



(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 201429974 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102147023

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/14 (2006.01)

C07D487/14 (2006.01)

C07D513/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P1/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/19 美國

61/739,335

2013/11/19 美國

61/906,141

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：哈瑪德 瑪伯 AHMED, MAHBUB (GB)；阿薩爾 凱利 亞歷山大 ASHALL-

KELLY, ALEXANDER (GB)；吉瑞茲 路伊莎 GUERITZ, LOUISA (GB)；瑪肯納

傑佛瑞 MCKENNA, JEFFREY (GB)；瑪肯納 喬瑟夫 MCKENNA, JOSEPH

(GB)；謬敦 賽門 MUTTON, SIMON (GB)；帕馬 瑞肯斯 PARMAR, RAKESH

(GB)；熙伏銳德 瓊 SHEPHERD, JON (GB)；瑞特 保羅 WRIGHT, PAUL (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 315 頁

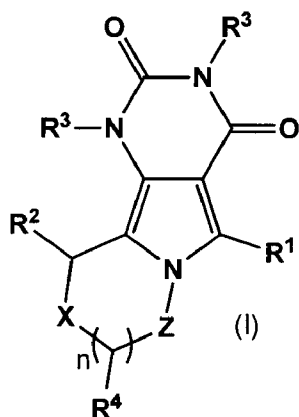
(54)名稱

三環化合物

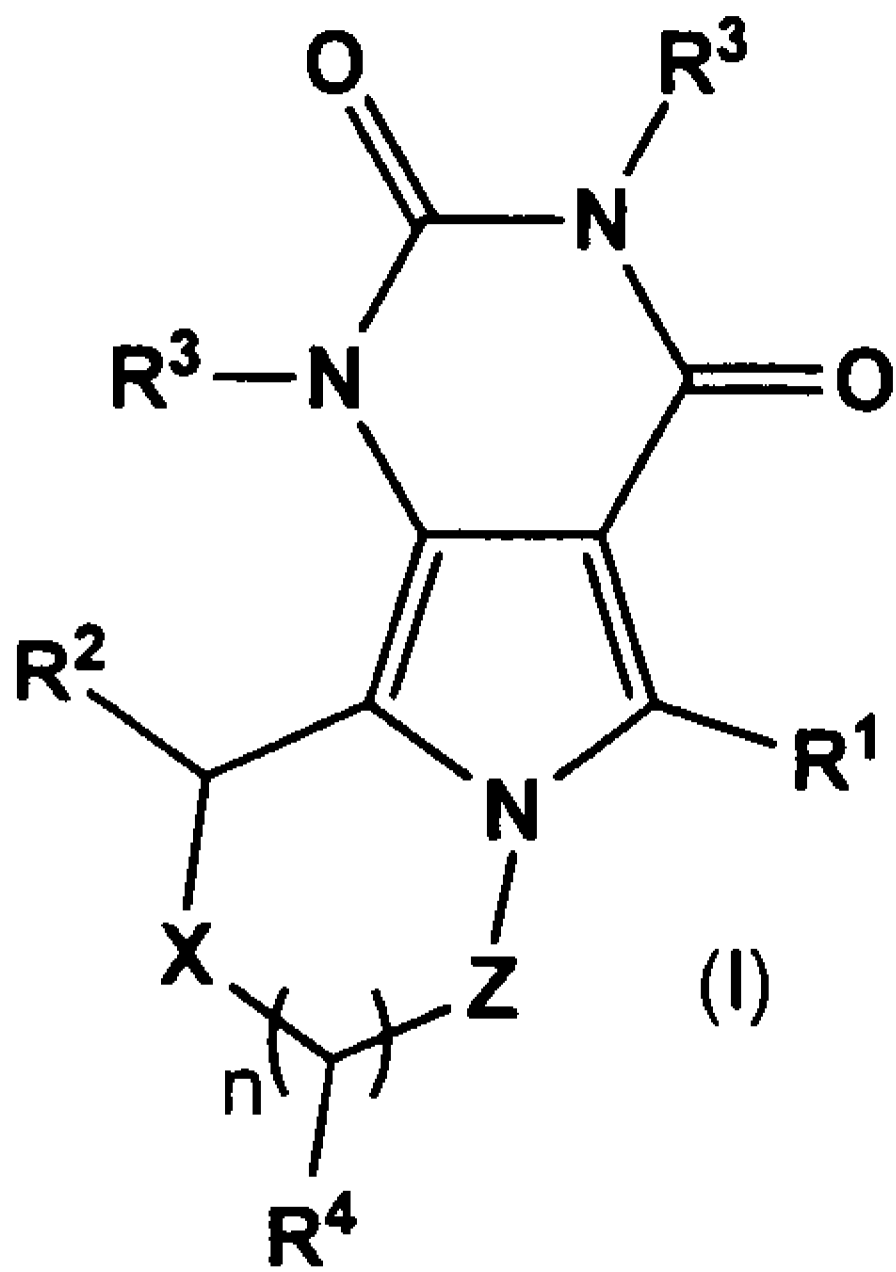
TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽；



及其治療用途。本發明另外提供藥理學活性劑與醫藥組合物之組合。





(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 201429974 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102147023

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/14 (2006.01)

C07D487/14 (2006.01)

C07D513/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P1/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/19 美國

61/739,335

2013/11/19 美國

61/906,141

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：哈瑪德 瑪伯 AHMED, MAHBUB (GB)；阿薩爾 凱利 亞歷山大 ASHALL-

KELLY, ALEXANDER (GB)；吉瑞茲 路伊莎 GUERITZ, LOUISA (GB)；瑪肯納

傑佛瑞 MCKENNA, JEFFREY (GB)；瑪肯納 喬瑟夫 MCKENNA, JOSEPH

(GB)；謬敦 賽門 MUTTON, SIMON (GB)；帕馬 瑞肯斯 PARMAR, RAKESH

(GB)；熙伏銳德 瓊 SHEPHERD, JON (GB)；瑞特 保羅 WRIGHT, PAUL (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 315 頁

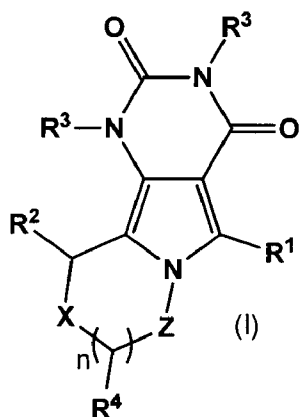
(54)名稱

三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽；



及其治療用途。本發明另外提供藥理學活性劑與醫藥組合物之組合。

發明摘要

※ 申請案號：102147023

※ 申請日：102.12.18

※IPC 分類：

C07D 471/14 (2006.01)	A61K 31/542 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)	A61K 31/55 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)	A61P 1/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)

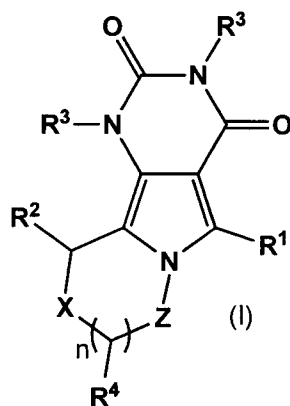
【發明名稱】

三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS

【中文】

● 本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

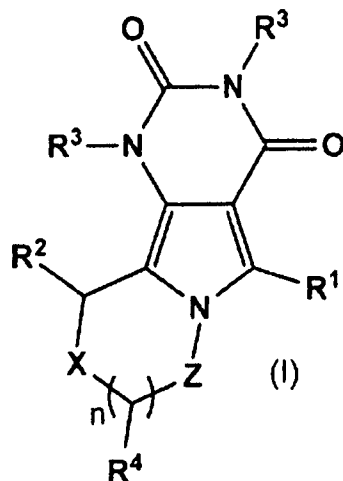


及其治療用途。本發明另外提供藥理學活性劑與醫藥組合物之

● 組合。

【英文】

The present invention provides a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

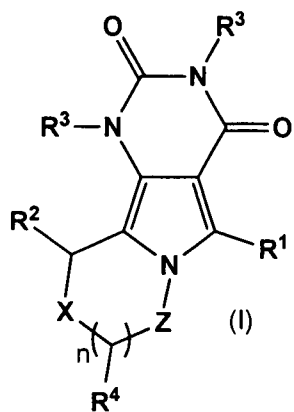
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

本發明提供三環化合物，其用於抑制CFTR通道之用途及使用其治療疾病之方法。

【先前技術】

囊性纖維化跨膜傳導調節蛋白(CFTR)為cAMP活化氯通道，其表現於哺乳動物氣管、腸、胰臟及睪丸之上皮細胞中(Sheppard等人, *Physiol. Rev.* 79:S23-45 (1999)；Gadsby等人, *Nature* 40:477-83 (2006))。CFTR氯通道已知與許多疾病及病狀有關，包括囊性纖維化(CF)、多囊性腎病及分泌型腹瀉。

腹瀉病仍屬高度未滿足之醫學需求領域，2002年其導致約2百萬例死亡，其中超過95%為5歲以下兒童。不良衛生習慣及封閉生活條件所致的傳染性分泌型腹瀉導致大部分急性事件且明確需要將輔助療法與現有口服補液及抗生素療法組合使用。

CFTR抑制劑由Thiagarajah及Verkman論述於*Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2012): 92, 3, 287-290中。

【發明內容】

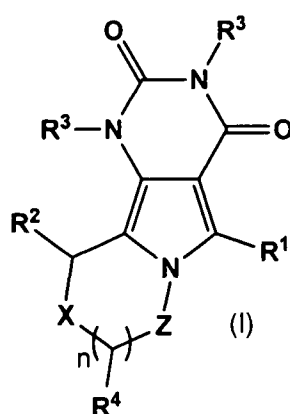
需要提供新穎CFTR抑制劑作為良好候選藥物。特定而言，本發明化合物應有效結合至囊性纖維化跨膜傳導調節蛋白，同時對其他受體幾乎不顯示親和力，且顯示作為CFTR抑制劑之功能活性。其應被胃腸道良好吸收，具代謝穩定性且具有良好的藥物動力學特性。此

外，理想的候選藥物將以穩定、不吸濕且容易調配的實物形式存在。

本發明化合物為CFTR通道之高親和力抑制劑且因此潛在地適用於治療許多病症，尤其是多囊性腎病及腹瀉(包括傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉為主型大腸急躁症(IBS))。

治療多囊性腎病及腹瀉為預期之用途。多囊性腎病及腹瀉之所有形式可潛在地用本發明化合物治療，包括傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉為主型大腸急躁症(IBS)。

本發明因此提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為實施例1：



其中 R^1 表示苯基、 (C_4-C_7) 環烯基或 Het^1 ，該 R^1 基團可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基 R^a 取代，且可進一步在氮原子上經取代基 R^{a1} 取代；

各 R^a 獨立地表示 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 $R^6OC(O)-$ 或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

R^{a1} 表示 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

R^2 表示 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烯基、苯基、呋喃基、噻唑基或噻吩基，該 R^2 可未經取代或在一至三個碳原子上經取代基 R^b 取代；

各 R^b 獨立地表示 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 $(R^6)_2NC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

X 表示 S ， Z 表示 CHR^{4a} 且 n 表示1；或

X 表示 CHR^{4b} ， Z 表示 NR^5 且 n 表示1或2；或

X 表示 CHR^{4b} ， Z 表示 CHR^{4a} 且 n 表示0、1或2；或

X 表示 $C(=CH_2)$ 、 CF_2 或 $C(CH_3)_2$ ， Z 表示 CHR^{4a} 且 n 表示0或1；

各 R^3 獨立地表示甲基或乙基；

當 X 表示 S 時， R^4 表示氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基-、胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、苯基、 $Het^1(C_1-C_4)$ 烷基-、 $Het^2(C_1-C_4)$ 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 $S(O)_2NH(C_1-C_4)$ 烷基-或 $R^7C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基-；

當 X 表示 CHR^{4b} 時，各 R^4 獨立地表示氫、羥基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基-、胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、胺基、 (C_1-C_4) 烷基胺基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基-、苯基、 $Het^1(C_1-C_4)$ 烷基-、 $Het^2(C_1-C_4)$ 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基 $S(O)_2NH(C_1-C_4)$ 烷基-，或 $R^7C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基-；

R^{4a} 表示氫、 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 $Het^1(C_1-C_4)$ 烷基-、 $Het^2(C_1-C_4)$ 烷基-或 $R^6OC(O)-$ ；

R^{4b} 表示氫或甲基；

R⁵表示氫或(C₁-C₄)烷基；

R⁶表示氫或(C₁-C₄)烷基；

R⁷表示(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₂)烷氧基(C₁-C₂)烷基或苯基；

Het¹表示5員或6員雜芳基環，其包含a) 1個氧或硫原子及視情況存在之一或兩個氮原子；或b) 1至4個氮原子；及

Het²表示4員至7員雜環，包含a) 1或2個選自N、O及S之雜原子；或b) -C(O)-及1或2個選自N及O之雜原子。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含治療有效量之根據式(I)定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其子式，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

在另一實施例中，本發明提供一種組合，特定言之，醫藥組合，其包含治療有效量之根據式(I)定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其子式，以及一或多種治療活性劑。

在另一實施例中，本發明提供一種調節個體中之CFTR活性的方法，其中該方法包含向該個體投與治療有效量之根據式(I)定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其子式。

在另一實施例中，本發明提供一種治療選自多囊性腎病及腹瀉之病症或疾病的方法，包含向個體投與治療有效量之根據式(I)定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其子式。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明因此提供如上文中作為實施例1所述的式(I)化合物。

除非另有說明，否則術語「本發明之化合物」係指式(I)及式(Ia)之化合物、該等化合物之鹽、該等化合物之水合物或溶劑合物以及所

有立體異構體(包括非對映異構體及對映異構體)、互變異構體及同位素標記化合物(包括氘取代)。本發明化合物進一步包含式I及式(Ia)化合物及其鹽之多晶型物。

為解釋本說明書之目的，將採用以下定義，且只要適當，以單數所用之術語亦將包括複數，且反之亦然。

如本文所用，術語「C₁₋₆烷基」係指具有1至6個碳原子的完全飽和分支鏈或不分支烴部分。術語「C₁₋₄烷基」及「C₁₋₂烷基」應作相應地解釋。C₁₋₆烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基及正庚基。

如本文所用，術語「鹵基C₁₋₆烷基」係指如本文所定義之C₁₋₆烷基，其中至少一個氫原子經鹵原子置換。鹵基C₁₋₆烷基可為單鹵基C₁₋₆烷基、二鹵基C₁₋₆烷基或多鹵基C₁₋₆烷基，包括全鹵基C₁₋₆烷基。單鹵基C₁₋₆烷基在烷基內可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵基C₁₋₆烷基及多鹵基C₁₋₆烷基在烷基內可具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。通常，多鹵基C₁₋₆烷基含有至多12或10或8或6或4或3或2個鹵基。鹵基C₁₋₆烷基之非限制實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵代C₁₋₆烷基係指所有氫原子經鹵原子置換的C₁₋₆烷基。

術語「芳基」係指在環部分中具有6-20個碳原子之芳族烴基。通常，芳基為具有6至20個碳原子之單環、雙環或三環芳基，且包括一或多個芳族環稠合至一或多個非芳族烴環。非限制性實例包括苯基、萘基或四氫萘基。

如本文所用，術語「C₁₋₆烷氧基」係指C₁₋₆烷基-O-，其中C₁₋₆烷

基定義於上文中。C₁₋₁烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

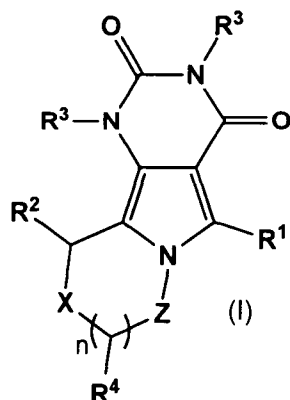
如本文所用，術語「Het²」或「雜環」係指飽和或不飽和非芳族環或環系統，其為包含a) 1或2個選自N、O及S之雜原子；或b) -C(O)-及1或2個選自N及O之雜原子的4員、5員、6員或7員單環。雜環基團可經由雜原子或碳原子連接。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧雜環戊烷、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫雜環己烷、吡咯啶酮基、噁唑啶酮基及硫嗎啉。

術語「C₃₋₇環烷基」係指具有3至7個碳原子之完全飽和或不飽和單環烴基。例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基。

如本文所用，術語「Het¹」或「雜芳基環」係指芳族環系統，其為包含a) 1個氧或硫原子及視情況存在之1或2個氮原子；或b) 1至4個氮原子的5員或6員單環。典型雜芳基環包括2-或3-噻吩基、2-或3-呋喃基、2-或3-吡咯基、2-、4-或5-咪唑基、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、3-或5-(1,2,4-三唑基)，及4-或5-(1,2、3-三唑基)、四唑基、嘧啶基及吡啶基。

如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」指氟、氯、溴及碘。

實施例2. 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中 R^1 表示苯基、 (C_4-C_7) 環烯基或 Het^1 ，該 R^1 基團可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基 R^a 取代，且可進一步在氮原子上經取代基 R^{a1} 取代；

各 R^a 獨立地表示 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 $R^6OC(O)$ -或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

R^{a1} 表示 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、芳基 (C_1-C_4) 烷基或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

R^2 表示 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烯基、苯基、呋喃基、噻唑基或噻吩基，該 R^2 可未經取代或在1至3個碳原子上經取代基 R^b 取代；

各 R^b 獨立地表示 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基-、二 $[(C_1-C_4)$ 烷基]胺基 (C_1-C_4) 烷基-、 $(R^6)_2NC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-；

X表示S，Z表示 CHR^{4a} 且n表示1；或

X表示 CHR^{4b} ，Z表示 NR^5 且n表示1；或

X表示 CHR^{4b} ，Z表示 CHR^{4a} 且n表示0或1；

各 R^3 獨立地表示甲基或乙基；

當X表示S， R^4 表示氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、羥基

(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-或苯基；或

當X表示CHR^{4b}，R⁴表示氫、羥基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-、胺基、(C₁-C₄)烷基胺基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基-或苯基；

R^{4a}表示氫、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-、Het²(C₁-C₄)烷基-或R⁶OC(O)-；

R^{4b}表示氫或甲基；

R⁵表示氫或(C₁-C₄)烷基；

R⁶表示氫或(C₁-C₄)烷基；

Het¹表示5員或6員雜芳基環，其包含a) 1個氧或硫原子及視情況存在之一或兩個氮原子；或b) 1至4個氮原子；及

Het²表示包含1或2個選自N、O及S之雜原子的4員至7員雜環。

實施例3. 根據實施例1或實施例2之化合物，其中R¹表示苯基、環己烯基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、嘧啶-2-基或吡啶-2-基且其中R¹可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基R^a取代，且可進一步在氮原子上經取代基R^{a1}取代。

實施例4. 根據任一前述實施例之化合物，其中R¹表示噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻吩-2-基或吡唑-4-基，該R¹基團可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基R^a取代，且可進一步在氮原子上經取代基R^{a1}取代。

實施例5. 根據任一前述實施例之化合物，其中R¹表示苯基，其可未經取代或經1或2個取代基R^a取代。

實施例6. 根據實施例5之化合物，其中 R^a 取代基位於3位置、2位置及3位置、3位置及4位置、3位置及5位置，或3位置及6位置。

實施例7. 根據任一前述實施例之化合物，其中各 R^a 獨立地表示 (C_1-C_4) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、氰基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $R^6OC(O)-$ 或 $R^6OC(O)(C_1-C_4)$ 烷基-。

實施例8. 根據任一前述實施例之化合物，其中 R^2 表示苯基、呋喃基、噻唑基或噻吩基，該 R^2 可未經取代或在1至3個碳原子上經取代基 R^b 取代。

實施例9. 根據任一前述實施例之化合物，其中各 R^b 獨立地表示 (C_1-C_2) 烷基、鹵基、鹵基 (C_1-C_2) 烷基或氰基。

實施例10. 根據任一前述實施例之化合物，其中各 R^b 獨立地表示甲基、乙基、溴、氯、氟、三氟甲基或氰基。

實施例11. 根據任一前述實施例之化合物，其中各 R^3 表示甲基。

實施例12. 根據任一前述實施例之化合物，其中 R^4 表示氫、甲基、苯基或 $HOCH_2-$ 。

實施例13. 根據任一前述實施例之化合物，其中Z表示 $-CHR^{4a}$ 且 R^{4a} 表示氫或甲基。

實施例14. 根據任一前述實施例之化合物，其中：

X表示S，Z表示 CHR^{4a} 且n表示1；或

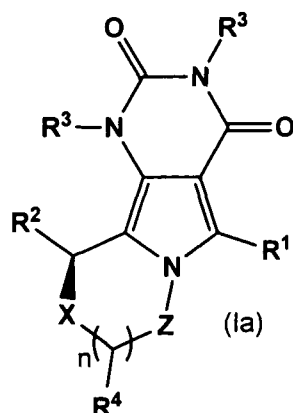
X表示 CHR^{4b} ，Z表示 CHR^{4a} 且n表示1。

實施例15. 根據實施例1至13中任一例之化合物，其中Z表示 NR^5 且 R^5 表示氫。

實施例16. 根據任一前述實施例之化合物，其中 R^6 表示氫、甲基或乙基。

實施例17. 根據任一前述實施例之化合物，其中該化合物具有

式(Ia)：



實施例18. 根據任一前述實施例之化合物，其中式(I)化合物為外消旋型或具有如式(Ia)中所示之立體化學構型。

實施例19. 式(I)或式(Ia)化合物，其係選自由以下組成之清單：

實例1.1

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.4

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.5

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.6

10-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.7

1,3-二甲基-5-苯基-10-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.8

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.9

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶
并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.10

1,3-二甲基-10-(5-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

實例1.11

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

實例1.1.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.1.2

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.1.3

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.1.4

10-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]
吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例1.1.5

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并

[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例2.0

7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.0

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.3

1,3,8-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.4

3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

實例3.7

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.8

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.9

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.1.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例3.1.2

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例4.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二乙基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例5

3-氯-5-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

實例6.1

10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例6.2

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例6.5

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例7.1

5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例7.4

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例7.5

5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例7.6

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例8.1

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例8.3

5-(3-氯苯基)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例9.0

3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-5-基)苯甲腈；

實例9.2

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡嗪-10-基)苯甲腈；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例10.2

5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例11

1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例12.0

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例12.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例12.2

3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

實例12.3

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

實例12.4

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例13

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

實例13.1

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.2

1,3-二甲基-5,10-雙(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.3

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四
 氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.4

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四
 氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例14

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-
 二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫
 -1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.1

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫
 -1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.2

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶
 并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.3

5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-
 嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.4

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧
 啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.5

10-(2-氯噻唑-4-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫
 -1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.6

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.7

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.8

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.9

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.10

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.11

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.12

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.13

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.14

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-

二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.15

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.16

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例16

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例16.1

1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例17

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例17.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例17.2

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例18

9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例19

8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并 [4',5':3,4] 吡咯并 [2,1-c][1,4] 噻嗪 - 2,4(3H,10H)-二酮；

實例20

3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

實例20.1

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例20.2

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.1

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.2

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.3

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-

六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

實例21.4

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.5

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.6

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.7

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例21.8

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

實例21.9

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例22

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例23

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

實例23.1

3-(10-(4-氯嘓唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘓啉并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

實例24

7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘓啉并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例25

