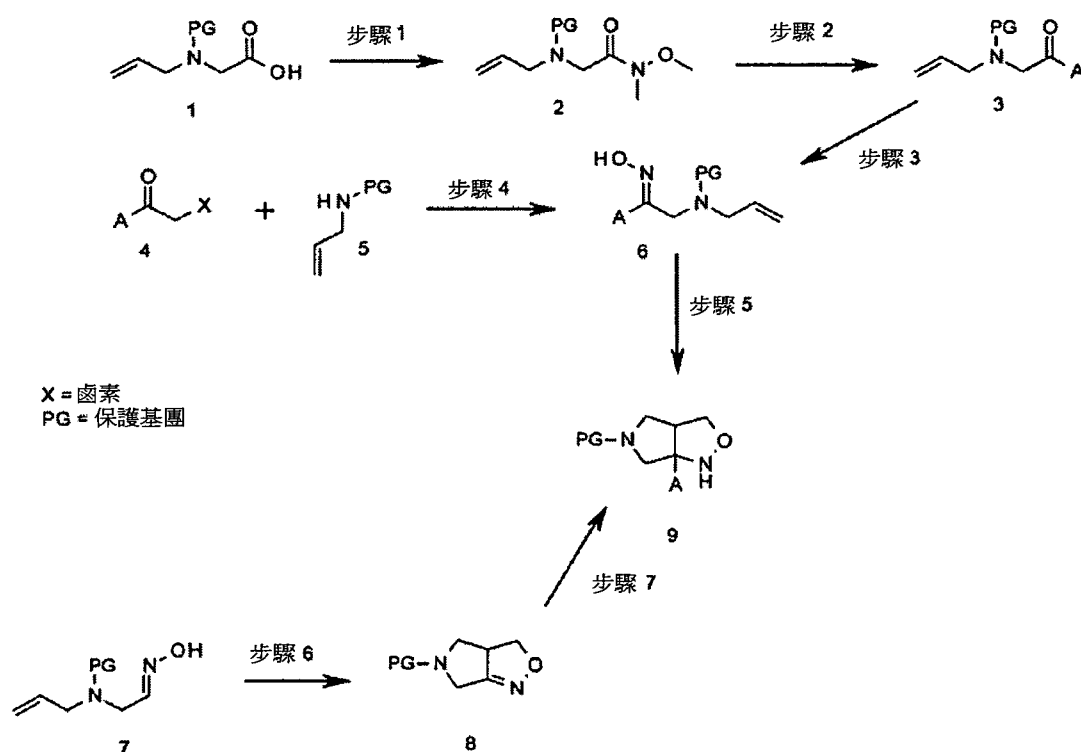
儘管本發明涵蓋所有個別對映異構體以及該等化合物之對映異構體之混合物(包含外消旋物)，但在標記為1及2之原子處具有如反應圖B中所圖解說明之絕對組態之化合物係本發明之較佳化合物。

根據 *Aldrichimica Acta*，第17卷，第1期，1984來定義本文中所使用之縮寫。其他縮寫定義如下：「APP」係指澱粉樣前體蛋白；「BOC」係指第三丁氧基羰基；「CSF」係指腦脊髓液；「DCC」係指1,3-二環己基碳化二亞胺；「DCM」係指二氯甲烷；「DIC」係指二異丙基碳化二亞胺；「DMEM」係指達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)；「DMSO」係指二甲基亞砷；「EDCI」係指1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；「ee」係指對映異構體過量；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「Ex」係指實例；「F12」係指漢姆氏F12培養基(Ham's F12 medium)；「FBS」係指胎牛血清；「FRET」係指螢光共振能量轉移；「HEK」係指人類胚腎；「HOAc」係指乙酸；「HOAt」係指1-羥基-7-偶氮苯并三唑；「HOBt」係指水合1-羥基苯并三唑；「HPLC」係指高效液相層析；「hr」係指小時(hour或hours)；「IC₅₀」係指產生50%之藥劑最大可能抑制反應之該藥劑之濃度；「IPA」係指異丙醇(isopropyl alcohol或isopropanol)；「MeOH」係指甲醇(methyl alcohol或methanol)；「min」係指分鐘(minute或minutes)；「MTBE」係指甲基第三丁基醚；

「PDAPP」係指血小板源澱粉樣前體蛋白；「Prep」係指製備；「RFU」係指相對螢光單位；「R_t」係指滯留時間；「RT」係指室溫；「SCX」係指強陽離子交換；「THF」係指四氫呋喃；且「TLC」係指薄層層析。

在下文之反應圖中，除非另外指出，否則所有取代基皆係如先前所定義。熟習此項技術者通常易於獲得試劑及起始材料。其他材料可藉由有機及雜環化學之標準技術(其類似於已知結構類似化合物之合成)及下列製備及實例中所闡述之程序(包含任一新穎程序)製得。

反應圖1



反應圖1繪示用於形成酮(3)之Weinreb醯胺(2)之形成，酮(3)然後可轉變為肟。肟可用於形成雙環異噁唑(9)。可在不同合成時間點處插入(A)基團，如反應圖1中所展示。「PG」係經研發用於胺基之保護基團，例如胺基甲酸酯及烯丙基。業內已熟知及瞭解該等基團。

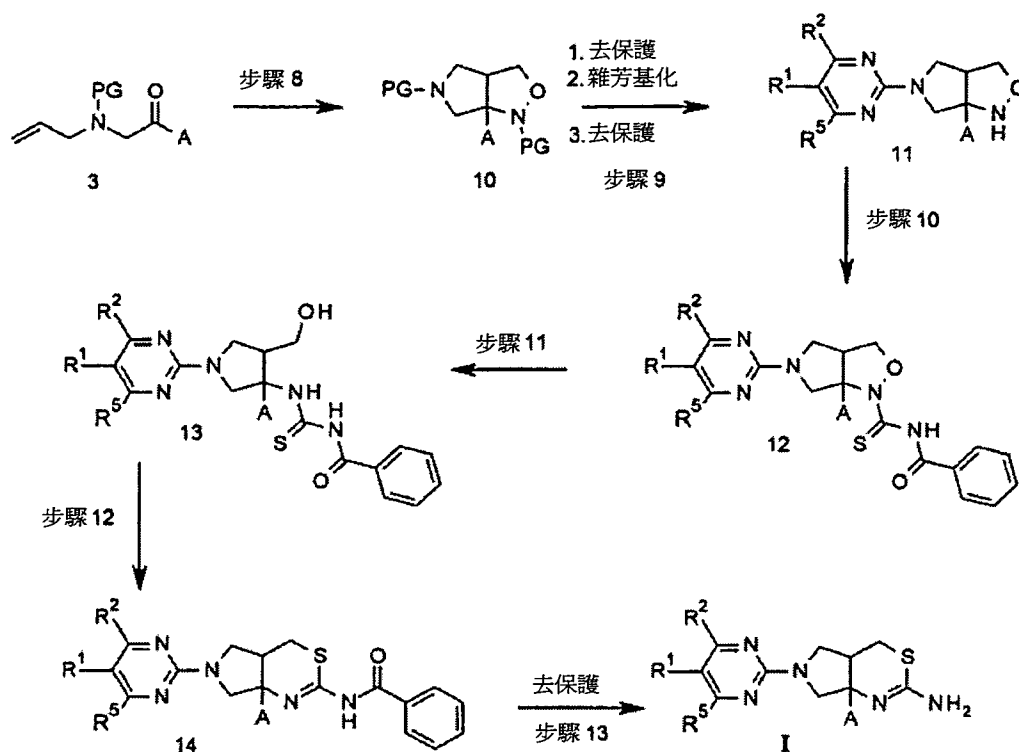
利用N,O-二甲基羥基醯胺鹽酸鹽使用有機鹼(例如二異丙基乙胺或三乙胺)及偶合試劑(例如碳化二亞胺及HOBt或HOAt，用以改良醯

胺偶合之效率)將式(1)化合物轉化成 Weinreb 醯胺(步驟1，化合物2)。熟習此項技術者應認識到，存在許多用於自羧酸及胺之反應形成醯胺之方法及試劑。舉例而言，有用碳化二亞胺係DCC、DIC、EDCI。

另一選擇為，可將羧酸轉化成醯氨且可使用有機鹼及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽形成 Weinreb 醯胺。

隨後，使用有機金屬試劑(例如雜環格氏試劑(Grignard reagent)或有機鋰試劑)處理 Weinreb 醯胺以得到化合物3(步驟2)。舉例而言，可使用雜環鹵化物及烷基格氏或有機鋰試劑形成具有期望附接(A)基團之酮(3，步驟2)。然後可使用酮(3)以及羥基胺鹽酸鹽及無機鹼(例如三水合乙酸鈉或乙酸鈉)或有機鹼(例如吡啶)在極性質子溶劑(例如乙醇或水)中形成肟以得到化合物6(步驟3)。另一選擇為，在2步驟反應中，可使用經保護烯丙胺對具有 β 鹵素之酮實施烷基化且然後使用羥基胺鹽酸鹽處理以得到肟(6，步驟4)。然後可藉由若干方法在3+2環化中將肟(6)轉化成雙環異噁唑(9)，該等方法係(例如)在非極性溶劑(例如甲苯或二甲苯)中加熱肟(6)以形成化合物9(步驟5)，或使用次氯酸鈉或乙醇鈦(IV)水溶液在非極性溶劑(例如甲苯或二甲苯)中於加熱下進行反應以得到化合物9(步驟5)或化合物8(步驟6)。然後可使用芳族或雜芳族有機鋰試劑或格氏試劑對化合物8實施烷基化以得到化合物9(步驟7)。

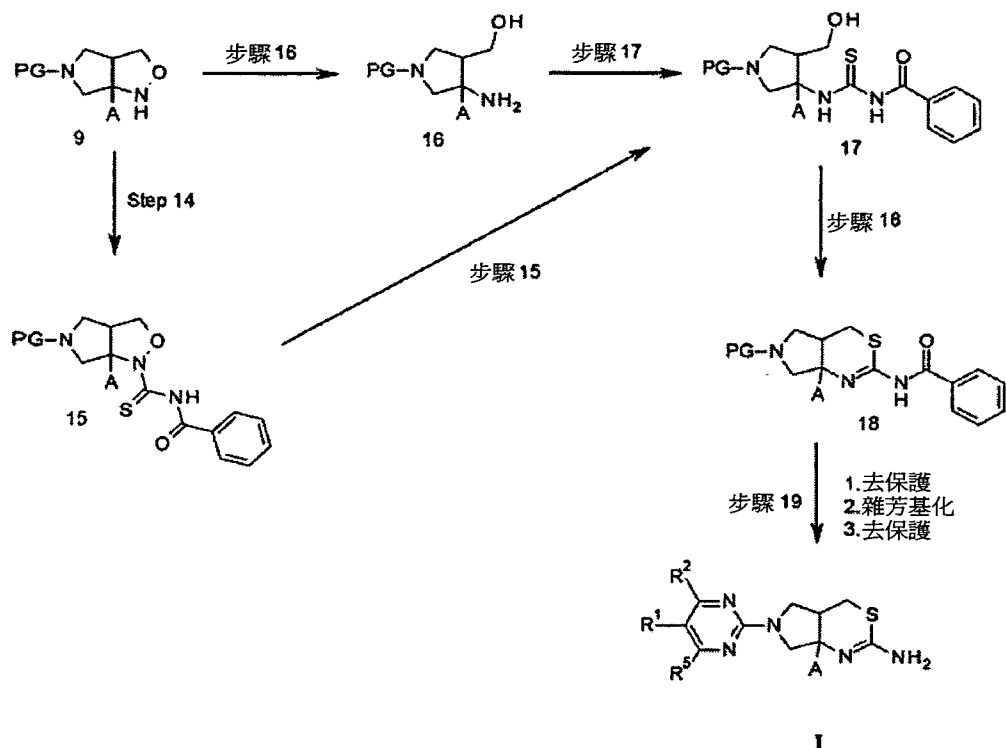
反應圖2



反應圖2圖解說明原位形成肟且隨後轉化形成雙環異噁唑以得到化合物(10)(步驟8)。使用化合物(3)在有機鹼(例如三乙胺)中處理N-[(4-甲氧基苄基甲基]羥基胺鹽酸鹽，向該有機鹼中添加乙醇鈦(IV)且進行加熱以得到化合物10。在業內熟知之酸性條件下對雙環異噁唑之經BOC保護之吡咯啉實施去保護。可使用酸(例如N,N-二甲基巴比妥酸)利用觸媒(例如四(三苯基膦)鈀)對經烯丙基保護之吡咯啉實施去保護。可使用碘三甲基矽烷對經羧基苄基保護之吡咯啉實施去保護。然後可使用有機鹼(例如二異丙基乙胺、三乙胺或N,N,N',N'-四甲基胍)使經去保護之吡咯啉與經取代或未經取代之芳族嘧啶以親核性芳族取代反應(SNAr)發生反應以得到經取代及保護之期望雙環異噁唑(步驟9之步驟1及2)。隨後在酸性條件下對雙環異噁唑之保護基團(4-甲氧基苄基(PMB))實施去保護以得到化合物11(步驟9之步驟3)。使用異硫代氰酸苯甲醯基酯在極性非質子溶劑(例如THF)中處理化合物11以得到硫脲(12，步驟10)。可使用粉狀鋅/HOAc或拉尼鎳(Raney Ni)在氫化條

件下將異噁唑環打開(13，步驟11)。然後使用1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺或1,1'羰基二咪唑處理經基化合物(13)以形成經吡咯啉保護之稠合噻吡(14，步驟12)。在步驟13中，可使用有機鹼(例如吡啶及甲基羥基胺鹽酸鹽)在極性非質子溶劑(例如乙醇)中或使用無機鹼(例如氫氧化鋰)在甲醇中對噻吡醯胺實施去保護以得到式I化合物。

反應圖3



反應圖3繪示可使用苯并硫代異氰酸酯處理經保護雙環異噁唑(9)以得到化合物(15，步驟14)，使用粉狀鋅/HOAc處理以得到化合物(17，步驟15)，且然後如反應圖2之步驟12中所闡述形成噻吡環以得到化合物18(步驟18)。在步驟19中，可如反應圖2 (步驟9之步驟1及2)中所闡述對吡咯啉(18)實施去保護及雜芳基化以得到經吡咯啉保護之稠合噻吡(化合物14，反應圖2)。然後可如反應圖2 (步驟13)中所闡述對噻吡醯胺實施去保護以得到式I化合物。另一選擇為，可首先使用粉狀Zn/HOAc或拉尼鎳在氫化條件下處理經保護雙環異噁唑(16，步驟16)，隨後與苯并硫代異氰酸酯進行反應以得到化合物17(步驟17)。

然後可在步驟18及19中如上文所闡述來製備式I化合物。

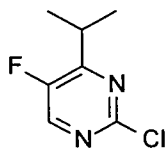
在可選步驟中，可藉由使式I之適當游離鹼與醫藥上可接受之適當酸在適宜溶劑中於標準條件下進行反應來形成式I化合物之醫藥上可接受之鹽。另外，可在使氮保護基團去保護的同時形成該等鹽。業內已熟知及瞭解該等鹽之形成。例如參見 Gould, P.L., 「Salt selection for basic drugs」, *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986)；Bastin, R.J.等人，「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000)；及 Berge, S.M. 等人，「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977)。熟習此項技術者應瞭解，式I化合物易於轉化成且可分離為醫藥上可接受之鹽(例如鹽酸鹽)。

製備及實例

下列製備及實例進一步闡釋本發明。除非說明相反之情形，否則使用 Symyx® Draw 3.2 版(Symyx Solutions 公司)或 IUPACNAME ACDLABS 來對本文所闡釋之化合物進行命名及編號。

製備 1

2-氯-5-氟-4-異丙基-嘓啶

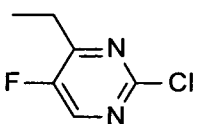


使用存於四氫呋喃中之 2 M 異丙基氯化鎂之溶液(28.3 mL, 56.6 mmol)處理存於 1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)中之 5-氟-2-氯嘓啶(5.00 g, 37.7 mmol)之溶液同時保持溫度低於 15°C。將所得溶液在氮下攪拌一小時且然後冷卻至 0°C，且使用存於四氫呋喃(5 mL)中之三乙胺(5.76 mL, 37.7 mmol)之溶液逐滴處理。添加存於四氫呋喃(20 mL)中之碘

(9.58 g, 37.7 mmol)之溶液。使用水終止反應且添加飽和碳酸氫鈉及飽和硫酸氫鈉。使用乙酸乙酯將混合物萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下去除溶劑。在矽膠上(使用30分鐘梯度，二氯甲烷/己烷(5-100%))純化粗產物以得到標題化合物(2.55 g, 39%)。GC/MS (m/e): 174。

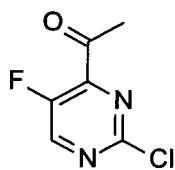
基本上藉由製備1之方法使用乙基溴化鎂(3.0 M，存於二乙醚中)來製備下列化合物。

表1

製備編號	化學名稱	結構	物理數據
2	2-氯-4-乙基-5-氟-嘓啶		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 2H), 8.34 (d, 1H)

製備3

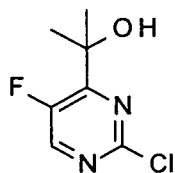
1-(2-氯-5-氟-嘓啶-4-基)乙酮



在室溫下使用氮吹掃存於二甲基甲醯胺(200 mL)中之5-氟-2,4-二氯-嘓啶(20 g, 119.8 mmol)及(1-乙氧基乙烯基)三甲基錫烷(43.26 g, 119.8 mmol)之溶液且然後添加雙(三苯基膦)氯化鈹(II) (1.70 g, 2.40 mmol)。將所得混合物在70℃及氮下加熱2小時。將反應液冷卻至50℃且添加5 N氯化氫水溶液(100 mL)。將反應液在50℃下攪拌兩個多小時。冷卻反應液，使用水(200 mL)及鹽水稀釋。使用二乙醚將此溶液萃取5次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層並在真空下濃縮。在矽膠上(使用30分鐘之存於己烷中之5%至50%乙酸乙酯之梯度)純化粗產物以得到標題化合物(19.2 g, 92%)。GC/MS (m/e): ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 174/176。

製備4

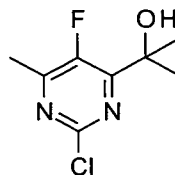
2-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇



在氮下，使存於四氫呋喃(100 mL)中之1-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)乙酮(10.06 g, 57.6 mmol)之經攪拌-78℃溶液與存於二乙醚中之甲基溴化鎂之3 M溶液(124 mL, 72.04 mmol)進行反應且將所得混合物在-78℃下攪拌20分鐘。使用飽和氯化銨水溶液終止反應且將混合物升溫至室溫。使用乙酸乙酯將反應混合物萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層並在真空下濃縮。在矽膠上(使用30分鐘之存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度)純化粗產物以得到標題化合物(7.06 g, 64%)。ES/MS (m/e): ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 191/193 (M+H)。

製備5

2-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇

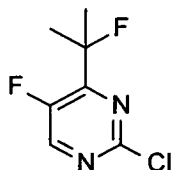


在0℃下，經4 min，向存於THF (5.0 mL)中之甲基溴化鎂(3.0 M，存於二乙醚中，2.20 mL，6.60 mmol)之溶液中逐滴添加存於1,2-二甲氧基乙烷(4.0 mL)中之2-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇(510 mg, 2.68 mmol)之溶液。在5 min之後，去除冰浴。在室溫下攪拌40 min之後，添加額外甲基溴化鎂(3.0 M，存於二乙醚中，1.10 mL，3.30 mmol)，且將溶液再次冷卻至0℃保持30分鐘，隨後添加三乙胺(400 μL , 2.87 mmol)及存於THF (2.7 mL)中之碘(700 mg, 2.74 mmol)之溶液。將溶液在室溫下攪拌20 hr，使用 $\frac{1}{2}$ 飽和 NaHCO_3 (40 mL)驟冷並使用 CHCl_3 (2 $\times$ 20 mL)萃取。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，並

濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析(使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0%至30%)之梯度洗脫)純化殘餘物以得到標題化合物(200 mg, 37%)。 ^{19}F -NMR (CDCl_3): δ (ppm) -137.6。 ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 4.39 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

製備6

2-氯-5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶



在氮下，將二乙基胺基三氟化硫(6.53 g, 40.5 mmol)逐滴添加至存於二氯甲烷(70 mL)中之2-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇(4.825 g, 25.31 mmol)之 -78°C 溶液中。將反應液在 -78°C 及氮下攪拌30分鐘，然後使用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷且升溫至室溫。使用乙酸乙酯將反應混合物萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層並在真空下濃縮。在矽膠上(使用40分鐘之存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度)純化所得粗產物以得到標題化合物(4.23 g, 87%)。ES/MS (m/e): ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 193 /195 (M+H)。

製備7

(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)甲醇

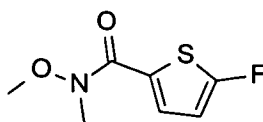


向存於甲醇(50 mL)中之5-氟-2-氯嘧啶(500 μL , 5.24 mmol)之溶液中添加過氧化苯甲醯(1.5 g, 6.0 mmol)及三氟乙酸(450 μL , 5.95 mmol)。藉由使氮鼓泡通過5分鐘來將所得無色澄清溶液脫氣且然後在 65°C 下加熱18.5小時。然後冷卻溶液並濃縮。使用氯仿(50 mL)稀釋

所得殘餘物並使用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌且分離各層。使用氯仿(50 mL)再萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾並在減壓真空下濃縮至乾燥。藉由急驟矽膠管柱層析(使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0%至30%)之梯度洗脫)純化殘餘物以得到標題化合物(210 mg, 25%)。¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.42 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.57 (br, 1H)。

製備8

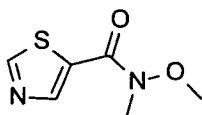
5-氟-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲醯胺



在0℃及氮下，向存於四氫呋喃(465 mL)中之5-氟噻吩-2-甲酸(33.95 g, 232.3 mmol)之攪拌溶液中添加N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(45.32 g, 464.6 mmol)、單水合1-羥基苯并三唑(53.36 g, 348.5 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(89.1 g, 464.6 mmol)及二異丙基乙胺(162 mL, 929 mmol)。經18小時將混合物升溫至室溫。使用水(500 mL)稀釋混合物並使用乙酸乙酯(500 mL)萃取。使用乙酸乙酯(300 mL)將水相再萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脫之矽膠層析純化液體殘餘物以得到淺黃色液體形式之標題化合物(38.28 g, 87%)。ES/MS (m/e): 190 (M+H)。

基本上藉由製備8之方法使用適當噻唑羧酸來製備下列化合物。

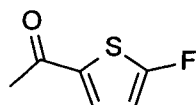
表2

製備編號	化學名稱	結構	$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ
9	N-甲氧基-N-甲基-噻吩-5-甲醯胺 ^a		3.35 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

^a在室溫下使用二氯甲烷代替THF。

製備10

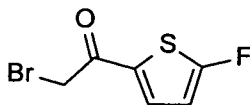
1-(5-氟噻吩-2-基)乙酮



在0℃及氮下，經25分鐘之時段，向存於四氫呋喃(163 mL)中之5-氟-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲醯胺(12.34 g, 65.2 mmol)之攪拌溶液中添加甲基溴化鎂(3 M溶液，存於四氫呋喃中，32.6 mL，97.8 mmol)，同時維持內部溫度低於10℃。去除冷卻浴且經1小時將溶液升溫至室溫。添加氯化銨飽和溶液(200 mL)且將混合物攪拌10分鐘。使用二乙醚(200 mL)稀釋混合物且分離各相。使用二乙醚(2 × 150 mL)再萃取水相且藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並在減壓下濃縮(保持水浴低於25℃)以得到淺琥珀色液體形式之粗製標題化合物(9.70 g, 103%)。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 2.47 (s, 3H), 6.53 (dd, $J = 1.2, 4.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