2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]嘓嗪-5-基)嘓唑-4-甲酸；

實例26

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基嘓唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]嘓嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺；

實例26.1

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基嘓唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]嘓嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺；

實例26.2

((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基嘓唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]嘓嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯；

實例26.3

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基嘓唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]嘓嗪-8-基)甲基)乙醯胺；

實例26.4

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基嘓唑-2-基)-2,4-二側

氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺；

實例27

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例27.1

9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例27.2

7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例27.3

3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

實例28

8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例29

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8-亞甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

實例30

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例30.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例31

3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈；

實例32

11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

實例33

1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

實例34

11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

實施例20. 式(I)或式(Ia)化合物，其係選自由以下組成之清單：

實例13a

(R)-3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡咯啉-5-基)苯甲腈；

實例13.2a

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯啉-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.3a

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯啉-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.1a

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例15

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例15.11

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例17

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例17.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例23a

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例23.1a

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

實例28a

8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-

2,4(3H,10H)-二酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

實施例21. 式(I)或式(Ia)化合物，其係選自由以下組成之清單：

實例13a

(R)-3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

實例13.1a

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.2a

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例13.3a

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例15

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例17

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

實例23a

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

實例23.1a

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

及其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明之指定化合物可存在之各種立體異構組態中之任一者，且包括幾何異構體。應瞭解，取代基可在碳原子之對掌性中心處連接。術語「對掌性」係指相對於其鏡像搭配物具有不可重疊特性之分子，而術語「非對掌性」係指相對於其鏡像搭配物可重疊之分子。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋物。「對映異構體」為彼此呈不重疊鏡像之一對立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。適當時，該術語用於指定外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子，但彼此不互為鏡像之立體異構體。絕對立體化學係根據Cahn- Ingold- Prelog R-S系統指定。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態未知之所解析化合物可視其在鈉D線之波長下使平面偏振光旋轉之方向(右旋或左旋)指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或不對稱軸，且可由此產生可在絕對立體化學方面定義為(R)-或(S)-的對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式。

視起始物質及程序之選擇而定，化合物可以一種可能異構體或其混合物形式存在，例如純光學異構體，或異構體混合物，諸如外消旋物及非對映異構體混合物，此視不對稱碳原子數目而定。本發明意欲包括所有該等可能異構體，包括外消旋混合物、非對映異構體混合物及光學純形式。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析旋光活性(R)-及(S)-異構體。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代

可具有順式或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質且通常在生物學上或其他方面合乎需要之鹽。在許多情況下，本發明之化合物由於存在胺基及/或羧基或其類似基團而能夠形成酸式鹽及/或鹼式鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

可衍生得到該等鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸。

可衍生得到該等鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。可用無機及有機鹼形成醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

可衍生得到該等鹽之無機鹼包括例如銨鹽及週期表第I欄至第XII欄之金屬。在某些實施例中，該等鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適合的鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂

鹽。

可衍生得到該等鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺；環胺；鹼離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苄星(benzathine)、膽茶鹼(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪及緩血酸胺(tromethamine)。

在另一態樣中，作為實施例22，本發明提供根據實施例1至21中任一例之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該鹽呈以下形式：乙酸鹽、抗壞血酸、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、葵酸鹽、氯化物/氯化氫、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽或羥萘甲酸鹽形式。

實施例23.根據實施例1至21中任一例之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該鹽呈鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅、異丙胺、苄星、膽茶鹼、二乙醇胺、二乙基胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪或緩血酸胺鹽形式。

可藉由習知化學方法自鹼性或酸性部分合成本發明之醫藥學上可接受之鹽。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、

碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計量之量的適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中進行。一般而言，在可實行時，需要使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適合鹽之清單可見於例如以下文獻中：「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本文中給出之任何式亦意欲表示化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給出之式所述之結構，但其中一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文中所定義之多種經同位素標記之化合物，例如存在放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)或非放射性同位素(諸如 ^2H 及 ^{13}C)之化合物。該等經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用 ^{14}C)；反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈檢定；或患者之放射性治療。特定言之， ^{18}F 或標記化合物可能特別合乎PET或SPECT研究之需要。同位素標記之式(I)化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與所附實例及製備中所述之類似方法，使用適當同位素標記試劑代替先前所用之未標記試劑製備。

此外，以較重同位素，尤其用氘(亦即 ^2H 或D)進行之取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求減小或治療指數改善。應瞭解，在此情形下，氘視為式(I)化合

物之取代基。該種重同位素，詳言之氘之濃度可由同位素增濃因數定義。如本文所用之術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物中各指定氘原子的同位素增濃因數為至少3500 (各指定氘原子上52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)。

符合本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶化溶劑可經同位素(例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)取代的彼等溶劑合物。

本發明化合物，亦即含有能夠充當氫鍵之供體及/或受體之基團的式(I)化合物，可能夠與適合共晶形成劑一起形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶形成程序由式(I)化合物來製備。此等程序包括在溶液中將式(I)化合物與共晶體形成劑一起在結晶條件下研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸及分離藉此形成之共晶體。適合的共晶形成劑包括WO 2004/078163中所述之共晶形成劑。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括如熟習此項技術者所知之任何及所有溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料及其類似物及其組合(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版 Mack Printing Company, 1990, 第1289頁至第1329頁)。除了在任何習知載劑與活性成份不相容之情況下之外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指本發明化合物引發個

體之生物或醫學反應(例如酶或蛋白質活性之降低或抑制)或改善症狀、緩解病狀、延緩或延遲疾病進展或預防疾病等的量。

在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與個體時可有效達成以下之本發明化合物之量：(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善病狀，或(i)由CFTR介導或(ii)與CFTR活性有關或以CFTR活性(正常或異常)為特徵之病症或疾病；或(2)降低或抑制CFTR活性。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時有效達成以下之本發明化合物之量：至少部分地降低或抑制CFTR活性；或至少部分地降低或抑制CFTR表現。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如人類，男性或女性)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚類、鳥類及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在其他實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibiting)」係指減輕或遏止既定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

如本文所用，在一個實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指緩解疾病或病症(亦即減緩或阻滯或減慢疾病或其至少一種臨床症狀之進展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參數，包括患者可能覺察不到之身體參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體上(例如可覺察之症狀穩定)、生理上(例如身體參數穩定)或兩方面調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症的發作或發展或進展。

如本文所用，若個體在生物學、醫學或生活品質上受益於此治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文另有說明或與上下文明顯抵觸，否則如本文所用，本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用之術語「一」、「該」及類似術語應解釋為涵蓋單數與複數。

除非本文另有說明或另外與上下文明顯抵觸，否則本文所述之所有方法可以任何適合順序進行。使用本文所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅欲更好地說明本發明，且不對另外所主張之本發明範疇造成限制。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)可以外消旋或對映異構增濃形式存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-組態。在某些實施例中，各不對稱原子的(*R*)-或(*S*)-組態具有至少50%對映異構體過量、至少60%對映異構體過量、至少70%對映異構體過量、至少80%對映異構體過量、至少90%對映異構體過量、至少95%對映異構體過量或至少99%對映異構體過量。若可能，則原子處具有不飽和雙鍵之取代基可以順(*Z*)或反(*E*)形式存在。

因此，如本文所用，本發明化合物可呈可能異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物中之一種形式，例如呈實質上純幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物。

異構體之任何所得混合物可基於組分之物理化學差異分離為純的或實質上純的幾何異構體或光學異構體、非對映異構體、外消旋物，例如藉由層析法及/或分步結晶法加以分離。

最終產物或中間物之任何所得外消旋物均可藉由已知方法解析為光學對映體，例如分離用光學活性酸或鹼所得之其非對映異構體鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。詳言之，鹼性部分可因此用於將本發明化合物解析成其光學對映體，例如對由光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒

石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽進行分步結晶。亦可藉由對掌性層析法，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)解析外消旋產物。

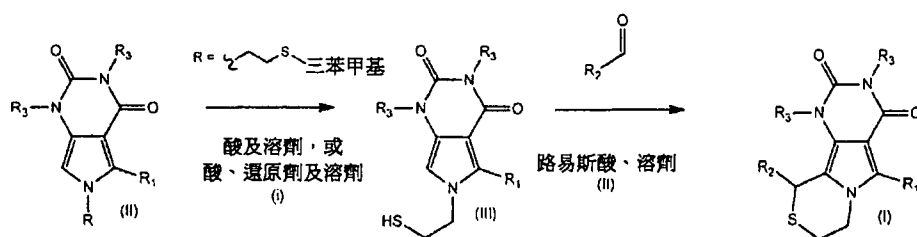
此外，本發明之化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得或包括其結晶所用之其他溶劑。本發明之化合物可以固有方式或藉由設計而與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，希望本發明涵蓋溶劑化形式與非溶劑化形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。此等溶劑分子為醫藥技術中常用之溶劑分子，已知其對於接受者無害，例如為水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指其中溶劑分子為水之複合物。

本發明化合物(包括其鹽、水合物及溶劑合物)可固有地或藉由設計而形成多晶型物。

通常式(I)化合物可根據下文提供之流程來製備。

式(I)化合物(其中X為S，Z為CH₂，n為1，R⁴為H，且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程1製備。

流程1

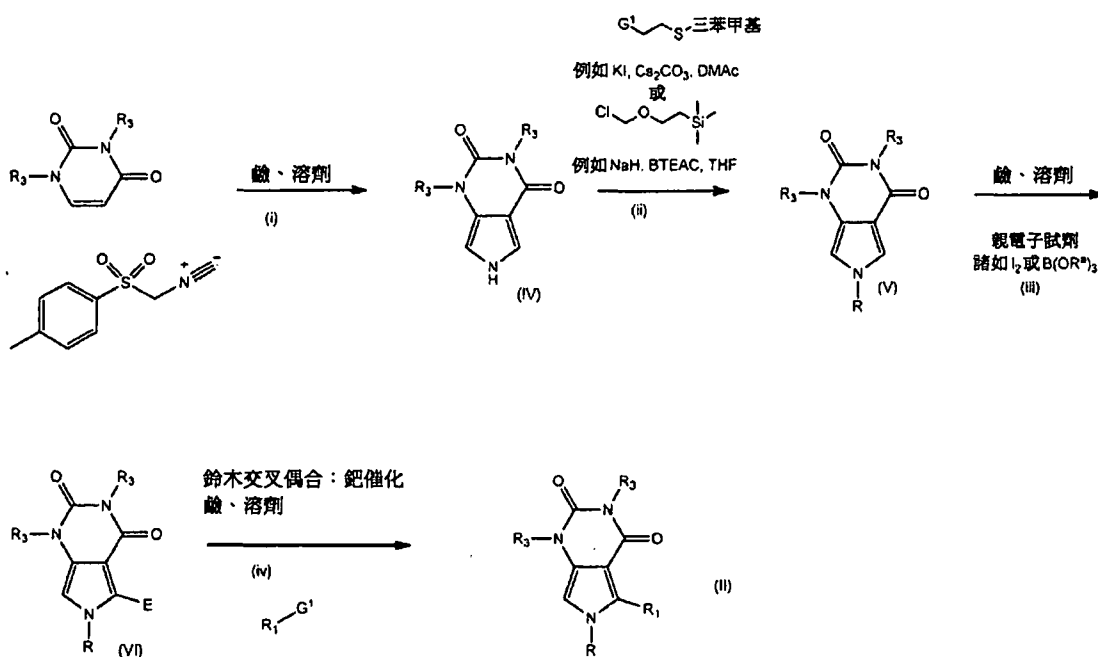


步驟1(i) 式(III)中間物可由式(II)中間物在適合酸(諸如HCl)或酸與還原劑(諸如三氟乙酸與三乙基矽烷)存在下經移除三苯甲基部分而製備。

步驟1(ii) 式(I)化合物可由式(III)中間物在路易斯酸(諸如三氟甲磺酸銨)存在下與適合醛反應而製備。

式(II)中間物可根據流程2製備。

流程2



其中R表示 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-C(Ph)}_3$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-C(Ph)}_3$ ； R^a 表示甲基或異丙基；E表示I且 G^1 表示酮酸或酮酸酯；或E表示 $B(OH)_2$ 且 G^1 表示Cl、Br、I或OTf。

步驟2(i) 式(IV)中間物可由適合嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮與1-(異氰基甲基)磺醯基)-4-甲基苯在適合鹼(諸如DMSO/THF中之氫化鈉或5-甲基-四氫呋喃中之第三丁醇鉀)存在下反應而製備。

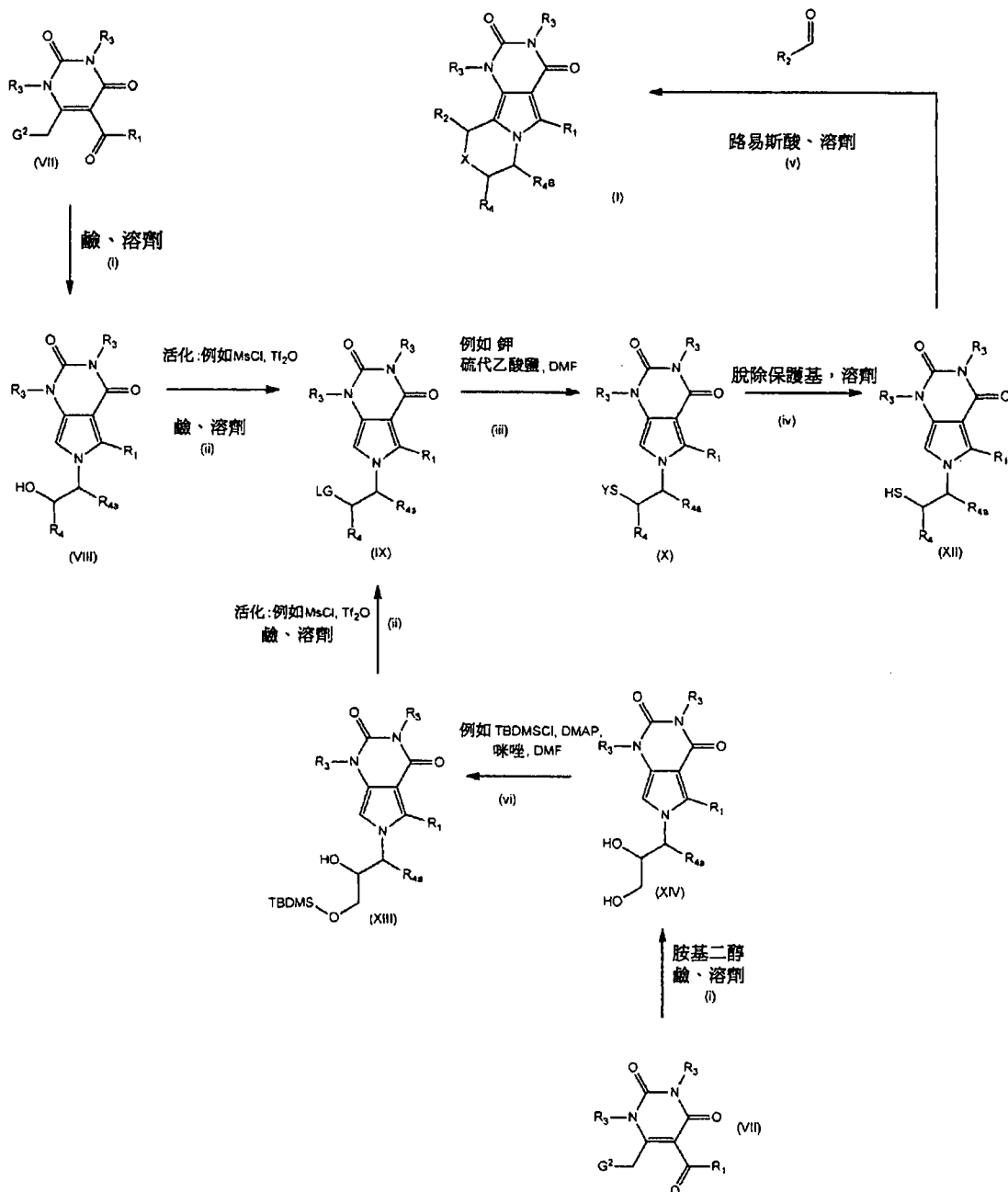
步驟2(ii) 式(V)中間物可藉由化合物R-Cl使式(IV)中間物發生N-烷基化而製備。

步驟2(iii) 式(VI)中間物可由式(V)中間物與適合親電子試劑(諸如 I_2 或 $B(OR^a)_3$)在適合鹼(諸如LDA或BuLi)存在下反應而製備。熟習此項技術者將瞭解，C5鋰化物質可在適當親電子試劑存在下預形成或當場形成。

步驟2(iv) 式(II)中間物可由式(VI)中間物與式 R^1 - G^1 化合物在適合鈀催化劑(諸如肆(三苯膦)鈀(0)或1,1''-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀)存在下發生鈴木交叉偶合反應而製備(Johnson Matthey PD-118)。

式(I)化合物(其中Z為 CR^{4a} ，n為1，且X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如上文中所定義)可根據流程3製備。

流程3



其中LG表示適合離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯；G²表示鹵化物，較佳為溴化物；且Y表示三苯甲基或乙醯基。

步驟3(i) 式(VIII)中間物可由式(VII)中間物與所需胺基醇在乙醇中、在適合鹼(諸如三乙基胺)存在下反應而製備。

步驟3(ii) 式(IX)中間物可由式(VIII)中間物與適合試劑(諸如甲

磺醯氯、甲磺酸酐或三氟甲烷磺酸酐)視情況在適合催化劑(諸如DMAP)存在下反應而製備。

或者，在式(I)化合物中之 R^4 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的情況下，式(IX)中間物可由式(VII)中間物根據步驟3(i)、3(vi)及3(ii)中所述之方法，使用所需胺基二醇及適用於一級羥基之保護基(諸如TBDMS)，隨後如步驟3(ii)中所述與二級醇反應而製備。

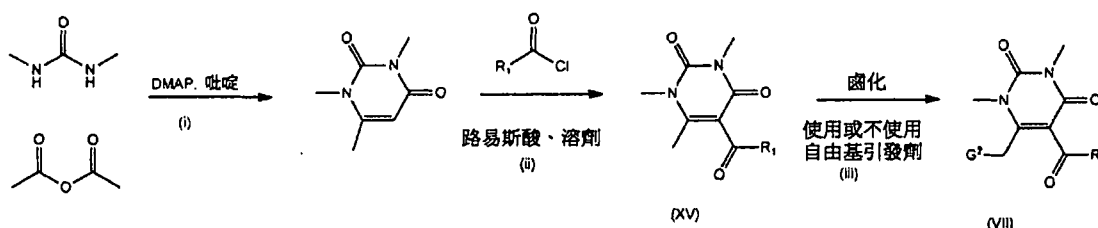
步驟3(iii) 可藉由與適合基於硫之親核試劑(諸如硫代乙酸鉀或三苯甲基硫醇之鈉鹽)反應，直接置換活化二級醇(IX)得到式(X)中間物。

步驟3(iv) 當Y為乙醯基時，使用乙醇中之 NaBH_4 可使中間物(X)脫除保護基。當Y為三苯甲基時，使用步驟1(i)中所述之條件可使中間物(X)脫除保護基。

步驟3(v) 藉由類似於步驟1(ii)所述的方法可達成環化作用而得到式(I)化合物。

式(VII)中間物可根據流程4製備。

流程4

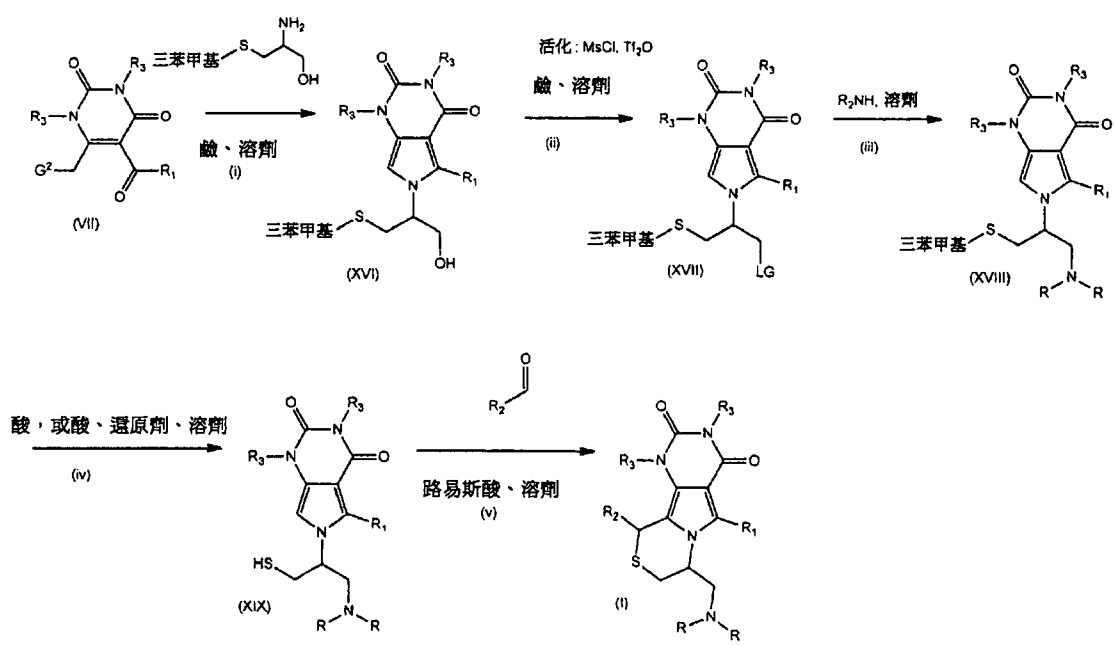


步驟4(i)及(ii) 式(XV)中間物可以兩步法如下製備：乙酸酐與二甲脲反應，隨後使用所需磺醯氯在適合路易斯酸(諸如氯化鋅或三氯化鋁)存在下發生弗雷德-克拉夫茨磺酰基化反應(Friedel-Crafts acylation)。

步驟4(iii) 式(VII)中間物可由式(XV)中間物在自由基引發劑存在或不存在下鹵化而製備。宜使用含有溴之氯仿。

式(I)化合物(其中X為S，Z為CR^{4a}，R^{4a}為胺基-CH₂-、(C₁-C₄)烷基胺基-CH₂-或二[(C₁-C₄)烷基]胺基-CH₂-，n為1，R⁴為H，且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程5製備。

流程5



其中各R獨立地選自H及(C₁-C₄)烷基；且LG表示適合離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

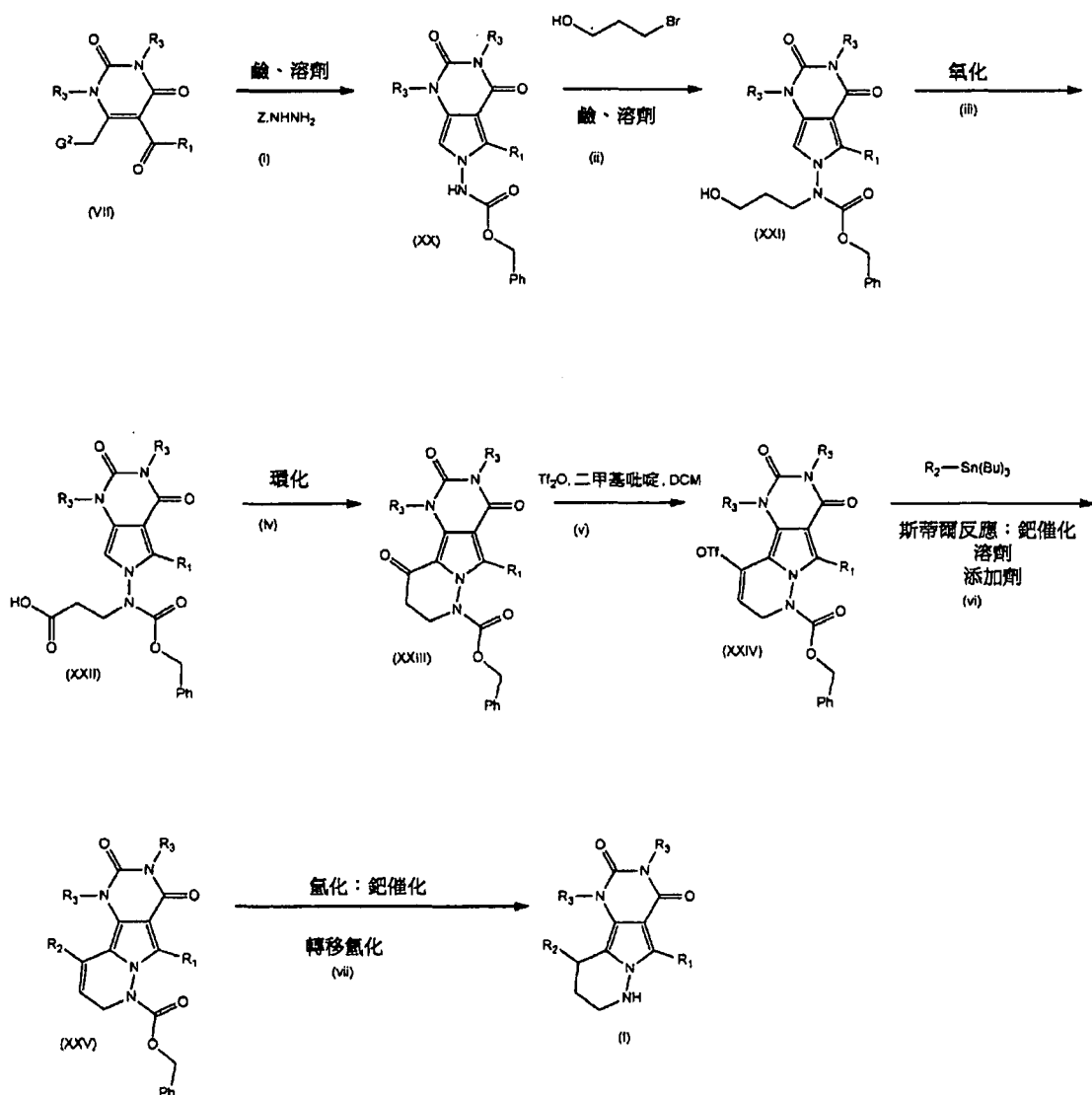
步驟5(i)及(ii) 式(XVII)中間物可由式(VII)中間物經由類似於步驟3(i)，隨後步驟3(ii)中所述之方法製備。

步驟5(iii) 式(XVII)中間物可使用適合親核試劑R₂NH，藉由置換離去基團而轉化為式(XVIII)之相應二級胺。

步驟5(iv)及(v) 式(I)化合物可由式(XVIII)中間物經由類似於步驟1(i)，隨後步驟1(ii)中所述之方法製備。

式(I)化合物(其中X為CH₂，Z為NH，n為1，R⁴為H且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程6製備。

流程6



其中 Z.NHNH_2 為肼基甲酸苯甲酯。

步驟6(i) 式(XX)中間物可藉由使用類似於步驟3(i)中所述的條件，由式(VII)中間物與肼基甲酸苯甲酯反應而製備。

步驟6(ii) 式(XXI)中間物可由式(XX)中間物與3-溴丙-1-醇在適合鹼(諸如碳酸鉀)存在下發生N-烷基化而製備。

步驟6(iii) 式(XXI)之醇中間物宜使用TPAP/NMO條件氧化而得到式(XXII)之相應酸中間物。

步驟6(iv) 式(XXIII)中間物可由(XXII)環化(宜使用聚磷酸(PPA)進行環化)而製備。

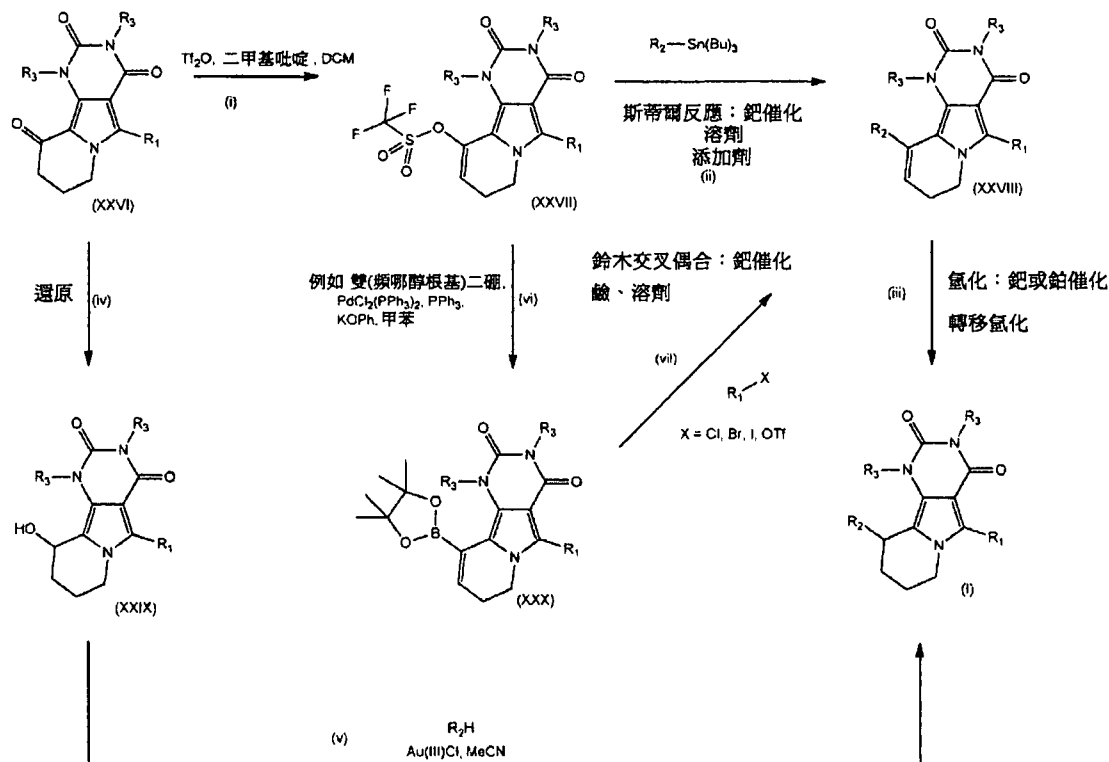
步驟6(v) 式(XXIV)之烯醇-三氟甲磺酸酯可由式(XXIII)中間物與三氟甲烷磺酸酐在鹼(諸如二甲基吡啶)存在下反應而製備。

步驟6(vi) (XXV)中間物可由式(XXIV)之烯醇-三氟甲磺酸酯與適合錫烷(諸如 R^2 -三丁基錫)在適合鈀催化劑(諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))及適合添加劑(諸如LiCl及CuI)存在下反應而製備。

步驟6(vii) 式(I)化合物可藉由使用甲酸銨，在鈀/碳存在下，在適合溶劑(諸如乙醇)中，藉由轉移氫化，由式(XXV)中間物製備。

式(I)化合物(其中X及Z為 CH_2 ，n為1， R^4 為H且 R^1 、 R^2 及 R^3 如上文中所定義)可根據流程7製備。當 R^2 為2-呋喃基時，可根據步驟7(iv)及7(v)製備式(I)化合物。

流程7



步驟7(i)、(ii)及(iii)可以類似於步驟6(v)、(vi)及(vii)中所述反應的方式進行。步驟7(iii)可替代地在鈀或鉑催化條件下(諸如含有鈀/碳或鉑/碳之乙醇)使用氫化反應來進行。

步驟7(iv) 式(XXIX)中間物可藉由在適合溶劑(諸如甲醇)中使用適合還原劑(諸如 $NaBH_4$)還原式(XXVI)化合物而製備。

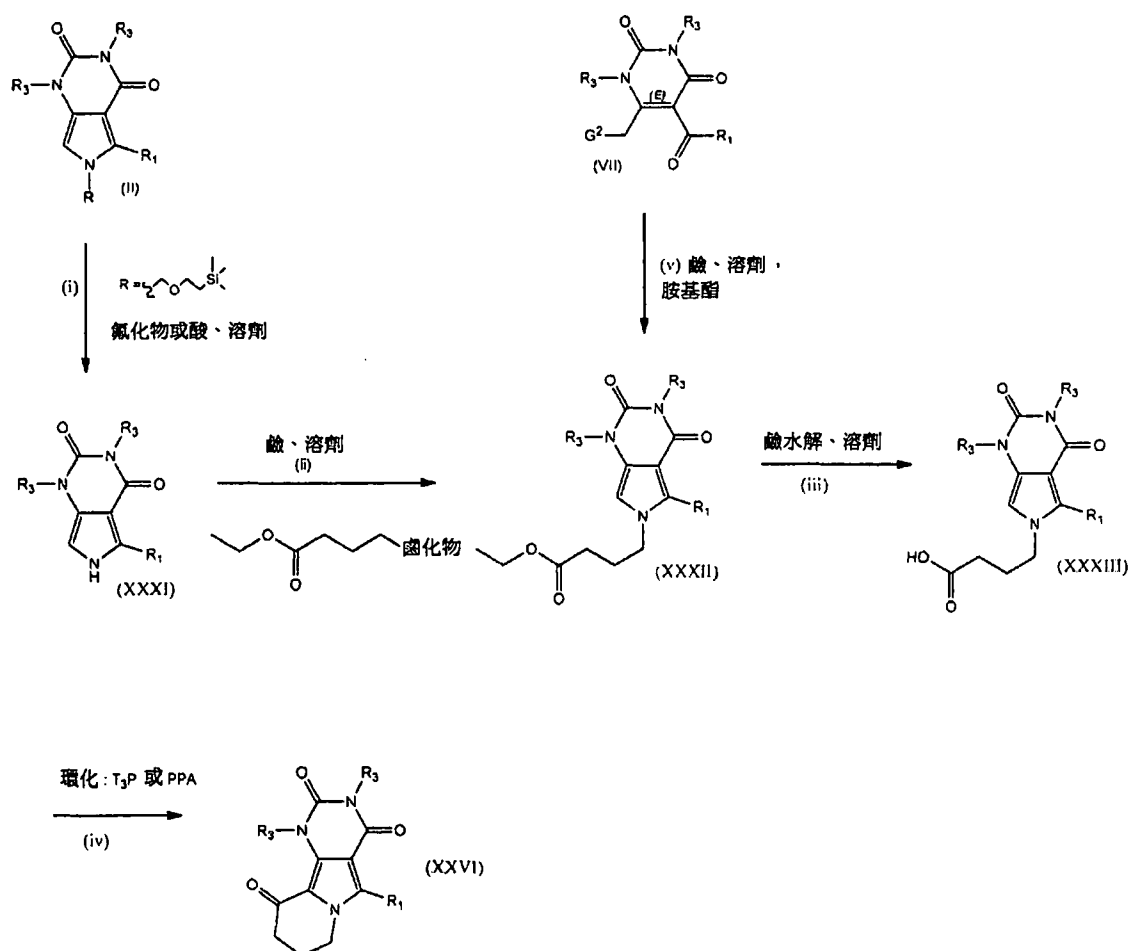
步驟7(v) 當 R^2 為2-呋喃基部分時，式(I)化合物可經金(III)催化由式(XXIX)中間物直接製備。

步驟7(vi) 式(XXX)中間物可由式(XXVII)中間物與適合硼物質(諸如雙(頻哪醇根基)二硼)在適合鈀催化劑(諸如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)及 KOPh 存在下反應而製備。

步驟7(vii) 式(XXVIII)中間物可替代地由式(XXX)中間物以類似於步驟2(iv)中所述反應的方式，經鈴木交叉偶合反應而製備。

式(XXVI)中間物可根據流程8製備。

流程8



步驟8(i) 式(XXXI)中間物可由式(II)中間物在氟化物或酸催化(諸如含TBAF之THF)下脫除保護基而製備。

步驟8(ii) 式(XXXI)中間物可在類似於步驟2(ii)中所述的條件(諸如含碳酸銨之DMF)下發生N-烷基化，得到式(XXXII)中間物。

步驟8(iii) 使用適合鹼(諸如含LiOH之THF/H₂O)，使式(XXXII)中間物發生酯水解，得到式(XXXIII)中間物。

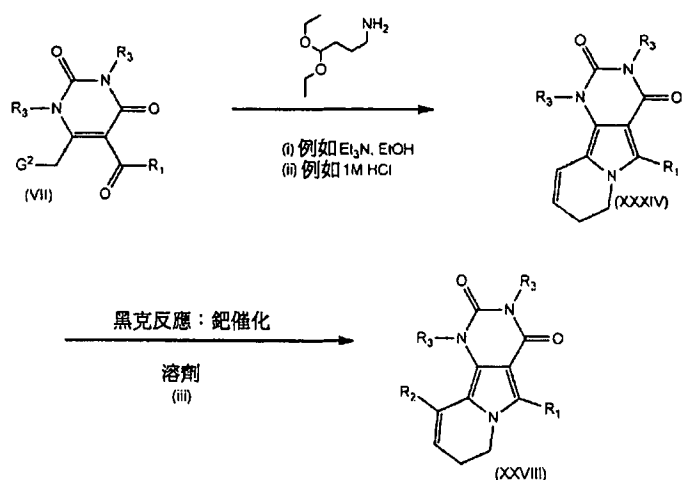
步驟8(iv) 式(XXVI)中間物可由式(XXXIII)中間物在類似於步驟6(iv)所述的條件下或使用丙烷膦酸酐(T3P®)在乙酸乙酯或DMF中環化而製備。

步驟8(v) 或者，式(XXXII)中間物可由式(VII)中間物在適合溶劑(諸如乙醇)中，在適合鹼(諸如三乙基胺)存在下使用所需胺基酯製備。

式(I)化合物(其中X及Z為CH₂，n為0，且R¹、R²及R³如上文中所定義)亦可根據流程7及8，使用相應 ω -胺基酯製備。

或者，式(XXVIII)中間物可根據流程9製備。

流程9

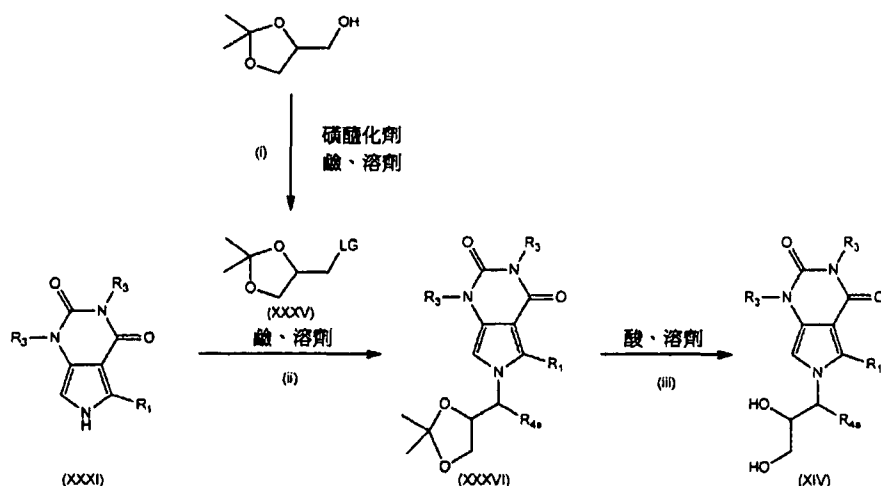


步驟9(i)及(ii) 式(XXXIV)中間物可由式(VII)中間物與胺基縮醛反應，隨後進行酸催化之環化反應(宜使用HCl進行)來製備。

步驟9(iii) 式(XXVIII)中間物可由式(XXXIV)中間物在二甲基乙醯胺(DMA)中，在三-第三丁基膦四氟硼酸鹽存在下，在鈀催化(宜使用乙酸鈀)下使用黑克反應(Heck reaction)製備。

式(XIV)中間物亦可根據流程10製備。

流程10



其中LG為離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯，較佳為三氟甲磺酸酯。

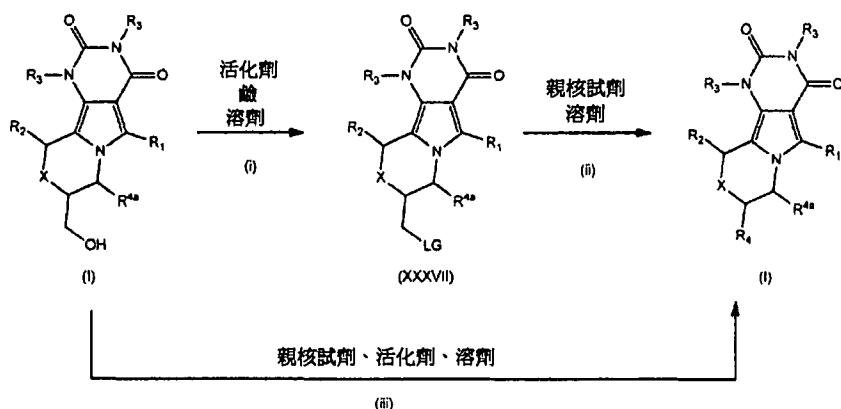
步驟10(i) 式(XXXV)中間物可藉由處理適當市購醇，藉由在適合鹼(諸如三氟甲烷磺酸酐)存在下，在2,6-二甲基吡啶存在下用適當磺醯化劑處理來製備。

步驟10(ii) 式(XXXVI)中間物可由式(XXXI)中間物經中間物(XXXV)及適合鹼(諸如含氫化鈉之DMF)處理而製備。

步驟10(iii) 式(XIV)中間物可由式(XXXVI)中間物經適當酸(諸如含HCl之乙醚)處理而製備。

此外，式(I)化合物(其中Z為 CR^{4a} ，n為1，且X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如上文中所定義)可由另一種式(I)化合物(其中 R^4 為 CH_2OH)根據流程11衍生而製備。

流程11



其中LG表示適合離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

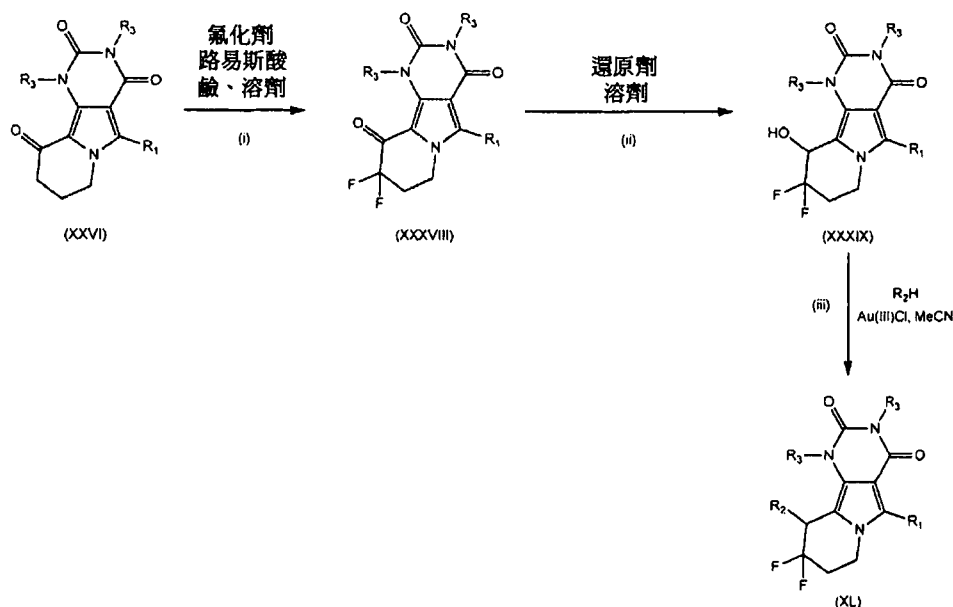
步驟11(i) 式(XXXVII)中間物可由式(I)化合物以步驟3(ii)中所述之方式反應而製備。

步驟11(ii) 式(I)化合物可藉由在適合溶劑(諸如含二甲胺之THF)中用親核試劑處理及加熱，由式(XXXVII)中間物反應而製備。

步驟11(iii) 式(I)化合物亦可藉由在適合溶劑(諸如咪唑化鈉)中，在磺酸酐存在下，在DCM中，在三氟甲烷磺酸酐存在下用適當親核試劑直接處理另一種式(I)化合物而直接製備。

式(I)化合物(其中X為CF₂且Z為CH₂，n為1，R⁴為H且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程12製備。

流程12

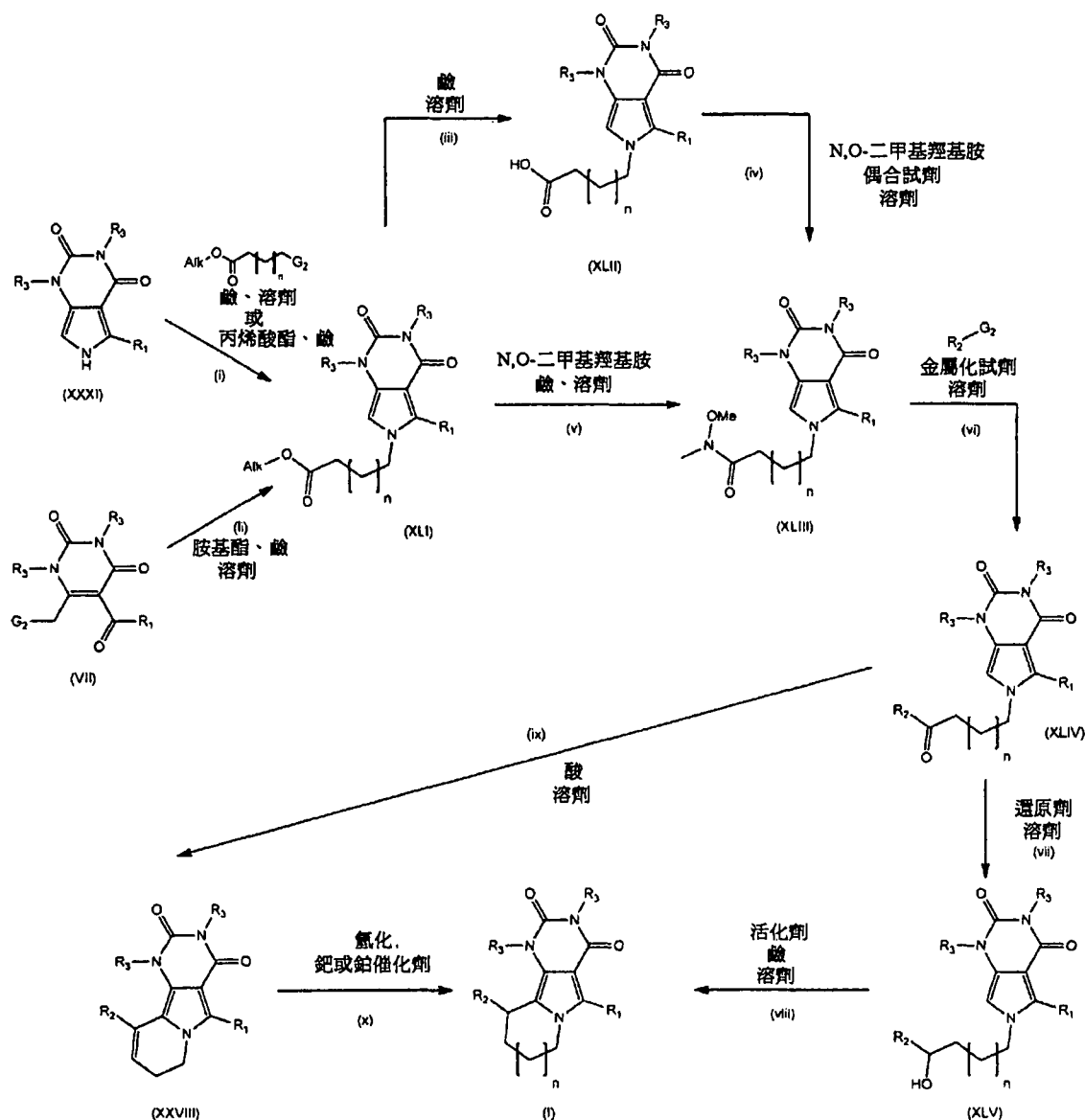


步驟12(i) 式(XXXVIII)中間物可由式(XXVI)中間物在適當路易斯酸(諸如N-氟苯磺醯亞胺)及六甲基二矽氮烷鉀存在下，在溴化鎂(II)存在下經適當氟化劑及適當鹼處理而製備。