製備11

2-溴-1-(5-氟噻吩-2-基)乙酮

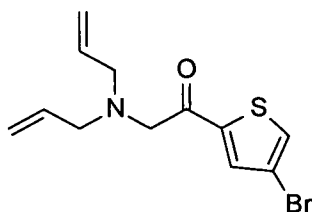


在0℃及氮下，向存於二氯甲烷(224 mL)中之1-(5-氟噻吩-2-基)乙酮(9.70 g, 67.3 mmol)之經攪拌澄清琥珀色溶液中添加二異丙基乙胺(14.7 mL, 84.1 mmol)，隨後經10分鐘逐滴添加三氟甲磺酸三甲基矽烷

基酯(13.8 mL, 74.0 mmol)同時維持內部溫度低於5℃。將所得溶液在0℃下攪拌90分鐘。一次性添加N-溴琥珀醯亞胺(13.17 g, 74.0 mmol)且將所得橙色溶液在0℃下攪拌1小時。添加稀碳酸氫鈉水溶液(200 mL 1:1水/碳酸氫鈉飽和水溶液)及二氯甲烷(50 mL)。分離各相且使用二氯甲烷(150 mL)再萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並在減壓下濃縮以得到紅色油性/非晶型殘餘物。使用己烷(50 mL)及二氯甲烷(5 mL)稀釋殘餘物並過濾以去除固體。使用己烷/二氯甲烷溶液(約50 mL, 7:3)洗滌固體。在減壓下濃縮合併之濾液且藉由使用己烷/二氯甲烷(2步驟梯度，自70:30至60:40至50:50)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到標題化合物(13.33 g, 89%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.27 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H)。

製備 12

1-(4-溴-2-噻吩基)-2-(二烯丙基氨基)乙酮

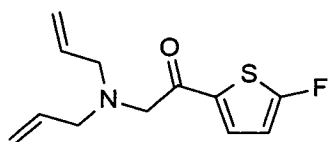


向存於甲醇(98 mL)及二氯甲烷(163 mL)中之1-(4-溴噻吩-2-基)乙酮(10 g, 48.8 mmol)中添加四正丁基三溴化銨(28.8 g, 58.5 mmol)。將應混合物在減壓及50℃下濃縮以得到殘餘物，藉由矽膠層析純化該殘餘物，使用二氯甲烷洗脫以得到粗製2-溴-1-(4-溴-2-噻吩基)乙酮。向存於乙腈(200 mL)中之粗製2-溴-1-(4-溴-2-噻吩基)乙酮之溶液中添加碳酸鉀(20.2 g, 146 mmol)及二烯丙基胺(9.48 g, 97.5 mmol)。將反應液在室溫下攪拌2小時。添加水且使用乙酸乙酯萃取溶液。合併有機相，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合

物。ES/MS (m/e): ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 300/302 (M+H)。

製備13

2-(二烯丙基胺基)-1-(5-氟-2-噻吩基)乙酮



在0℃及氮下，向存於乙腈(298 mL)中之2-溴-1-(5-氟噻吩-2-基)乙酮(13.28 g, 59.53 mmol)之攪拌溶液中添加碳酸鉀(10.70 g, 77.39 mmol)及二烯丙基胺(9.54 mL, 77.39 mmol)。在攪拌下經16小時將混合物緩慢升溫至室溫，然後使用乙酸乙酯(500 mL)及水(200 mL)稀釋。分離各相並使用乙酸乙酯(100 mL)將水相萃取兩次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之標題化合物(12.45 g, 87%)。ES/MS (m/e): 240 (M+H)。

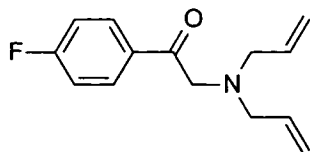
基本上藉由製備13之方法使用適當乙酮來製備下列化合物且並不使用碳酸鉀。

表3

製備編號	化學名稱	結構	物理數據
14	2-(二烯丙基胺基)-1-噻唑-5-基-乙酮		^1H NMR (CDCl_3). δ (ppm) 3.15 (d, $J = 6.4$, 4H), 3.72 (s, 2H), 5.10 (m, 4H), 5.81 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

製備15

2-(二烯丙基胺基)-1-(4-氟苯基)乙酮

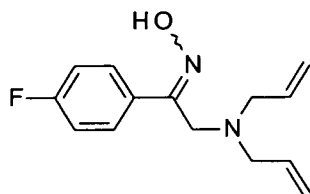


將2-氯-1-(4-氟苯基)乙酮(10 g, 57.4 mmol)溶於乙腈(400 mL)中。

將溶液冷卻至0℃且添加二烯丙基胺(15.6 mL, 126.2 mmol)。在1小時之後，將混合物傾倒至水(500 mL)中並使用乙酸乙酯(400mL)萃取兩次。合併有機萃取物，使用鹽水(1 × 200 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以得到粗製標題化合物(15.84 g, 118%)。ES/MS (m/e): 234 (M+H)。

製備 16

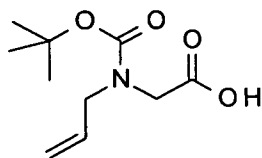
2-(二烯丙基胺基)-1-(4-氟苯基)乙酮肟



將2-(二烯丙基胺基)-1-(4-氟苯基)乙酮(13.38 g, 57.36 mmol)溶於乙醇(250 mL)中且添加乙酸钠(5.7 g)，隨後添加羥基胺鹽酸鹽(5.23 g, 74.6 mmol)。將反應液升溫至70℃保持2.5小時，然後在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物且藉由使用乙酸乙酯/己烷(0-100%梯度)洗脫之矽膠急驟層析純化所得殘餘物。將所分離材料第二次再純化，以得到標題化合物(7.76 g, 54.5%)。ES/MS (m/e): 249 (M+H)。

製備 17

2-(烯丙基(第三丁氧基羰基)胺基)乙酸

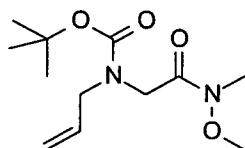


在0℃下，向含有碳酸鉀(100 g, 724 mmol)、碘化鈉(110 g, 727 mmol)、二甲基甲醯胺(300 mL)、三乙胺(200 mL, 1.44 mole)及2-丙烯-1-胺(24 g, 426 mmol)之愛倫美氏燒瓶(Erlenmeyer flask)中逐滴添加存於二甲基甲醯胺(40 mL)中之2-溴乙酸乙酯(60.2 g, 360 mmol)之溶液。將反應液升溫至環境溫度並攪拌過夜。過濾混合物，使用二乙醚

(200 mL)洗滌，並濃縮。向濾液中添加鹽水(1 L)並分離各層。使用二乙醚(3 × 500 mL)萃取水層。合併有機相，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下去除溶劑以得到殘餘物。向存於乙醇(500 mL)及三乙胺(40 g, 395 mmol)中之粗製殘餘物之0°C溶液中一次性添加二碳酸二-第三丁基酯(105 g, 467 mmol)。將反應液升溫至室溫並攪拌過夜。在減壓下濃縮反應液，使用水(200 mL)及飽和碳酸氫鈉(200 mL)稀釋，並使用乙酸乙酯(2 × 200 mL)及二氯甲烷(200 mL)萃取。合併有機相，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製殘餘物。將粗製殘餘物吸收於甲醇(200 mL)中且添加2 N氫氧化鈉(500 mL)，且將混合物在室溫下攪拌大約3小時。在減壓下濃縮溶液並使用12 N鹽酸將所得水溶液酸化至pH 4。藉由過濾收集所得沈澱物，使用水洗滌，並乾燥以得到標題化合物(50 g, 65%)。¹H NMR (CDCl₃) 兩種旋轉異構體之混合物(50:50) δ 1.43, 1.45 (s, 9H), 3.86-3.99 (m, 4H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.71-5.83 (m, 1H)。

製備18

N-烯丙基-N-[2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯

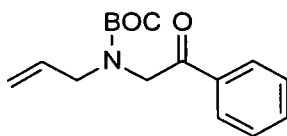


將2-(烯丙基(第三丁氧基羰基)胺基)乙酸(49.6 g, 156 mmol)、四氫呋喃(600 mL)及三乙胺(36.3 g, 359 mmol)添加至愛倫美氏燒瓶中且將混合物冷卻至0°C。逐滴添加新戊醯氯(31 g, 253 mmol)且將反應液在室溫下攪拌3小時且然後冷卻至0°C。然後添加N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(28 g, 283 mmol)、三乙胺(33 mL, 237 mmol)及四氫呋喃(400 mL)。去除冰浴且將反應液在室溫下攪拌3小時。在減壓下濃縮混合

物。將所得殘餘物溶於水(300 mL)中並使用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。合併有機相，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/丙酮(1:0)至己烷/丙酮(1:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(32 g, 54%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 兩種旋轉異構體之混合物(60:40) δ 1.42, 1.44 (s, 9H), 3.16, 3.17 (s, 3H), 3.66, 3.69 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.01, 4.11 (s, 2H), 5.10-5.18 (m, 2H), 5.73-5.85 (m, 1H)。

製備19

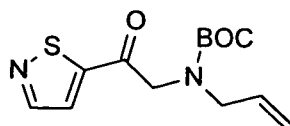
N-烯丙基-N-苯甲醯甲基-胺基甲酸第三丁基酯



向存於THF (54 mL)中且冷卻至 -20°C 之N-烯丙基-N-[2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯(4.0 g, 15.5 mmol)之溶液中逐滴添加苯基溴化鎂(10.3 mL, 3 M, 存於二乙醚中)。藉由TLC監測反應，使用飽和氯化銨水溶液(20 mL)小心終止，使用水(100 mL)稀釋並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(3.2 g, 75%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 兩種旋轉異構體之混合物(51:49) δ 1.47, 1.35 (s, 9H), 3.91, 3.99 (d, 2H), 4.52, 4.65 (s, 2H), 5.07-5.16 (m, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H)。

製備20

N-烯丙基-N-(2-異噻唑-5-基-2-側氧基-乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在氮下，向存於四氫呋喃(80 mL)中之二異丙基胺(9.01 mL, 64.01 mmol)之 -78°C 溶液中逐滴添加正丁基鋰(30.78 mL, 49.24 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)。將所得溶液在 -78°C 下攪拌20分鐘且然後逐滴添加存於四氫呋喃(10 mL)中之異噻唑(4.19 g, 49.24 mmol)之溶液。將所得白色漿液在 -78°C 下攪拌30分鐘。然後經15分鐘時段向漿液中添加存於四氫呋喃(50 mL)中之N-烯丙基-N-[2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯(6.36 g, 24.62 mmol)之溶液。然後將反應液在 -78°C 下攪拌30分鐘，升溫至環境溫度並攪拌30分鐘。然後添加飽和氯化銨(200 mL)。使用乙酸乙酯將所得溶液萃取三次。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾，並在真空下濃縮。在矽膠上(使用35分鐘之存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度)純化粗產物以得到標題化合物(6.00 g, 21.25 mmol, 86%)。ES/MS (m/e): 283.0 (M+H)。

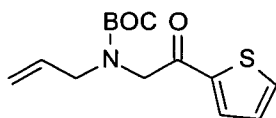
替代製備20

將二異丙基胺(852.89 mL, 6.06 mol)溶於四氫呋喃(6.02 L)中且將溶液冷卻至 -40°C 。經60分鐘向混合物中逐滴添加丁基鋰(2.5 M, 存於己烷中, 1.86 L, 4.66 mol)。將黃色澄清溶液在 -40°C 及氮下攪拌45分鐘。經30分鐘逐滴添加存於四氫呋喃(1.20 L)中之異噻唑(396.78 g, 4.66 mol)之溶液。將所得褐色漿液在 -40°C 下攪拌45分鐘。在 -40°C 下，經40分鐘使用存於四氫呋喃(2.41 L)中之N-烯丙基-N-[2-[甲氧基(甲基)胺基]-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯(602 g, 2.33 mol)之溶液處理漿液。經40分鐘將反應液升溫至 0°C 並在此溫度下攪拌40分鐘。使用飽和 NH_4Cl (4.0 L)終止反應且將混合物攪拌過夜。添加乙酸乙酯(3.0 L)且分離混合物。使用乙酸乙酯(3 × 1.5 L)萃取水相，且使用水(2 × 3 L)、鹽水洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，且

在減壓下去除溶劑以得到深褐色油狀物形式之粗產物。藉由矽膠(3 Kg)(使用存於DCM中之0%至10%乙酸乙酯洗脫)純化粗製材料。分離琥珀色油狀產物(610.1 g, 92.7%)。ES/MS (m/e): 283 (M+H)。

製備21

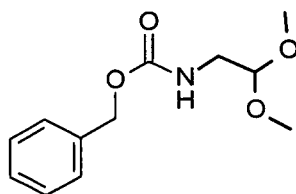
N-烯丙基-N-[2-側氧基-2-(2-噻吩基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯



在-78℃下，經20 min向存於四氫呋喃(339 mL)中之N-烯丙基-N-[2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯(25 g, 96.8 mmol)之溶液中逐滴添加2-噻吩基鋰(145 ml, 1 M, 存於四氫呋喃中)。使用氯化銨水溶液(20 mL)小心終止反應，使用水(100 mL)稀釋，並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(15.2 g, 56%)。ES/MS (m/e): 182 (M+H-100)。

製備22

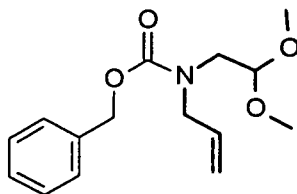
N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸苄基酯



在0℃下，使用4.85 M氫氧化鈉溶液(70.8 mL, 343.5 mmol)處理存於甲苯(120 mL)中之胺基乙醛二甲基縮醛(25 mL, 229 mmol)之溶液。將混合物在0℃下攪拌10分鐘並添加氯甲酸苄基酯(33.8 mL, 229 mmol)，且在添加期間保持內部溫度低於20℃。經4小時將混合物升溫至室溫。分離有機層，使用鹽水洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，並蒸發至乾燥以得到標題化合物(54 g, 98%)。ES/MS (m/e): 240 (M+H)。

製備23

N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸苄基酯

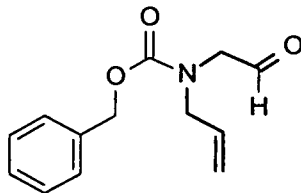


在氮下，使用固體氫氧化鉀(51.6 g, 919.69 mmol)處理存於甲苯(180 mL)中之N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸苄基酯(50 g, 208.9 mmol)之溶液。在10分鐘之後，添加苄基三乙基氯化銨(0.8 g, 3.1 mmol)。再過10分鐘之後，經10分鐘逐滴添加存於甲苯(50 mL)中之烯丙基溴(33 g, 272.8 mmol)之溶液。將所得混合物在50℃下攪拌48小時。將混合物冷卻至室溫並使用水驟冷。分離有機層，使用鹽水洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，並濃縮至乾燥以得到標題化合物(44 g, 75%)。

ES/MS (m/e): 280 (M+H)。

製備24

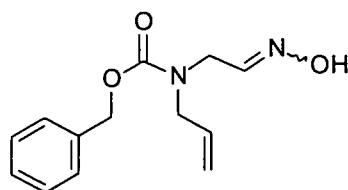
N-烯丙基-N-(2-側氧基乙基)胺基甲酸苄基酯



將存於甲酸(36.8 mL, 860 mmol)及水(4.84 mL)中之N-烯丙基-N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸苄基酯(30 g, 107 mmol)之溶液在室溫下攪拌過夜。濃縮混合物並使用己烷/乙酸乙酯(1:2)及水稀釋。分離有機層，使用鹽水洗滌直至pH=6，且藉由硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑以得到標題化合物(25 g, 99%)。ES/MS (m/e): 234 (M+H)。

製備25

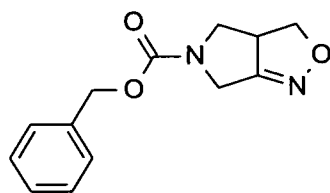
N-烯丙基-N-[2-羥基亞胺基乙基]胺基甲酸苄基酯



使用羥基胺鹽酸鹽(9.68 g, 139 mmol)及存於水(75 mL)中之三水合乙酸鈉(16 g, 117.9 mmol)之溶液處理存於乙腈(150 mL)中之N-烯丙基-N-(2-側氧基乙基)胺基甲酸苄基酯(25 g, 107 mmol)之溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。蒸發乙腈且使用乙酸乙酯萃取水溶液。分離有機層，藉由硫酸鎂乾燥，並在真空下濃縮以得到標題化合物(24 g, 90%)。ES/MS (m/e): 249 (M+H)。

製備26

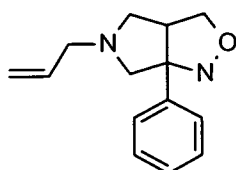
3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯



經10分鐘使用5% w/w次氯酸鈉水溶液(106.08 mmol, 143.06 mL)逐滴處理存於二氯甲烷(338 mL)中之N-烯丙基-N-[(2E)-2-羥基亞胺基乙基]胺基甲酸苄基酯(24 g, 96.6 mmol)之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。使用40%亞硫酸氫鈉水溶液(7 g)終止反應。分離有機層，藉由硫酸鎂乾燥，並在真空下濃縮。在矽膠上(使用存於己烷中之5%乙酸乙酯洗脫)純化粗產物，得到標題化合物(18 g, 75%)。ES/MS (m/e): 247 (M+H)。

製備27

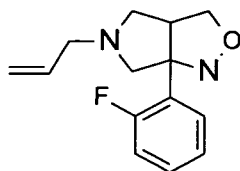
5-烯丙基-6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑



在0℃下，將 α -溴苯乙酮(77.5 g, 389.36 mmol)添加至乙腈之快速攪拌溶液(1 L)中。經10 min以逐滴方式向此溶液中添加二烯丙基胺(98.40 mL, 798.18 mmol)。將混合物升溫至室溫並攪拌96 h。在減壓下去除溶劑且將殘餘物溶於乙醇(778.71 mL)中。向溶液中添加吡啶(110.20 mL, 1.36 mmol)，隨後添加羥基胺鹽酸鹽(67.64 g, 973.39 mmol)。將反應液加熱至70℃保持4 h且然後在室溫下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑且將殘餘物溶於甲苯(1 L)中。將反應液加熱至120℃並攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。經由矽膠層析法，使用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脫純化產物，得到淺紅色油狀物形式之標題化合物(71.2g, 79.4%)，該標題化合物未經進一步純化即使用。EI/MS (m/e): 231.0 (M+H)。

製備28

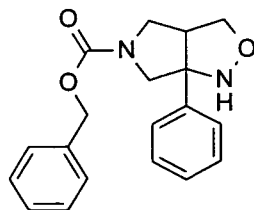
5-烯丙基-6a-(2-氟苯基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑



向存於乙醇(460.8 mL)中之2-溴-1-(2-氟苯基)乙酮(10.0 g, 46.1 mmol)之溶液中逐滴添加存於乙醇(460.8 mL)中之二烯丙基胺(9.4 g, 96.8 mmol)。將反應液攪拌2 hr。然後向反應液中添加吡啶(11.2 mL, 138.2 mmol)，隨後添加羥基胺鹽酸鹽(4.8 g, 69.1 mmol)。將反應液回流4小時且隨後濃縮至乾燥。將殘餘物溶於甲苯(230 4 mL)中且回流8 hr。將混合物冷卻至室溫並使用飽和碳酸氫鈉溶液萃取。然後使用DCM萃取水相。濃縮有機相並藉由使用己烷至1:1己烷/乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化混合物以得到標題化合物(6.6 g, 58%)。ES/MS (m/e): 248 (M+H)。

製備29

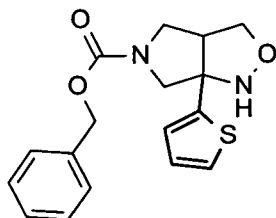
6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯



將三氟化硼(30.8 mL, 244 mmol)添加至存於四氫呋喃(200 mL)中之3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯(40 g, 162 mmol)之-50℃溶液中。將混合物攪拌10分鐘且在-50℃下將溶液添加至苯基溴化鎂(325 mL, 325 mmol, 1 M, 存於四氫呋喃中)中, 升溫至0℃, 並攪拌4小時。使用飽和氯化銨(200 mL)終止反應且分離水層。藉由硫酸鎂乾燥有機層且在真空下去除溶劑。在矽膠上(使用5%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗產物以得到標題化合物(31 g, 59%)。ES/MS (m/e): 325 (M+H)。

製備30

6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯

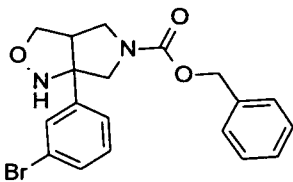


在氮下, 使用正丁基鋰溶液(81 mL, 203 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)逐滴處理存於四氫呋喃(250 mL)中之噻吩(17 g, 203 mmol)之-78℃溶液且將反應液在-78℃下攪拌10分鐘。在單獨燒瓶中, 在氮下, 使用三氟化硼乙醚錯合物(19 mL, 152 mmol)處理存於四氫呋喃(500 mL)中之3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯(25 g, 101 mmol)之-78℃溶液且將混合物攪拌10分鐘。藉由套管將溶液添加至上文在-78℃下生成之有機鋰溶液中且將所得混合物在-78℃下攪拌1小時。使用飽和氯化銨終止反應並升溫至室溫。分離水層, 藉由硫酸鎂

乾燥有機層且在真空下去除溶劑。在矽膠上(使用5%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化粗產物以得到標題化合物(22 g, 65%)。ES/MS (m/e): 331 (M+H)。

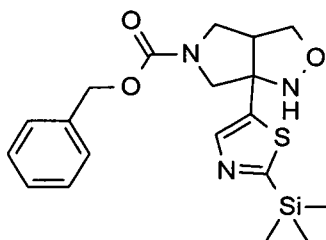
基本上藉由製備30之方法使用適當經取代苯基代替噻吩來製備下列化合物。

表4

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
31	6a-(3-溴苯基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸苄基酯		403, 405 (M+H)

製備32

6a-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸苄基酯

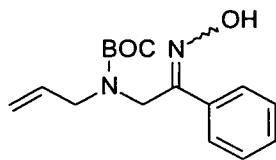


使用正丁基鋰溶液(1.52 mL, 2.44 mmol, 1.6 M, 存於己烷中)逐滴處理存於四氫呋喃(3 mL)中之2-三甲基矽烷基噻唑(383 mg, 2.44 mmol)之-78℃溶液且將反應液在-78℃下攪拌10分鐘以得到稠橙色漿液。使用三氟化硼合乙醚(205 μL, 1.62 mmol)處理漿液以得到紅色混合物, 且然後立即向此混合物中添加存於甲苯(2 mL)中之(3aR)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸苄基酯(200 mg, 812 μmol)之溶液。將所得混合物在-78℃及氮下攪拌20分鐘。使用飽和氯化銨終止反應並升溫至室溫。添加水及飽和碳酸氫鈉且使用乙酸乙酯(3×)萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下去除溶劑。在矽

膠上(使用存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度洗脫)純化粗產物以得到標題化合物(245 mg, 75%)。ES/MS (m/e): 404 (M+H)。

製備33

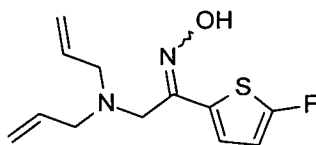
N-烯丙基-N-[-2-羥基亞胺基-2-苯基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯



將存於乙醇(46 mL)中之N-烯丙基-N-苯甲醯甲基-胺基甲酸第三丁基酯(3.2 g, 11.6 mmol)、羥基胺鹽酸鹽(1.2 g, 17.4 mmol)及乙酸鈉(1.4 g, 17.4 mmol)之混合物在70℃下攪拌18小時。冷卻反應液，使用水稀釋並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到標題化合物(E異構體及Z異構體之混合物，3.16 g, 94%)，該標題化合物未經進一步純化即使用。ES/MS (m/e): 191 (M+H-100)。

製備34

N-[2-(5-氟噻吩-2-基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-N-(丙-2-烯-1-基)丙-2-烯-1-胺

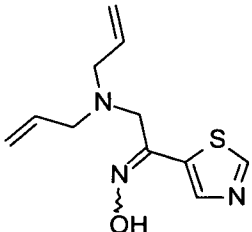


在氮下，向存於乙醇(34 mL)中之2-(二烯丙基胺基)-1-(5-氟-2-噻吩基)乙酮(4.051 g, 16.93 mmol)之攪拌溶液中添加吡啶(4.8 mL, 59.2 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(2.94 g, 42.3 mmol)。將混合物加熱至70℃保持4小時。冷卻混合物且然後在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯(100 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。分離各相並使用乙酸乙酯(50 mL)萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並濃縮以得到標題化合物(4.25 g, 99%) (藉由¹H-NMR (CDCl₃)獲知大約係肟異構體之1.4:1混合

物)。ES/MS (m/e): 255 (M+H)。

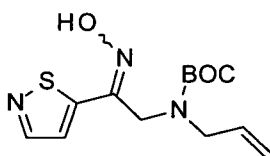
基本上藉由製備34之方法使用2-溴-1-噻唑-5-基-乙酮作為起始材料來製備下列化合物。

表5

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
35	2-(二烯丙基胺基)-1-噻唑-5-基-乙酮肟		238 (M+H)

製備36

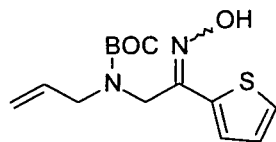
N-烯丙基-N-[2-羥基亞胺基-2-異噻唑-5-基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯



向存於乙醇(70 mL)中之N-烯丙基-N-(2-異噻唑-5-基-2-側氧基-乙基)胺基甲酸第三丁基酯(5.93 g, 21.00 mmol)之室溫溶液中添加吡啶(5.94 mL, 73.50 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(3.65 g, 52.50 mmol)。將混合物加熱至回流保持4小時。將混合物冷卻至室溫且然後在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋所得粗產物並使用飽和碳酸氫鈉(150 mL)洗滌。使用乙酸乙酯(2×100 mL)再萃取水層。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下去除溶劑。藉由使用15分鐘之存於二氯甲烷中之0%至20%乙酸乙酯之梯度之矽膠管柱層析純化粗產物以得到標題化合物(E異構體及Z異構體之混合物，5.62 g，18.90 mmol，90%)。ES/MS (m/e): 298 (M+H)。

製備37

N-烯丙基-N-[2-羥基亞胺基-2-(2-噻吩基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯



將存於乙醇(216 mL)中之N-烯丙基-N-[2-側氧基-2-(2-噻吩基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(15.2 g, 54.0 mmol)、羥基胺鹽酸鹽(5.63 g, 81.0 mmol)及乙酸鈉(6.65 g 81.0 mmol)之混合物在70℃下攪拌18小時。冷卻反應液並在減壓下去除溶劑。使用水(100 mL)稀釋殘餘物並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到粗製標題化合物(E異構體及Z異構體之混合物)，該標題化合物未經進一步純化即使用(16 g, >98%): ES/MS (m/e): 197 (M+H-100)。

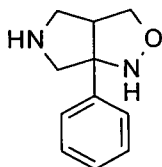
基本上藉由製備37之方法使用1-(4-溴-2-噻吩基)-2-(二烯丙基胺基)乙酮作為起始材料來製備下列化合物。

表6

製備編號	化學名稱	結構	物理數據
38	1-(4-溴-2-噻吩基)-2-(二烯丙基胺基)乙酮		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 3.15-3.25 (m, 4H), 3.60, 3.75 (s, 2H), 5.19-5.23 (m, 4H), 5.82-5.95 (m, 2H), 7.12, 7.15 (d, 1H), 7.40, 7.70 (d, 1H)

製備39

6a-苯基-1,3,3a,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]異噁唑



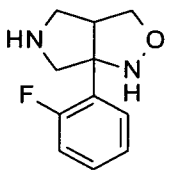
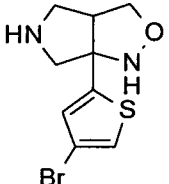
5-烯丙基-6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑

將(3.89 g, 16.89 mmol)溶於氯仿(168 mL)中且使用乾燥氮將溶液脫氣10分鐘。向溶液中添加N,N-二甲基巴比妥酸(13.19 g, 84.45 mmol)。

mmol)且使用氮將溶液再脫氣5 min。添加四(三苯基膦)鈀(1.95 g, 1.69 mmol)且將反應液攪拌18小時。添加1 N鹽酸(50 mL)且將混合物攪拌20分鐘。使用鹽酸水溶液(3×75mL)萃取溶液且使用二氯甲烷洗滌合併之HCl溶液。使用5 N氫氧化鈉溶液將pH調節至大約為13。使用二氯甲烷(3×75 mL)萃取混合物，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以得到標題化合物(3.21 g, 92%)。EI/MS (m/e): 191.3 (M+H)。

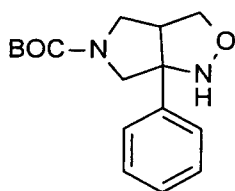
基本上如製備39中所闡述來製備下列化合物。

表 7

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
40	6a-(2-氟苯基)-1,3,3a,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]異噁唑		309 (M+H).
41	6a-(4-溴-2-噻吩基)-1,3,3a,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]異噁唑		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 275/277 (M+H)

製備 42

6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯

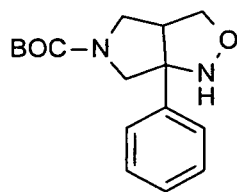


將存於二甲苯(100 mL)中之N-烯丙基-N-[-2-羥基亞胺基-2-苯基-乙基]胺基甲酸第三丁基酯(E異構體及Z異構體之混合物) (3.2 g, 10.9 mmol)之溶液在100℃下攪拌2小時，在130℃下攪拌6小時，在100℃下攪拌12小時且在130℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮冷卻之反應液以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(1.5 g, 48%)。ES/MS

(m/e): 291 (M+H)。

製備42，替代程序

6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯



將二氯甲烷(5.26 mL)添加至6a-苯基-1,3,3a,4,5,6-六氫吡咯并[3,4-c]異噁唑(100 mg, 525.64 mmol)中。向混合物中添加二碳酸二-第三丁基酯(108.98 mg, 499.36 mmol)，隨後添加三乙胺(0.146 mL, 1.05 mmol)，且將混合物攪拌2 hr。在減壓下去除溶劑。經由使用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脫之矽膠層析純化產物以得到澄清油狀物形式之標題化合物(143 mg, 94%)。EI/MS (m/e): 291.0 (M+H)。

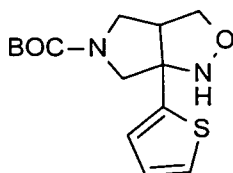
基本上如製備42之替代程序所闡述來製備下列化合物。

表8

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
43	6a-(2-氟苯基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯		309 (M+H)
44	6a-(4-溴-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 372/374 (M+H)

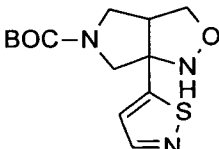
製備45

6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯



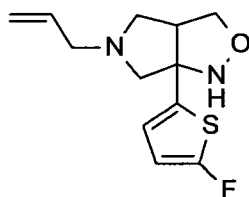
將存於二甲苯(500 mL)中之N-烯丙基-N-[(2-羥基亞胺基-2-(2-噻吩基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(E異構體及Z異構體之混合物) (16 g, 54.0 mmol)之溶液在130℃下攪拌10小時。冷卻反應液並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(7.26 g, 45%)。ES/MS (m/e): 297.2 (M+H)。

基本上藉由針對製備45所闡述之方法使用適當肟來製備下列化合物。

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
46	6a-異噻唑-5-基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯		298

製備47

5-烯丙基-6a-(5-氟-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑



在氮下，向N-[2-(5-氟噻吩-2-基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-N-(丙-2-烯-1-胺)(4.23 g, 16.6 mmol)中添加甲苯(208 mL)且將溶液加熱至回流保持22.5小時。將溶液冷卻並在減壓下濃縮成殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(單步驟梯度，80:20至70:30)洗脫之HPLC (矽膠)純化殘餘物以得到標題化合物(1.949 g, 46%)。ES/MS (m/e): 255 (M+H)。

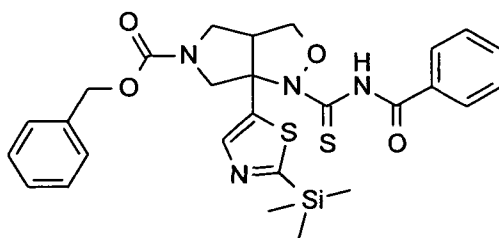
基本上藉由針對製備47所闡述之方法使用適當肟來製備下列化合物。

表9

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
48	5-烯丙基-6a-(4-氟苯基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑		249
49	5-烯丙基-6a-(4-溴-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 315/317
50	5-烯丙基-6a-噻唑-5-基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑		238

製備 51

1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯



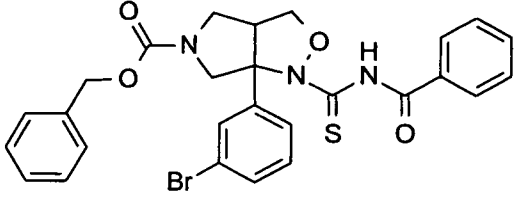
向存於THF (3.60 mL)中之(3aS)-6a-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯(0.218 g, 0.54 mmol)之混合物中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(0.088 g, 0.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時且添加額外異硫氰酸苯甲醯基酯(0.044 g, 0.27 mmol)。將反應液在室溫下攪拌3小時，在減壓下濃縮，並藉由使用存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度洗脫之矽膠層析純化以得到標題化合物(0.204 g, 67%)。ES/MS (m/e): 404 (M+H)。

基本上藉由製備51之方法使用適當羧酸苄基酯來製備下列化合物

5

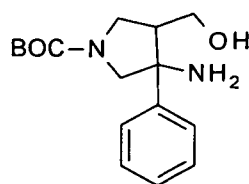
物。

表 10

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
52	1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-(3-溴苯基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯		494 (M+H)

製備 53

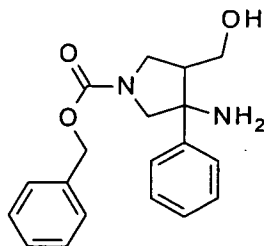
3-胺基-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



將 6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯(142 mg, 489.04 mmol)溶於甲醇(10 mL)中。在1大氣壓H₂壓力及20℃下以1 mL/min之流速使該溶液通過具有拉尼鎳觸媒床之流式氫化器。在所有原始溶液皆已通過之後，使用10 mL額外MeOH洗滌床。在減壓下去除溶劑以獲得澄清油狀物形式之標題化合物(168 mg, 117%)。EI/MS (m/e): 293.3 (M+H)。

製備 54

3-胺基-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄基酯

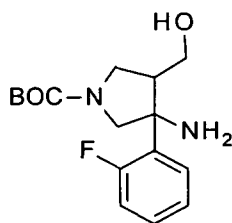


將粉狀鋅(43.7 g, 669 mmol)添加至存於乙酸(310 mL)中之 6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯(31 g, 96

mmol)之溶液中且將混合物攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯(500 mL)且經由矽藻土過濾混合物。在真空下去除溶劑且將粗產物再溶於乙酸乙酯中。向溶液中添加水且使用2 M NaOH將pH調節至10。經由矽藻土過濾溶液，分離各層，且藉由硫酸鎂乾燥有機層，並濃縮以得到標題化合物(31 g, 99%)。ES/MS (m/e): 327 (M+H)。

製備55

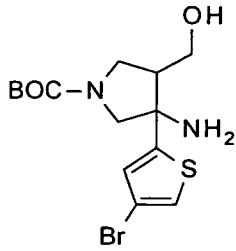
3-胺基-3-(2-氟苯基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



在氮及室溫下，使用乙酸(65 mL)一次性處理 6a-(2-氟苯基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯(5 g, 16.2 mmol)及鋅粉(10.6 g 0.16 mol)之混合物。將所得混合物攪拌0.5小時，使用乙酸乙酯稀釋，並經由矽藻土過濾。將濾液逐滴添加至存於水中且含有過量固體碳酸氫鈉之飽和碳酸氫鈉(84 g, 1 mol)之混合物中。使用乙酸乙酯萃取混合物，藉由硫酸鎂乾燥有機相，並在真空下去除溶劑。藉由使用乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到標題化合物(4.4 g, 87%)。ES/MS (m/e): 311 (M+H)。

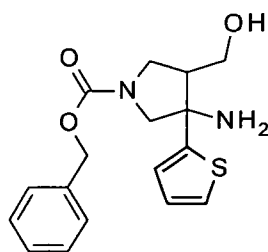
基本上藉由製備55之方法來製備下列化合物。

表 11

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
56	3-胺基-3-(4-溴-2-噻吩基)- 4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸 第三丁基酯		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 302/304 (M+H)

製備 57

3-胺基-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯



經約30分鐘將鋅(398.33 g, 6.092 mol)逐份添加至乙酸(2.56 L)之劇烈攪拌溶液中且將溫度維持於30℃或更低。向反應混合物中緩慢添加存於乙酸(915 mL)中之6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸苄基酯(366 g, 1.107 mol)之溶液且將內部溫度保持於45℃。將混合物在45℃下攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫，使用MTBE (3.63 L)稀釋並經由矽藻土過濾。蒸發濾液並將殘餘物在真空中乾燥至恒重。向殘餘物中添加甲苯(4 × 742 mL)且再次濃縮混合物以去除儘可能多之乙酸以得到橙色油性殘餘物(476.8 g)。依次使用水(2.928 L)、MTBE (2.928 L)及HCl (5 M, 664.63 mL)稀釋殘餘物並攪拌10分鐘。將混合物轉移至分離器中且分離水層。使用HCl (1 M, 3 × 742.36 mL)再萃取有機層。合併水相，在攪拌下於冰水中冷卻，且使用NaOH水溶液將pH調節至10。添加MTBE (2.969 L)並攪拌混合物。沈澱出白色固體且藉由過濾矽藻土去除。將混合物轉移至分離器中且分離有機層。使用MTBE (2 × 500mL)洗滌水層且合併有機物，藉由

硫酸鈉乾燥，並過濾。在真空下濃縮濾液以獲得淺褐色油狀物形式之標題化合物(240 g, 65%)。ES/MS (m/e): 333 (M+H)。

替代製備57

在氮及室溫下，使用鋅粉(34.8 g 0.53 mol)處理存於乙酸(220 mL)中之6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸苄基酯(22 g, 66.6 mmol)之溶液。將所得混合物攪拌2小時且然後使用乙酸乙酯稀釋並經由矽藻土過濾。蒸發溶劑且將殘餘物溶於乙酸乙酯及水中，且使用2 M氫氧化鈉溶液將pH調節至10。分離有機層，藉由硫酸鎂乾燥並在真空下去除溶劑以得到標題化合物(21 g, 94%)。ES/MS (m/e): 333 (M+H)。

基本上藉由製備57之替代方法來製備下列化合物。

表12

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
58	3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯 ^a		569 (M+H)
59	[1-烯丙基-4-胺基-4-(4-溴-2-噻吩基)吡咯啉-3-基]甲醇 ^b		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 317/319 (M+H)
60	[1-烯丙基-4-胺基-4-(4-氟苯基)吡咯啉-3-基]甲醇 ^c		251 (M+H)

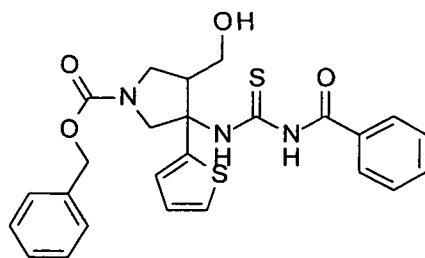
^a將反應液在50°C下加熱1 hr。

^b將反應液在40℃下加熱4 hr。

^c將反應液在50℃下加熱20 hr。

製備61

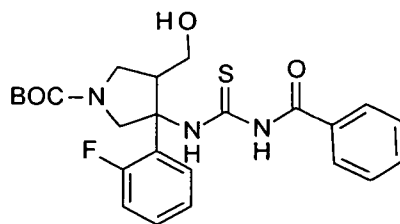
3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯



在0℃下，使用異硫氰酸苯甲醯基酯(8.95 mL, 66.3 mmol)處理存於四氫呋喃(210 mL)中之3-胺基-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(21 g, 63 mmol)之溶液。將所得溶液在0℃下攪拌2小時，並藉由添加氯化鈉及甲基-第三丁基醚之水溶液來驟冷。分離有機層，藉由硫酸鎂乾燥，並蒸發溶劑以得到標題化合物(30 g, 95%)。ES/MS (m/e): 496 (M+H)。

製備62

3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-3-(2-氟苯基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

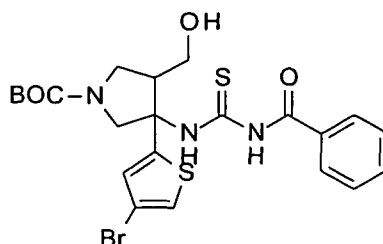


向各含有外消旋3-胺基-3-(2-氟苯基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(0.142 g, 4.58 mmol)及四氫呋喃(18 mL)之三個單獨反應器皿中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(0.784 g, 4.80 mmol)。在22℃下攪拌溶液，並攪拌15小時。在氮流下去除溶劑，合併殘餘物，並濃縮以提供

粗製標題化合物，該標題化合物未經進一步純化即使用。ES/MS (m/e): 474 (M+H)。

製備 63

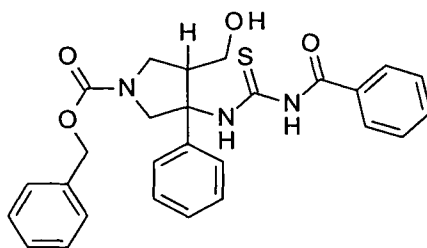
3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-3-(4-溴-2-噻吩基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



在0℃下，向存於四氫呋喃(100 mL)中之3-胺基-3-(4-溴-2-噻吩基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(8.5 g, 22.5 mmol)之溶液中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(3.24 mL, 24 mmol)。將所得溶液升溫至室溫，並在氮及室溫下攪拌2小時。濃縮溶液且藉由使用己烷/乙酸乙酯(100: 0至0:100之梯度，30 min)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物。ES/MS (m/e): ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 538/540 (M+H)。

製備 64

3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄基酯

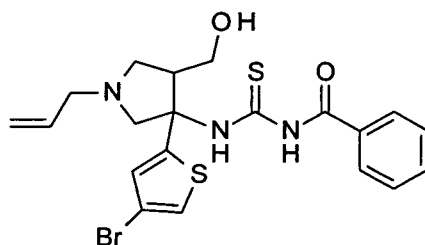


將異硫氰酸苯甲醯基酯(15 mL, 112 mmol)添加至存於四氫呋喃(347 mL)中之3-胺基-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄基酯(34.7 g, 106 mmol)之0℃溶液中。將混合物升溫至室溫並攪拌1小時。添加鹽水(300 mL)，分離水層，藉由硫酸鎂乾燥有機層，並濃縮以得到標題

化合物(51 g, 98%)。ES/MS (m/e): 390 (M+H)。

製備65

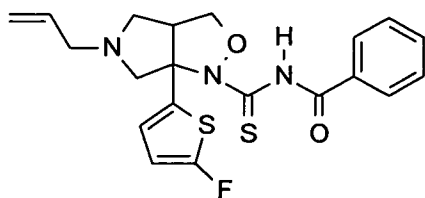
N-[[1-烯丙基-3-(4-溴-2-噻吩基)-4-(羥甲基)吡咯啉-3-基]胺甲醯基]苯甲醯胺



向存於四氫呋喃(180 mL)中之[1-烯丙基-4-胺基-4-(4-溴-2-噻吩基)吡咯啉-3-基]甲醇(4 g, 12.6 mmol)之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)三氟乙醯胺(3.2 g, 12.6 mmol)且將反應液在室溫下攪拌1 hr。一次性添加異硫氰酸苯甲醯基酯(2.5 g, 15.1 mmol)，在室溫下攪拌1小時，且然後使用1 N鹽酸(20 mL)驟冷。在攪拌1小時之後，使用飽和碳酸氫鈉將反應液之pH調節至 >8並使用二氯甲烷萃取。合併有機相，在減壓下濃縮，並使用己烷/乙酸乙酯(4:1)研磨以得到標題化合物(5.9 g, >95%)。ES/MS (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 480/482 (M+H)。

製備66

N-[5-烯丙基-6a-(5-氟-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-1-硫代甲醯基]苯甲醯胺

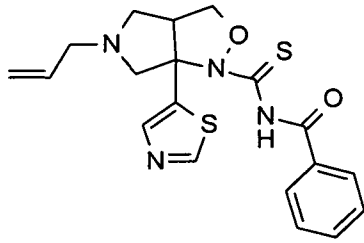


向存於四氫呋喃(83 mL)中之5-烯丙基-6a-(5-氟-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑(4.22 g, 16.59 mmol)之攪拌溶液中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(2.7 mL, 19.9 mmol)。將所得溶液在氮及室溫下攪拌19小時。濃縮溶液且藉由使用己烷/乙酸乙酯(2步驟梯

度，80:20至70:30至60:40)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(6.92 g, 100%)。ES/MS (m/e): 418 (M+H)。

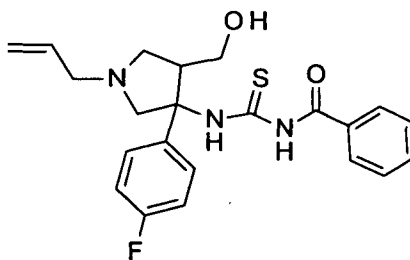
基本上藉由製備66之方法使用適當異噁唑來製備下列化合物。

表13

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
67	N-(5-烯丙基-6a-噁唑-5-基-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-1-硫代甲醯基)苯甲醯胺		401 (M+H)

製備68

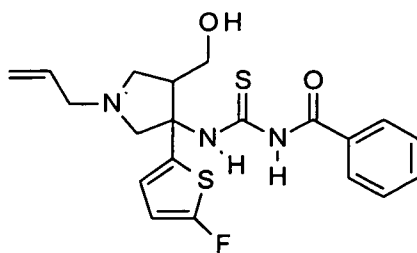
N-[[1-烯丙基-3-(4-氟苯基)-4-羥甲基)吡咯啉-3-基]硫代胺甲醯基]苯甲醯胺



向存於四氫呋喃(107.4 mL)中之[1-烯丙基-4-胺基-4-(4-氟苯基)吡咯啉-3-基]甲醇(4.03 g, 16.11 mmol)之溶液中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(2.63 g, 16.11 mmol)，且將反應液在氮下攪拌2小時且然後在-20℃下攪拌2.5天。濃縮反應液並藉由使用存於己烷中之乙酸乙酯之0-100%梯度洗脫之矽膠層析純化以得到標題化合物(2 g, 30%)。EI/MS: 414 (M+H)。