步驟12(ii)及12(iii)可藉由類似於步驟7(iv)及7(v)中所述的反應進行。

式(I)化合物(其中X及Z為CH₂，n為0、1或2，且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程13製備。

流程 13



其中G₂表示鹵化物，較佳為溴化物或碘化物，且Alk表示甲基或乙基。

步驟13(i) n=1或2時，可在類似於步驟2(ii)中所述的條件下(諸如碳酸鉀之DMF溶液)、使用市購鹵化物使式(XXXI)中間物發生N-烷基化而得到式(XLI)中間物。或者，n=0時，式(XXXI)中間物可藉由適合丙烯酸酯及適合鹼(諸如丙烯酸甲酯及DBU)處理而發生N-烷基化，得到式(XLI)中間物。

步驟13(ii) 或者，式(XLI)中間物可由式(VII)中間物在適合溶劑中、在適合鹼存在下(諸如三乙基胺/乙醇)使用所需市購胺基酯製備。

步驟13(iii) 式(XLI)中間物可藉由使用適當鹼(諸如氫氧化鋰)而發生酯水解，得到式(XLII)中間物。

步驟13(iv) 式(XLIII)中間物可由式(XLII)中間物在適合鹼(諸如含有T3P之EtOAc或DMF)存在下、在DIPEA存在下經N,O-二甲基羥基胺及適當偶合試劑處理而製備。

步驟13(v) 或者，式(XLIII)中間物可由式(XLI)中間物經N,O-二甲基羥基胺及適合鹼(諸如溴化異丙基鎂之THF溶液)處理而直接製備。

步驟13(vi) 式(XLIV)中間物可由式(XLIII)中間物與適當鹵基化合物 R_2-G_2 在適當金屬化試劑(諸如氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物)存在下反應而製備。

步驟13(vii) 式(XLV)中間物可由式(XLIV)中間物在甲醇中經適當還原劑(諸如硼氫化鈉-氯化鋰)處理而製備。

步驟13(viii) 式(I)化合物可由式(XLV)中間物經適當活化劑及適合鹼(諸如在三乙基胺存在下之三氟甲磺酸酐)處理而製備。

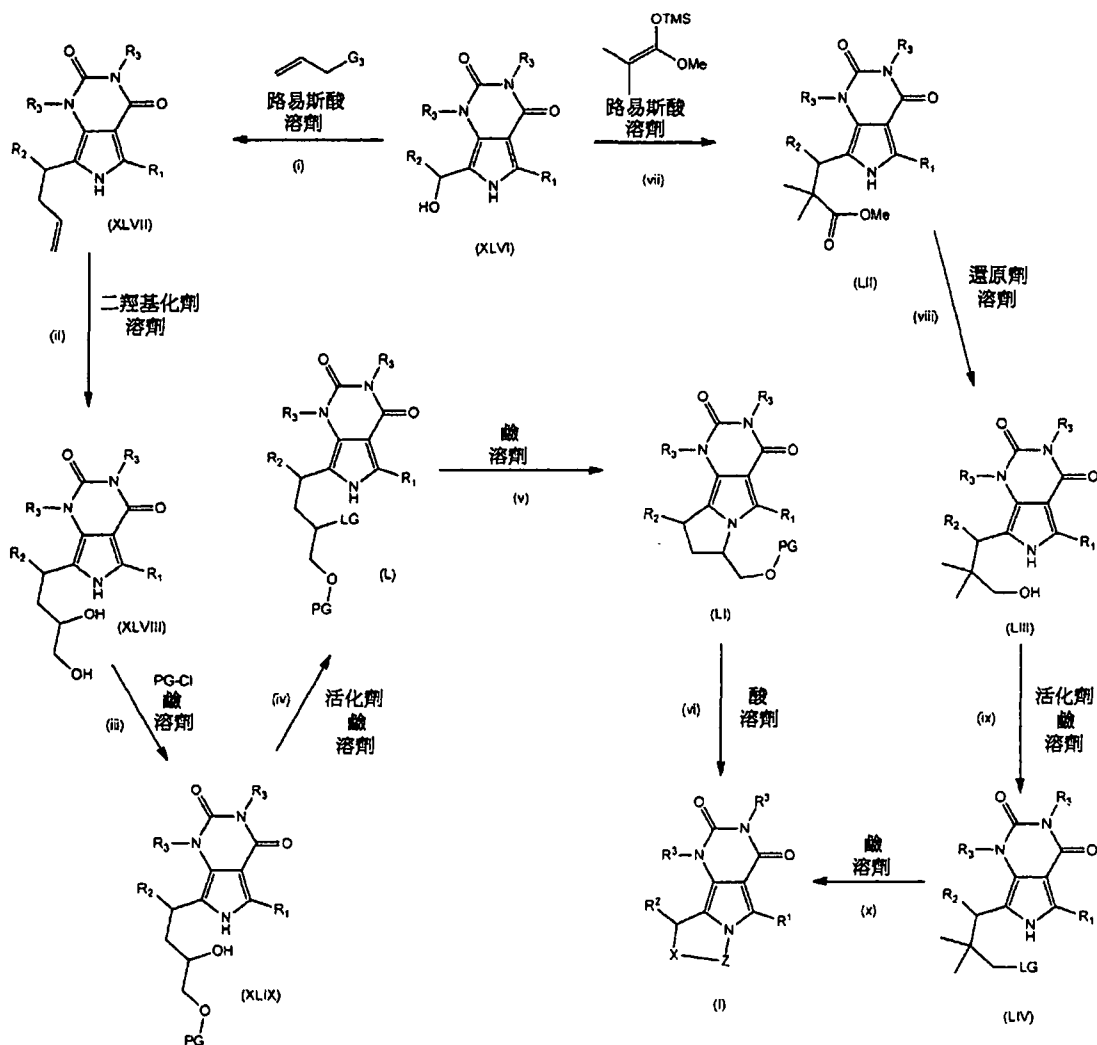
或者，式(I)化合物可由式(XLIV)中間物藉由步驟13(ix)及13(x)製備。

步驟13(ix) 式(XXVIII)中間物可藉由用適當酸(諸如三氟甲磺酸)處理式(XLIV)中間物而製備。

步驟13(x) 可利用氫化反應、在乙醇中、在鈀或鉑催化條件(諸如鈀/碳或鉑/碳)下、類似於步驟7(ii)來進行。

式(I)化合物(其中Z為 CHR^{4s} ，n為0，且 R^1 、 R^2 及 R^3 如上文中所定義)可根據流程14製備。

流程14



其中G₃表示適當金屬或非金屬殘基，諸如三烷基錫烷基，PG表示適當保護基，諸如三烷基矽烷基，且LG表示離去基團，諸如甲磺酸酯。

X=CH₂且Z=CHCH₂OH時，式(I)化合物可根據步驟14(i)至14(vi)製備。X=CMe₂且Z=CH₂時，式(I)化合物可根據步驟14(vii)至14(x)製備。

步驟14(i) 式(XLVI)中間物可由式(XLVII)中間物在THF中、在適當路易斯酸(諸如三正丁基烯丙基錫烷)存在下、在三氟化硼存在下經適當烯丙基化劑處理而製備。

步驟14(ii) 式(XLVIII)中間物可由式(XLVII)中間物在適當溶劑中經適當二羥基化試劑(諸如存於乙腈/水中之四氧化鐵及N-甲基嗎啉氧化物)處理而製備。

步驟14(iii) 式(XLIX)中間物可由式(XLVIII)中間物在適合鹼(諸如第三丁基二甲基矽烷基氯化物)存在下、在咪唑存在下用化合物PG-Cl進行O-保護作用而製備。

步驟14(iv) 式(L)中間物可由式(XLIX)中間物經類似於步驟3(ii)的反應而製備。

步驟14(v) 式(LI)中間物可由式(L)中間物在適合溶劑中經適合鹼(諸如氫化鈉於THF中)處理而製備。

步驟14(vi) 式(I)化合物可由式(LI)中間物在適合酸(諸如TFA於甲醇/水混合物中)存在下經移除保護基而製備。

步驟14(vii) 式(LII)中間物可由式(XLVI)中間物在適合路易斯酸(諸如三氟化硼)存在下經市購矽烷基烯酮縮醛處理而製備。

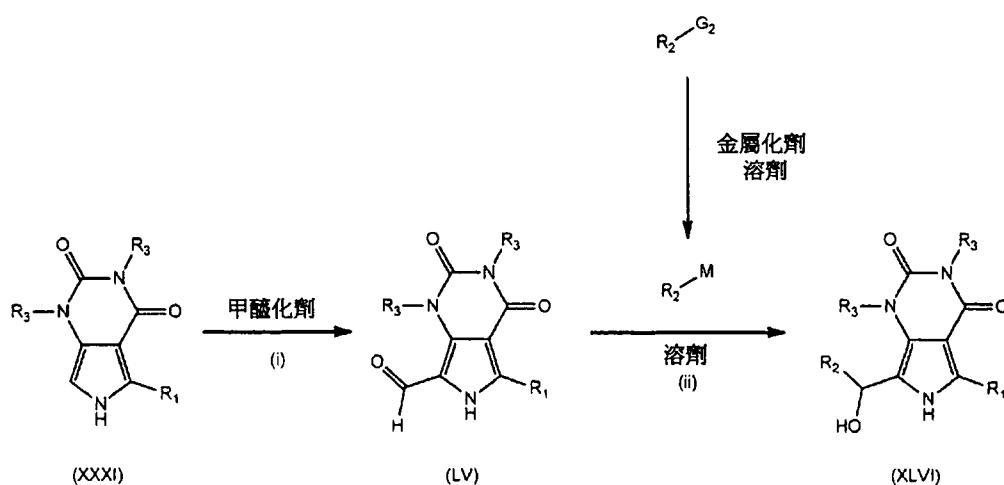
步驟14(viii) 式(LIII)中間物可由式(LII)中間物在適當溶劑中經適當還原劑(諸如硼氫化鈉-氯化鋰於甲醇中)處理而製備。

步驟14(ix) 式(LIV)中間物可由式(LIII)中間物經類似於步驟3(ii)的反應而製備。

步驟14(x) 式(I)化合物可由式(LIV)中間物經類似於步驟14(v)的反應而製備。

式(XLVI)中間物可根據流程15製備。

流程15



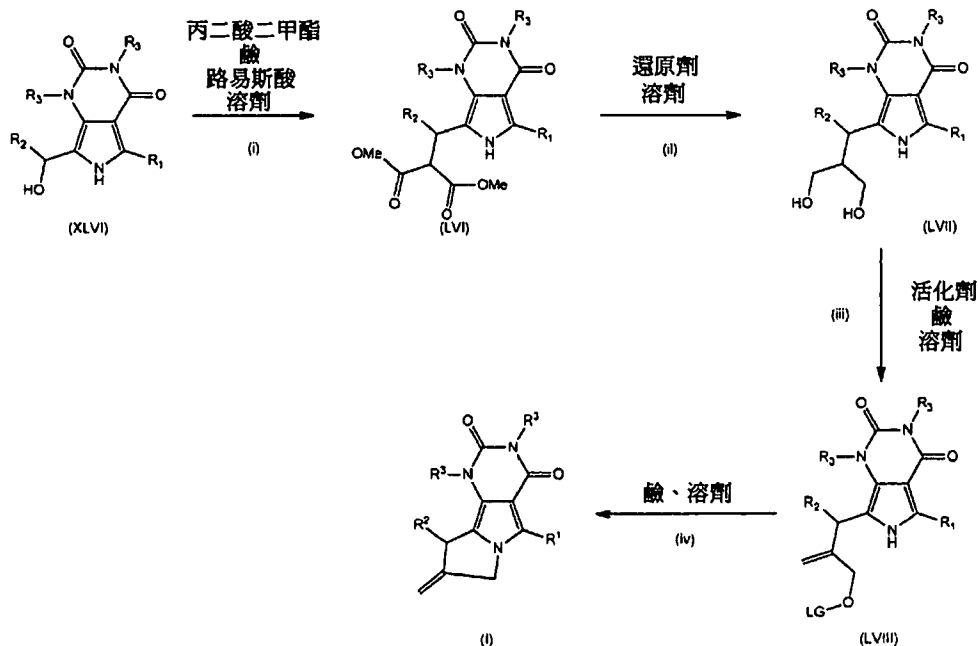
其中 G_2 表示鹵化物，較佳為溴化物或碘化物，且 M 表示金屬殘基，較佳為鹵化鎂。

步驟15(i) 式(LV)中間物可由式(XXXI)中間物與適合甲醯化劑(諸如 $POCl_3$)在DMF中反應而製備。

步驟15(ii) 式(XLVI)中間物可由式(LV)中間物經有機金屬化合物 R^2-M 處理而製備，式(XLVI)中間物自身可在使用前藉由用金屬化劑(諸如異丙基氯化鎂-氯化鋰)處理化合物 R^2-G_2 而直接製備。

式(I)化合物(其中 X 為 $C=CH_2$ ， Z 為 CHR^{4s} ， n 為0，且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^{4a} 如上文中所定義)可根據流程16製備。

流程16



其中LG為離去基團，諸如甲磺酸酯。

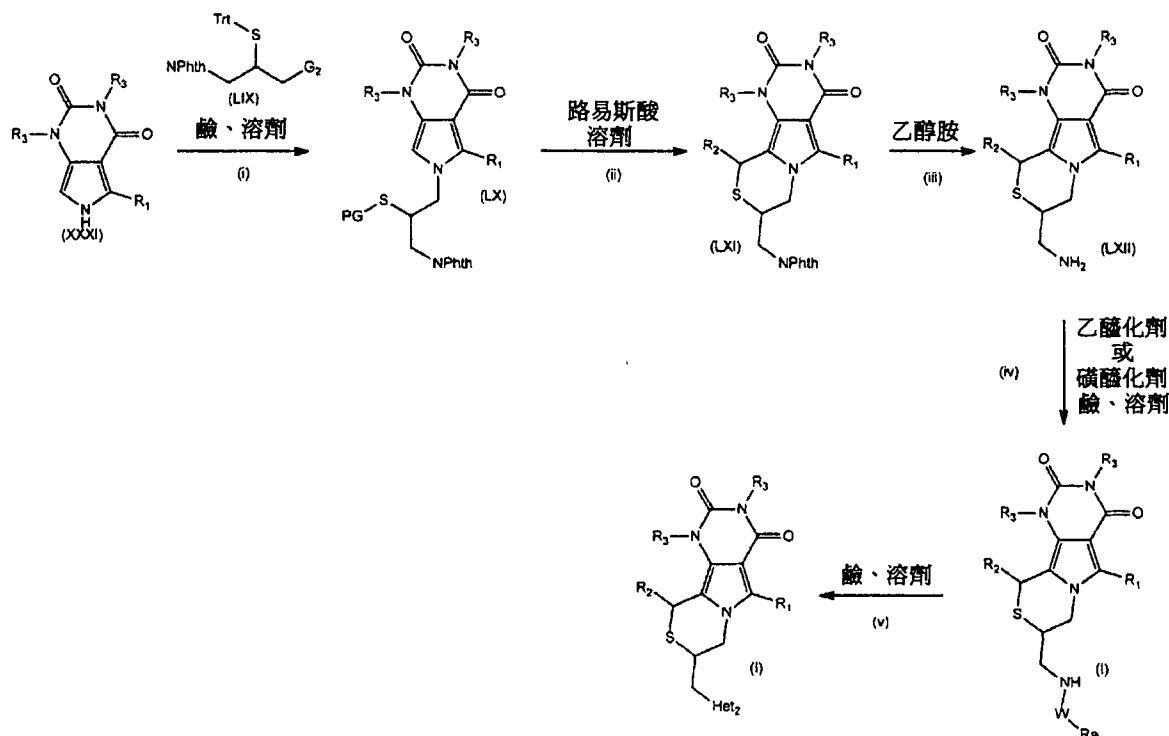
步驟16(i) 式(LVI)中間物可由式(XLVI)中間物在適當鹼及適當路易斯酸(諸如丙二酸二甲酯)存在下、在六甲基二矽氮烷鈉及三氟化硼存在下經丙二酸二甲酯處理而製備。

步驟16(ii)、16(iii)及16(iv)可分別藉由類似於步驟15(viii)、3(ii)及14(v)的反應進行。

式(I)化合物(其中 X 為 S 且 Z 為 CH_2 ， n 為1， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 及

Het²如上文中所定義且W為C=O或SO₂)可根據流程17製備。

流程17



其中G₂為鹵化物，較佳為溴化物。

步驟17(i) 式(LX)中間物可藉由用式(LIX)中間物及適合鹼在適合溶劑中(諸如碳酸鉍於DMF中)處理式(XXXI)中間物而製備。

步驟17(ii) 式(LXI)中間物可由式(LX)中間物經類似於步驟1(i)及1(ii)的反應製備。

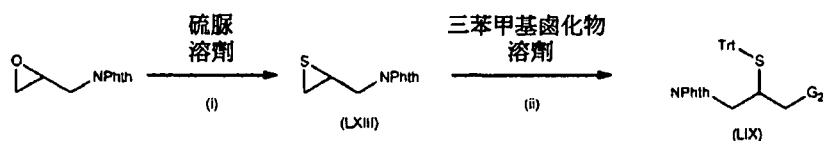
步驟17(iii) Phth保護基可藉由使用乙醇胺及加熱而脫除保護基，得到式(LXII)中間物。

步驟17(iv) 式(I)化合物可藉由在適合鹼存在下、在適合溶劑中用適合醯化劑或磺醯化劑(諸如在DIPEA存在下、在DCM中用乙醯氯或甲磺醯氯)處理式(LXII)中間物而製備。

步驟17(v) 其他式(I)化合物可由適當式(I)化合物(其中R^a為鹵基(C₁-C₄)烷基或鹵基(C₁-C₄)烷氧基)在適當溶劑中經適當鹼(諸如在THF中經氫化鈉)處理而製備。

式(LIX)中間物可根據流程18製備。

流程 18



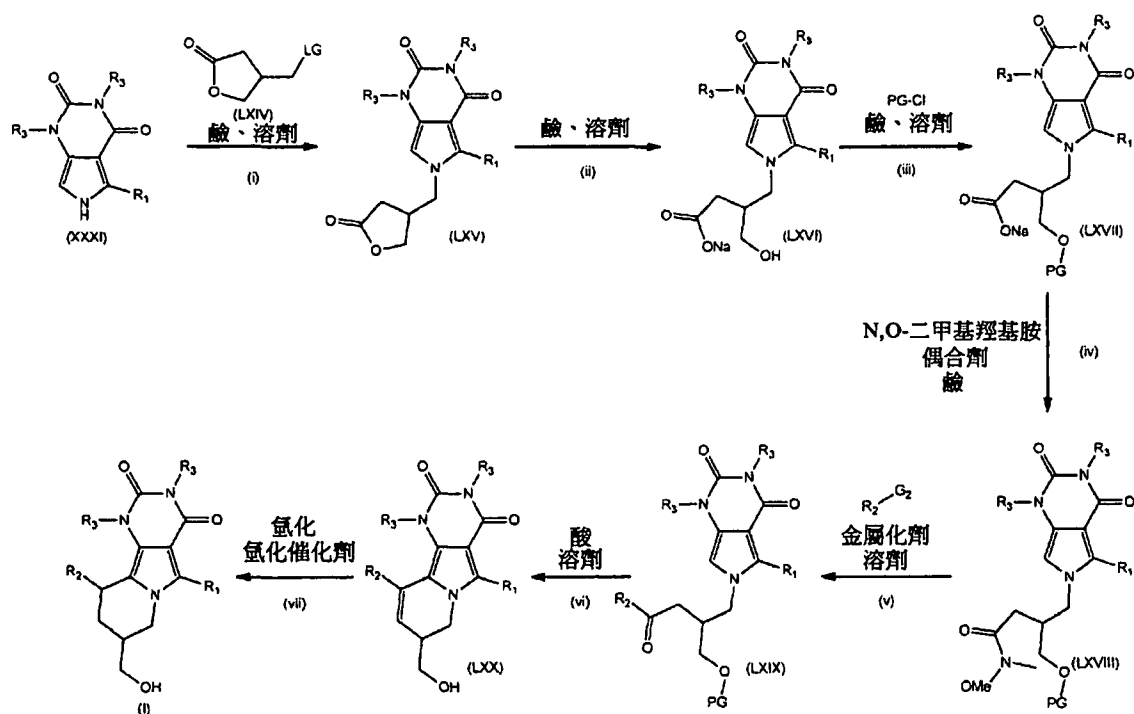
其中 G_2 為鹵化物，較佳為溴化物。

步驟18(i) 式(LXIII)中間物可由市購環氧化物在適當溶劑(諸如甲醇)中經硫脲處理而製備。

步驟18(ii) 式(LIX)中間物可由式(LXIII)中間物在適當溶劑中經適當三苯甲基鹵化物(諸如在DCM中經三苯甲基溴化物)處理而製備。

式(I)化合物(其中X為 CHR^{4b} 且Z為 CHR^{4a} ， n 為1， R^1 、 R^2 及 R^3 如上文中所定義)可根據流程19製備。

流程 19



其中LG為離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯，較佳為三氟甲磺酸酯， G_2 為鹵化物，較佳為溴化物或碘化物且PG為保護基，諸如三烷基矽烷基。

步驟19(i) 式(LXV)中間物可由式(XXXI)中間物及式(LXIV)中間物在適合溶劑中經適合鹼(諸如在THF中經第三丁醇鉀)處理而製

備。

步驟19(ii) 式(LXVI)中間物可由式(LXV)中間物經適合鹼(諸如氫氧化鈉)發生鹼介導之水解而製備。

步驟19(iii)、步驟19(iv)及19(v)可分別藉由類似於步驟14(iii)、13(iv)及13(vi)的反應進行。

步驟19(vi) 式(LXX)中間物可由式(LXIX)中間物在適合溶劑中經適合酸(諸如在甲醇及水中經吡錠鹽酸鹽)處理而製備。

步驟19(vii)可藉由類似於步驟7(iii)的反應進行。

式(LXIV)中間物可根據流程20製備。

流程20



其中LG為離去基團，諸如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯，較佳為三氟甲磺酸酯。

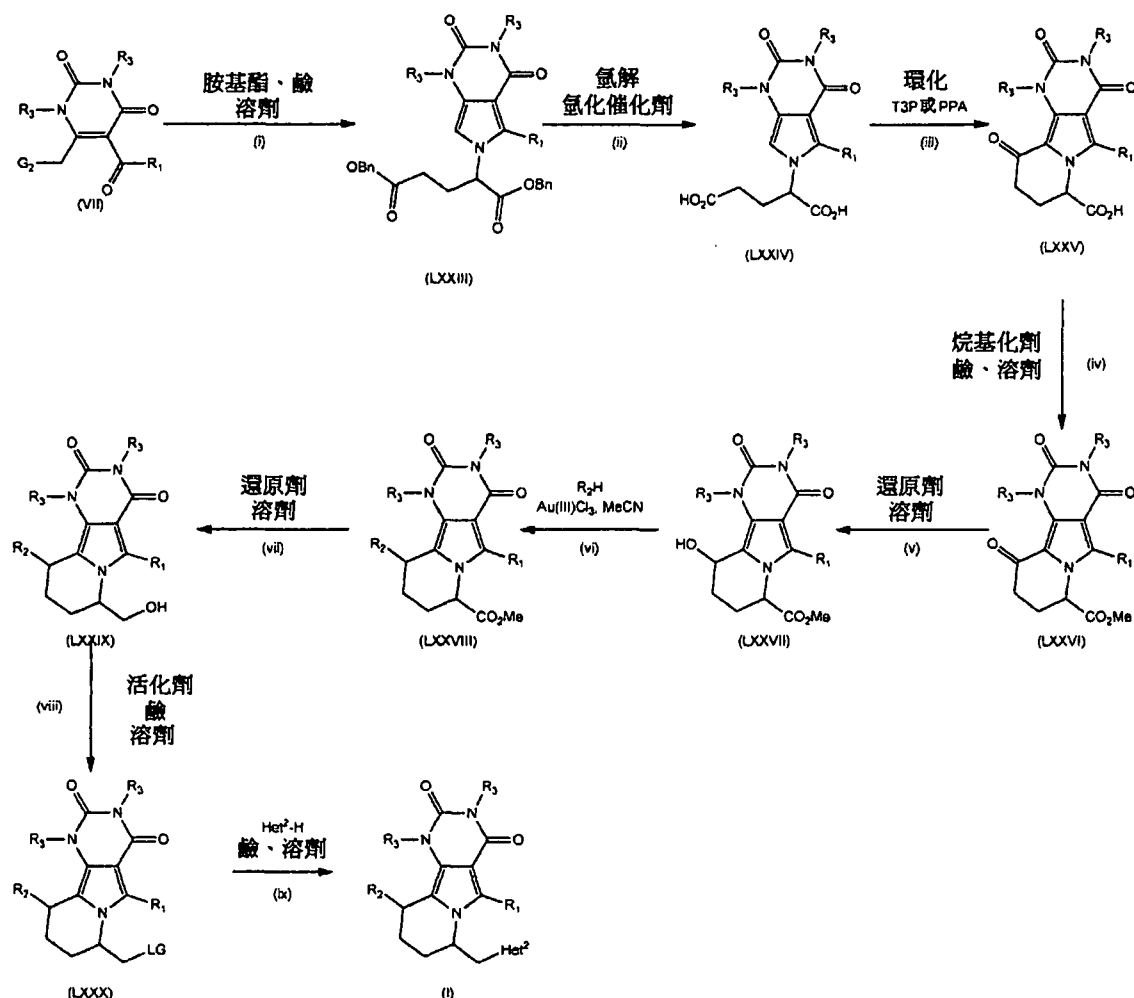
步驟20(i) 式(LXXI)中間物可由市購二羥基丙酮在適合溶劑(諸如DCM)中經(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷處理而製備。

步驟20(ii) 式(LXXII)中間物可由式(LXXI)中間物在2-甲基四氫呋喃中經適合催化劑(諸如鈀/炭)氫化而製備。

步驟20(iii) 式(LXIV)中間物可由式(LXXII)中間物在適合鹼(諸如三氟甲烷磺酸酐)存在下、在2,6-二甲基吡啶存在下經適合活化劑處理而製備。

式(I)化合物(其中X為 CH_2 且Z為 CHR^{4a} ，n為1， R^1 、 R^2 、 R^3 及 Het^2 如上文中所定義)可根據流程21製備。

流程21



其中LG為離去基團，諸如甲磺酸酯。

步驟21(v)及21(vi)可以類似於步驟7(iv)及7(v)的方式進行。

步驟21(i) 式(LXXIII)中間物可以類似於步驟3(i)的方式、使用適當的市購胺基二酯、由式(VII)中間物製備。

步驟21(ii) 式(LXXIV)中間物可由式(LXXIII)中間物在乙醇中、在鈀催化條件(諸如鈀/碳)下氫解而製備。

步驟21(iii) 式(LXXV)中間物可由式(LXXIV)中間物經類似於步驟8(iv)的反應而製備。

步驟21(iv) 式(LXXVI)中間物可由式(LXXV)中間物在適合溶劑中、在適合鹼存在下、在加熱下經適當烷基化劑處理而製備，諸如在濕丙酮中、在碳酸鉀存在下使用硫酸二甲酯。

步驟21(v)及21(vi)可藉由類似於步驟7(iv)及7(v)中所述的反應進

行。

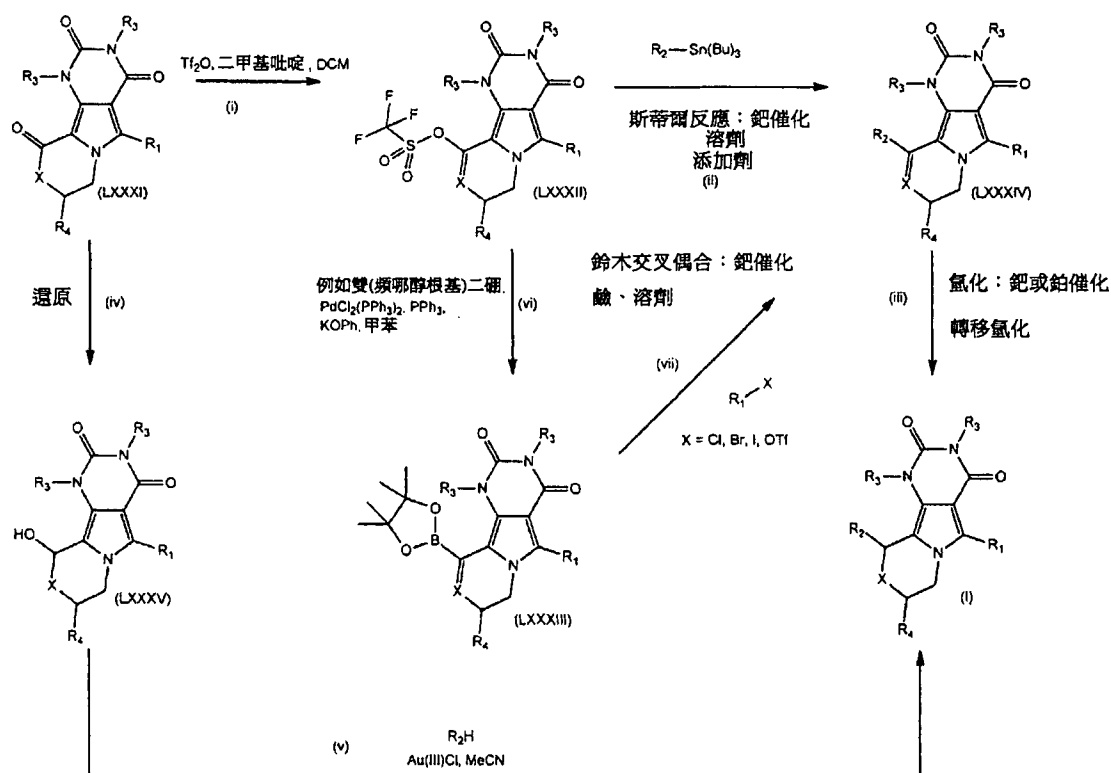
步驟21(vii) 式(LXXIX)中間物可由式(LXXVIII)中間物在THF中經適合還原劑(諸如氫化鋁鋰)處理而製備。

步驟21(viii) 式(LXXX)中間物可由式(LXXIX)中間物在適合鹼存在下經適當活化劑(諸如在三乙基胺存在下經甲磺醯氯)處理而製備。

步驟21(ix) 式(I)化合物可由式(LXXX)中間物在DMF中、在適合鹼(諸如碳酸鉀)存在下經適當雜環Het²-H處理而製備。

式(I)化合物(其中X為CH₂或CHMe, Z為CH₂, n為1, R⁴為H或Me, 且R¹、R²及R³如上文中所定義)可根據流程22製備。當R²為2-呋喃基時,可根據步驟7(iv)及7(v)製備式(I)化合物。

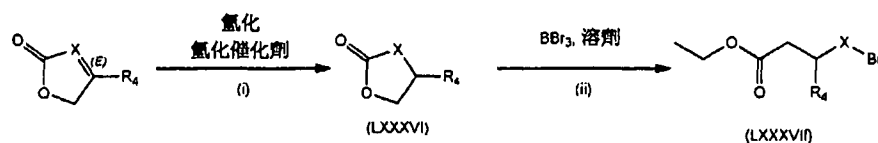
流程22



步驟22(i)至22(vii)可藉由類似於流程7中所詳述的反應進行。

式(LXXXI)中間物可根據流程8、在步驟8(ii)中使用適當中間物(LXXXVII)製備。式(LXXXVII)中間物可根據流程23製備。

流程23



其中X為CH₂或CHMe且R⁴為H或Me。

步驟23(i) 式(LXXXVI)中間物可由市購內酯在乙酸乙酯中、在鈀催化條件(諸如鈀/碳或鉑/碳)下製備。

步驟23(ii) 式(LXXXVII)中間物可由式(LXXXVI)中間物在DCM中經三溴化硼處理而製備。

在另一態樣中，本發明提供一種包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。醫藥組合物可根據特定投藥途徑加以調配，諸如經口投藥、非經腸投藥及直腸投藥等。此外，本發明之醫藥組合物可製備為固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、藥丸、顆粒劑、散劑或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑，以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等。

通常，醫藥組合物為錠劑或明膠膠囊，包含活性成分以及

a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言亦包含

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮；若需要

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽，或起泡混合物；及/或

e)吸收劑、著色劑、香料及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法包覆膜衣或包覆腸衣。

適合於經口投與之組合物包括有效量之呈以下形式的本發明化合物：錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿或酏劑。根據醫藥組合物製造技術中已知之任何方法來製備意欲口服使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群之藥劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上美觀且適口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑的混合物。此等賦形劑為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑未包覆包衣或藉由已知技術包覆包衣以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可使用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服使用之調配物可以其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式或以其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式存在。

某些可注射組合物為等張水溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經殺菌且/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝液。另外，其亦可含有治療上有價值之其他物質。該等組合物分別根據習知混合、粒化或包覆包衣方法製備，且含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

適於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物及適合載劑。適於經皮傳遞之載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以有助於穿過主體皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含支持部

件、含有化合物及視情況存在之載劑之儲集器、視情況存在之速率控制障壁(以在延長時期內以可控及預定速率將化合物遞送至主體皮膚)，及使裝置緊固至皮膚之構件。

適於局部施用(例如施用至皮膚及眼)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或可噴霧調配物，例如藉由氣溶膠或其類似物遞送之可噴霧調配物。該等局部遞送系統尤其適於真皮施用，例如用於治療皮膚癌，例如以日霜、洗劑、噴霧及其類似物用於預防性用途。因此，其尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝)調配物。該等物質可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其宜以乾粉形式(單獨、作為混合物(例如與乳糖之乾式摻合物)或混合組分顆粒(例如與磷脂))、自乾粉吸入器遞送，或以氣溶膠噴霧呈遞形式、自使用或不使用適合推進劑之壓力容器、泵、噴射器、霧化器或噴霧器遞送。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，因為水可促進某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕度條件製備。無水醫藥組合物可以維持其無水性質之方式製備且儲存。因此，無水組合物使用已知可防止暴露於水之材料封裝，使得其可包括在適合配方之套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條狀包裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種使作為活性成分之本發明化合物之分解速率降低的藥劑。本文中稱為「穩定劑」之該等藥劑包括(但不限於)抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

CFTR氯通道已知與許多疾病及病狀有關，包括囊性纖維化(CF) (Quinton, *Physiol. Rev.* 79:S3-S22 (1999) ; Boucher, *Eur. Respir. J* 23:146-58 (2004))、多囊性腎病(O'Sullivan等人, *Am. J Kidney Dis.* 32:976-983 (1998) ; Sullivan等人, *Physiol. Rev.* 78:1165-91 (1998) ; Strong 等人, *J Clin. Invest.* 93:347-54 (1994) ; Mall 等人, *Gastroenterology* 126:32-41 (2004) ; Hanaoka等人, *Am. J Physiol.* 270:C389-C399 (1996) ; Kunzelmann等人, *Physiol. Rev.* 82:245-289 (2002) ; Davidow等人, *Kidney Int.* 50:208-18 (1996) ; Li等人, *Kidney Int.* 66:1926-38 (2004) ; Al-Awqati, *J Clin. Invest.* 110:1599-1601 (2002) ; Thiagarajah等人, *Curr. Opin. Pharmacol.* 3:594-99 (2003))及分泌型腹瀉(Clarke等人, *Science* 257:1125-28 (1992) ; Gabriel等人, *Science* 266:107-109 (1994) ; Kunzelmann及Mall, *Physiol. Rev.* 82:245-89 (2002) ; Field, M. *J Clin. Invest.* 111:931-43 (2003) ; 及Thiagarajah等人, *Gastroenterology* 126:511-519 (2003))。

式(I)化合物之游離形式或鹽形式展現重要的藥理學特性，例如CFTR調節特性，如下一個章節所提供之例如活體外及活體內測試中所指示；且因此表明可用於治療或用作研究化學品，例如工具化合物。式(I)及(Ia)化合物可活體內用於囊性纖維化發展模型中。

本發明化合物可適用於治療選自多囊性腎病及腹瀉之適應症，包括傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉主要型大腸急躁症(IBS)。

因此，在另一實施例中，本發明提供式(I)或(Ia)化合物用於療法中之用途。在另一實施例中，療法係選自可藉由抑制CFTR加以治療的疾病。在另一實施例中，疾病係選自上述清單，宜選自多囊性腎病及腹瀉，更宜選自多囊性腎病、傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉主要型大腸急躁症(IBS)。

在另一實施例中，本發明提供治療可藉由抑制CFTR加以治療之疾病的方法，包含投與治療上可接受之量的式(I)或(Ia)化合物。在另一實施例中，疾病係選自上述清單，宜選自多囊性腎病及腹瀉，更宜選自多囊性腎病、傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉主要型大腸急躁症(IRS)。

因此，在另一實施例中，本發明提供式(I)或(Ia)化合物用於製造藥劑之用途。在另一實施例中，藥劑係用於治療可藉由抑制CFTR加以治療的疾病。在另一實施例中，疾病係選自上述清單，宜選自多囊性腎病及腹瀉，更宜選自多囊性腎病、傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉主要型大腸急躁症(IRS)。

實施例24. 根據前述實施例1至21中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療多囊性腎病及腹瀉，更宜治療多囊性腎病、傳染性分泌型腹瀉、旅行者腹瀉、與HIV有關之腹瀉及腹瀉主要型大腸急躁症(IRS)。

本發明之醫藥組合物或組合的單位劑量對於約50至70 kg之個體而言可為約1至2000 mg活性成分，或約1至1000 mg，或約1至約500 mg，或約1至約250 mg，或約1至約150 mg，或約0.5至約100 mg，或約1至約50 mg活性成分。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量視個體之物種、體重、年齡及個別狀況、所治療之病症或疾病或其嚴重程度而定。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可容易確定預防、治療或抑制病症或疾病進程所必需之各活性成分的有效量。

上述劑量特性可利用活體外及活體內測試、宜使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其離體器官、組織及其標本證明。本發明化合物可活體外以溶液(例如水溶液)形式施用，及活體內經腸、非經腸(靜脈內有利)施用，例如以懸浮液或水溶液形式施用。活體外劑量範圍可為約 10^{-3} 莫耳濃度至 10^{-9} 莫耳濃度。視投藥途徑而定，活體內

治療有效量範圍可在約0.1-500 mg/kg之間，較佳在約1-100 mg/kg之間。

本發明化合物之活性可藉由以下方法評估。

IonWorks Quattro分析：

CFTR活性可藉由電生理學方法、使用全細胞組態之膜片鉗技術加以定量(Hamill O, Marty A, Neher E, Sakmann B及Sigworth F. 'Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches.' Pflugers Archive 1981 391: 85-100)。此分析係直接量測與流經CFTR通道之氯離子有關的電流，同時維持或調整跨膜電壓。此分析可使用單一玻璃微吸管或平行平面陣列量測原生或重組細胞系統之CFTR活性。使用平行平面陣列所量測的電流可使用經適當裝備之儀器定量，諸如IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA)。Quattro系統可量測每個記錄孔單個細胞之CFTR電流(HT組態)或每個孔64個細胞群之CFTR電流(群體膜片鉗PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents.' J Biomol Screen. 2006 Aug; 11(5):488-96)。

細胞培養：

IonWorks Quattro實驗係使用穩定表現WT-CFTR通道的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。細胞於補充有10% (v/v) FCS、100 U/mL青黴素/鏈黴素及100 µg/L甲胺喋呤的MEM α 培養基中、在37°C、在100%濕度下、在5% v/v CO₂中維持。實驗時，細胞於225 cm²組織培養瓶中生長直至幾乎匯合。使用胰蛋白酶-EDTA自瓶中移除細胞且再懸浮於細胞外記錄溶液中緊接著實驗。

CFTR抑制劑分析：

將密度為1.5至2百萬個/毫升的細胞置放於Quattro系統上，添加至平面式膜片盤中且密封確立5-10分鐘。評估密封電阻(通常>50 MΩ)之後，使用100 µg/mL兩性黴素B、藉由穿孔而獲得全細胞進入。藉由施加-100至+100 mV之電壓勻變速率所得的前化合物掃描來量測基線電流。藉由向膜片盤之384孔之每個孔中添加10 µM弗斯可林(forskolin)來活化CFTR。培育5分鐘之後，再次藉由施加-100至+100 mV電壓勻變速率來量測後化合物1電流。由10 mM儲備液於DMSO中、於細胞外溶液中稀釋的測試化合物接著添加至膜片盤中且再培育10分鐘。藉由施加-100至+100 mV之相同電壓勻變速率來量測後化合物2電流。CFTR之抑制係利用弗斯可林添加(後化合物1)與測試化合物(後化合物2)之間的電流差值測定。此係在-100 mV與+100 mV下測定，其分別表示內向及外向電流。

溶液：

細胞外溶液(ECS)：145 mM NaCl、4 mM CsCl、5 mM D-葡萄糖、10 mM TES、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、pH 7.4 NaOH

細胞內溶液(ICS)：113 mM L-天冬胺酸、113 mM CsOH、27 mM CsCl、1 mM NaCl、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、10 mM TES. pH 7.2 + CsOH。使用前進行過濾滅菌。

根據表A，使用Ion Works Quattro分析(如本申請案中所述)，本發明化合物展現CFTR抑制性功效：

表A：式(I)化合物之抑制活性

實例編號	CFTR IC50 (µM) 內向電流
1.2	0.79
1.3	>30
1.1.1	0.63
1.6	11.13
1.10	8.08

2.1	0.41
3.1.1	0.41
3.1.2	1.51
3.5	0.16
4.2	1.67
6.1	27.63
6.3	2.24
6.4	>30
7.5b	2.18
8.2	0.29
9.1	0.29
9.2	9.30
10.0	2.15
10.2	0.70
11.0	9.14
12.1b	0.18
12.b	0.54
12.a	0.20
13.1a	0.10
13.2a	0.05
13a	0.07
13.3a	0.09
14a	0.31
15	0.10
15.7	5.50
15.8	3.93
15.9	1.90
15.10	1.18
15.11	0.13
15.12	9.27
15.13	0.62
17	0.10
17.1	0.23
17.2	0.24
18	0.48
19	5.38
20a	0.27
21a	0.33
21.8	1.39
22	0.47
23a	0.05
23.1a	0.10
24	1.74
25	4.84
26a	0.15
26.1a	0.23
26.3a	0.45
27a	0.15
28a	0.11
29	0.44

30a	0.16
30.1a	0.25
31	1.45

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投與途徑單獨投與或與其他藥劑在同一醫藥組合物中一起投與。

在一個實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及至少一種其他治療劑的產品作為組合製劑以便同時、分別或依序用於療法。在一個實施例中，療法為治療由CFTR介導之疾病或病狀。以組合製劑形式提供之產品包括組合物，其包含式(I)化合物及共同存在於同一醫藥組合物中之其他治療劑，或式(I)化合物及各別形式之其他治療劑，例如呈套組形式。

在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及其他治療劑。視情況，醫藥組合物可包含如上所述之醫藥學上可接受之載劑。

在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含兩種或兩種以上各別醫藥組合物，其中至少一種含有式(I)化合物。在一個實施例中，套組包含用於分別保持該等組合物之構件，諸如容器、分隔之瓶或分隔之箔包。該套組之實例為通常用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之泡殼包裝。

本發明之套組可用於例如經口及非經腸投與不同劑型，以不同劑量間隔投與各別組合物，或相對於彼此滴定各別組合物。為了有助於順應性，本發明套組通常包含投藥說明書。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及其他治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明化合物與其他治療劑可組合成組合療法：(i)在對醫師發行組合產品之前(例如，在套組包含本發明化合物及其他治療劑情況下)；(ii)在投藥之前不久由醫師親自

進行(或在醫師指導下進行)；(iii)由患者本人進行，例如在本發明化合物及其他治療劑依序投與期間。

因此，本發明提供式(I)或(Ia)化合物用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的用途，其中藥劑製備成可與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的用途，其中藥劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)或(Ia)化合物用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的方法中，其中式(I)或(Ia)化合物製備成可與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的方法中，其中另一種治療劑製備成可與式(I)或(Ia)化合物一起投與。本發明亦提供式(I)或(Ia)化合物用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的方法中，其中式(I)或(Ia)化合物係與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的方法中，其中另一種治療劑係與式(I)或(Ia)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的用途，其中患者已預先(例如24小時內)用另一種治療劑治療。本發明亦提供另一種治療劑用於治療由CFTR介導之疾病或病狀的用途，其中患者已預先(例如24小時內)用式(I)化合物治療。

在一個實施例中，本發明提供一種組合，其包含治療有效量之根據任一前述實施例之式(I)或(Ia)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，且一或多種治療活性輔劑係選自抗腹瀉劑，包括口服補液劑；抗生素；及抗蠕動劑，諸如洛哌丁胺(loperamide)。

可提供特定治療益處的具體個別組合包括根據任一前述實施例之式(I)或(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與洛哌丁胺之組合。