製備69

N-[[1-烯丙基-3-(5-氟-2-噁吩基)-4-(羥甲基)吡咯啉-3-基]硫代胺甲醯基]苯甲醯胺



向N-[5-烯丙基-6a-(5-氟-2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-1-硫代甲醯基]苯甲醯胺(6.91 g, 16.5 mmol)中添加乙酸(110 mL)，隨後添加粉狀鋅(10.8 g)。將所得灰色混合物在室溫下快速攪拌40分鐘。經由矽藻土過濾混合物同時使用甲醇(大約250 mL)沖洗。在減壓下濃縮濾液，使用甲醇(200 mL)稀釋，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(300 mL)中並使用1 M碳酸鉀溶液(200 mL)處理。經由矽藻土過濾所得乳液同時使用水(大約40 mL)及二氯甲烷(200 mL)沖洗。分離各相且使用二氯甲烷(100 mL)進一步萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之二氯甲烷萃取物，過濾，並在減壓下濃縮以得到標題化合物(6.65 g, 96%)。ES/MS (m/e): 420 (M+H)。

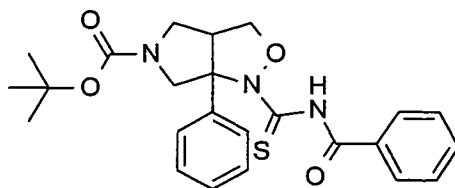
基本上藉由製備69之方法使用適當苯甲醯胺來製備下列化合物。

表14

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
70	N-[[1-烯丙基-4-(羥甲基)-3-噻唑-5-基-吡咯啉-3-基]硫代胺甲醯基]苯甲醯胺		403 (M+H)

製備71

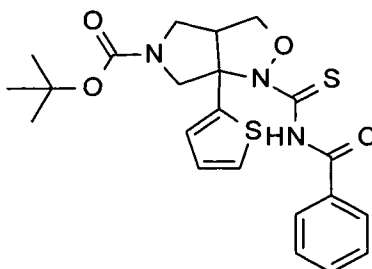
1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-苯基-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯



向存於四氫呋喃(34 mL)中之6a-苯基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 5.2 mmol)之混合物中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(0.84 g, 5.17 mmol)。將反應液在室溫下攪拌1小時，在減壓下濃縮，並使用己烷/乙酸乙酯(1:1)研磨以得到標題化合物(1.84g)。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化所收集溶質以得到標題化合物，將該標題化合物與經研磨材料合併(2.12 g, 90%)。ES/MS (m/e): 454 (M+H)。

製備 72

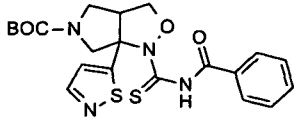
1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯



向存於THF (161 mL)中之6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯(7.16 g, 24.2 mmol)之混合物中添加異硫氰酸苯甲醯基酯(3.94 g, 24.2 mmol)。將反應液在室溫下攪拌1小時，在減壓下濃縮，並使用己烷/乙酸乙酯(1:1)研磨以得到標題化合物。ES/MS (m/e): 459 (M+H)。

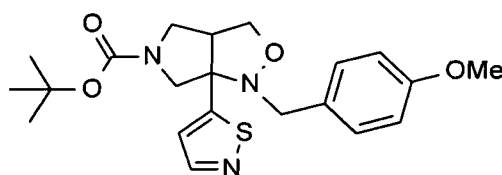
基本上藉由製備72之方法來製備下列化合物且將反應液在室溫下攪拌3天。

表 15

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
73	(3aR,6aR)-1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-異噻唑-5-基-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯		459 (M-1)

製備 73a

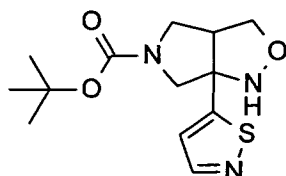
6a-異噻唑-5-基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯



在氮氛圍下，將N-烯丙基-N-(2-異噻唑-5-基-2-側氧基-乙基)胺基甲酸第三丁基酯(610.1 g, 2.16 mol)溶於甲苯(6.10 L)中。添加N-[(4-甲氧基苯基)甲基]脛基胺(532.68 g, 2.81 mol)，隨後添加二異丙基乙胺(489.86 mL, 2.81 mol)。添加Ti(OEt)₄ (640.78 g, 2.81 mol)且在攪拌下將黃色反應溶液加熱至100℃保持2小時。將反應液冷卻至室溫並使用乙酸乙酯(3.05 L)稀釋。添加50% w/w之檸檬酸水溶液(5.49 L)。沈澱出固體，然後在攪拌下再溶解該固體。分離雙相混合物且使用乙酸乙酯(2 × 1 L)萃取水層。使用水(2 × 2 L)、鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將殘餘物溶於乙酸乙酯(3 L)中並在減壓下再次濃縮。將粗產物在乙酸乙酯(1.2 L)及異己烷(4.8 L)中研磨40分鐘。過濾懸浮液並使用己烷(4 L)洗滌。將固體在真空下乾燥3小時且在40℃下於真空烘箱中乾燥16小時以得到標題產物(741.51 g, 82.2%)。ES/MS (m/e): 418 (M+H)。在減壓下濃縮研磨母液以得到褐色固體，自甲醇(150 mL)將該褐色固體重結晶以獲得第二批灰白色固體形式之產物(26.02 g, 62.32 mmol, 產率為2.9%)。

製備 73b

6a-異噻唑-5-基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯

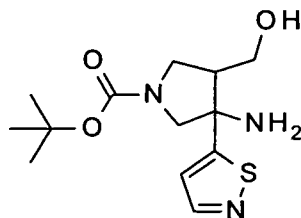


將異丙醇(5.66 L)冷卻至5℃且逐滴添加乙醯氯(941.23 mL, 13.23 mol) (放熱)。將混合物加熱至45℃，且向反應器中逐份添加6a-異噻唑-5-基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯(460.17 g, 1.10 mol)。將所得白色懸浮液在45℃下攪拌1小時。蒸發大部分溶劑以得到濕潤灰白色固體，將該固體溶於三氟乙酸(2.76 L, 36.52 mol)中。將所得深色溶液加熱至70℃並在此溫度下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物與甲苯(2 × 2.5 L)共沸以得到淺褐色固體。將殘餘物溶於2 M HCl水溶液(4.6 L)及DCM (4.6 L)中並在40℃下攪拌劇烈30分鐘直至完全溶解為止。將混合物冷卻至室溫並分離。使用DCM (2 × 500 mL)洗滌水層。將酸性水層冷卻至5℃且藉由添加50% wt/wt NaOH水溶液將pH調節至10.5。將混合物冷卻至10℃且緩慢添加存於四氫呋喃(2.30 L)中之 BOC_2O (252.57 g, 1.16 mol)之溶液。將混合物攪拌5分鐘並升溫至25℃，且然後攪拌1小時以上。添加MTBE (2 L)且分離所得相。使用MTBE (2 × 1 L)萃取水層且使用鹽水溶液(2 L)洗滌合併之有機層，藉由 MgSO_4 乾燥，過濾，並在減壓下蒸發以得到灰白色固體形式之粗產物(347.2 g)。將粗製固體溶於中沸騰之7:3 v/v異己烷/乙酸乙酯(2.8 L)中且將所得澄清溶液緩慢冷卻至室溫，且然後在冰浴中冷卻。過濾所得白色懸浮液並使用冷7:3異己烷:乙酸乙酯洗滌。將白色固體在真空及氮下乾燥2天以得到白色固體形式之標題化合物(291.30 g, 88.9%)。

ES/MS (m/e): 298 (M+H)。

製備 73c

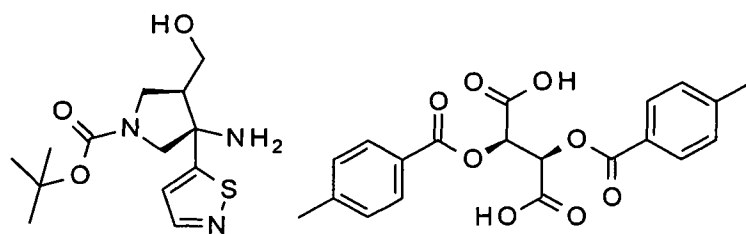
3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噻唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



將 6a-異噻唑-5-基-3,3a,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸第三丁基酯(400.0g, 1.35 mol)、乙酸(4.00 L)及鋅(439.78 g, 6.73 mol)添加至一起。將反應混合物加熱至 40℃ 並在 40℃ 下攪拌 8 小時且然後冷卻至室溫。使用乙酸乙酯(4 L)稀釋反應混合物，經由矽藻土過濾，使用乙酸乙酯洗滌，並在減壓下蒸發。將黃色油性殘餘物溶於甲苯(2 L)中並濃縮。重複甲苯溶解過程 3 次。將發泡油狀殘餘物懸浮於 10% w/w 檸檬酸水溶液(3.2 L)中，添加 MTBE (4 L) 且將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。經由矽藻土過濾雙相混合物(緩慢過濾)以去除凝膠樣固體。分離各層且使用 MTBE (4 × 600 mL) 洗滌水層。將水層(pH 4.0)添加至乙酸乙酯(3.0 L)中，且使用 50% w/w NaOH 中和混合物以調節 pH = 9.0 – 9.5 且劇烈攪拌混合物。分離有機層且使用乙酸乙酯(3 × 1 L)萃取水層。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下蒸發以得到白色固體形式之標題化合物(262.00 g, 65.1%)。ES/MS (m/e): 300 (M+H)。

製備 73d

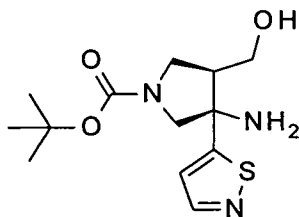
(2R,3R)-2,3-雙[(4-甲基苯甲醯基)氧基]丁二酸; (3R,4R)-3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噻唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



將3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噁唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 (262.00 g, 875.10 mmol)及異丙醇(1.83 L)添加至一起且將溶液加熱至 70°C。添加二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸(338.10 g, 875.10 mmol)且使用額外異丙醇(262.00 mL)沖洗固體加料漏斗。在添加之後觀察到完全溶解。在10-15分鐘之後，白色固體發生結晶。將混合物在70°C下攪拌30分鐘且然後冷卻至室溫過夜。過濾黃色懸浮液且使用異丙醇(524.0 mL)洗滌固體。將白色產物在真空下乾燥至恒重，然後在45°C下於真空烘箱中乾燥18小時以得到白色結晶固體形式之標題化合物(304.47 g, 46.7%)。ES/MS (m/e): 300 (胺之M+H)，對映異構體過量 = 98.6%。

製備 73e

(3R,4R)-3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噁唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

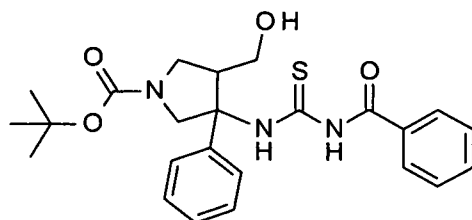


將(2R,3R)-2,3-雙[(4-甲基苯甲醯基)氧基]丁二酸; (3R,4R)-3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噁唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(389.5 g, 522.55 mmol)、水(1.56 L)、乙酸乙酯(1.56 L)及2 M氯化氫水溶液(261.28 mL, 522.55 mmol)添加至一起且將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘(在pH = 2.0下量測)。將混合物轉移至5 L分離器漏斗中，分離水層並使用乙酸乙酯(2 × 350 mL)洗滌。使用50% w/w NaOH水溶液將水層之pH調節至10且然後使用乙酸乙酯(4 × 584 mL)萃取，每次在水層中添加額外2 M NaOH水溶液以將pH維持於10。合併有機層，使用硫酸鈉乾燥，過

濾，在減壓蒸發，並在真空下乾燥以得到白色固體形式之標題化合物 (171.2 g, 109.43%)。ES/MS (m/e): 300 (M+H)。對映異構體過量 = 97.8%。

製備 74

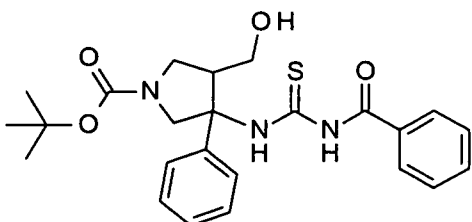
(3S,4R)-3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



將1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-苯基-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯(2.3 g, 5.1 mmol)、乙酸(20 mL)及粉狀鋅(3.3 g, 50 mmol)之混合物在40℃下劇烈攪拌1小時，隨後在45-50℃下再攪拌一小時。在減壓下濃縮反應液。向殘餘物中添加矽藻土及水，隨後添加碳酸氫鈉飽和溶液。過濾混合物並使用乙酸乙酯洗滌。使用乙酸乙酯萃取濾液。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(1.6 g, 70%)。ES/MS (m/e): 456 (M+H)。

製備 74，替代製備

3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯

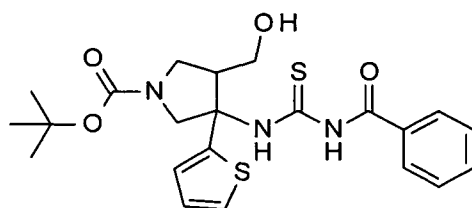


將異硫氰酸苯甲醯基酯(81.37 μ L, 603.33 mmol)添加至存於四氫

呋喃(2.3 mL)中之3-胺基-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(0.168 g, 574.60 μmol)之0°C溶液中。將混合物升溫至室溫並攪拌過夜。添加異硫氰酸苯甲醯基酯(15.50 μL , 114.92 μmol)且將混合物攪拌2 hr。添加碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷且分離水層，使用二氯甲烷(3×25 mL)萃取混合物水溶液，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。經由使用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脫之矽膠層析純化粗產物以得到標題化合物(0.178 g, 68%)。ES/MS (m/e): 454.3 (M-1)。

製備 75

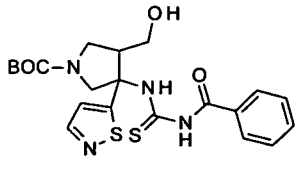
3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯



將乙酸(104 mL)添加至1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-(2-噻吩基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噁唑-5-甲酸第三丁基酯中，隨後添加粉狀鋅(17.1 g, 261 μmol)且將所得懸浮液在40°C下劇烈攪拌7小時，隨後在45-50°C下再攪拌一小時。在減壓下濃縮反應液。向粗製反應混合物中添加矽藻土及水，隨後添加碳酸氫鈉飽和溶液。過濾混合物並使用乙酸乙酯洗滌。使用乙酸乙酯萃取濾液。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(3.8 g, 32%)。ES/MS (m/e): 460 (M-1)。

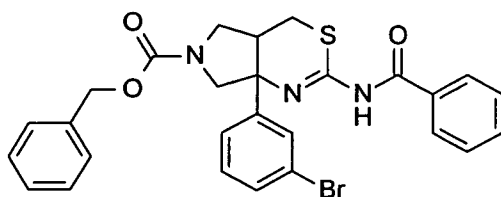
基本上藉由製備 75 之方法來製備下列化合物且將反應液在室溫下攪拌1小時5分鐘。

表 16

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
76	(3R,4R)-3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-異噻唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯		463 (M+H)

製備 77

外消旋 2-苯甲醯胺基-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯

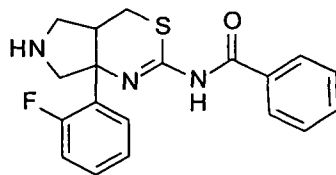


向存於乙酸(30 mL)中之 1-(苯甲醯基硫代胺甲醯基)-6a-(3-溴苯基)-3,3a,4,6-四氫吡咯并[3,4-c]異噻唑-5-甲酸苄基酯(1.9 g, 3.3 mmol)之溶液中添加粉狀鋅(2.0 g, 30 mmol)。將所得懸浮液超音波處理 2 小時，然後經由矽藻土墊過濾。使用乙酸乙酯洗滌矽藻土墊。將合併之濾液濃縮至乾燥，然後使用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並使用飽和碳酸氫鈉(100 mL)洗滌。使用乙酸乙酯(50 mL)及氯仿(50 mL)再萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。然後將殘餘物溶於二氯甲烷(30 mL)中並使用 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(1.0 mL, 7.6 mmol)處理。將所得溶液在環境溫度下攪拌 3.3 小時並濃縮至乾燥。藉由使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0-40%)梯度洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(1.86 g, 100%)。ES/MS (m/e): ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 550/552 (M+H)。

製備 78

外消旋 N-[7a-(2-氟苯基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-

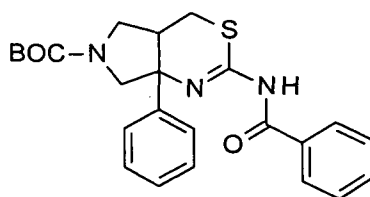
基]苯甲醯胺



將外消旋3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-3-(2-氟苯基)-4-(羥甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(2.1 g, 4.39 mmol)溶於二氯甲烷(75 mL)中並等份分配於三個反應器皿之間。將反應器皿冷卻至0℃，且向每一器皿中逐滴添加1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(2.0 mL, 15 mmol)。將反應液升溫至22℃，並攪拌4小時。使每一器皿之內容物通過10 g矽膠塞，使用甲醇(30 mL)洗滌，並在減壓下去除溶劑。藉由使用存於10 mM碳酸氫銨溶液中之5%至100%乙腈/5%甲醇(pH 10.0)之梯度洗脫之反相HPLC純化殘餘物以得到標題化合物(3.1 g)。ES/MS (m/e): 356 (M+H)。

製備79

外消旋2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯



在0℃下，使用1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(0.94 mg, 7.0 mmol)處理存於二氯甲烷(87 mL)中之3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(1.6 g, 3.5 mmol)之溶液。將混合物升溫至室溫並在氮下攪拌4小時。添加飽和碳酸氫鈉並使用二氯甲烷萃取溶液。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物，該標題化合物未經進一步

純化即使用(1.6 g, 104%)。ES/MS (m/e): 438 (M+H)。

基本上藉由製備79之方法來製備下列化合物。

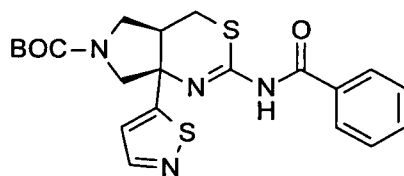
表 17

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
80 ^a	外消旋2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯		445 (M+H)
81	外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 522/524 (M+H)

^a製備80係攪拌18小時。

製備82

(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯

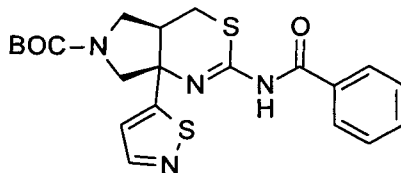


藉由對掌性SFC (管柱: Chiralpak IC 50 × 150 mm; 洗脫劑: 40%甲醇:60% CO₂; 流速: 300 mL/min, 在UV 240 nm下)將外消旋2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯分離成其組成對映異構體。第二洗脫異構體之分析(管柱: Chiralpak IC 4×150 mm; 洗脫劑: 40%甲醇:60% CO₂; 流速: 5.000 mL/min, 在UV 240 nm下)證實對映異構體富集(>98.8%對映異構體過量)之對映異構體且R_t = 3.60分鐘(652.5 mg, 34%)。

製備82a

(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-

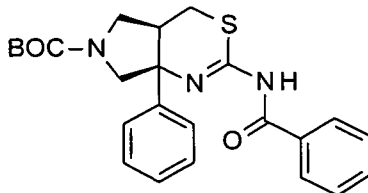
d)[1,3]噻吡-6-甲酸第三丁基酯



將(3R,4R)-3-胺基-4-(羥甲基)-3-異噻唑-5-基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(148.10 g, 494.67 mmol)及四氫呋喃(1.48 L)添加至一起且將溶液冷卻至0℃。經5分鐘添加異硫氰酸苯甲醯基酯(82.34 g, 504.56 mmol)且將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，且然後經1小時升溫至室溫。添加1,1'-羰基二咪唑(92.24 g, 568.87 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物加熱至65℃並進一步攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物且將油性殘餘物分配於水(1.5 L)與乙酸乙酯(1.5 L)之間。使用50% w/w檸檬酸水溶液將pH調節至4.0且分離有機層。使用MTBE (2 × 500 mL)萃取水層，合併有機物，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓蒸發。將粗產物在60℃下於MTBE (740.50 mL)中製成漿液，然後在室溫下保持45分鐘。收集固體，使用MTBE (4 × 150 mL)洗滌，並在真空下乾燥過夜以得到灰白色固體形式之標題化合物(162.68 g, 74.0%)。ES/MS (m/e): 445 (M+H)，對映異構體過量=99.5%。

製備83

(4aR,7aS)-2-(苯甲醯基胺基)-7a-苯基-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-6(4H)-甲酸第三丁基酯



將外消旋2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-6-甲酸第三丁基酯(1.6 g, 3.66 mmol)溶於乙醇/氯仿(30 ml/14 ml)

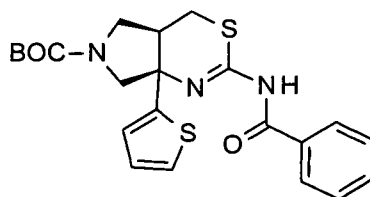
中且藉由對掌性SFC (超臨界流體層析) (Chiralpak AD 8 × 40.5 cm (20 μm)；洗脫劑：存於CO₂中之100%乙醇；流速：350 mL/min，在UV 280 nm下；0.4 g/注入)分離成其組成對映異構體。第一洗脫異構體係標題化合物(593 mg, 37%)。此異構體之對掌性分析：(Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm；洗脫劑：存於CO₂中之具有0.2%異丙胺之100%乙醇；流速：1 mL/min，在UV 225 nm下) R_t = 3.03分鐘(>98%對映異構體過量)。ES/MS (m/e): 438 (M+H)。

替代製備83

藉由SFC: (管柱：Chiralpak IC 2.1 × 25 cm；洗脫劑：40%甲醇：CO₂；流速：300 mL/min，在UV 284 nm下)對掌性純化外消旋2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯(5.23 g, 11.9 mmol)。第二洗脫異構體係標題化合物(1.7, 34%，>98%對映異構體過量)。所分離異構體2之對掌性分析：Chiralpak IC 0.46 × 10 cm，5 μm；洗脫劑：存於CO₂中之40%甲醇；流速：5 mL/min，在UV 215 nm下。R_t = 1.48分鐘。[α]_D²⁰ = -88 (C = 1.0，甲醇)，ES/MS (m/e): 438.3 (M+H)。

製備84

(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯

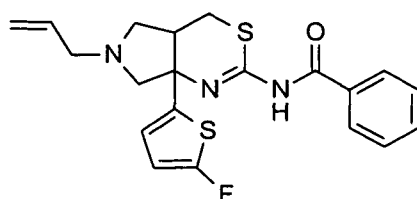


向存於二氯甲烷(206 mL)中且冷卻至0℃之外消旋3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(3.8 g, 8.23 mmol)之溶液中逐滴添加1-氯-N,N,2-三甲基丙基胺(2.18 mL, 16.46 mmol)。將反應液升溫至室溫並攪拌2小時。向反應混合物

中添加碳酸氫鈉飽和溶液及二氯甲烷。使用二氯甲烷萃取混合物。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(3.30 g, 90%)。ES/MS (m/e): 444 (M+H)。將外消旋3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(3.2 g, 7.4 mmol)溶於甲醇/氯仿(36 ml/25 ml)中且藉由對掌性SFC (Chiralpak OJ-H 50 X 250mm; 洗脫劑: 存於75% CO₂中之25%甲醇; 流速: 300 g/min, 在UV 240 nm下; 管柱溫度: -40°C; 0.64 g/注入)分離成其組成對映異構體。所分離對映異構體之分析(Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; 洗脫劑: 存於75% CO₂中之25%甲醇; 流速: 5 mL/min, UV 240 nm, 管柱溫度: -35°C)得到R_t = 1.5 min之標題化合物(異構體1, 1.27 g, 39%, >99%對映異構體過量)。