實例

一般條件：

使用電噴霧、化學及電子撞擊電離方法、利用一系列具有以下組態之儀器獲得LC-MS、SFC-MS或GC-MS系統之質譜：Agilent 1100 HPLC系統聯合Agilent 6110質譜儀，或Micromass Platform質譜儀或Thermo LTQ質譜儀；Waters Acquity UPLC系統聯合SQD質譜儀，Waters FractionLynx HPLC系統聯合3100質譜儀，Waters UPC2系統聯合TQD質譜儀，或Waters Prep100 SFC-MS系統聯合SQD2質譜儀。 $[M+H]^+$ 係指化學物質之質子化分子離子。

NMR譜係在TopSpin程式控制下、在使用ICON-NMR的Bruker AVANCE 400MHz或500MHz NMR波譜儀上產生。除非另有說明，否則在298K下量測光譜，且以溶劑共振作為參照。

以下實例意欲說明本發明且不應解釋為對其進行限制。溫度以攝氏度示出。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓、較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg (=20-133 mbar)之間的壓力下進行。最終產物、中間物及起始物質之結構係藉由標準分析方法確認，例如微量分析及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)。所用縮寫為此項技術中習知者。若未定義，則術語具有其普遍接受的含義。

縮寫：

BOC	第三丁基羧基
br	寬峰
CBA	弱陽離子交換(例如Biotage之Isolute® CBA管柱)
d	二重峰
d.e.或de	非對映異構體過剩
°C	°C
dd	雙二重峰
ddd	三個二重峰
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
e.e.或ee	對映異構體過量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HCl	鹽酸
HPLC	高壓液相層析
IR	紅外
KOtBu	第三丁醇鉀
LCMS	液相層析及質譜分析
LDA	二異丙胺基鋰
MeOH	甲醇
2-Me-THF	2-甲基四氫呋喃
MS	質譜分析
m	多重峰
mult	多重峰
min	分鐘
mL或ml	毫升
m/z	荷質比
NaOH	氫氧化鈉
NBS	N-溴代丁二醯亞胺

NMR	核磁共振
Pd-118	1,1''雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹
ppm	百萬分率
PS	聚合物載體
RT	室溫
Rt	滯留時間
s	單峰
SCX-2	強陽離子交換(例如Biotage之Isolute® SCX-2管柱)
SEM-Cl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷
SFC	超臨界流體層析
t	三重峰
T3P®	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物溶液
TBAF	氟化四丁基銨溶液
TBS-Cl	第三丁基二甲基矽烷基氯化物
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

參看以下實例，較佳實施例之化合物係使用本文中所述之方法或此項技術中已知的其他方法來合成。

適當時，各種起始物質、中間物及較佳實施例之化合物可使用習知技術(諸如沈澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析)分離及純化。除非另有說明，否則所有起始物質均自供應商獲得且不經進一步純化即使用。可利用已知成鹽程序自化合物製備鹽。

應瞭解根據較佳實施例之有機化合物可展現互變異構現象。由於本說明書中之化學結構僅可表示可能之互變異構形式之一，因此，

應瞭解較佳實施例包涵所繪結構之任何互變異構形式。

若未另有說明，則分析型HPLC條件如下：

2minLC_v003

管柱 Waters BEH C18 50 × 2.1 mm, 1.7 μm
 管柱溫度 50°C
 溶離劑 A：H₂O, B：乙腈，均含有0.1% TFA
 流速 0.8 mL/min
 梯度： 0.20 min 5% B; 5%至95% B歷時1.30 min, 0.25 min

95% B

10minLC_v003

管柱 Waters BEH C18 50 × 2.1 mm, 1.7 μm
 管柱溫度 50°C
 溶離劑 A：H₂O, B：乙腈，均含有0.1% TFA
 流速 0.8 mL/min
 梯度： 0.20 min 5% B; 5%至95% B歷時7.80 min, 1.00 min

95% B

2minLowpH:

管柱： Waters Acquity CSH 1.7μm, 2.1 × 50mm
 溫度： 50°C
 移動相： A：水 +0.1%甲酸 B：乙腈 +0.1%甲酸
 流速： 1.0 mL/min
 梯度： 0.0 min 5% B, 0.2-1.3 min 5-98% B, 1.3-1.55 min

98% B, 1.55-1.6 min 98-5% B

2minLowpHv01:

管柱： Waters Acquity CSH 1.7 μm, 2.1 × 50 mm
 溫度： 50°C

移動相： A：水 +0.1%甲酸 B：乙腈 +0.1%甲酸

流速： 1.0 mL/min

梯度： 0.0 min 5% B, 0.2-1.55 min 5-98% B, 1.55-1.75 min 98% B, 1.75-1.8 min 98-5% B

2minLowpHv02:

管柱： Waters Acquity CSH 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm

溫度： 50°C

移動相： A：水 +0.1% TFA B：乙腈 +0.1% TFA

流速： 1.0 mL/min

梯度： 0.0 min 5% B, 0.2-1.55 min 5-98% B, 1.55-1.75 min 98% B, 1.75-1.8 min 98-5% B

2minLowpHv03:

管柱： Waters Acquity CSH 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm

溫度： 50°C

移動相： A：水 +0.1%甲酸 B：乙腈 +0.1%甲酸

流速： 1.0 mL/min

梯度： 0.0 min 5% B, 0.2-1.8 min 5-98% B, 1.8-2.1 min 98% B, 2.1-2.3 min 98% B

2minLowpHv04:

管柱： Waters Acquity CSH C18 50 $\times$ 2.1 mm

溫度： 50°C

移動相： A：水 +0.1% TFA B：乙腈 +0.1% TFA

流速： 1.0 mL/min

梯度： 0.0 min 5% B, 0.2-1.8 min 5-98% B, 1.8-2.1 min 98%

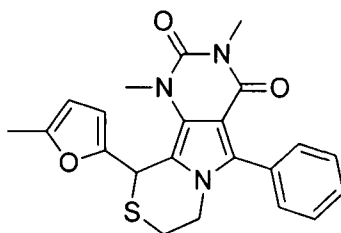
B

製備最終化合物

除非另外說明，否則化學名稱係指外消旋化合物或非對映異構體混合物。術語「對映異構體1」係指更具活性之經分離對映異構體且不指示溶離峰在層析譜內的相對位置(其中在指定條件下藉由SFC達成分離)。術語「非對映異構體1」係指更具活性之經分離非對映異構體且不指示溶離峰在層析譜內的相對位置(其中在指定條件下藉由SFC達成分離)。

實例1.1

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



向含有6-(2-氫硫基-乙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮(中間物A) (207 mg, 0.656 mmol)及三氟甲磺酸銻(43.1 mg, 0.066 mmol)之甲苯(5 ml)中添加5-甲基呋喃-2-甲醛(市購)(0.065 ml, 0.656 mmol)，混合物加熱至100℃維持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。殘餘物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間且分離各相。水相用EtOAc (2 × 20 ml)萃取，合併之有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1H, s), 5.99 (1H, dd), 5.88 (1H, d), 4.18 - 4.11 (1H, m), 4.02 - 3.97 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 - 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s)。

LC-MS : R_t = 1.11 min; MS m/z 408.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 方法 2minLowpH。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：50% MeOH / 50% CO₂

管柱： Chiralcel OJ-H, 250 × 10 mm, 5 μm

偵測： UV, 220 nm

流速： 10 mL/min

注射體積：200 μl

實例1.2及1.3為對映異構體。

實例1.2：1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1：

SFC滯留時間= 5.09 min。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1H, s), 5.99 (1H, dd), 5.88 (1H, d), 4.18 - 4.11 (1H, m), 4.02 - 3.97 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 - 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s)。

LC-MS : Rt = 1.11 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺ 方法2minLowpH。

對掌性純度99% *ee*。

實例1.3：1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體2：

SFC滯留時間= 6.82 min。

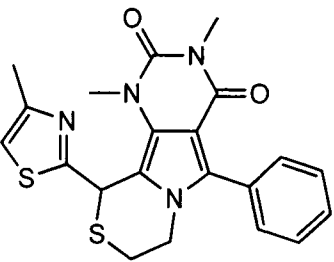
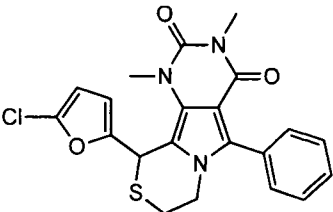
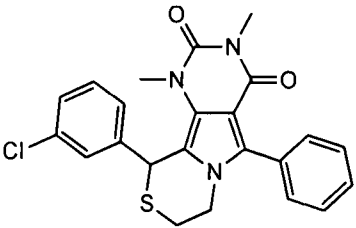
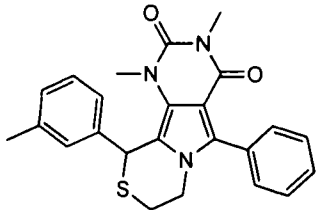
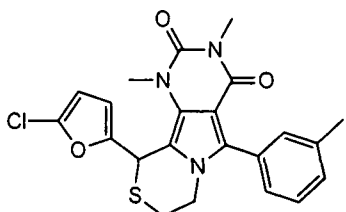
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1H, s), 5.99 (1H, dd), 5.88 (1H, d), 4.18 - 4.11 (1H, m), 4.02 - 3.97 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 - 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s)。

LC-MS: Rt = 1.11 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺ 方法2minLowpH。

對掌性純度99% *ee*。

下表中所列實例(表1)之化合物係由適當硫醇(下文所述製備)及市購醛藉由類似於實例1.1的方法製備。

表1

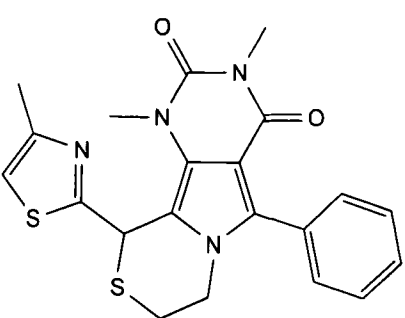
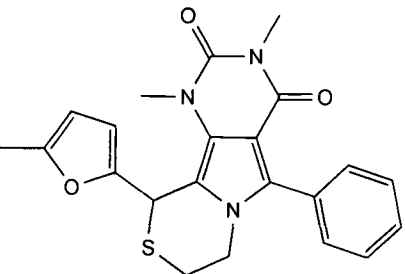
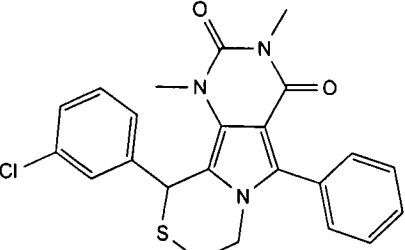
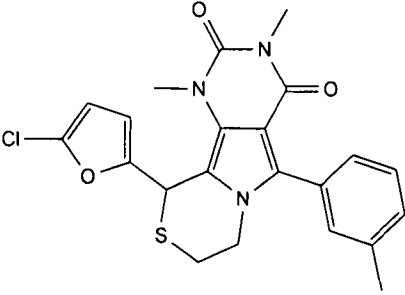
實例	結構	名稱	LC-MS NMR
1.4		1,3-二甲基-10-(4- 甲基噻唑-2-基)-5- 苯基-7,8-二氫- 1H-嘓啶并 [4',5':3,4]吡咯并 [2,1-c][1,4]噻嗪- 2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.03 min; 425.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54-7.43 (m, 5H), 6.86 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (ddd, 1H), 2.90 (ddd, 1H), 2.46 (d, 3H)
1.5		10-(5-氯呋喃-2- 基)-1,3-二甲基-5- 苯基-7,8-二氫- 1H-嘓啶并 [4',5':3,4]吡咯并 [2,1-c][1,4]噻嗪- 2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.13 min; 428 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; ¹ H NMR:(400MHz, CDCl ₃) δ 7.53-7.46 (3H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 6.10 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.73 (1H, s), 4.24-4.17 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.11-3.04 (1H, m), 2.87 -2.80 (1H, m).
1.6		10-(3-氯苯基)- 1,3-二甲基-5-苯 基-7,8-二氫-1H- 嘓啶并[4',5':3,4] 吡咯并[2,1-c][1,4] 噻嗪- 2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.12 min; 438 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; ¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ 7.54-7.44 (5H, m), 7.28 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.99 (1H, d), 5.73 (1H, s), 4.17-4.06 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.98-2.90 (1H, m), 2.80-2.73 (1H, m)
1.7		1,3-二甲基-5-苯 基-10-(間甲苯基)- 7,8-二氫-1H-嘓啶 并[4',5':3,4]吡咯 并[2,1-c][1,4]噻嗪 -2,4(3H,10H)-二 酮	LC-MS: Rt 1.16 min; 418.5 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH ¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ 7.49 (5H, m), 7.22 (1H, t), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, s), 6.86 (1H, d), 5.75 (1H, s), 4.12 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.98 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.37 (3H, s).
1.8		10-(5-氯呋喃-2- 基)-1,3-二甲基-5- (間甲苯基)-7,8-二 氫-1H-嘓啶并 [4',5':3,4]吡咯并 [2,1-c][1,4]噻嗪-	LC-MS: Rt 1.14 min; 442.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; ¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 (1H, q), 7.29 - 7.22 (3H, m), 6.41 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.11 (1H, dd), 4.13 - 4.07 (1H, m), 3.99 - 3.92 (1H, m), 3.44

		2,4(3H,10H)-二酮	(3H, s), 3.13 (3H, s), 2.96-2.92 (2H, m), 2.36 (3H, s).
1.9		1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS ; Rt 1.09 min; 439.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.36 (1H, t), 7.29 - 7.19 (4H, m), 6.36 (1H, s), 4.11 - 3.99 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.30 (3H, s)
1.10		1,3-二甲基-10-(5-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS Rt 1.18min [M+H] ⁺ 424.2 (方法2minLowpH) ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (5H, 多重峰), 6.86 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.11 (2H, 多重峰), 3.62 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, 多重峰), 2.87 (1H, 多重峰), 2.21 (3H, s).
1.11		1,3-二甲基-10-(4-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS Rt 1.30min [M+H] ⁺ 424.3 (方法2minLowpHv01) ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (5H, 多重峰), 6.86 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.11 (2H, 多重峰), 3.62 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, 多重峰), 2.87 (1H, 多重峰), 2.21 (3H, s)

下表中所列實例(表1.1)之化合物係藉由對適當外消旋物進行SFC層析解析所製備。

表1.1

實例	結構名稱	LC-MS NMR SFC (方法; Rt (min); 對掌性純度)
1.1.1	 (R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮(參見下表中之X射線資料)	LC-MS : Rt 1.14 min; 428 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; ¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 (5H, s), 6.41(1H, d), 6.14 (1H, s), 6.13 (1H, s), 4.14 - 4.07 (1H, m), 4.02 - 3.95 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.97-2.93 (2H, m). SFC : 共溶劑IPA + 0.1% DEA 儀器方法OJ50IPA_DEA 管柱CHIRALCEL OJ-H 250 X 10 mm, 5 mic Rt 5.32 min; >99.9% ee

1.1.2	 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	LC-MS: Rt 1.04 min; 425.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (5H, m), 7.25 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.15 - 4.08 (1H, m), 4.09-3.99 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.13 - 3.08 (1H, m), 3.04- 2.99 (1H, m), 2.31 (3H, s). SFC: 管柱: Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm 移動相: 50%甲醇 + 0.1% DEA/ 50% CO₂ 流速: 10 ml/min 偵測: UV, 220 nm Rt 4.99 min; >99% ee
1.1.3	 1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	LC-MS: Rt 1.12min; 408.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (5H, s), 6.05 (1H, s), 5.98 (1H, d), 5.86 (1H, d), 5.16 - 4.10 (1H, m), 4.02 - 3.94 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.01 - 2.87 (2H, m), 2.26 (3H, s). SFC: 管柱: Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm 移動相: 50%甲醇/50% CO₂ 流速: 10 ml/min 偵測: UV, 220 nm 管柱溫度: 35°C Berger Minigram系統2 Rt 5.09 min; >99.9% ee
1.1.4	 10-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	LC-MS: Rt 1.19 min; 438.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.45 (5H, m), 7.39 - 7.30 (3H, m), 7.00 (1H, d), 6.17 (1H, s), 4.15 (1H, dt), 3.98 -3.90 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.91 - 2.75 (2H, m) SFC: 管柱: Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C 移動相: 50%異丙醇/50% CO₂ 流速: 10 ml/min 偵測: UV, 220 nm 系統: Berger Minigram SFC1 Rt 7.88 min; >99.9% ee
1.1.5	 10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-	LC-MS: Rt 1.19 min; 442.4 [M+H]⁺; 2minLowpH; ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (1H, q), 7.29 - 7.22 (3H, m), 6.41 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.11 (1H, dd), 4.13 - 4.07 (1H, m), 3.99 - 3.92 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.96-2.92 (2H, m), 2.36 (3H, s) . SFC: 管柱: Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm 移動相: 40%甲醇 + 0.1% DEA/60% CO₂

(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并 [4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪- 2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	流速：10 ml/min 偵測：UV, 220 nm Rt 7.34min; >99.9% <i>ee</i>
--	---

實例1.1.1

X射線結晶學

(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之絕對立體化學構
型係藉由X射線結晶學確認：

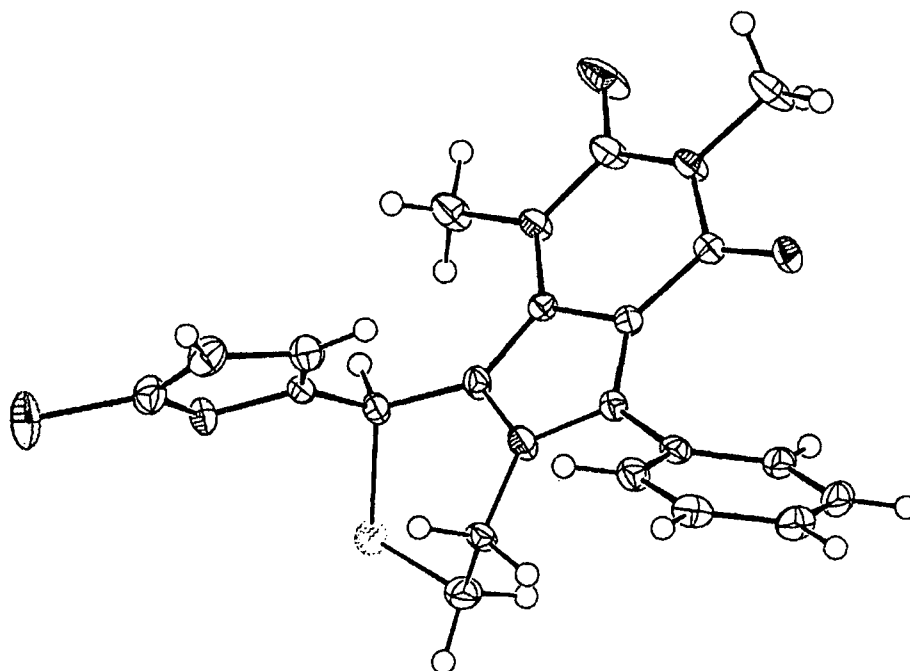


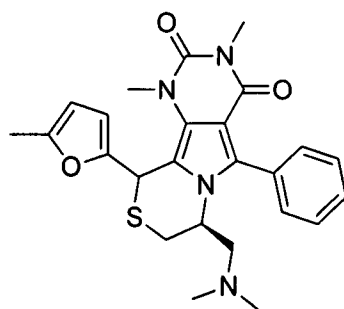
表1. 晶體資料及結構改進

實驗式	C ₂₁ H ₁₈ Cl N ₃ O ₃ S
化學式量	427.89
溫度	100(2) K
波長：	1.54178 Å
晶系	斜方晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
單位晶胞尺寸	$a = 7.1030(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.330(2) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 23.851(4) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$

體積	1919.5(5) Å ³
Z	4
密度(計算值)	1.481 g/cm ³
吸收係數	3.030 mm ⁻¹
F(000)	888
晶體尺寸	0.31 × 0.14 × 0.03 mm ³
用於資料收集之 θ 範圍	3.71至68.36°
指數範圍	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 28
所收集之反射	40374
獨立反射	3517 [R(int) = 0.0389]
補滿至 $\theta = 68.36^\circ$	99.9%
吸收校正	來自等效物之半實驗值
最大及最小透射率	0.9146及0.4535
改進方法	F ² 全矩陣最小平方法
資料/約束條件/參數	3517/68/273
F ² 適配度檢驗	1.040
最終R指數[I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0240, wR2 = 0.0635
R指數(所有資料)	R1 = 0.0243, wR2 = 0.0637
絕對結構參數	0.010(10)
最大差異峰及電洞	0.190及-0.225 e.Å ⁻³

實例2.0

7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(S)-6-(1-(二甲基胺基)-3-氫硫基丙-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物B) (370 mg, 0.993 mmol)、5-甲基呋喃醛(0.109 ml, 1.093 mmol)及三氟甲磺酸銻(65.2 mg, 0.099 mmol)合併於甲苯(15 mL)中且混合物在100℃加熱1小時40分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與飽和NaHCO₃ (aq)之間且分離各相。有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用10-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析純化，得到7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體混合物(實例2.0)。

在以下條件下分離非對映異構體，得到下文中所列之化合物：

移動相：20% (MeOH +0.1% DEA)/ 80% CO₂

管柱： Chiralcel OJ-H 250mm × 10mm × 5μm

偵測： UV, 220nm

流速： 10 mL/min

實例2.1： 7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

SFC滯留時間= 8.42 min (第二溶離峰)。

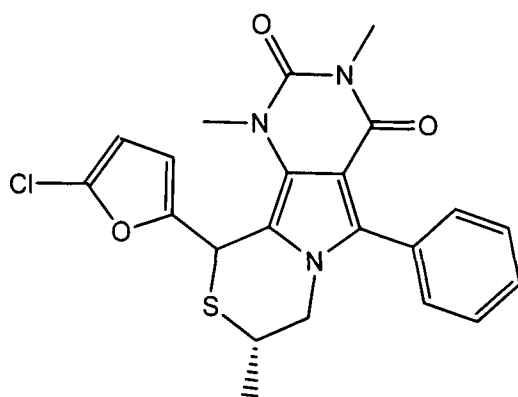
LC-MS: Rt 0.75 min; MS 465.6 m/z [M+H]⁺ 方法2minLowpHv01。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.33 (5H, 多重峰), 5.96-5.83

(3H, 多重峰), 4.58 (1H, dddd), 3.55 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.18 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 2.77 (1H, 多重峰), 2.32 (3H, s), 2.22 (1H, dd), 1.89 (6H, s)。

實例3.0

(8S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



將(S)-6-(2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物E) (200 mg, 0.61 mmol)添加至裝備有攪拌棒的微波小瓶(0.5-2 mL)。向小瓶中添加甲苯(2 mL)，隨後添加三氟甲磺酸鉍(38 mg, 0.061 mmol)及5-氯呋喃-2-甲醛(87 mg, 0.67 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至100℃維持15分鐘且接著真空濃縮。所得殘餘物分配於EtOAc與水之間且分離各層。水溶液用EtOAc萃取且將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾且真空濃縮，產生油狀物。將褐色油狀物溶於最小體積的DCM中且用0-40% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析純化，得到(8S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體混合物，其呈淺黃色白色固體狀。LCMS Rt 1.32 min; MS m/z 442 [M+H]⁺; (方法2minLowpHv01)。

在以下條件下分離非對映異構體，得到下文中所列之化合物：

移動相：50%異丙醇/50% CO₂

管柱：Chiralpak IB, 250 × 10 mm, 5 μm

流速：10 ml/min

實例3.1：

(8S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

SFC滯留時間= 2.45 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.53-7.49 (3H, m); 7.44-7.41 (2H, m); 6.13 (1H, d); 5.93 (1H, dd); 5.76 (1H, s, 有分裂); 4.19 (1H, dd); 3.74 (1H, dd); 3.54 (3H, s); 3.37-3.29 (1H, m); 3.28 (3H, s); 1.17 (3H, d)。

LC-MS Rt 1.31 min; MS m/z 442 [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)。

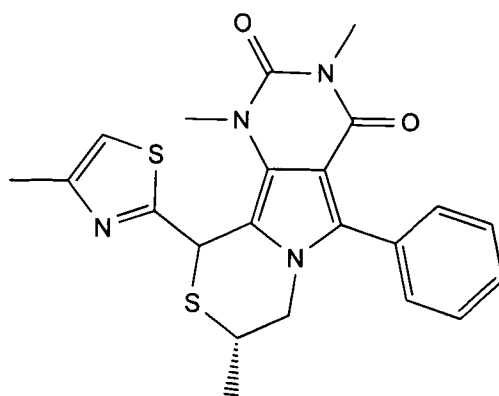
>99%de

實例3.2：(8S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2

SFC滯留時間4.35 min。

實例3.3

(8S)-1,3,8-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



類似於實例3.0、由(S)-6-(2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物E)及適當醛製備非對映異構體混合物。

LCMS: Rt 1.19/1.22 min; MS m/z 439 [M+H]⁺; 方法 2minLowpHv01。

在以下條件下分離非對映異構體而得到標題化合物；

樣品110 mg於3 ml EtOH + 1.5 ml THF中

管柱：Chiralpak IB, 250 × 10 mm, 5 μm

移動相：35%甲醇/65% CO₂

流速：10 ml/min

實例3.3a：(8S)-1,3,8-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

>99% de

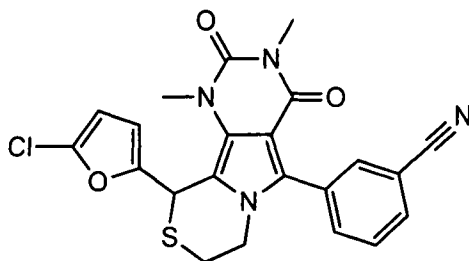
SFC滯留時間：Rt 3.71。

LC-MS: Rt 1.18 min; MS 439 m/z [M+H] 方法2minLowpHv01。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.41 (5H, m); 6.84 (1H, s); 6.02 (1H, s); 4.22 (1H, dd) 3.79 (1H, dd); 3.60 (3H, s); 3.51-3.42 (1H, m); 3.35 (3H, s); 2.45 (3H, s); 1.17 (3H, d)。

實例3.4

3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



使用微波輻射將包含3-(6-(2-氫硫基乙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(中間物G) (150 mg, 0.441 mmol)、5-氯呋喃-2-甲醛(57.5 mg, 0.441 mmol)及三氟甲磺酸鉍(28.9 mg, 0.044 mmol)於甲苯(5 ml)中之懸浮液加熱至100℃維持10分鐘。冷卻至室溫後，反應混合物用EtOAc (25 ml)稀釋且用水洗滌。分離各層且水相用EtOAc (3 × 20 ml)萃取。合併之有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮而產生褐色油狀物。用0-45% EtOAc/異己烷溶離，藉由二氧化矽層析進行純化。合併有關溶離份且真空濃縮，產生淺黃色油狀物。向油狀物中添加二乙醚(5 ml)，得到白色固體。藉由抽吸過濾來分離固體，得到標題化合物。

LCMS: Rt 1.22min, [M+H]⁺ 453.4。方法2minLowpHv01。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (1H, d), 7.72 (2H, m), 7.64 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, dd), 5.74 (1H, s), 4.19 (1H, m), 4.11 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, m), 2.87 (1H, m)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：35% MeOH/65% CO₂

管柱： Chirapak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm

偵測： UV, 220 nm

流速： 10 mL/min

實例3.5及3.6為對映異構體。

實例 3.5： 3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲脒之對映異構體1

SFC滯留時間= 4.12 min。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, 多重峰), 7.64 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, d), 5.73 (1H, s), 4.23-4.06 (2H, 多重峰), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, 多重峰), 2.87 (1H, 多重峰)。

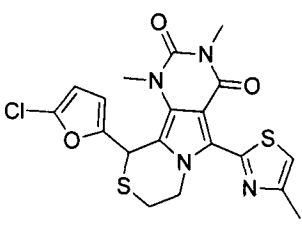
實例 3.6： 3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲脒之對映異構體2

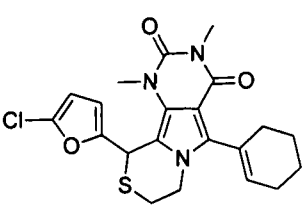
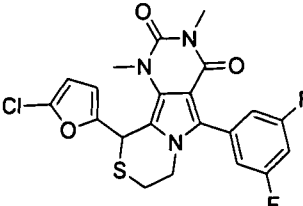
SFC滯留時間= 4.88 min。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, 多重峰), 7.64 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, d), 5.74 (1H, s), 4.24-4.07 (2H, 多重峰), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, 多重峰), 2.87 (1H, 多重峰)。

下表所列實例(表3)之化合物係類似於實例3.4、藉由適當起始化合物(藉由類似於在步驟1中利用中間物F及適當鹵基化合物製得中間物G的方法製備)及市購醛置換中間物G來製備：

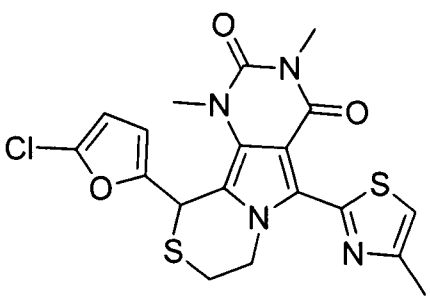
表3：

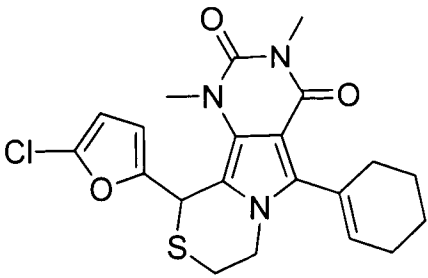
實例	結構	名稱	LCMS NMR
3.7		10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.26min; 449.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 2minLowpHv01; ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (1H, s), 7.61 (2H, d), 5.73 (1H, s), 4.79 (1H, m), 4.54 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.23 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.60 (3H, s).

3.8		10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.35 min; 432.5/434.5 [M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01 ¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.06 (1H, d), 5.86-5.78 (2H, m), 5.64 (1H, s), 4.30 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.85 (1H, dt), 2.74-2.07 (4H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.78-1.66 (2H, m).
3.9		10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮	LC-MS: Rt 1.33 min; 464.5/466.5 [M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01 ¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.01-6.90 (3H, m), 6.11 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.71 (1H, s), 4.19 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.10 (1H, ddd), 2.85 (1H, ddd).

下表所列實例(表3.1)之化合物係類似於實例3.4、藉由適當起始化合物(藉由類似於中間物G的方法、由中間物F及步驟1中之適當鹵基化合物製備)及市購醛置換(中間物G)來製備。藉由SFC層析解析法分離所得外消旋物，產生單一對映異構體。

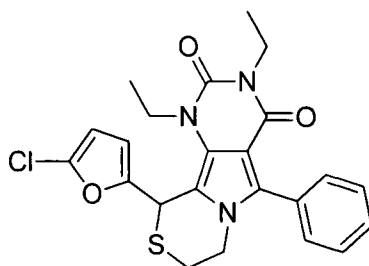
表3.1

實例	結構名稱	LCMS NMR SFC
3.1.1	 10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	LC-MS: Rt 1.23min 449.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01 ¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ 7.14 (1H, s), 6.11 (1H, 多重峰), 6.01 (1H, 多重峰), 5.73 (1H, s), 4.66 (2H, 多重峰), 3.59 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.15 (1H, 多重峰), 2.92 (1H, 多重峰), 2.54 (3H, s). SFC: 管柱: Chiralpak IB 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C 移動相: 40 %甲醇/60 % CO ₂ 流速: 10 ml/min 偵測: UV, 220 nm Rt: 5.98min >99% ee

3.1.2	 10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1	LC-MS: Rt 1.35 min; 432.5/434.5 [M+H]⁺; 2minLowpHv01 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (1H, d), 5.86-5.78 (2H, m), 5.64 (1H, s), 4.30 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.85 (1H, dt), 2.74-2.07 (4H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.78-1.66 (2H, m). SFC: 管柱: Chiralpak IB 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C 移動相: 25% 甲醇/75% CO₂ 流速: 10 ml/min 偵測: UV, 220 nm Rt: 5.10 min > 99% ee
-------	--	--

實例4.1

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二乙基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



將1,3-二乙基-6-(2-氫硫基乙基)-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物H) (329 mg, 0.958 mmol)、5-氯呋喃醛(138 mg, 1.054 mmol)及三氟甲磺酸鉍(62.9 mg, 0.096 mmol)合併於甲苯(體積: 10 mL)中且混合物在95°C加熱15分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與飽和NaHCO₃ (aq)之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且蒸發至二氧化矽上。使二氧化矽沈積於10g二氧化矽濾芯上且系統利用10-60% EtOAc/己烷進行梯度溶離。產物在20-30% EtOAc/己烷中溶離, 合併溶離份且蒸發。殘餘物用Et₂O/己烷濕磨且藉由過濾收集沈澱物, 產生呈白色固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.41 (5H, m), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.48 (1H, s), 4.39 (1H, ddd), 4.17 (2H, m), 4.02 (2H, q), 3.60 (1H, ddd), 3.08 (1H, ddd), 2.84 (1H, ddd), 1.35 (3H, t), 1.21 (3H, t)。

LC-MS Rt 1.37 min; MS 456.4 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ (方法 2minLowpHv01)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：45% MeOH/ 55% CO_2

管柱：SFC Chiralcel OJ-H 250 $\times$ 10 mm, 5 μm 直徑, 35 $^\circ\text{C}$

偵測：UV, 220 nm

流速：10 mL/min

實例4.2：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二乙基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1

SFC滯留時間= 5.00 min。

LC-MS: Rt 1.41 min; MS 456.2 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ 方法2minLowpHv01。

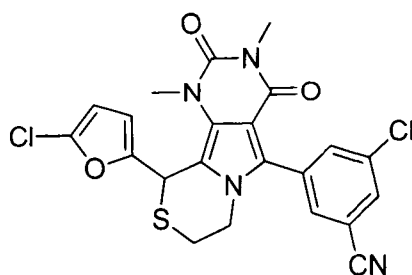
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.41 (5H, m), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.48 (1H, s), 4.39 (1H, ddd), 4.17 (2H, m), 4.02 (2H, q), 3.60 (1H, ddd), 3.08 (1H, ddd), 2.84 (1H, ddd), 1.35 (3H, t), 1.21 (3H, t)。

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二乙基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體2

SFC滯留時間= 6.88 min，其亦分離得到。

實例5

3-氯-5-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



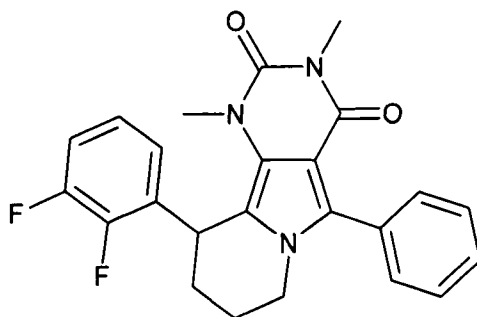
將3-氯-5-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(中間物GA) (146 mg, 0.237 mmol)、5-氯呋喃-2-甲醛(34.0 mg, 0.260 mmol)及三氟甲磺酸銻(III) (31.0 mg, 0.047 mmol)懸浮於甲苯(體積: 2.5 ml)中。反應物接著在微波照射下加熱至100℃維持3小時。反應混合物懸浮於MeOH (50 mL)中且吸附至二氧化矽上。殘餘物用20% EtOAc/己烷溶離、經由ISCO SiO₂ 12g Redisep Rf管柱純化。合併溶離份且蒸發, 得到淺黃色膠狀物。將膠狀物溶於Et₂O (30 mL)中且添加異己烷(30 mL), 得到懸浮液。蒸發溶劑, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。

LC-MS Rt 1.32 min; MS m/z 487.1/489.1/491.1[M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, d), 5.72 (1H, s), 4.19 (1H, dt), 4.10 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, ddd), 2.87 (1H, dt)。

實例6.1

10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1： 10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吲哚-2,4(1H,3H)-二酮

將1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吲哚-2,4(1H,3H)-二酮(中間物I) (180 mg, 0.586 mmol)、1-溴-2,3-二氟苯(市購) (0.085 ml, 0.761 mmol)及N-環己基-N-甲基環己胺(市購) (0.251 ml, 1.171 mmol)合併於DMA (2.5 mL)中且混合物用氮氣鼓泡30分鐘。接著添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II) (市購) (38.2 mg, 0.059 mmol)且混合物在微波照射下、在110℃加熱1小時。冷卻至室溫之後，混合物在110℃再加熱6小時。添加其他份數之1-溴-2,3-二氟苯(0.085 ml, 0.761 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II) (38.2 mg, 0.059 mmol)，且混合物在110℃再加熱5小時。再添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II) (38.2 mg, 0.059 mmol)及1-溴-2,3-二氟苯(0.085 ml, 0.761 mmol)且混合物在110℃再加熱6小時。再添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II) (38.2 mg, 0.059 mmol)且混合物在110℃再加熱6小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。用15% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物，其不經進一步純化即可使用。

步驟2： 10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吲哚-2,4(1H,3H)-二酮

將10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吲哚-2,4(1H,3H)-二酮

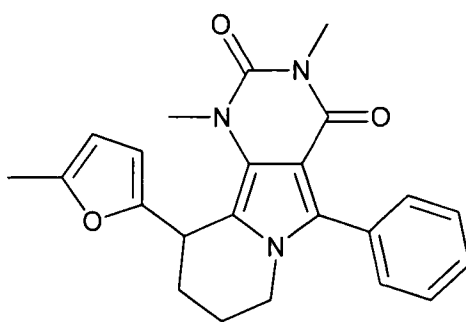
噪嗪-2,4(1H,3H)-二酮(步驟1) (40 mg, 0.095 mmol)、10重量%鈀/活性碳(10 mg, 9.54 μ mol)及甲酸銨(30.1 mg, 0.477 mmol)懸浮於EtOH (5 mL)中且混合物在50℃攪拌19小時，17小時之後添加額外的10重量%鈀/活性碳(10 mg, 9.54 μ mol)。反應混合物冷卻至室溫且經由Celite® (過濾材料)濾芯(10 g)過濾，殘餘物用MeOH沖洗。濾液在減壓下蒸發。殘餘物分配於DCM與水之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發，得到呈淺黃色油狀之標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.34 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.33 (t, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.02 (ddd, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (ddd, 1H), 1.73 (m, 2H);

LC-MS Rt 1.29 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422 (方法2minLC_v003)。

實例6.2

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1：1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物I)、2-溴-5-甲基呋喃(市購) (390 mg, 2.421 mmol)、乙酸鈀(市購) (36.2 mg, 0.161 mmol)、三-第三丁基膦四氟硼酸鹽(市購) (94 mg, 0.323 mmol)及*N*-環己基-*N*-甲基環己胺(市購) (0.691 mL, 3.23 mmol)合併於二甲基乙醯胺(4 mL)中，且混合物用氮氣鼓泡30分鐘。

混合物接著在微波照射下、在120℃加熱15小時。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。用20% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈黃色固體狀之1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，其不經進一步純化即可使用。

步驟2：1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟1) (411 mg, 1.061 mmol)、10重量%鈦/活性碳(113 mg, 0.106 mmol)及甲酸銨(669 mg, 10.61 mmol)懸浮於EtOH (30 mL)中且混合物在50℃攪拌1小時。添加另一份10重量%鈦/活性碳(113 mg, 0.106 mmol)且在50℃再繼續加熱1小時。反應混合物冷卻至室溫且經由Celite® (過濾材料)濾芯(10g)過濾，殘餘物用MeOH沖洗。濾液在減壓下蒸發。殘餘物溶解於少量MeOH中且藉由添加乙醚而使固體沈澱。藉由過濾來移除鹽且用乙醚沖洗。蒸發溶劑且殘餘物用20% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化。自EtOAc/異己烷中沈澱，得到呈白色固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (dt, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.5 (方法2minLowpH)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：40% MeOH / 60% CO_2

管柱：Chiralpak AS-H, 250 × 10 mm, 5 μm

偵測： UV, 220nm

流速： 10 mL/min

注射體積：200 μ l

實例6.3及6.4為對映異構體。

實例6.3：(R)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮：

SFC滯留時間= 8.35 min。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (st, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08(m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min MS m/z 390.5 [M+H] (方法2minLowpH)。

對掌性純度99% ee

實例6.4：(S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮：

SFC滯留時間= 7.12 min。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (st, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min MS m/z 390.5 [M+H] (方法2minLowpH)。

對掌性純度>99% ee。

X射線結晶學

藉由X射線結晶學確認(S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體之絕對立體化學構型。

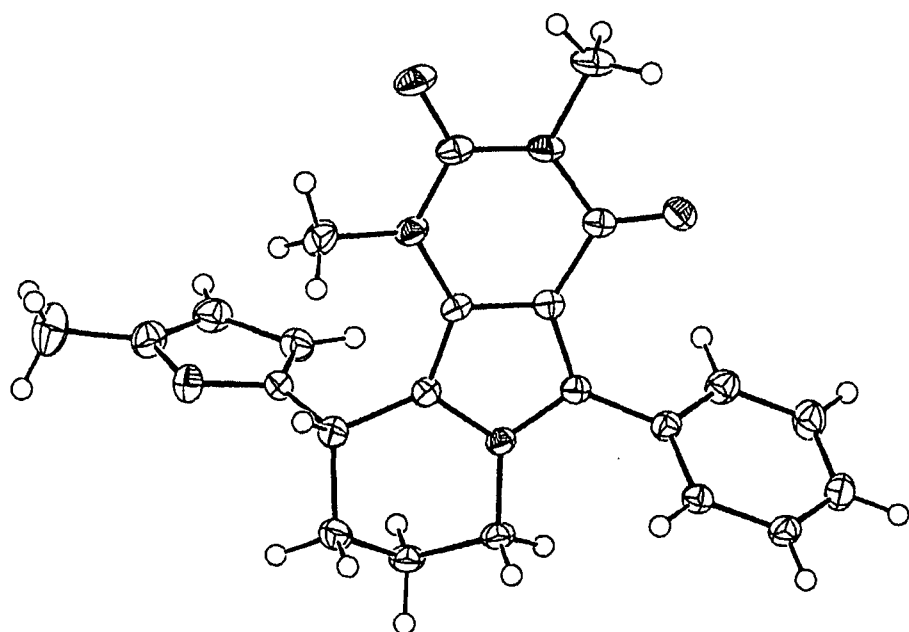


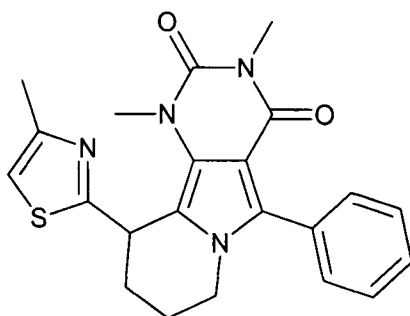
表1：晶體資料及結構改進

實驗式	C23 H23 N3 O3	
化學式量	389.44	
溫度	100(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	斜方晶	
空間群	P212121	
單位晶胞尺寸	$a = 6.391(2) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7.731(2) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 40.480(11) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$.
體積	$2000.1(10) \text{ Å}^3$	
Z	4	
密度(計算值)	1.293 Mg/m^3	
吸收係數	0.703 mm^{-1}	
F(000)	824	
晶體尺寸	$0.30 \times 0.14 \times 0.07 \text{ mm}^3$	
用於資料收集之 θ 範圍	2.18至68.18°	

指數範圍	-7<=h<=7, -9<=k<=9, -48<=l<=48
所收集之反射	39930
獨立反射	3651 [R(int) = 0.0412]
補滿至 $\theta = 68.18^\circ$	100.0 %
吸收校正	來自等效物之半實驗值
最大及最小透射率	0.9525及0.8169
改進方法	F ² 全矩陣最小平方法
資料/約束條件/參數	3651/0/265
F ² 適配度	1.111
最終R指數[I>2sigma(I)]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0753
R指數(所有資料)	R1 = 0.0297, wR2 = 0.0754
絕對結構參數	0.05(17)
最大差異峰及電洞	0.188及-0.175 e.Å ⁻³

實例6.5

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將4-甲基-2-三丁基錫烷基-噻唑(中間物J) (491 mg, 1.265 mmol) 添加至三氟甲烷磺酸2,4-二甲基-1,3-二側氧基-9-苯基-1,2,3,4,7,8-六氫-2,4,8a-三氮雜-萸-5-基酯(中間物K) (480 mg, 1.054 mmol)、氯化鋰

(4.47 mg, 0.105 mmol)、碘化亞銅(I) (20.07 mg, 0.105 mmol)及PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.105 mmol)於THF (12 ml)中之懸浮液中且混合物在氮氣下在回流下加熱2小時。再添加4-甲基-2-三丁基錫烷基-噻唑(中間物J) (491 mg, 1.265 mmol)且混合物繼續回流2小時，接著再添加4-甲基-2-三丁基錫烷基-噻唑(中間物J) (491 mg, 1.265 mmol)且混合物在回流下攪拌1小時。混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用稀NH₄OH水溶液、水及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物用MeOH/Et₂O濕磨且藉由過濾收集沈澱物。沈澱物用50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化。用Et₂O濕磨且藉由過濾收集，得到呈淺黃色固體狀之1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮。

步驟2： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(得自步驟1) (174 mg, 0.430 mmol)、Pd/C (市購) (45.8 mg, 0.043 mmol)及甲酸銨(271 mg, 4.30 mmol)合併於EtOH (8 ml)中且混合物在60°C加熱2天。需要時添加其他份數之Pd/C (45.8 mg, 0.043 mmol)及甲酸銨 (271 mg, 4.30 mmol)以確保反應完成。反應混合物冷卻至室溫且經由Celite® (過濾材料)濾芯(10g)過濾，殘餘物用MeOH沖洗。濾液在減壓下蒸發。殘餘物分配於DCM與水之間且分離各相。有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。殘餘物用50% EtOAc/己烷至80% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化。自Et₂O/己烷中沈澱，得到呈白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.45 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (d, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.88 (m, 2H)。

LC-MS Rt 1.03 min $[M+H]^+$ 407.5 (方法2minLowpH)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：50% IPA + 0.1% DEA/ 50% CO₂

管柱： Chiralpak ID, 250 × 10 mm, 5 μm

偵測： UV, 220nm

流速： 10 mL/min

注射體積：200 μl

● 實例6.6及6.7為對映異構體。

實例6.6：(R)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮：

SFC滯留時間= 8.21 min.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.45 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (d, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.88 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.03 min MS m/z 407.5 $[M+H]$ (方法2minLowpH)。