製備85

外消旋N-[6-烯丙基-7a-(5-氟-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

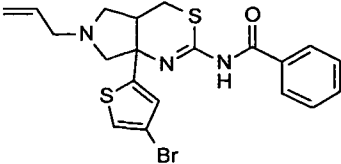
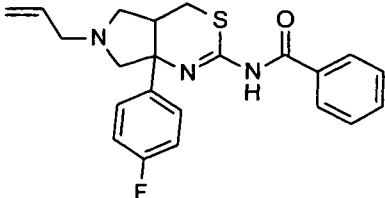


在0°C及氮下，向存於二氯甲烷(7.6 mL)中之外消旋N-[[1-烯丙基-3-(5-氟-2-噻吩基)-4-(羥甲基)吡咯啶-3-基]硫代胺甲醯基]苯甲醯胺(320 mg, 0.763 mmol)之攪拌溶液中添加1-氯-N,N,2-三甲基丙基胺(0.2 mL, 1.53 mmol)。攪拌溶液同時經2小時緩慢升溫至10°C。去除冰浴且再經2小時將反應液升溫至室溫。使用二氯甲烷(大約40 mL)稀釋溶液並使用稀碳酸氫鈉(40 mL, 自水(20 mL)及飽和碳酸氫鈉(20 mL)製得)洗滌。使用二氯甲烷(40 mL)再萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(兩步驟梯

度，60:40至50:50)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到標題化合物(186 mg, 61%)。ES/MS (m/e): 402 (M+H)。

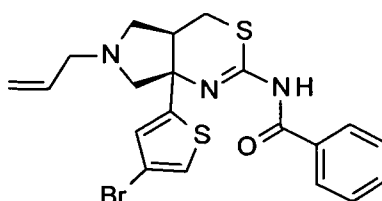
基本上藉由製備85之方法使用適當苯甲醯胺來製備下列化合物。

表 18

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
86	外消旋N-[6-烯丙基-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 462/464 (M+H)
87	外消旋N-[6-烯丙基-7a-(4-氟苯基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		396 (M+H)

製備 88

N-[(4aR,7aR)-6-烯丙基-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2

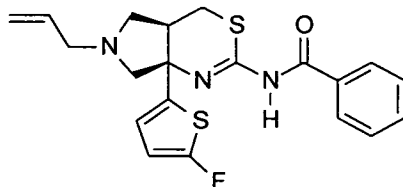


藉由對掌性HPLC: (Chiralpak AD 8 × 40.5 cm; 洗脫劑: 具有0.2%二甲基乙胺之100%乙醇); 流速: 400 mL/min, 在UV 270 nm下) 純化外消旋N-[6-烯丙基-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(2.24 g, 4.84 mmol)。分析條件: Chiralpak AD-H 0.46 × 15 cm; 洗脫劑: 100%乙醇(0.2%異丙胺); 流速: 0.6 mL/min, 在UV 320 nm下; R_t = 3.03分鐘。分離第二洗脫異構體以得

到標題化合物(1.08 g, 48%, >99%對映異構體過量)。ES/MS (m/e) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 462/464 (M+H)。

製備89

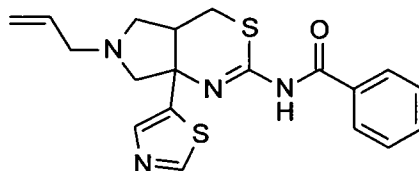
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(丙-2-烯-1-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將外消旋N-[6-烯丙基-7a-(5-氟-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(4.71 g, 11.73 mmol)溶於1:1 MeOH/CHCl₃ (20 mg/mL)中並藉由對掌性HPLC (管柱: Chiralcel OD 8 × 32 cm (20 μM); 流動相: 60:40 IPA/庚烷; 流速: 385 mL/min, 在UV 290 nm下; 0.320 g/注入)分離成其組成對映異構體。第二洗脫異構體之分析(管柱: Chiralcel OD-H 4.6 × 150 mm; 流動相: 60:40 IPA/庚烷; 流速: 0.6 mL/min, 在UV 290 nm下)得到標題化合物, R_t = 8.2分鐘(2.01 g, 43%, 96.1%對映異構體過量)。ES/MS (m/e): 402.0 (M+H)。

製備90

外消旋N-(6-烯丙基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基)苯甲醯胺

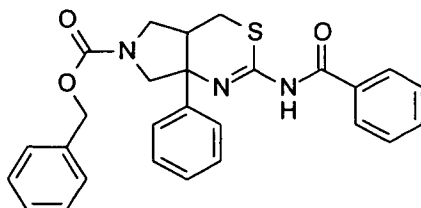


在0℃下, 向存於四氫呋喃(1 mL)中之N-[[1-烯丙基-4-(羥甲基)-3-噻唑-5-基-吡咯啉-3-基]硫代胺甲醯基]苯甲醯胺(60 mg, 150 μmol)之溶液中添加三苯基膦(80 mg, 30 μmol)及偶氮二甲酸二-第三丁基酯(88

mg, 30 μ mol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，升溫至室溫並攪拌1小時。濃縮混合物並在矽膠上(使用甲醇/二氯甲烷(0-5%)洗脫)純化以得到標題產物(26 mg, 70 μ mol, 45%)。ES/MS (m/e): 385 (M+H)。

製備91

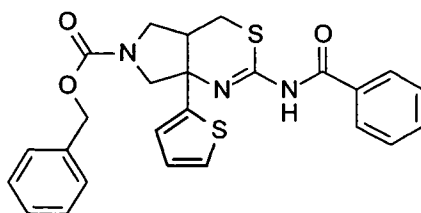
外消旋2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯



將1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(17.9 mL, 135 mmol)添加至存於二氯甲烷(459 mL)中之外消旋3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄基酯(51 g, 104 mmol)之0℃溶液中並在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉飽和溶液(300 mL)且分離各層。藉由硫酸鎂乾燥有機層，濃縮溶液。在矽膠上(使用二氯甲烷至5%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脫)純化粗產物以得到標題化合物(31 g, 63%)。ES/MS (m/e): 372 (M+H)。

製備92

外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯

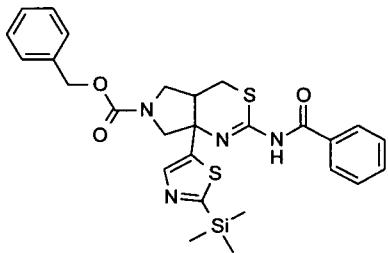


向存於二氯甲烷(300 mL)中之外消旋3-(苯甲醯基硫代胺甲醯基胺基)-4-(羥甲基)-3-(2-噻吩基)吡咯啉-1-甲酸苄基酯(30 g, 60.5 mmol)之0℃溶液中添加1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(9.61 mL, 72.6 mmol)之

二氯甲烷溶液(20 mL)。將所得溶液在0℃下攪拌30分鐘且然後升溫至室溫。使用飽和碳酸氫鈉溶液將溶液驟冷，分離有機層，藉由硫酸鈉乾燥並濃縮。在矽膠上(使用存於己烷中之5%至50%乙酸乙酯之梯度洗脫)純化粗製混合物以得到標題化合物(24 g, 83%)。ES/MS (m/e): 478 (M+H)。

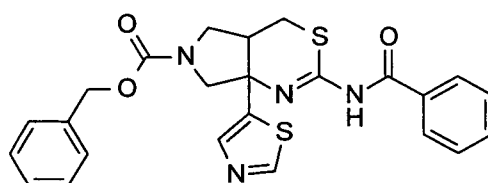
基本上藉由製備92之方法使用適當苯甲醯胺來製備下列化合物。

表19

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
93	外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯		551(M+H)

製備94

外消旋2-苯甲醯胺基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯

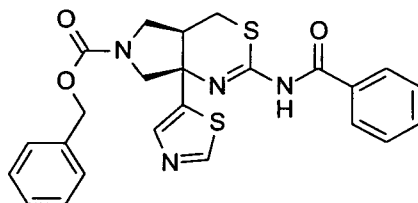


向存於四氫呋喃(4 mL)中之外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(2-三甲基矽烷基噻唑-5-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(117 mg, 212 μmol)之溶液中添加1 N四丁基氟化銨(1 N，存於四氫呋喃中)(425 μL, 425 μmol)且將混合物在氮下攪拌一小時。使用水稀釋溶液，使用乙酸乙酯(3×)萃取，藉由硫酸鈉乾燥並濃縮。在矽膠上(使用乙酸乙酯/己烷(5%至100%)洗脫)純化粗產物以得到標題化合物(89

mg, 88%)。ES/MS (m/e): 479 (M+H)。

製備95

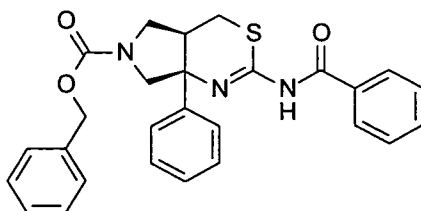
(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯，異構體1



藉由對掌性HPLC: (管柱: Chiralpak AS 8 × 33 cm; 洗脫劑: 100%甲醇; 流速: 400 mL/min, 在UV 240 nm下)純化外消旋2-苯甲醯胺基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(1.173 g, 2.45 mmol)以得到第一洗脫異構體形式之標題產物, R_t = 3.43 分鐘(422 mg, 36%, >99%對映異構體過量)。分析管柱: Chiralpak AS-H 4.6 × 150 mm; 洗脫劑: 具有0.2%異丙胺之99.8%甲醇; 流速: 1.0 mL/min, 在UV 225 nm下)。ES/MS (m/e): 479 (M+H)。

製備96

(4aR,7aS)-2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯

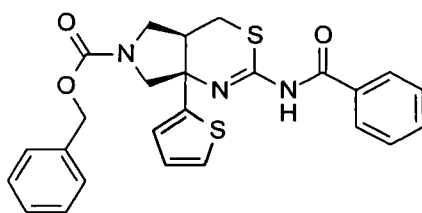


藉由SFC: (管柱: Chiralpak IC 2.1 × 25 cm; 洗脫劑: 存於CO₂中之具有0.2%二甲基乙胺之40%甲醇/乙腈(8/2); 流速: 70 mL/min, 在UV 284 nm下)對掌性純化外消旋2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(30 g, 63 mmol)。第二洗脫異構

體係標題化合物(11.1g, 37%, >98%對映異構體過量)。所分離異構體2之對掌性分析：Chiralpak IC 0.46 × 10 cm, 5 μm；洗脫劑：存於CO₂中之具有0.2%二甲基乙胺之40%甲醇/乙腈(8/2)；流速：5 mL/min，在UV 215 nm下。R_t = 3.2分鐘。[α]_D²⁰ = -88 (C = 1.0, 甲醇)，ES/MS (m/e): 372 (M+H)

製備97

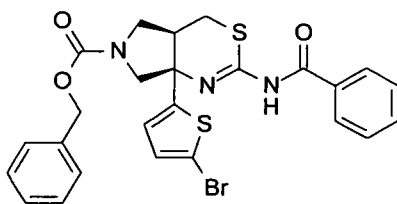
(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯



藉由SFC (管柱：Chiralpak IC (5 μ), 2 × 250 mm；洗脫劑：存於CO₂中之具有0.2%二乙基甲胺之40%甲醇/乙腈(8/2)；流速：65 mL/min，在UV 260 nm下)對掌性純化外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(34 g, 63 mmol)。第二洗脫異構體係標題化合物(14 g, 42%, >98%對映異構體過量)：[α]_D²⁰ = -30 (C = 1.0, 甲醇)，ES/MS (m/e) 478 (M+H)。

製備98

(4aR,7aR)-2-(苯甲醯基胺基)-7a-(5-溴噻吩-2-基)-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6(4H)-甲酸苄基酯

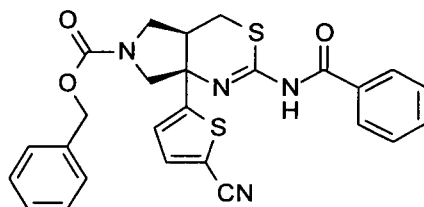


在室溫及氮氛圍下，向存於二甲基甲醯胺(35 mL)中之(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲

酸苄基酯(1.67 g, 3.50 mmol)之經攪拌澄清且無色溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(747 mg, 4.20 mmol)。將所得灰黃色溶液在室溫下攪拌50分鐘。使用乙酸乙酯(150 mL)稀釋溶液並使用水(3 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機相，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(80:20至0:100之梯度)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到白色固體形式之標題化合物(1.79 g, 92%)：ES/MS (m/z): 557.8 (M+H)。

製備99

(4aR,7aR)-2-(苯甲醯基胺基)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6(4H)-甲酸苄基酯

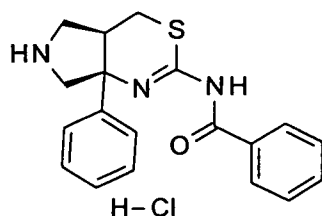


將(4aR,7aR)-2-(苯甲醯基胺基)-7a-(5-溴噻吩-2-基)-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6(4H)-甲酸苄基酯(3.88 g, 6.97 mmol)、無水六氰基高鐵(II)酸鉀(2.57 g, 6.97 mmol) (如 Schareina, T. 等人, *Synthesis*, **2008**, 20, 3351-3355中所引用製得)、碘化酮(I) (398 mg, 2.09 mmol)、1-丁基咪唑(2.8 mL, 20.9 mmol)及甲苯(23 mL)添加至配備有攪拌棒之60 mL玻璃壓力管中。使氮流通過混合物上方數分鐘且然後密封壓力管。將經攪拌混合物在145°C下加熱18小時。將所得深色混合物冷卻至室溫。使用乙酸乙酯(100 mL)及水(15 mL)稀釋混合物並經由矽藻土墊真空過濾，同時使用乙酸乙酯(100 mL)及水(15 mL)沖洗。分離濾液層且使用水(2 × 30 mL)及鹽水(30 mL)進一步洗滌有機層。藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(80:20至0:100之梯度)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物

以得到白色發泡體形式之標題化合物(2.59 g, 74%) : ES/MS (m/z): 503.2 (M+H)。

製備100

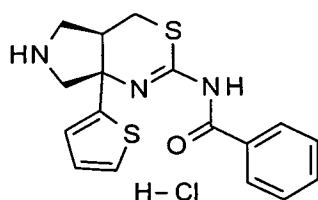
N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽



將(4aR,7aS)-2-(苯甲醯基胺基)-7a-苯基-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6(4H)-甲酸第三丁基酯(590 mg, 1.35 mmol)及氯化氫(4 M, 存於1,4-二噁烷中, 5 mL)在環境溫度下攪拌5小時。濃縮反應液以得到標題化合物, 該標題化合物未經進一步純化即使用(0.505 g, 94%)。ES/MS (m/e): 338 (M+H)。

製備101

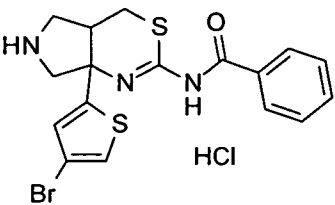
N-[(4aR,7aR)-7a-(2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽



向存於1,4二噁烷(60 mL)中之(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯(1.3 g, 2.93 mmol)之溶液中逐滴添加存於1,4二噁烷中之4 N氯化氫(14.6 mL, 58.6 mmol)。將反應液攪拌4小時。濃縮溶液以得到標題化合物(1.1 g, 99%)。ES/MS (m/e): 344 (M+H)。

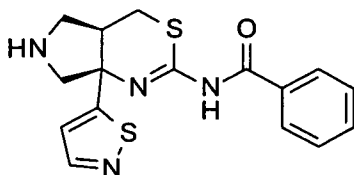
基本上藉由製備101之方法來製備下列化合物。

表 20

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
102	外消旋N-[7a-(4-溴-2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 422/424 (M+H)

製備 103

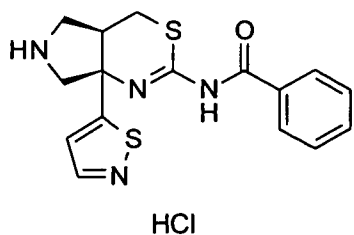
N-[(4aR,7aR)-7a-異噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺



向存於二氯甲烷(25 mL)中之(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-6-甲酸第三丁基酯之異構體 2 (1.26 g, 2.83 mmol)之室溫溶液中逐滴添加三氟乙酸(4.29 mL, 56.68 mmol)。將所得溶液在環境溫度下攪拌18小時。在真空下去除溶劑。依次使用乙酸乙酯以及飽和碳酸氫鈉稀釋混合物。分離各層且使用乙酸乙酯(3×)再萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下去除溶劑以得到標題化合物(850 mg, 2.46 mmol, 87%)。ES/MS (m/e): 345 (M+H)。

製備 103a

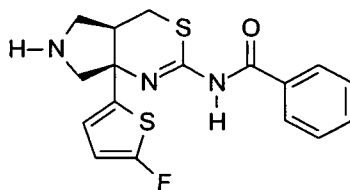
N-[(4aR,7aR)-7a-異噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽



在22℃下，將存於2-丙醇中之6 M氯化氫(1.65 L, 9.9 mol)添加至存於2-丙醇(1.6 L)中之(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸第三丁基酯(200 g, 449.9 mol)中並攪拌18小時。濃縮混合物以得到白色固體。使用MTBE (1 L)稀釋固體，在22℃下攪拌1小時，過濾並在真空下乾燥至恒重以得到標題化合物(170 g, 98%)。ES/MS (m/e): 345.0 (M+H)。

製備104

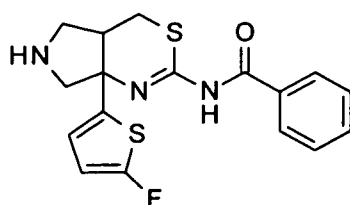
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2



使氮流通過存於氯仿(36 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(丙-2-烯-1-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺之異構體2 (1.44 g, 3.59 mmol)之經攪拌淺黃色溶液15分鐘。添加N,N-二甲基巴比妥酸(3.36 g, 21.5 mmol)且再繼續脫氣5分鐘。添加四(三苯基膦)鈹(622 mg, 538 μmol)且將混合物在氮氛圍及環境溫度下攪拌75分鐘。使用二氯甲烷(約30 mL)稀釋混合物並使用1 M鹽酸(2 × 75 mL)萃取。使用5 M氫氧化鈉(32 mL)將合併之水性酸萃取物之pH調節至鹼性pH。使用二氯甲烷(3 × 75 mL)萃取水溶液，且藉由硫酸鈉乾燥該等合併之二氯甲烷萃取物，過濾，並在減壓下濃縮以得到淺黃色固體形式之標題化合物(1.22 g, 94%)。ES/MS (m/e): 362.0 (M+H)。

製備105

外消旋N-[7a-(5-氟-2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

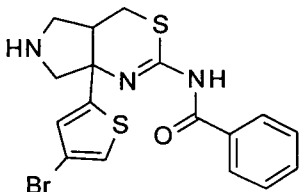


使氮流通過存於氯仿(4.1 mL)中之外消旋N-[6-烯丙基-7a-(5-氟-2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺(163 mg, 0.406 mmol)之經攪拌溶液20分鐘。添加N,N-二甲基巴比妥酸(380 mg, 2.44 mmol)且進一步繼續脫氣5分鐘。添加四(三苯基磷)鈰(70 mg, 0.061 mmol)且將混合物在氮及室溫下攪拌45分鐘。使用二氯甲烷(大約15 mL)稀釋混合物並使用1 M鹽酸(10 mL)萃取兩次。使用5 M氫氧化鈉(5 mL)調節合併之水性酸萃取物之pH。使用二氯甲烷(20 mL)將水溶液萃取三次且藉由硫酸鈉乾燥合併之二氯甲烷萃取物，過濾，並濃縮以得到標題化合物(135 mg, 92%)。ES/MS (m/e): 361 (M+H)。

基本上藉由製備105之方法使用適當烯丙基中間體來製備下列化合物。

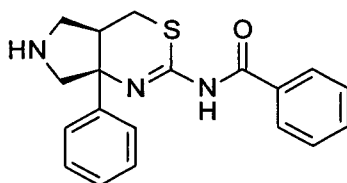
表21

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
106	N-[(4aR,7aR)-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺，異構體2		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 422/424 (M+H)
107	外消旋N-(7a-噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基)苯甲醯胺		345 (M+H)
108	外消旋N-[7a-(4-氟苯基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺		356 (M+H)

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
109	外消旋N-7a-(4-溴-2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		$^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 422/424 (M+H)

製備110

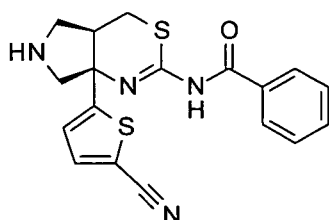
N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將碘三甲基矽烷(10 mL, 70 mmol)添加至存於乙腈(165 mL)中之(4aR,7aS)-2-苯甲醯胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(11 g, 23 mmol)之溶液中，在室溫下攪拌2小時並濃縮。使用水(100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)稀釋混合物並使用1 M鹽酸將pH調節至4。收集水層。然後使用2 M氫氧化鈉將此水層之pH調節至10。然後使用乙酸乙酯(100 mL)萃取所得溶液，藉由硫酸鎂乾燥並濃縮以得到標題化合物(31 g, 63%)。ES/MS (m/e): 338 (M+H)。

製備111

N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

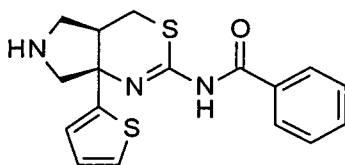


在氮氛圍及室溫下，向存於乙腈(16 mL)中之(4aR,7aR)-2-(苯甲醯胺基)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-4a,5,7,7a-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻

吡-6(4H)-甲酸苄基酯(405 mg, 0.806 mmol)之經攪拌澄清且無色溶液中添加碘三甲基矽烷(345 μ L, 2.42 μ mol)。將所得淺黃色溶液在室溫下攪拌70分鐘。添加甲醇(391 μ L, 9.67 mmol)且將淺黃色混合物攪拌5分鐘，且然後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，使用二氯甲烷/甲醇(99:1至90:10之梯度)洗脫，部分純化殘餘物，得到淺黃色固體形式之標題化合物(349 mg, 118%) (假設全收量，且將部分純化之材料用於下一步驟)。MS/ES (m/z) 369.0 (M+H)。

製備112

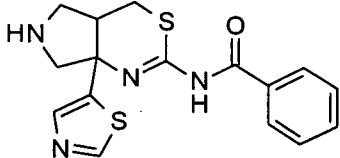
N-[(4aR,7aR)-7a-(2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-基]苯甲醯胺



在室溫下，使用碘三甲基矽烷(7.53 mL, 52.7 mmol)處理存於乙腈(210 mL)中之(4aR,7aR)-2-苯甲醯胺基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-6-甲酸苄基酯(14g, 29.3 mmol)之溶液。將溶液攪拌1小時且蒸發溶劑。使用1 M鹽酸及乙酸乙酯中止殘餘物反應且經由矽藻土過濾所得混合物。分離水層，使用50% w/w氫氧化鈉水溶液中和並使用乙酸乙酯萃取。藉由硫酸鈉乾燥有機萃取物並濃縮，得到標題化合物(7.9g, 78%)。ES/MS (m/e): 344 (M+H)。

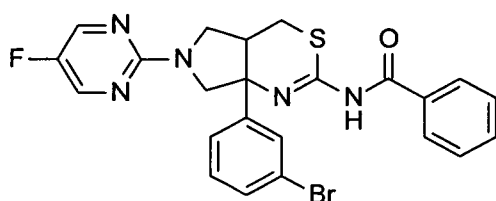
基本上如針對製備112所闡述，使用適當之經羧基苄基保護之中間體來製備下列化合物。

表22

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
113	外消旋N-(7a-噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基)苯甲醯胺		345 (M+H)

製備114

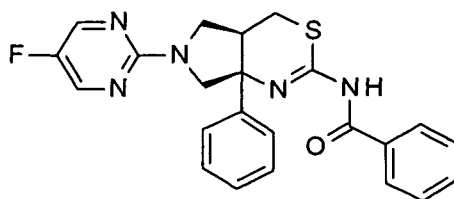
外消旋N-[7a-(3-溴苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



向存於乙腈(60 mL)中之外消旋2-苯甲醯胺基-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-甲酸苄基酯(1.6 g, 2.9 mmol)之溶液中添加碘三甲基矽烷(1.3 mL, 9.1 mmol)。將所得溶液在環境溫度下攪拌3小時並濃縮至乾燥。藉由離子交換層析(首先使用MeOH/CH₂Cl₂ (1/4, 50 mL)洗脫, 隨後使用存於MeOH/ CH₂Cl₂ (1/4, 50mL)中之7 N NH₃洗脫)純化殘餘物以在蒸發溶劑之後得到1.7 g中間體N-[7a-(3-溴苯基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺。然後將此中間體溶於1,4-二噁烷(30 mL)中且依序添加二異丙基乙胺(2.0 mL, 11 mmol)及5-氟-2-氯嘧啶(850 μL, 8.90 mmol)。將所得溶液在110°C下加熱1小時, 然後添加額外二異丙基乙胺(1.0 mL, 5.7 mmol)且再繼續加熱17小時, 然後冷卻至室溫並濃縮至乾燥。藉由使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0%至30%)梯度洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(1.1 g, 73%)。ES/MS (m/z): (⁷⁹Br/⁸¹Br) 512/514 (M+H)。

製備115

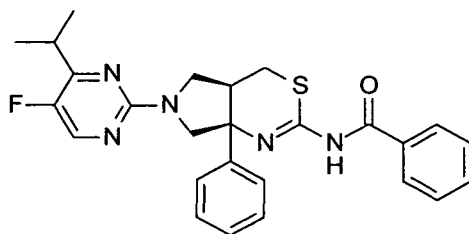
N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將 N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺 (250 mg, 0.629 mmol)、5-氟-2-氯嘧啶 (167 mg, 1.26 mmol)、1,4-二噁烷 (10 mL) 及三乙胺 (318 mg, 3.14 mmol) 之溶液在 110 °C 下攪拌 4 小時。冷卻反應液，使用水稀釋並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯 (1:0) 至己烷/乙酸乙酯 (0:1) 洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物 (0.217 g, 80%)。ES/MS (m/e): 434 (M+H)。

製備116

N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟-4-異丙基-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

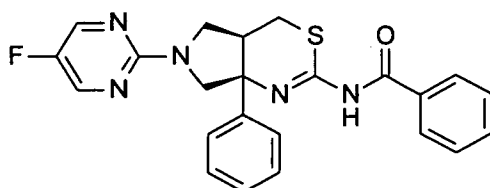


在氮下，將存於 1,4-二噁烷 (15 mL) 中之 N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽 (285 mg, 7.62 μmol)、二異丙基乙胺 (798 μL, 4.57 mmol) 及 2-氯-5-氟-4-異丙基-嘧啶 (0.798 g, 4.57 mmol) 之溶液加熱至 100 °C 保持 8 小時。冷卻反應混合物並使用水及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋。使用乙酸乙酯 (3×) 萃取混合物。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下去除溶劑。在矽

膠上(使用存於己烷中之5%至100%乙酸乙酯之梯度洗脫)純化粗產物以得到標題化合物(112 mg, 31%)。ES/MS (m/e): 476 (M+H)。

製備117

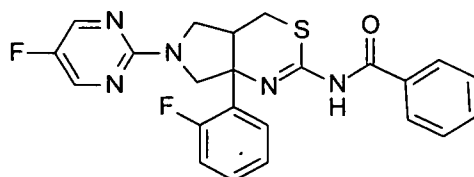
N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將N,N,N',N'-四甲基胍(3.4 mL, 27 mmol)添加至存於二甲基亞碲(75 mL)中之N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(7.5 g, 22 mmol)及5-氟-2-氯嘧啶(3.5 g, 27 mmol)之溶液中。將反應液在100℃下攪拌2小時，冷卻至室溫且添加水(225 mL)。藉由過濾分離沈澱產物且在45℃下於真空烘箱中乾燥以得到標題化合物(9.5 g, 99%)。ES/MS (m/e): 434 (M+H)。

製備118

N-[7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

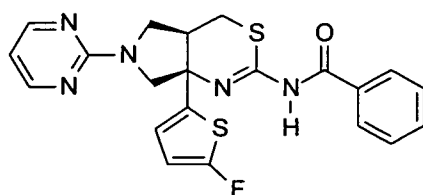


將N,N,N',N'-四甲基胍(0.44 mL, 3.5 mmol)添加至存於二甲基亞碲(10 mL)中之外消旋N-[7a-(2-氟苯基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(1.0 g, 2.9 mmol)及5-氟-2-氯嘧啶(0.46 g, 3.5 mmol)之溶液中。將反應液在100℃下攪拌2小時，並冷卻至室溫。向粗製反應液中添加乙酸乙酯(7.5 ml)及水(2.5 ml)，將混合物通過矽藻土(10 g)，並在減壓下去除溶劑。藉由使用存於己烷中之40%

至60%乙酸乙酯之梯度洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到標題化合物 (560 mg, 43%)。ES/MS (m/e): 452 (M+H)。

製備119

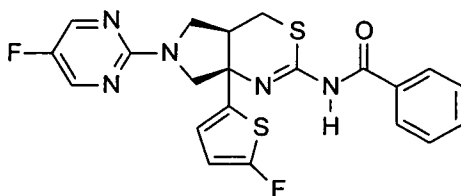
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2



向存於1,4-二噁烷(23 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺之異構體2 (411 mg, 1.14 mmol)之經攪拌混合物中添加二異丙基乙胺(595 μ L, 3.41 mmol)及2-氯嘧啶(1.30 g, 11.4 mmol)。將混合物在回流下加熱2.5小時。冷卻溶液，使用乙酸乙酯(120 mL)稀釋並使用稀碳酸氫鈉水溶液(100 mL，自50 mL飽和碳酸氫鈉水溶液及50 mL水製得)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(60:40至0:100之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到白色發泡體形式之標題化合物(465 mg, 93%)。ES/MS (m/e): 440.2 (M+H)。

製備120

N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

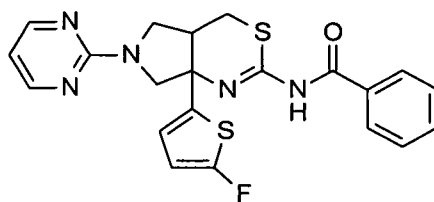


向存於1,4-二噁烷(23 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(415 mg, 1.15

mmol)之經攪拌混合物中添加二異丙基乙胺(601 μ L, 3.44 mmol)及2-氯-5-氟嘧啶(1.10 mL, 11.5 mmol)。將溶液加熱至回流保持3小時。冷卻淺黃色溶液，使用乙酸乙酯(120 mL)稀釋並使用稀碳酸氫鈉水溶液(100 mL，自50 mL飽和碳酸氫鈉及50 mL水製得)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/乙酸乙酯(60:40至30:70之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到白色發泡體形式之標題化合物(435 mg, 83%)。ES/MS (m/e): 458.0 (M+H)。

製備121

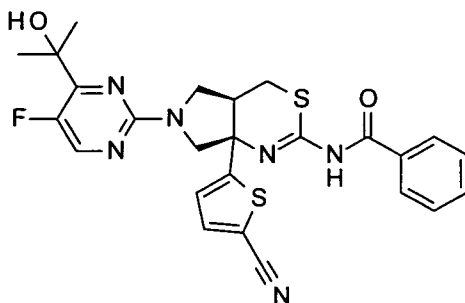
N-[7a-(5-氟-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



向存於1,4-二噁烷(7.0 mL)中之N-[7a-(5-氟-2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(127 mg, 0.351 mmol)之經攪拌混合物中添加二異丙基乙胺(0.184 mL, 1.05 mmol)及2-氯嘧啶(402 mg, 3.51 mmol)。將溶液加熱至回流保持2小時，然後冷卻，使用乙酸乙酯(60 mL)稀釋並使用稀碳酸氫鈉(30 mL，自飽和碳酸氫鈉(15 mL)及水(15 mL))製得、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由使用二氯甲烷/甲醇(99:1至96:4之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以在濃縮之後得到殘餘物，藉由使用己烷/乙酸乙酯(60:40至30:70之梯度)洗脫之矽膠層析進一步純化該殘餘物以得到標題化合物(107 mg, 69%)。ES/MS (m/e): 440 (M+H)。

製備122

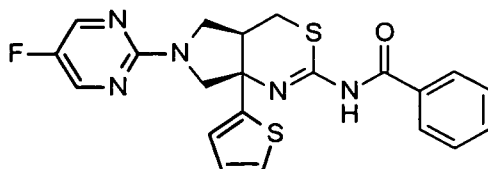
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-6-[5-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基]-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



向存於1,4-二噁烷(16 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(0.806 mmol)之經攪拌澄清且無色溶液中添加二異丙基乙胺(422 μ L, 2.42 mmol)及2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)丙烷-2-醇(1.54 g, 8.06 mmol)。將溶液加熱至回流保持14小時。冷卻淺黃色溶液，使用乙酸乙酯(80 mL)及己烷(20 mL)稀釋，並使用稀碳酸氫鈉水溶液(30 mL，自飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)及水(15 mL)製得)、水(2 $\times$ 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機相，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用己烷/二乙醚(80:20至0:100之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到淺黃色玻璃形式之標題化合物(374 mg, 89%，經兩個步驟)。MS/ES (m/z) 523.2 (M+H)。

製備123

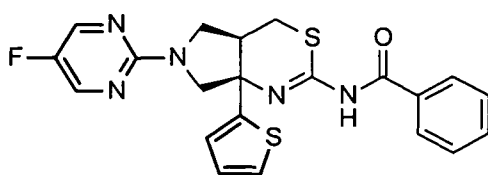
N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



使用5-氟-2-氯嘧啶(2.25 mL, 23.54 mmol)處理存於二甲基亞砜(61 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(7.7 g, 22.4)及N,N,N',N'-四甲基胍(3.39

mL, 26.9 mmol)之溶液且將所得溶液在50℃下加熱4小時。將溶液冷卻至室溫並添加至水(500 mL)中。在矽膠上(使用5%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗產物以得到標題化合物(7 g, 71%)。ES/MS (m/e): 440 (M+H)。

替代製備123



將 N-[(4aR,7aR)-7a-(2-噻吩基)-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽(600 mg, 1.58 mmol)、5-氟-2-氯嘧啶(418 mg, 3.16 mmol)、1,4-二噁烷(30 mL)及三乙胺(799 mg, 7.90 mmol)之溶液在110℃下攪拌4小時。冷卻反應液，使用水稀釋，並使用二氯甲烷萃取。合併有機層，乾燥，過濾，並濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到標題化合物(0.65 g, 98%)。ES/MS (m/e): 440 (M+H)。

基本上藉由製備123之替代方法使用2-10當量之適當經取代-2-氯嘧啶利用三乙胺或二異丙基乙胺作為鹼來製備下列化合物。加熱係在3-24 hr之間不等。

表23

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
124	N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺		416

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
125	外消旋N-[7a-(4-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		452
126	N-[(4aR,7aR)-6-(4-異丙基嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		464
127	N-[(4aR,7aR)-6-(4-環丙基嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺-異構體1		462
128	N-[(4aR,7aR)-7a-(4-溴-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 500/502
129	外消旋N-[6-(4-環丙基嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		463
130	外消旋N-[6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		441
131	外消旋N-(6-嘧啶-2-基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基)苯甲醯胺		423
132	外消旋N-[6-(4-異丙基嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		465

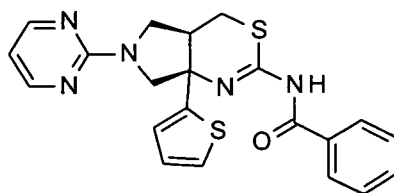
製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
133	N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟-4-異丙基-嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺-		483
134	外消旋N-7a-(4-溴-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺 ^a		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 500/502
135	N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		441
136	N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2		501
137	N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺，異構體2		499
138	N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		501
139	N-[(4aR,7aS)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		494

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
140	N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		499
141	N-[(4aR,7aS)-6-(4-乙基-5-氟-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		462
142	N-[(4aR,7aS)-6-[5-氟-4-(羥甲基)嘧啶-2-基]-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		464
143	N-[(4aR,7aS)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		492
144	N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		465.2
145	N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		478
146	外消旋N-[7a-(4-溴-2-噻吩基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 462/464

^a使用3:1氯仿:異丙醇代替DCM萃取反應混合物。

製備 147

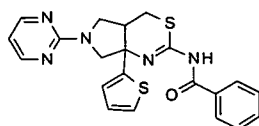
N-[(4aR, 7aR)-6-(嘧啶-2-基-7a-(2-噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將存於密封螺帽小瓶中之N-[(4aR,7aR)-7a-(4-溴-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(775 mg, 1.55 mmol)、10% Pd/C (1.65 g, 1.6 mmol)、甲酸銨(0.977 g, 15.5 mmol)及乙醇(31 ml)之漿液在40℃下攪拌1小時。向反應液中添加矽藻土、飽和碳酸氫鈉(1 mL)及乙酸乙酯。經由矽藻土過濾雙相漿液，且使用乙酸乙酯洗滌墊。使用乙酸乙酯萃取濾液。合併有機層，乾燥，過濾，並濃縮以得到標題化合物(0.57 g, 87%)。ES/MS (m/e): 422 (M+H)。

製備 148

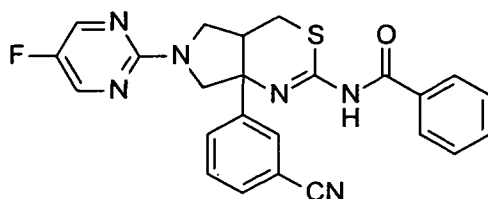
外消旋N-[6-嘧啶-2-基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將存於密封器皿中之外消旋N-7a-(4-溴-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(40 mg, 0.0799 mmol)、10% Pd/C (85.06 mg, 0.0799 mmol)、乙酸銨(61.61 mg, 0.799 mmol)及乙醇(2 ml)之漿液在室溫下攪拌過夜。使用乙醇稀釋反應液，經由矽藻土過濾，並使用存於甲醇中之2 N氨(80 mL)洗滌。濃縮溶液，使用飽和碳酸氫鈉稀釋，並使用乙酸乙酯(3×)萃取。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以得到標題化合物(20 mg, 59%)。ES/MS (m/e): 422 (M+H)。

製備 149

外消旋 N-[7a-(3-氰基苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



向存於二甲基甲醯胺(6.0 mL)中之外消旋 N-[7a-(3-溴苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(310 mg, 605 μ mol)及氰化鋅(170 mg, 1.42 mmol)之溶液中添加四(三苯基膦)鈣(200 mg, 171 μ mol)。將所得混合物在100℃及N₂下加熱16.5小時，然後冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，並使用乙酸乙酯(30 mL)洗滌。使用半飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)洗滌合併之濾液，使用乙酸乙酯(30 mL)及氯仿(30 mL)萃取。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析(使用乙酸乙酯/二氯甲烷(0至30%)梯度洗脫)純化殘餘物以得到標題化合物(187 mg, 67%)。EI/MS (m/e): 459.0 (M+H)。

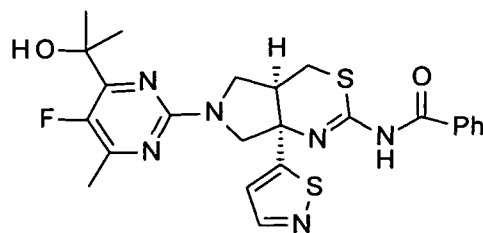
基本上藉由製備149之方法來製備下列化合物。

表 24

製備編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
150	外消旋 N-[7a-(4-氰基-2-噻吩基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺		465

製備 151

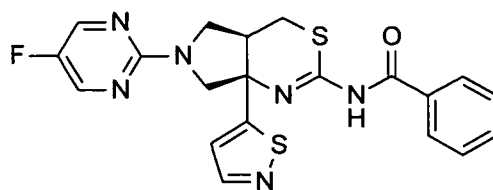
N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺



將2-(2-氯-5-氟-6-甲基-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇(104 mg, 0.51 mmol)溶於1,4-二噁烷(3 mL)中。添加N-[(4aR,7aR)-7a-異噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(125 mg, 0.36 mmol)，隨後添加二異丙基乙胺(158 μ L, 0.91 mmol)。在密封微波器皿中經由微波輻照將反應液加熱至110 $^{\circ}$ C保持1 hr。濃縮反應液以得到粗產物。經由HPLC純化粗產物，該HPLC使用Waters XBridge 5 μ m C18 OBD 30 $\times$ 75 mm管柱且使用以下梯度洗脫：36% B，等梯度，3 min；隨後係36-51% B，5 min，其中溶劑A係存於水中之具有5% MeOH之10 mM碳酸氫銨且溶劑B係乙腈。合併期望部分並使用飽和NaHCO₃ (水溶液，100 mL)稀釋。使用4 : 1 CHCl₃ : 異丙醇(3 $\times$ 100 mL)萃取混合物。合併有機層，使用鹽水(1 $\times$ 50 mL)洗滌，藉由MgSO₄乾燥，過濾並濃縮以得到標題化合物(33 mg, 0.064mmol)：EZ/MS (m/z): 513 (M+H)。

製備 152

N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

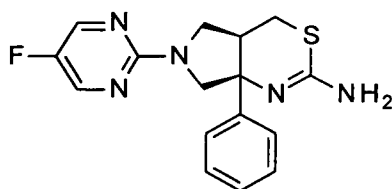


在22 $^{\circ}$ C下，將5-氟-2-氯嘧啶(58 mL, 608.3 mol)及二異丙基乙胺(227 mL 1.30 mol, 227.3 mL)添加至存於N-甲基吡咯啉酮(1.4 L)中之N-[(4aR,7aR)-7a-異噻唑-5-基-4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻

吡啶-6-鎘-2-基]苯甲醯胺(174.2 g, 434.5 mol)中並攪拌。將反應液在100℃下加熱4小時且然後冷卻至室溫。將粗製混合物添加至水(14 L)中且然後攪拌1小時。藉由過濾收集白色固體並在真空下乾燥至恒重。藉由使用乙酸乙酯:二氯甲烷(3/1)洗脫之矽膠層析純化粗產物以得到標題化合物(139 g, 72%)。ES/MS (m/e): 441.0 (M+H)。

實例A

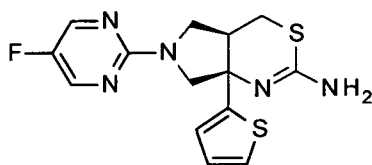
(4aR,7aS)-6-(5-氟吡啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺



將吡啶(20 mL, 197 mmol)添加至存於乙醇(85 mL)中之N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟吡啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(9.5 g, 22 mmol)、O-甲基羥基胺鹽酸鹽(15 g, 175 mmol)之混合物中且將混合物在60℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至環境溫度並濃縮。使用水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物並使用1 M鹽酸使pH達到2。分離水層且使用2 M氫氧化鈉將pH調節至10。使用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取所得水溶液。合併有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。在矽膠上(使用二氯甲烷/存於甲醇中之2 M氨之5%溶液)純化粗產物。產物之對掌性分析；管柱：Chiralpak AD 0.46 × 15 cm, 5 μm；洗脫劑：100% (具有0.2%二甲基乙胺之甲醇)；流速：0.75 mL/min，在UV 254 nm下；R_t = 6.9分鐘。(4.6 g, 64%, >98%對映異構體過量)。ES/MS (m/e): 330 (M+H)。

實例B

(4aR,7aR)-6-(5-氟吡啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺



在玻璃壓力器皿中，使用吡啶(11 mL)處理存於乙醇(240 mL)中之N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(6 g, 13.6 mmol)之溶液。添加O-甲基羥基胺鹽酸鹽(11.4g, 136.5 mmol)且將混合物在50℃下加熱4小時。濃縮溶液並使用1 M鹽酸及乙酸乙酯稀釋。分離水層並使用50% w/w氫氧化鈉水溶液中和以將pH調節至9。過濾白色沈澱物並在真空下乾燥。在熱甲基-第三丁基醚中使粗產物結晶直至完全溶解為止，然後將溶液冷卻至室溫。過濾固體沈澱物並在真空下乾燥以得到標題化合物(3.5g, 76%)。ES/MS (m/e): 336 (M+H)。

基本上藉由實例B之方法來製備下列化合物。

表25

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
C	外消旋7a-(4-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺 ^a		348
D	外消旋6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺 ^b		337

^a濃縮反應液並藉由使用0-100%乙酸乙酯(10%異丙胺)/己烷梯度洗脫之矽膠層析純化，隨後進行第二次純化(使用SCX管柱並使用MeOH、1:1 MeOH:DCM、MeOH及存於MeOH中之2 N NH₃洗脫)以得到標題產物。

^b將反應液在50℃下加熱過夜並濃縮。藉由使用存於MeOH中之0.5%至10% 7 N NH₃: CH₂Cl₂之梯度洗脫之矽膠層析純化殘餘物。

X射線粉末繞射，實例B

在Bruker D4 Endeavor X射線粉末繞射儀上獲得結晶固體之XRD圖案，該繞射儀配備有CuK α 源($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$)及Vantec檢測器且在35 kV及50 mA下操作。在4°與40° 2 θ 之間掃描試樣，其中步長為0.009° 2 θ 且掃描速率為0.5秒/步，且使用0.6 mm散度、5.28固定防散射及9.5 mm檢測器狹縫。將乾燥粉末填充於石英試樣支架上且使用載玻片獲得平滑表面。在環境溫度及相對濕度下收集晶體形式之繞射圖案。在結晶學技術中眾所周知，對於任一給定晶體形式而言，繞射峰之相對強度可因較佳定向(源於諸如晶體形態及習性等因素)而有所變化。若存在較佳定向之效應，則峰強度發生改變，但多晶型之特徵峰位置不變。例如參見美國藥典(The United States Pharmacopeia)第23號，官定處方書(National Formulary)第18號，第1843-1844頁，1995。另外，在結晶學技術中亦眾所周知，對於任一給定晶體形式而言，角峰位置可略有變化。舉例而言，峰位置可因分析試樣之溫度或濕度之變化、試樣位移或存在或不存在內部標準而移位。在當前情形下，考慮峰位置變化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之潛在變化，此並不妨礙所指示晶體形式之明確鑒定。可基於不同峰(以 $^\circ 2\theta$ 為單位)、通常係較明顯峰之任一獨特組合來證實晶體形式。基於在8.853及26.774° 2- θ 下之國家標準局(National Bureau of Standards, NBS) 675標準峰來調節在環境溫度及相對濕度下所收集之晶體形式之繞射圖案。

結晶實例B

將(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(76 mg)添加至20 mL小瓶中，且溶於丙酮(88%, 1.9 mL)中。添加含水(1 mL)結晶游離鹼晶種之等分試樣作為反

溶劑。在添加2 mL反溶劑之後，溶液係白色不透明，且在添加4 mL反溶劑之後，試樣係亮白色固體之稠漿液。藉由真空過濾分離白色固體且於空氣流及真空下在過濾器上乾燥10分鐘。藉由X射線粉末繞射表徵所得白色固體濾餅(73 mg, 96%)。

藉由使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖案來表徵結晶實例B之所製備試樣，其具有如下表26中所闡述之繞射峰(2 θ 值)，且特定而言具有17.64處峰與一或多個選自由20.37、21.89及5.84處峰組成之群之峰的組合；且繞射角度之公差為0.2°。

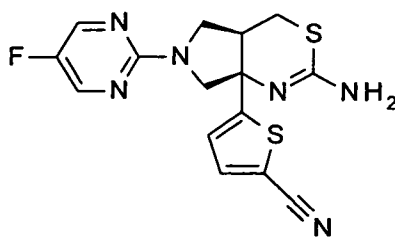
結晶實例B之X射線粉末繞射峰

表26

峰	角度(°2 θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰%)
1	5.84	75.8
2	11.65	67.6
3	15.10	36.9
4	16.62	36.3
5	17.64	100
6	17.98	33.9
7	20.37	99.4
8	21.32	45.3
9	21.89	97.3
10	22.60	33.7
11	25.55	36.1
12	26.23	43.8

實例E

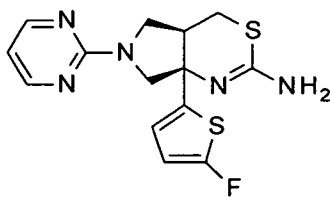
5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈



向存於乙醇(19 mL)中之N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(442 mg, 0.951 mmol)中添加吡啶(752.6 mg, 9.5 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(794.6 mg, 9.5 mmol)。將混合物在氮氛圍下加熱至55℃保持12小時。濃縮混合物，溶於二氯甲烷中並再次濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯及水中並使用NaHCO₃飽和水溶液洗滌。分離各相並使用乙酸乙酯(30 mL)萃取水相。合併有機相，藉由Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。使用70:30至0:100己烷/乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠層析純化殘餘物。使用矽膠層析(使用70:30二氯甲烷/乙酸乙酯洗脫20分鐘且然後轉向0:100之梯度)再純化所分離產物以得到標題產物(294 mg, 86%)。ES/MS (m/e): 361 (M+H)。

實例F

[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]胺

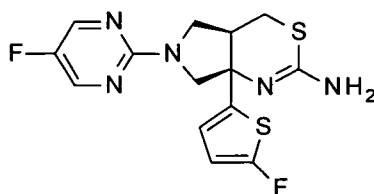


向N-[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(456 mg, 1.04 mmol)中添加甲醇(10.4 mL)及氫氧化鋰(218 mg, 5.19 mmol)。將溶液在氮氛圍下加熱至回流保持2.5小時。將所得溶液冷卻數分鐘，然後在減壓下濃縮。使用二氯甲烷(30 mL)及水(30 mL)萃取殘餘物。分配各相且使用

二氯甲烷(1 × 30 mL)進一步萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之二氯甲烷萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用二氯甲烷/甲醇(99:1至90:10之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到非晶型白色固體形式之標題化合物(330 mg, 95%)。ES/MS (m/e): 335.8 (M+H)。

實例G

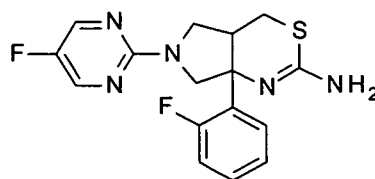
[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺]



向 N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(391 mg, 855 μmol)中添加甲醇(8.5 mL)及氫氧化鋰(179 mg, 4.27 mmol)。將溶液在氮氛圍下加熱至回流保持2.5小時。將所得溶液冷卻數分鐘，然後在減壓下濃縮。使用二氯甲烷(30 mL)及水(30 mL)萃取殘餘物。分配各相且使用二氯甲烷(1 × 30 mL)進一步萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之二氯甲烷萃取物，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用二氯甲烷/甲醇(99:1至90:10之梯度)洗脫之矽膠層析純化殘餘物以得到非晶型白色發泡體形式之標題化合物(263 mg, 87%)。ES/MS (m/e): 354.0 (M+H)。

實例H

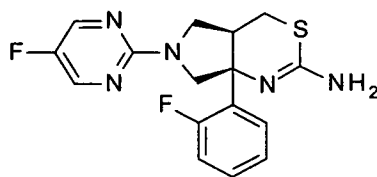
外消旋 7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺



在氮氛圍下，將外消旋 N-[7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(560 mg, 1.24 mmol)、甲醇(12 ml)及氫氧化鋰(208 mg, 4.95 mmol)加熱至50℃保持18小時。使用氮流去除甲醇直至接近乾燥。向反應液中添加乙酸乙酯(7.5 ml)及水(2.5 ml)。使混合物通過10 g 矽藻土且在減壓下去除溶劑。使濾液通過8 g XL-C固相萃取管柱(SPE)，收集鹼性甲醇洗滌液，且在減壓下去除溶劑以提供粗製標題化合物(370 mg, 86%)。ES/MS (m/e): 348 (M+H)。

實例I

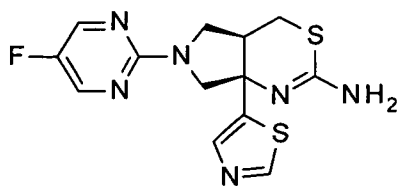
(4aR,7aS)-7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺，異構體2



藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak AD-H (5u)，3 × 25 cm；洗脫劑：100%甲醇(0.2%異丙胺)；流速：30 mL/min，在UV 225 nm下)純化外消旋 7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(361 mg, 1.04 mmol)。第二洗脫異構體係標題化合物(114 mg, 32%，99%對映異構體過量)。R_t = 4.887分鐘；管柱：Chiralpak AD-H 0.46 × 15 cm；洗脫劑：存於CO₂中之100%甲醇(0.2%異丙胺)；流速：1 mL/min，在UV 225 nm下。

實例J

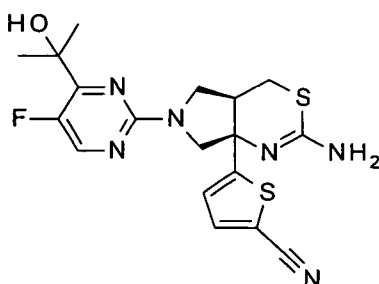
6(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺，異構體1



藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-H 2.1 × 15 cm；洗脫劑：存於CO₂中之40%甲醇(0.2%異丙胺)；流速：70 mL/min，在UV 225 nm下)對掌性純化外消旋6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-噻吩-5-基-4,4a,5,7四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(122 mg, 285 μmol)。第一洗脫異構體係標題化合物(40 mg, 33%, 99%對映異構體過量)。R_t = 1.51分鐘；管柱：Chiralpak AD-H 0.46 × 15 cm；洗脫劑：存於CO₂中之40%甲醇(0.2%異丙胺)；流速：5 mL/min，在UV 225 nm下。

實例K

5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-[5-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基]-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈

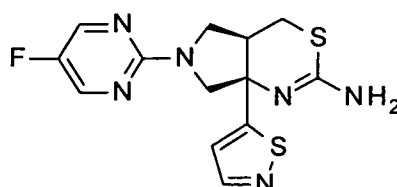


向存於乙醇(14 mL)中之N-{(4aR,7aR)-7a-(5-氰基噻吩-2-基)-6-[5-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基]-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基}苯甲醯胺(364 mg, 0.697 mmol)之攪拌溶液中添加吡啶(563 μL, 6.96 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(582 mg, 6.96 mmol)。將溶液在氮氛圍下加熱至55℃保持21小時。將所得溶液冷卻數分鐘，然後在減壓下濃縮。添加二氯甲烷(30 mL)且在減壓下再次濃縮溶液。使用乙酸乙酯(50 mL)、水(25 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)稀釋殘餘物。分離各相且藉由硫酸鈉乾燥乙酸乙酯相，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(使用70:30二氯甲烷/乙酸乙酯洗脫20分鐘且

然後轉向0:100之梯度)純化殘餘物以得到白色發泡體形式之標題化合物(261 mg, 90%)。MS/ES (m/z) 419.0 (M+H)。

實例L

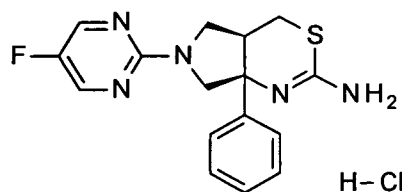
(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺



在22℃下，將N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(5 g, 11.5 mmol)添加至存於甲醇(50 mL)中之氫氧化鋰(530 mg, 12.6 mmol)中。將反應混合物回流3小時且然後冷卻至22℃。添加2 M氯化氫水溶液(20.3 mL)且然後蒸發溶劑。使用MTBE (50 mL)洗滌溶液。使用木炭(500 mg)處理水溶液並在22℃下攪拌30分鐘。藉由矽藻土過濾混合物且使用氫氧化鈉(2M水溶液)將濾液之pH調節至pH=9。沈澱出白色固體並收集。將固體在真空下乾燥至恒重以得到標題化合物(1 g, 30%)。ES/MS (m/e): 337 (M+H)。

實例1

(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



將存於乙醇(5 mL)中之N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(215 mg, 0.496 mmol)、O-甲基羥基胺鹽酸鹽(207 mg, 2.48 mmol)及吡啶(392 mg, 4.96

mmol)之溶液在55℃下攪拌4小時。使用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物驟冷，並使用乙酸乙酯萃取。合併有機層，乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:0)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到游離鹼形式之標題化合物殘餘物。將殘餘物溶於1 N鹽酸(4 ml)中，並藉由氮流去除溶劑。藉由溶於1/1乙腈/甲醇(4 ml)中並使用乙醚(2-3 ml)沈澱來進一步純化所得固體。收集固體並在減壓及50℃下乾燥以得到標題化合物(0.10 g, 55%)。ES/MS (m/e): 330 (M+H)。

基本上藉由實例1之方法來製備下列實例，只是在展示游離鹼時並無氯化氫處理。

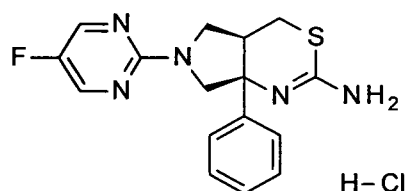
表27

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
2	(4aR,7aS)-7a-苯基-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽		312 (M+H)
3	(4aR,7aR)-6-(4-異丙基嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽，異構體1		360 (M+H)
4	(4aR,7aR)-6-嘧啶-2-基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽		318 (M+H)
5	(4aR,7aR)-6-(4-環丙基嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽，異構體1		358 (M+H)
6	外消旋6-嘧啶-2-基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽		319 (M+H)

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
7	(4aR,7aR)-6-(4-異丙基嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽，異構體1		361 (M+H)
8	(4aR,7aR)-6-(5-氟-4-異丙基-嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽		379 (M+H)
9	外消旋6-(4-環丙基嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺		359 (M+H)
10	(4aR,7aR)-6-嘧啶-2-基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺		318 (M+H)
11	外消旋6-嘧啶-2-基-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺		318 (M+H)

實例1，替代程序

(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



將氯化氫溶液(1 M，存於二乙醚中) (17 mL, 17 mmol)添加至存於乙酸乙酯(46 mL)中之(4aR,7aS)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(4.6 g, 14 mmol)之溶液中並攪拌一小時。在真空下去除溶劑以得到標題化合物(5 g, 98%)。ES/MS (m/e): 330 (M+H)。

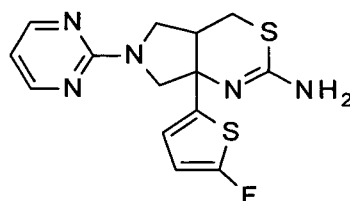
基本上藉由實例1之替代程序之方法來製備下列實例，只是使用二氯甲烷作為反應溶劑。

表28

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
12	(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺二鹽酸鹽，異構體2		337 (M+H)

實例13

外消旋 7a-(5-氟-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺

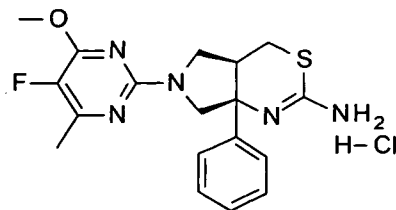


向存於乙醇(4.6 mL)中之N-[7a-(5-氟-2-噻吩基)-6-嘧啶-2-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(100 mg, 0.228 mmol)之攪拌溶液中添加吡啶(0.184 mL, 2.28 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(190 mg, 2.28 mmol)。將所得混合物在58℃下加熱15小時。將溶液冷卻至室溫，使用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，並使用稀碳酸氫鈉((20 mL)，自水(10 mL)及飽和碳酸氫鈉(10 mL)製得)洗滌。使用乙酸乙酯(25 mL)萃取水相。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾，並濃縮。藉由使用二氯甲烷/存於甲醇中之7 M氨(99:1至95:5之梯度)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到白色固體形式之標題化合物(65 mg, 0.194 mmol, 85%)。ES/MS (m/e): 336 (M+H)。

實例14

(4aR,7aS)-6-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫

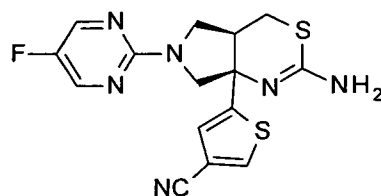
吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



向存於乙醇(5.0 mL)中之N-[(4aR,7aS)-6-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(68 mg, 0.14 mmol)之溶液中添加吡啶(0.115 mL, 1.42 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(118 mg, 1.42 mmol)。將混合物加熱至55°C保持16小時，冷卻至環境溫度，並濃縮至乾燥。藉由使用0至100%己烷/乙酸乙酯:10%異丙胺之梯度洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到游離鹼形式之標題化合物(無色油狀物)。將此殘餘物溶於二氯甲烷(3 mL)中且添加存於二噁烷中之4 N HCl (2 mL)並攪拌5分鐘。然後濃縮溶液以得到灰白色固體形式之標題化合物(50 mg, 86%)。ES/MS (m/e) 374.0 (M+H)。

實例15

5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a-基]噻吩-3-甲腈，異構體1

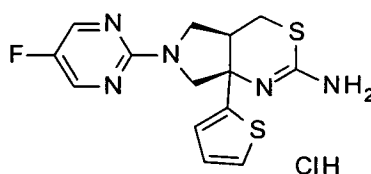


將存於乙醇(250 mL)中之外消旋N-[7a-(4-氰基-2-噻吩基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(1.01 g, 2.17 mmol)、吡啶(2.64 mL, 32.6 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(1.82 g, 21.7 mmol)在60°C下攪拌24小時。將混合物冷卻至環境溫度並濃縮。使用水稀釋混合物並依次使用DCM以及3:1氯仿:異丙醇萃取。合併有

機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。在矽膠上(使用己烷:乙酸乙酯梯度(1:0至0:1, 30 min))純化粗產物。藉由SFC (管柱: Chiralpak AS-H 2.1 × 15 cm; 5 μ; 洗脫劑: 存於CO₂中之具有0.2%異丙胺之30%甲醇; 流速: 70 mL/分鐘, 在225 nm下)對掌性分離產物。第一洗脫異構體係標題化合物(99%對映異構體過量)。分析管柱: Chiralpak AS-H 4.6 × 150 mm; 洗脫劑: 存於CO₂中之具有0.2%異丙胺之30%甲醇; 流速: 5.0 mL/min, 在UV 225 nm下, RT = 1.08分鐘。ES/MS (m/e): 361 (M+H)。

實例16

(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



將存於乙醇(10 mL)中之N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(645 mg, 1.47 mmol)、O-甲基羥基胺鹽酸鹽(613 mg, 7.34 mmol)及吡啶(1.16 g, 14.7 mmol)之溶液在55℃下攪拌4小時。使用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物驟冷並使用乙酸乙酯萃取。合併有機層，乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由使用己烷/乙酸乙酯(1:1)至己烷/乙酸乙酯(0:1)洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物。藉由分配於乙酸乙酯與1 N鹽酸之間來進一步純化殘餘物。收集酸性水相且使用5 N氫氧化鈉將pH調節至>8。使用二氯甲烷萃取鹼性水相，乾燥並濃縮以得到游離鹼形式之標題化合物。將游離鹼溶於二氯甲烷中。向溶液中添加存於二氯甲烷中之氯化氫飽和溶液，隨後添加二乙醚(10 mL)。藉由過濾收集所得白色固體以得到標題化合物(0.40 g, 74%)。ES/MS (m/e): 336

(M+H)。

基本上藉由實例16之方法來製備下列實例。

表 29

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
17 ^a	(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽，異構體2		397 (M+H)
18 ^b	(4aR,7aS)-6-(4-乙基-5-氟-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽		358 (M+H)
19 ^b	[2-[(4aR,7aS)-2-胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]甲醇鹽酸鹽		360 (M+H)

^a將反應液在60℃下攪拌18小時；^b將反應液在室溫下攪拌2.5天。

結晶實例16

將(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(177 mg)置於小瓶中。將固體與丙酮(3 mL)混合同時在1000 rpm下攪拌以得到澄清無色溶液。逐滴添加HCl (1 M，存於EtOAc中，600 μL)且在漿液中形成白色沈澱物。藉由真空過濾分離白色固體且於空氣流及真空下在過濾器上乾燥10分鐘以得到白色固體(186 mg, 94.8%)。

藉由使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖案來表徵實例16之所製備試樣，其具有如下表30中所闡述之繞射峰(2 θ 值)，且特定而言具有21.00處峰與一或多個選自由18.11、22.76及19.96處峰組成之群之峰的組合；且繞射角度之公差為0.2°。

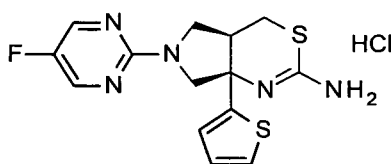
實例16之X射線粉末繞射峰

表30

峰	角度($^{\circ}2\theta$) $\pm 0.2^{\circ}$	相對強度(最強峰%)
1	9.89	52.2
2	10.43	53.3
3	11.32	53.5
4	12.35	53.8
5	18.11	77.6
6	18.54	55.4
7	19.96	59.6
8	21.00	100.0
9	22.76	61.6
10	23.49	51.6

實例16，替代程序

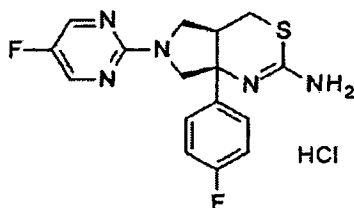
(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺鹽酸鹽



使用氯化氫(1 M，存於二乙醚中) (13.6 mL, 13.6 mmol)處理存於甲基-第三丁基醚(50 mL)及乙酸乙酯(10 mL)之溶液中之(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(2-噻吩基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺(3.8 g, 11.33 mmol)之溶液。將混合物攪拌10分鐘，濃縮且在真空下乾燥產物以得到標題化合物(4.1g, 97%)。ES/MS (m/e): 336 (M+H)。實施對掌性分析：(管柱：Chiralpak AS (5u)，C18 4.6 × 100 mm；洗脫劑：存於CO₂中之具有0.2%二甲基乙胺之25%甲醇；流速：2.5 mL/min，在UV 220 nm下)以證實標題化合物(>99%對映異構體過量，R_t = 1.44 min)。

實例20

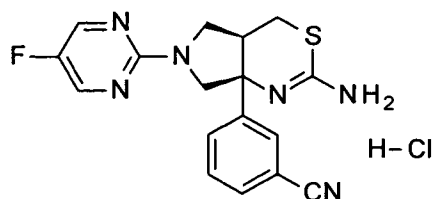
(4aR, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,6-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-H (5u)，2.1 × 15 cm；洗脫劑：存於CO₂中之40%異丙醇(0.2%異丙胺)；流速：70 mL/min，在UV 225 nm下)對掌性純化外消旋7a-(4-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(437 mg, 1.26 mmol)。將第二洗脫異構體溶於15 mL二氯甲烷中且使氯化氫氣體鼓泡通過溶液大約15秒並濃縮以得到白色固體形式之標題化合物(194 mg，40%，>99%對映異構體過量)。ES/MS (m/e) 348 (M+H)。

實例21

3-[(4aR,7aS)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a-基]苯甲腈鹽酸鹽

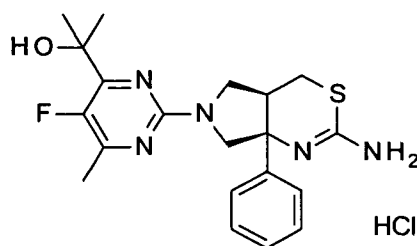


向存於乙醇(8.0 mL)中之外消旋N-[7a-(3-溴苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(180 mg, 393 μmol)之溶液中依序添加吡啶(0.5 mL, 6.2 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(350 mg, 4.19 mmol)。將混合物在60℃下加熱16小時，冷卻至環境溫度，並濃縮至乾燥。藉由使用0至10%二氯甲烷/存於甲醇中之2 M 氨之梯度洗脫之矽膠急驟層析純化殘餘物以得到游離鹼形式的標題化合物(無色油狀物)。藉由SFC (管柱：Chiralpak AS-H，5 μ；洗脫劑：

存於CO₂中之具有0.2%異丙胺之35%異丙醇；流速：70 mL/分鐘，在225 nm下)對掌性分離外消旋材料。第一洗脫異構體係標題化合物之游離鹼(R_t = 0.92分鐘)。EI/MS (m/e): 355 (M+H)。將此異構體溶於二氯甲烷(1 mL)中且使氯化氫氣體鼓泡通過此溶液大約10秒。然後濃縮溶液以得到白色固體形式之標題化合物(55 mg, 36%, >99%對映異構體過量)。

實例22

N-[(4aR,7aS)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽

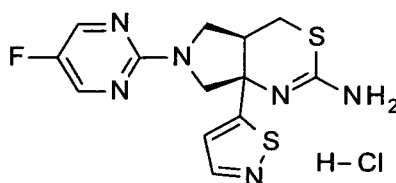


向存於1,4-二噁烷(5.0 mL)中之N-[(4aR,7aS)-7a-苯基-4,4a,5,6,7-四氫-4H-吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺鹽酸鹽(95 mg, 0.25 mmol)及2-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)丙烷-2-醇(195 mg, 0.57 mmol)之溶液中添加二異丙基乙胺(150 μ L, 0.86 mmol)。將所得溶液在100°C下加熱23小時，冷卻至室溫，並濃縮。將殘餘物溶於甲醇(5.0 mL)中，隨後添加氫氧化鋰(100 mg, 4.11 mmol)。將所得溶液在55°C下加熱16 hr且然後冷卻至室溫並濃縮。使用5 g SCX管柱(首先使用MeOH/DCM (1/4, 50 mL)洗脫，隨後使用存於MeOH中之氨(7.0 N)/DCM (1/4, 50 mL)洗脫)純化殘餘物。濃縮鹼性濾液，並藉由使用存於MeOH中之氨(2.0 M)/二氯甲烷(0%至10%)之梯度洗脫之矽膠急驟層析進一步純化以得到游離鹼形式之標題化合物(無色油狀物)。EI/MS (m/e): 402.00 (M+H)。¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ (ppm) -154.62。¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.38 (m, 5H), 4.11 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.05 (dd, 5

1H), 2.92 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。將純化材料溶於二氯甲烷(2 mL)中，隨後添加HCl (1.0 M，存於二乙醚中，60 μ L，0.06 mmol)且然後濃縮以得到白色固體形式之標題化合物(22 mg, 20%)。

實例23

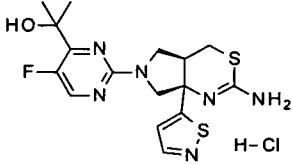
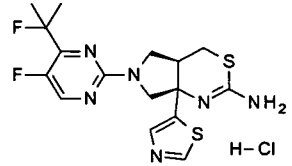
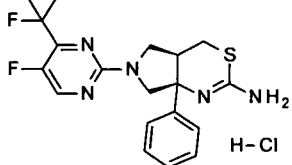
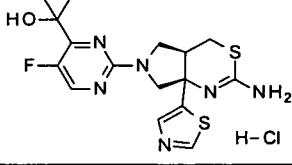
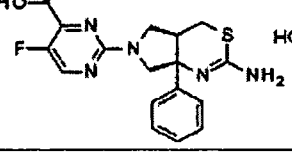
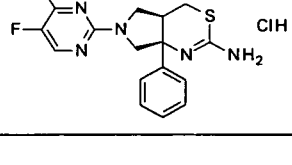
(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



將氫氧化鋰(91.45 mg, 2.18 mmol)添加至存於甲醇(8 mL)中之N-[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺之異構體2 (190 mg, 0.44 mmol)之溶液中且在回流下加熱3小時。將反應液冷卻至室溫，使用水稀釋，並使用乙酸乙酯萃取。使用乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機層，藉由硫酸鈉乾燥，且在真空下去除溶劑。藉由使用存於二氯甲烷中之0%至3% 7 N氨-甲醇梯度洗脫之矽膠管柱層析純化粗產物以得到游離鹼形式之標題化合物(118 mg, 82%)。將游離鹼溶於較小體積二氯甲烷中且使用存於二乙醚中之1 N氯化氫溶液(390 μ L, 390 μ mol)處理5分鐘。在真空下去除溶劑以得到鹽酸鹽形式之標題產物(130 mg, 0.34 mmol, 79%)。ES/MS (m/e): 337 (M+H), $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ (C=1.0, EtOH)。

基本上如針對實例23所闡述來製備下列實例。

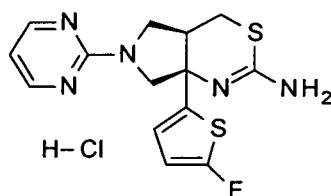
表 31

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+H)
24	2-[2-[(4aR,7aR)-2-胺基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]丙烷-2-醇鹽酸鹽，異構體2		395
25	(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽		397
26	(4aR,7aS)-6-[5-氟-4-(1-氟-1-甲基-乙基)嘧啶-2-基]-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽		390
27	2-[2-[(4aR,7aR)-2-胺基-7a-噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]丙烷-2-醇鹽酸鹽		395
28	2-[2-[(4aR,7aS)-2-胺基-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-嘧啶-4-基]丙烷-2-醇鹽酸鹽		388
29	(4aR,7aS)-6-(5-氟-4-異丙基-嘧啶-2-基)-7a-苯基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽 ^a		372

^a將反應液加熱4小時並使用存於二氯甲烷中之0.5%-10% 7 N氨/甲醇之梯度純化。

實例30

[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽



向存於二乙醚(10 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之[(4aR,7aR)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-6-(嘧啶-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺(318 mg, 948 μmol)]之經攪拌澄清無色溶液中添加存於二乙醚中之1 M HCl溶液(1.05 mL, 1.05 mmol)。將所得白色混合物攪拌數分鐘，然後收集固體並使用二乙醚(15 mL)洗滌以得到白色固體形式之標題化合物(325 mg, 92%)。ES/MS (m/e): 336.0 (M+H)。

基本上藉由實例30之方法來製備下列實例。

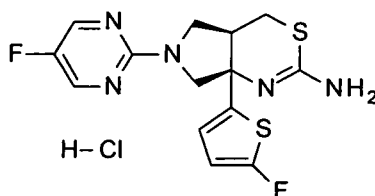
表32

實例編號	化學名稱	結構	ES/MS (m/e)
31 ^a	5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽		361.2 (M+H)

$$^a [\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ \text{ (C = 1.0, EtOH)}$$

實例32

[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吡-2-胺鹽酸鹽

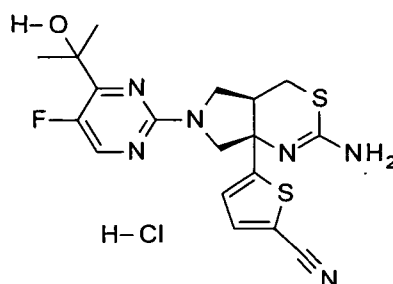


向[(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-(5-氟噻吩-2-基)-4,4a,5,6,7,7a-

六氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺(255 mg, 722 μmol)及二乙醚(10 mL)之經攪拌澄清無色溶液中添加存於二乙醚中之1 M HCl溶液(794 μL , 794 μmol)。將所得白色混合物攪拌數分鐘並收集所得固體，且使用二乙醚(10 mL)沖洗以得到白色固體形式之標題化合物(274 mg, 97%)。ES/MS (m/e): 354.0 ($M+H$)。

實例33

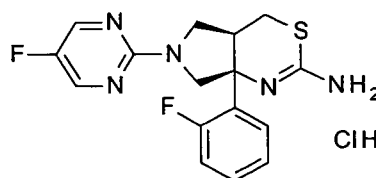
5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-[5-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基]-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽



向存於二乙醚(20 mL)中之5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-[5-氟-4-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-2-基]-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈(256 mg, 612 μmol)之攪拌溶液中添加存於二乙醚中之1 M HCl溶液(673 μL , 0.673 mmol)。將所得白色混合物攪拌數分鐘，且然後藉由真空過濾收集固體，且使用二乙醚沖洗以得到白色固體形式之標題化合物(201 mg, 72%)。MS/ES (m/z) 419.2 ($M+H$)。

實例34

(4aR,7aS)-7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺鹽酸鹽，異構體2

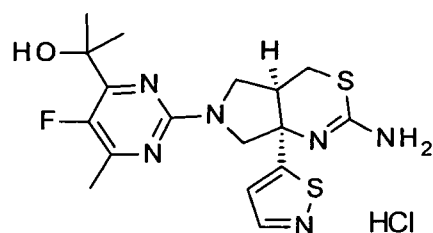


將(4aR,7aS)-7a-(2-氟苯基)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺之異構體2 (100 mg, 0.29 mmol)溶於1 N HCl (2₅

mL)中。在氮流下去除溶劑並在真空及50℃下乾燥以得到標題化合物 (81 mg, 73%)。ES/MS (m/e) 384 (M+H)。

實例35

2-[2-[(4aR,7aR)-2-氨基-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-6-基]-5-氟-6-甲基-嘧啶-4-基]丙烷-2-醇鹽酸鹽



將N-[(4aR,7aR)-6-[5-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(33 mg, 0.064 mmol)溶於乙醇(2 mL)中。向此溶液中添加吡啶(0.052 mL, 0.6 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(55 mg, 0.6 mmol)。將反應液升溫至70℃保持4小時。將反應液冷卻至室溫並攪拌過夜(約16 hr)。濃縮混合物以得到粗產物，經由使用0-10% (7 N NH₃，存於MeOH中)/DCM之矽膠層析純化該粗產物以得到純游離鹼。將游離鹼溶於DCM (2 mL)中並使用存於二噁烷中之4 M HCl (0.3 mL, 1.2 mmol)處理。濃縮混合物以得到白色固體形式之標題化合物(18 mg, 0.04 mmol)。ES/MS (m/z): 409(M+H)。[α]_D²⁰ = -6.0° (C=1.0, MeOH)。

活體外分析程序：

對於活體外酶及細胞分析而言，在DMSO中製備測試化合物以製得10 mM儲備溶液。在DMSO中連續稀釋儲備溶液以獲得10點稀釋曲線(其中96孔圓底板中之最終化合物濃度介於10 mM至1 nM之間)，然後實施活體外酶及全細胞分析。

活體外蛋白酶抑制分析：

BACE1 FRET分析

如上文所闡述製備測試化合物之連續稀釋液。將混合物在 KH_2PO_4 緩衝液中進一步稀釋20倍。將10 μL 每一稀釋液添加至每一孔中含有反應混合物(25 μL 50 mM KH_2PO_4 (pH 4.6)、1 mM TRITON® X-100、1 mg/mL牛血清白蛋白及15 μM FRET受質)之相應低蛋白質結合黑色板之A至H列中(參見Yang等人, *J. Neurochemistry*, **91**(6) 1249-59 (2004))。將內容物在板振動器中充分混合10分鐘。將存於 KH_2PO_4 緩衝液中之15 μL 之200 pM人類BACE1(1-460):Fc (參見Vasser等人, *Science*, **286**, 735-741 (1999))添加至含有受質及測試化合物之板中以引發反應。在板振動器上簡單混合之後, 在355 nm激發波長及460 nm發射波長下記錄0時間下之混合物之RFU。使用鋁箔覆蓋反應板且在室溫下於黑暗加濕烘箱中保持16 h至24 h。使用與0時間下所使用相同之激發及發射設置記錄在培育結束時之RFU。0時間與培育結束時之RFU差代表在化合物處理下之BACE1活性。將RFU差對抑制劑濃度繪製曲線且使用4參數邏輯方程式擬合曲線以獲得 EC_{50} 及 IC_{50} 值。(參見Sinha等人, *Nature*, **402**, 537-540 (2000))。

基本上如上文所闡述測試本文中實例1-35之化合物且展現BACE1之 IC_{50} 值低於約1 μM 。基本上如上文所闡述測試下列例示化合物且展現下列BACE1活性：

表33

實例編號	BACE1 IC_{50} (nM)
1	64.4 ($\pm$ 6.88, n=6)
16	77.3 ($\pm$ 5.51, n=4)
23	172 ($\pm$ 14.5, n=6)
30	166 ($\pm$ 8.62, n=2)
31	110 ($\pm$ 20.6, n=7)
32	91.2 ($\pm$ 10.2, n=5)

平均值 $\pm$ SEM；SEM =平均值之標準誤差

該等數據顯示，表33之化合物在活體外強力抑制經純化重組BACE1酶活性。

人類BACE1之表現

藉由室溫-PCR自總腦cDNA選殖人類BACE1（登錄編號：AF190725）。將對應於胺基酸序列1至460號之核苷酸序列插入編碼人類IgG₁ (Fc)多肽之cDNA中(Vassar等人，1999)。將BACE1(1-460)之此融合蛋白與人類Fc(命名為*huBACE1:Fc*)構築至pJB02載體中。將人類BACE1(1-460):Fc (*huBACE1:Fc*)暫時性表現於HEK293細胞中。將每一構築體之250 µg cDNA與Fugene 6混合且添加至1升HEK293細胞中。在轉染之後4天，收穫條件化培養基用於純化。

*huBACE1:Fc*之純化.

藉由蛋白質A層析純化*huBACE1:Fc*。將酶在-80℃下以較小等分試樣儲存。

用於量測β-分泌酶活性之抑制之全細胞分析

HEK293Swe全細胞分析

用於量測β-分泌酶活性之抑制之常規全細胞分析利用人類胚腎細胞系HEK293p (ATCC登錄編號：CRL-1573)，該細胞系穩定表現含有天然雙突變Lys651Met652至Asn651Leu652(統稱為Swedish突變，記為HEK293/APP751sw)之人類APP751 cDNA且展示過度產生Abeta (Citron等人，*Nature*, **360**, 672-674 (1992))。活體外Abeta減小分析已闡述於文獻中(參見Dovey等人，*Journal of Neurochemistry*, **76**, 173-181 (2001)；Seubert等人，*Nature*, **361**, 260 (1993)；及Johnson-Wood等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1550-1555 (1997))。

在存在/不存在期望濃度之抑制劑(稀釋於DMSO中)下，將細胞(HEK293/APP751sw， 3.5×10^4 個細胞/孔，含有200 µL培養基DMEM(含有10% FBS))在37℃下培育4 h至24 h。在培育結束時，舉例

而言，藉由Abeta肽分析來分析條件化培養基中之 β -分泌酶活性證據。藉由夾心式ELISA使用單株266作為捕捉抗體且使用生物素化3D6作為報告抗體來量測總Abeta肽(Abeta 1-x)。另一選擇為，藉由夾心式ELISA使用單株2G3作為Abeta 1-40之捕捉抗體且使用單株21F12作為Abeta 1-42之捕捉抗體來量測Abeta 1-40及Abeta 1-42肽。Abeta 1-40及Abeta 1-42 ELISA二者皆使用生物素化3D6作為報告抗體。在化合物處理後條件化培養基中所釋放之Abeta濃度對應於該等條件下之BACE1活性。繪製10點抑制曲線且使用4參數邏輯方程式擬合以獲得Abeta降低效應之 EC_{50} 及 IC_{50} 值。基本上如上文所闡述測試下列例示化合物且展現Abeta降低效應之下列活性：

表34

實例	HEK 293 Swe A-beta (1-40) ELISA IC_{50} (nM)	HEK 293 Swe A-beta (1-42) ELISA IC_{50} (nM)
1	233 ($\pm$ 29.9, n=4)	244 ($\pm$ 113, n=3)
16	262 ($\pm$ 188, n=5)	256 ($\pm$ 137, n=4)
23	1550 ($\pm$ 76.8, n=2)	1910 ($\pm$ 107, n=2)
31	874	1330
32	345	356

平均值 $\pm$ SEM；SEM =平均值之標準誤差

該等數據顯示表34之化合物在活體外抑制細胞中之天然內源性人類BACE1。

PDAPP原代神經元分析

亦在自PDAPP轉基因胚胎小鼠生成之原代神經元培養液中實施證實性全細胞分析。自16天胎齡之PDAPP胚胎製備原代皮質神經元且培養於96孔板(15×10^4 個細胞/孔，存於DMEM/F12 (1:1)及10% FBS中)中。在活體外2天後，使用含有B27補充劑及2 μ M (最終) Ara-C

(Sigma, C1768)之無血清DMEM/F12 (1:1)代替培養基。在活體外第5天時，在存在/不存在期望濃度之抑制劑(稀釋於DMSO中)下，將神經元在37°C下培育24 h。在培育結束時，舉例而言，藉由Abeta肽分析來分析條件化培養基中之 β -分泌酶活性證據。藉由夾心式ELISA使用單株266作為捕捉抗體且使用生物素化3D6作為報告抗體來量測總Abeta肽(Abeta 1-x)。另一選擇為，藉由夾心式ELISA使用單株2G3作為Abeta 1-40之捕捉抗體且使用單株21F12作為Abeta 1-42之捕捉抗體來量測Abeta 1-40及Abeta 1-42肽。Abeta 1-40及Abeta 1-42 ELISA二者皆使用生物素化3D6作為報告抗體。在化合物處理後條件化培養基中所釋放之Abeta濃度對應於該等條件下之BACE1活性。繪製10點抑制曲線且使用4參數邏輯方程式擬合以獲得Abeta降低效應之 EC_{50} 及 IC_{50} 值。基本上如上文所闡述測試下列例示化合物且展現Abeta降低效應之下列活性：

表35

實例	PDAPP神經元A-beta (1-40) ELISA IC_{50} (nM)	PDAPP神經元A-beta (1-42) ELISA IC_{50} (nM)
1	116	103
16	379	203
23	2240 ($\pm$ 1020, n=4)	2870 ($\pm$ 1150, n=4)
31	1210 ($\pm$ 190, n=3)	1700 ($\pm$ 383, n=3)
32	378	245

平均值 $\pm$ SEM；SEM =平均值之標準誤差

該等數據顯示表35之化合物在活體外抑制細胞中之天然內源性鼠類BACE1。

β -分泌酶之活體內抑制

可使用若干動物模型(包含小鼠、天竺鼠、狗及猴)來篩選在化合

物治療後之活體內 β -分泌酶活性抑制。本發明中所使用之動物可為野生型、轉基因或基因敲除動物。舉例而言，PDAPP小鼠模型(如 Games等人，*Nature* **373**, 523-527 (1995)中所闡述製得)及其他非轉基因或基因敲除動物可用於分析在存在抑制化合物下Abeta及sAPPbeta產生之活體內抑制。通常，向2至12個月齡PDAPP小鼠、基因敲除小鼠或非轉基因動物投與調配於媒劑中之化合物，該等媒劑係(例如)玉米油、環糊精、磷酸酯緩衝液、PHARMASOLVE®或其他適宜媒劑。在投與化合物後1至24小時，將動物處死，且取出腦以及腦脊髓液及血漿用於分析Abetas、C99及sAPP片段。(參見Dovey等人，*Journal of Neurochemistry*, **76**, 173-181 (2001)；及 Johnson-Wood等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1550-1555 (1997))。

對於標準活體內藥理學研究而言，向動物投用各種濃度之化合物且與在相同時間投藥之媒劑治療組進行比較。對於一些時程研究而言，在0時間下開始自所選動物獲得腦組織、血漿或腦脊髓液以確立基線。向其他組投與化合物或適當媒劑且在投藥之後於不同時間下處死。自所選動物獲得腦組織、血漿或腦脊髓液且(例如)藉由特定夾心式ELISA分析來分析APP裂解產物(包含Abeta肽、sAPPbeta及其他APP片段)之存在。在測試時段結束時，將動物處死且若適宜分析腦組織、血漿或腦脊髓液中Abeta肽、C99及sAPPbeta之存在。亦可在化合物治療後分析APP轉基因動物之腦組織中 β -澱粉樣斑塊之量。本文所用之「Abeta 1-x肽」係指始於殘基1且止於大於殘基28之C-末端之Abeta物質的總和。本文檢測大部分Abeta物質且統稱為「總Abeta」。

與媒劑治療對照或零時間對照相比，投與抑制化合物之動物(PDAPP或其他APP轉基因或非轉基因小鼠)可顯示腦組織、血漿或腦脊髓液中之Abeta或sAPPbeta有所減少且腦組織中之 β 澱粉樣斑塊有所減少。舉例而言，與媒劑治療小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投

與10 mg/kg口服劑量之實例1化合物之後3小時，Abeta 1-x肽、C99及sAPPb含量分別減小大約51%、58%及37%(在腦海馬迴中)及大約62%、63%及34%(在腦皮質中)。與腦薄壁組織中之變化一致，在經口投與10 mg/kg劑量之實例1化合物之後3小時，CSF Abeta 1-x含量減小大約80%。在經口投與10 mg/kg劑量之實例1化合物之後3小時CSF sAPPbeta減少22%與活體內之BACE抑制機制一致。

對於實例23而言，與媒劑治療小鼠相比，在投與30 mg/kg口服劑量之實例23化合物之後3小時，Abeta 1-x肽含量減小大約45% (在腦海馬迴中)及大約52% (在腦皮質中)。

對於實例31而言，與媒劑治療小鼠相比，在投與10 mg/kg或30 mg/kg口服劑量之實例31化合物之後3小時，Abeta 1-x肽含量分別減小大約18%及51% (在腦海馬迴中)及大約23%及63% (在腦皮質中)。考慮到實例23及31在活體外對於BACE酶之活性，該等Abeta降低效應與活體內之BACE抑制一致。

該等研究展示，本發明化合物抑制BACE且由此可用於減小Abeta含量。因此，本發明化合物係BACE之有效抑制劑。

【圖式簡單說明】

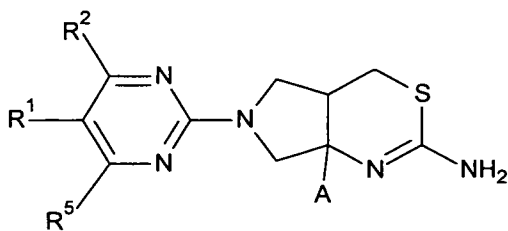
(無)

【符號說明】

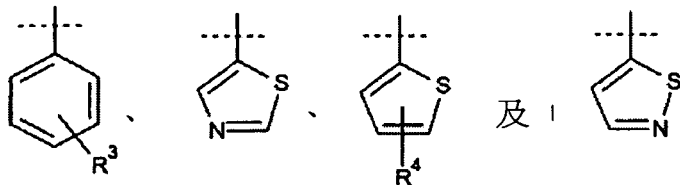
(無)

申請專利範圍

1. 一種具有下式之化合物，

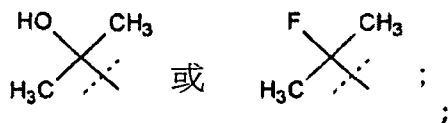


其中A係選自由以下組成之群：



R^1 係H或F；

R^2 係H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、C1-C3烷基、



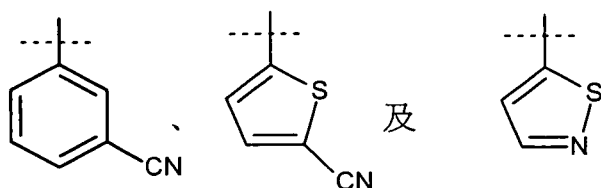
R^3 係H、F或CN；

R^4 係H、F或CN；且

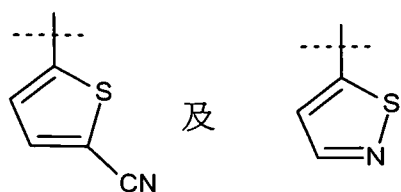
R^5 係H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

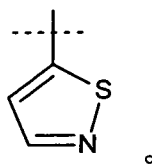
2. 如請求項1之化合物或鹽，其中A係選自由以下組成之群：



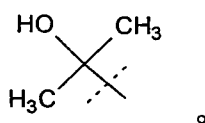
3. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係選自由以下組成之群：



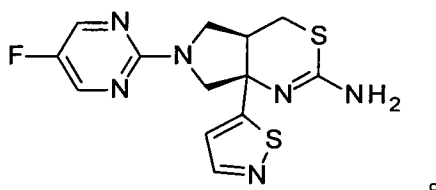
4. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係：



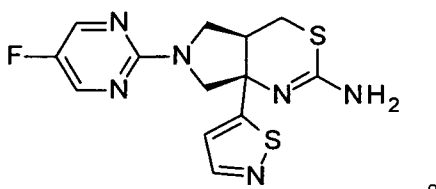
5. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中R¹係F。
6. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中R²係H。
7. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中R²係



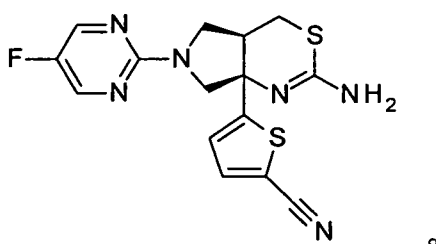
8. 如請求項1之化合物或鹽，其係(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺：



9. 如請求項1之化合物，其係(4aR,7aR)-6-(5-氟嘧啶-2-基)-7a-異噻唑-5-基-4,4a,5,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-2-胺：

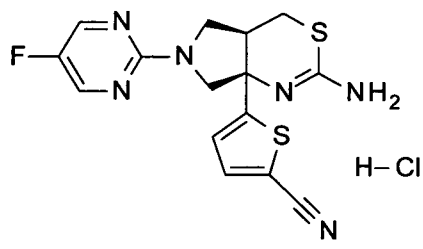


10. 如請求項1之化合物或鹽，其係5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈：



11. 如請求項1之化合物，其係5-[(4aR,7aR)-2-胺基-6-(5-氟嘧啶-2-

基)-4a,5,6,7-四氫吡咯并[3,4-d][1,3]噻吩-7a(4H)-基]噻吩-2-甲腈
HCl :



12. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之藥劑。
13. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於預防處於發展阿茲海默氏病之風險下之患者之進展的藥劑。
14. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。
15. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療阿茲海默氏病。
16. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包括一或多種其他治療劑。