對掌性純度>99% ee。

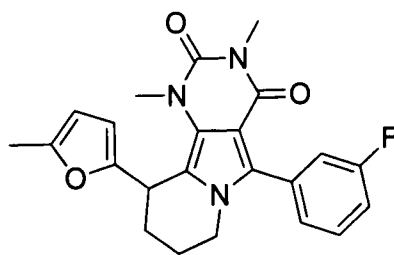
● 實例6.7：(S)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮：

SFC滯留時間= 4.75 min，其亦可分離得到。

對掌性純度>99% ee。

實例7.1

5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



在周圍溫度下，向2-甲基咪喃 (31.1 mg, 0.379 mmol)及5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物L) (100 mg, 0.291 mmol)於MeCN (2912 μ L)中之經攪拌懸浮液中添加氯化金(III) (8.83 mg, 0.029 mmol)。添加時，白色懸浮液形成暗褐色溶液。反應物擱置30分鐘。反應混合物真空濃縮，接著用DCM (10 mL)及水(10 mL)稀釋。使雙相溶液通過相分離器，接著真空濃縮，得到褐色油狀物。使用Agilent製備型系統(50-98%，低pH)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物。

LCMS Rt 1.33 min; MS m/z 408.6 [M+H]⁺; 方法2minlowpHv01。

實例7.2及7.3為對映異構體。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：30% MeOH / 70% CO₂

管柱：2 × Chiralpak ID耦合250 × 10 mm, 5 μ m, 35°C

偵測：UV, 220nm

流速：10 mL/min

實例7.2：5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基咪喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1

SFC滯留時間= 14.40 min:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (1H, q), 7.26-7.22 (1H, m), 7.19-7.11 (2H, m), 5.85 (1H, d), 5.63 (1H, d), 4.77 (1H, t), 4.06-3.99

(1H, m), 3.77-3.69 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.44-2.37 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.95-1.79 (2H, m)。

LCMS Rt 1.30 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺; (方法) 2min low pH V01。

>99% ee。

實例 7.3： 5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體 2

SFC 滯留時間 = 13.07 min，此等亦可分離而得：

>99% ee

下文所列實例係用適當起始物質(中間物 La 或中間物 Lb)置換 5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物 L)、以類似於實例 7 的方式製備。非對映異構體混合物藉由 SFC 層析解析法、在所列條件下解析，得到標題化合物。

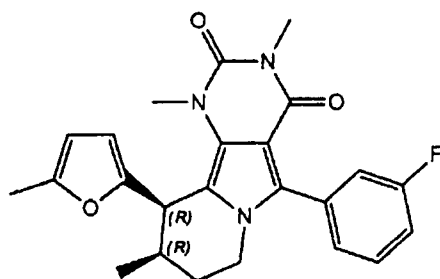
實例 7.4：

(9R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(9R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

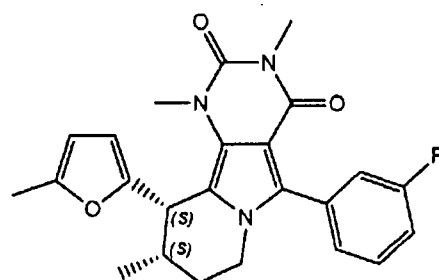
(9S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(9S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

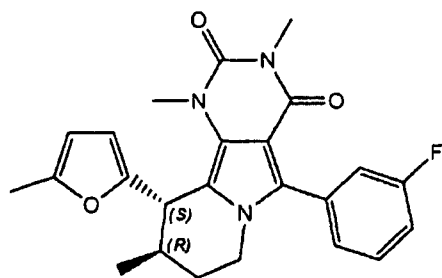


(9R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫吡啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮

或

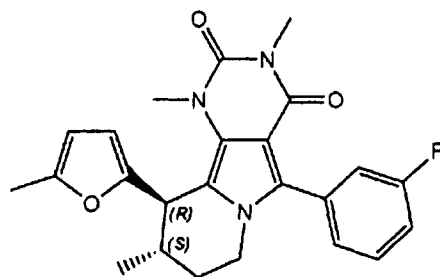


(9S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫吡啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮



(9R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫吡啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮

或



(9S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫吡啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：25%異丙醇/75% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫吡啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體1

Rt = 4.49 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1H, 多重峰), 7.26 (1H, 多重峰), 7.20-7.12 (2H, 多重峰), 5.85 (1H, d), 5.61 (1H, d), 4.38 (1H, 多重峰), 3.96-3.81 (2H, 多重峰), 3.45 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.54 (1H, 多重峰), 2.29 (3H, s), 2.06 (1H, 多重峰), 1.64-1.58 (1H, 多重峰), 1.26 (3H, d)。

LC-MS Rt 1.34 min [M+H]⁺ 422.2 (方法2minLowpHv01)。

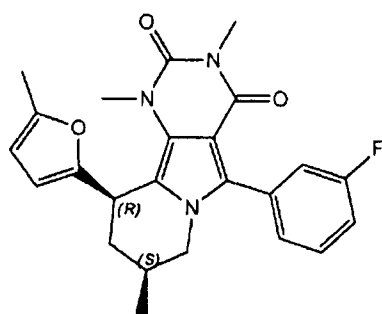
實例7.5a及7.5b

(8R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(8S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

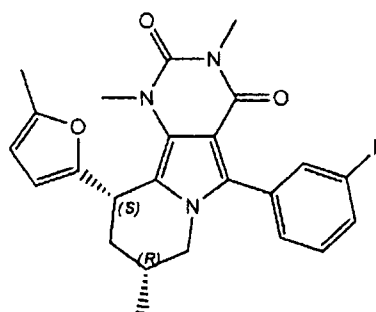
(8R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(8S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

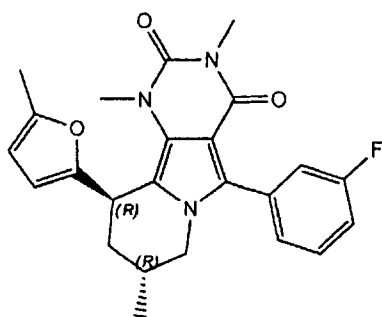


(8S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

或

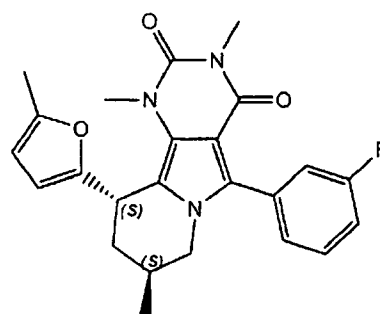


(8R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



(8R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

或



(8S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

分離條件：

管柱：2個耦合Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：15%甲醇/85% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例 7.5a：5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體 1

Rt = 11.80 min

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.15 (2H, m), 5.83 (1H, dd), 5.58 (1H, dd), 4.76 (1H, d), 3.95 (1H, dd), 3.46 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.27 (1H, br t), 2.34 (1H, d), 2.29 (3H, s), 2.06 (1H, m), 1.79 (1H, td), 1.00 (3H, d)。

LC-MS Rt 1.35 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.3 (方法2minLowpHv01)。

實例 7.5b：5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體 2

Rt = 13.82 min

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.15 (2H, m), 5.87 (1H, dd), 5.72 (1H, dd), 4.68 (1H, t), 3.83 (1H, dq), 3.47 (1H, br t), 3.35 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.01 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.03 (3H, d)。

LC-MS Rt 1.34 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.4 (方法2minLowpHv01)。

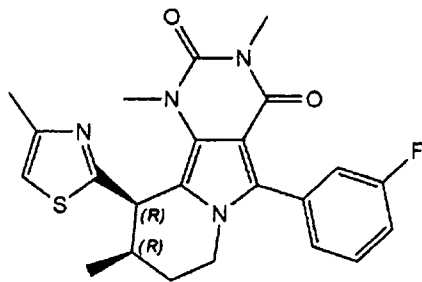
實例 7.6：

(9R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

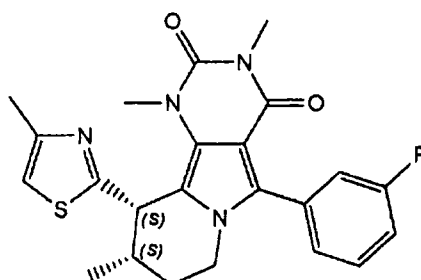
(9S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(9R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

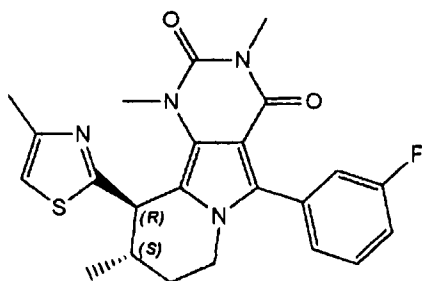
(9S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



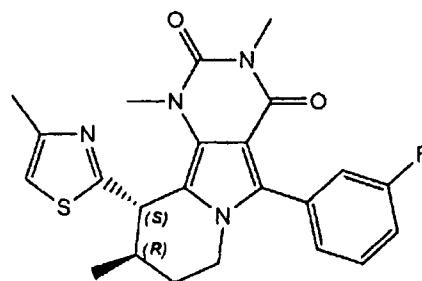
(9R,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮



(9S,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮



(9S,10R)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮



(9R,10S)-5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak AD 250 × 10 mm, 5 μm, 35.2°C

移動相：25%甲醇/75% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體1

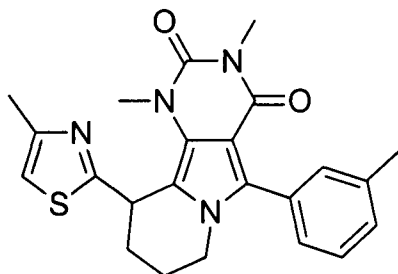
R_t = 4.22 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (1H, 多重峰), 7.26 (1H, d), 7.21-7.14 (2H, 多重峰), 6.82 (1H, s), 5.09 (1H, d), 4.19 (1H, dd), 3.79 (1H, td), 3.47 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.49-2.40 (4H, 多重峰), 2.06 (1H, 多重峰), 1.75 (1H, 多重峰), 1.09 (3H, d)。

LC-MS R_t 1.22 min [M+H]⁺ 439.6 (方法2minLowpHv01)。

實例8.1

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



將1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物M) (100mg, 0.24mmol)溶於乙酸乙酯(20mL)中且所得溶液使用H-Cube® (10%鉑/碳CatCart®)、在氬氣之大氣壓及20℃下氬化6.5小時。在真空下移除溶劑。粗物質用1-2% MeOH/DCM溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，獲得膠狀物。添加乙醚且在真空下移除，得到呈固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (1H, t), 7.30-7.23 (3H, 多重峰), 6.88 (1H, s), 5.33 (1H, 多重峰), 4.07 (1H, 多重峰), 3.72 (1H, 多重峰), 3.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.69 (1H, 多重峰), 2.56 (3H, s), 2.45-2.36 (4H, 多重峰), 1.92-1.82 (2H, 多重峰);

LC-MS $R_t = 1.20$ min $[\text{M}+\text{H}]^+ 421.5$ (方法2minLowpHv01)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

移動相：25% IPA/75% CO_2

管柱：Chiralpak IB 250 × 10mm, 5 μM

偵測：UV, 220nm

流速：10 mL/min

注射體積：50 μL

實例8.2： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1：

第一溶離峰 $R_t = 5.15$ min。

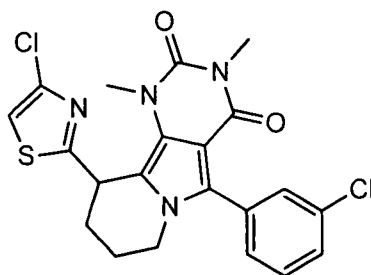
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, t), 7.27-7.22 (3H, 多重峰), 6.76 (1H, s), 5.10 (1H, dd), 4.06 (1H, 多重峰), 3.71 (1H, 多重峰), 3.41 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.56 (1H, 多重峰), 2.47 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.30 (1H, 多重峰), 1.96-1.80 (2H, 多重峰);

LC-MS $R_t = 1.19$ min $[\text{M}+\text{H}]^+ 421.2$ (方法2minLowpHv01);

對掌性純度 >99.9% ee。

實例8.3

5-(3-氯苯基)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1



標題化合物以類似於實例8.1之方式製備。外消旋物在以下條件下藉由SFC層析解析法分離：

Chiralpak AD $250 \times 10\text{mm}$

共溶劑IPA 35%

總流速 10 ml/min

管柱溫度 34.9°C

SFC滯留時間 = 5.03 min

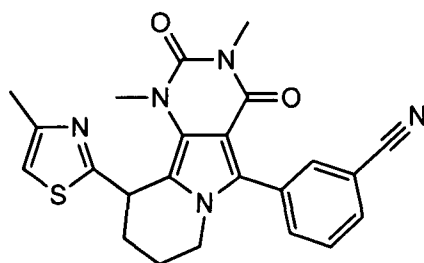
LC-MS R_t 1.28 min; m/z 461.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法2minlowpHV01。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.41 (3H, m), 7.40-7.34 (1H,

m), 7.02 (1H, s), 5.13 (1H, t), 4.11-4.04 (1H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.68-2.61 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 1.95-1.80 (2H, m)。

實例9.0

3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



步驟1：1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

向1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物F步驟2) (1.00 g, 5.6 mmol)、SEM-Cl (1.485 mL, 8.4 mmol)及氯化苯甲基三乙銨(76 mg, 0.34 mmol)於THF (15 mL)中之冰冷部分懸浮液中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 335 mg, 8.4 mmol)。讓混合物緩慢達到室溫且攪拌18小時。反應混合物小心地用飽和氯化銨溶液(80 mL, 逐滴添加)淬滅, 接著用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取。合併之有機層用水(1 × 40 mL)、鹽水(1 × 40 mL)洗滌, 接著用硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。殘餘物用異己烷濕磨且在50°C、在真空下乾燥。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, s), 6.47 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.48 (2H, t), 3.41 (3H, s), 3.40 (3H, s), 0.93 (2H, t), 0.00 (9H, s)。

LC-MS Rt 1.15 min; MS m/z 310.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv01)。

步驟2：1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-

2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基酮酸

在-78℃，向二異丙胺(3.63 g, 35.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加丁基鋰(1.26 M, 28.4 mL, 35.8 mmol)，保持內部溫度低於-40℃。一旦添加完畢，則將燒瓶內含物升溫至-5℃，接著再冷卻至-78℃。所得混合物在78℃歷時約30分鐘經導管加入1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟1) (6.93 g, 22.4 mmol)於THF (75mL)中之懸浮液中。混合物在-78℃攪拌30分鐘，接著逐滴添加硼酸三異丙酯(8.3 mL, 35.8 mmol)。溶液在-78℃攪拌1.5小時，接著藉由小心添加飽和氯化銨(200 mL)加以淬滅。

使混合物達到室溫且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在減壓下移除溶劑。粗物質用乙醚/己烷濕磨且在50℃、在真空下乾燥。將固體與母液再合併，在真空下濃縮。所得半固體材料用異己烷濕磨且在真空下、在50℃乾燥，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 1.19 min; MS m/z 354.4 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)

步驟3：3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基酮酸(步驟2) (2.0 g, 5.7 mmol)、3-溴苯甲腈(937 mg, 5.2 mmol)、Pd-118 (168 mg, 0.26 mmol)及碳酸鉀(1.42 g, 10.3 mmol)於乙酸正丁酯(40 mL)中之混合物加熱至80℃，接著添加水(2.23 mL, 124.0 mmol)且混合物在80℃加熱90分鐘。反應混合物用水(100 mL)稀釋，儘可能地分離各層，且水相(及殘餘有機部分)用DCM (1 × 100 mL, 2 × 50 mL)萃取。合併之有機

萃取物用鹽水(1 × 100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。所得殘餘物自甲醇中再結晶且在真空下、在50℃乾燥，得到標題化合物：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.82 (2H, 多重峰), 7.74 (1H, d), 7.59 (1H, t), 6.59 (1H, s), 5.14 (2H, s), 3.50 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.56 (3H, s), 0.91 (2H, t), 0.00 (9H, s)。

LC-MS: Rt 1.34 min; MS m/z 411.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv01)。

步驟4： 3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將TBAF溶液(20.3 mL, 20.3 mmol)添加至3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(步驟3) (832 mg, 2.0 mmol)於THF (6 mL)中之懸浮液中，得到溶液，在60℃攪拌1小時。自反應混合物中移除大部分有機溶劑，添加水(100 mL)且混合物攪拌5分鐘。水性懸浮液用氯仿(4 × 100 mL)萃取。大量混合物保持乳液狀。添加飽和鹽水(100 mL)以使乳液分散，且水相再用氯仿(4 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑，產生紅色油狀物。粗紅色油狀物用甲醇濕磨，得到粉紅色固體，在50℃、在真空下乾燥。固體再次用甲醇濕磨且在真空下、在50℃乾燥。

LC-MS: Rt 0.91 min; MS m/z 281.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv01)。

步驟5： 4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸甲酯

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(步驟4) (300 mg, 1.07 mmol)、4-溴丁酸甲酯(291 mg,

1.61 mmol)及碳酸銨(697 mg, 2.14 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在80°C攪拌2小時。反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且用1 M HCl (3 × 10 mL)洗滌。第三次洗滌之後，將混合物真空濃縮。殘餘物用乙醚濕磨且在50°C、在真空下乾燥。

LC-MS: Rt 0.98 min; MS m/z 381.5 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)。

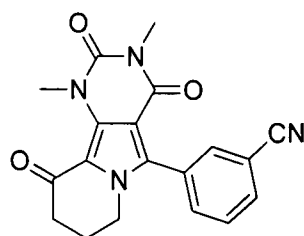
步驟6：4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸

將氫氧化鋰(965 mg, 23.0 mmol)添加至4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸甲酯(步驟5) (1.75 g, 4.6 mmol)於THF (9 mL)/水(9 mL)中之懸浮液中。將混合物於室溫下攪拌4小時。在真空下移除大部分有機溶劑，殘餘物使用2 M HCl酸化至pH 1。所得漿液用水(100 mL)稀釋。混合物在真空下濃縮而得到白色固體，在50°C、在真空下進一步乾燥隔夜。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (1H, v br), 7.95-7.89 (2H, 多重峰), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.05 (1H, s), 3.94 (2H, t), 3.16 (3H, s), 2.09 (2H, t), 1.82 (2H, t)。

LC-MS: Rt 0.88 min; MS m/z 367.2 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv02)。

步驟7：3-(1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



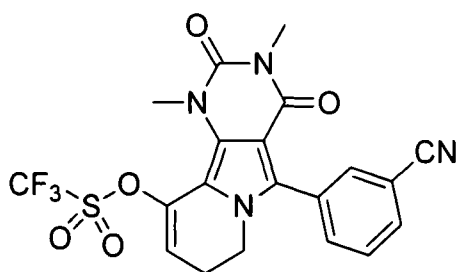
將T3P®溶液(2.45 mL, 4.2 mmol)添加至4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二

甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸(步驟6) (1.54 g, 假定為4.2 mmol)於DMF (9mL)中之溶液中且混合物在100℃攪拌5小時。3小時之後再添加2.45 mL (4.2 mmol) T3P®溶液且4小時之後添加另一份(1.24 mL, 2.1 mmol)。反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉(2 × 50 mL)及鹽水(2 × 50 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (1H, d), 7.78-7.72 (2H, 多重峰), 7.67 (1H, t), 4.01 (2H, 多重峰), 3.92 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.74 (2H, t), 2.26 (2H, 多重峰)。

LC-MS: Rt 0.94 min; MS m/z 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv01)。

步驟8：三氟甲烷磺酸5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯

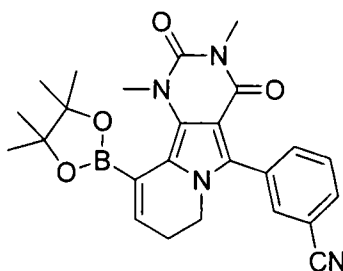


將三氟甲烷磺酸酐(221 μL , 1.31 mmol)添加至3-(1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈(步驟7) (350 mg, 1.01 mmol)及2,6-二甲基吡啶(176 μL , 1.51mmol)於DCM (5 mL)中之冰冷卻溶液中。溶液在冰浴溫度下攪拌2小時，添加其他份數之2,6-二甲基吡啶(88 μL , 0.78 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(85 μL , 0.50 mmol)。反應混合物用二氯甲烷(40 mL)稀釋且用水(2 × 20 mL)及飽和鹽水(1 × 20 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下

移除溶劑。

LC-MS: Rt 1.20 min; MS m/z 481.5 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)

步驟 9：3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-10-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



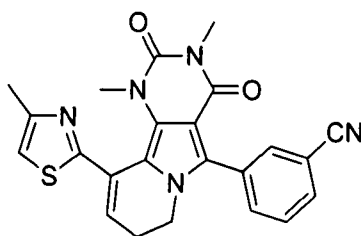
三氟甲烷磺酸 5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯(步驟 8) (480 mg, 1.0 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(279 mg, 1.1 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈣(II) (21 mg, 0.03 mmol)、三苯基膦(16 mg, 0.06 mol)及苯酚鉀(J.Am.Chem.Soc., 1959, 第81卷, 第2705-2715頁, 198 mg, 1.5 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物在60℃、在氮氣下攪拌3小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(2 × 20 mL)、鹽水(1 × 20 mL)洗滌, 用硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。用20-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化。合併之溶離份真空濃縮, 產生標題產物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1H, d), 7.75-7.71 (2H, 多重峰), 7.60 (1H, t), 6.82 (1H, t), 3.81 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.43 (2H, 多重峰), 1.36 (12H, s)。

LC-MS: Rt 1.25 min; MS m/z 459.6 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)。

步驟 10：3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-

1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

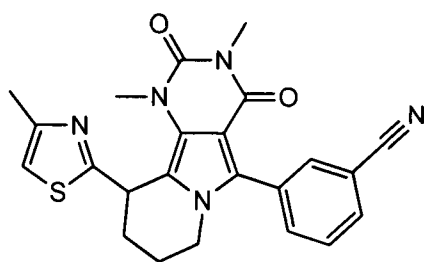


3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-10-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈(步驟9) (202 mg, 0.44 mmol)、2-碘基-4-甲基噻唑(中間物O) (90 mg, 0.40 mmol)、二氯[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)]二茂鐵鈀(II) (13 mg, 0.02 mmol)與氫氧化鋇(137 mg, 0.80 mmol)於乙腈/水(1:1, 2mL)中之混合物在室溫下攪拌45分鐘且在80℃攪拌1小時。反應混合物用1 M HCl (10 mL)稀釋且用DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機層經由疏水性玻璃料過濾且在真空下移除溶劑。用0.5% MeOH/DCM、1% MeOH/DCM、1.5-2.0% MeOH溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題產物：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.82-7.74 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, t), 6.93 (1H, s), 6.52 (1H, t), 3.91 (2H, t), 3.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.60 (2H, 多重峰), 2.50 (3H, s)。

LC-MS: Rt 1.10 min; MS m/z 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv01)。

步驟 11： 3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吲哚啉-5-基)苯甲腈(步驟10) (76 mg, 0.18 mmol)於乙醇/THF (1:1, 30 mL)中之溶液在室溫下及氫氣之常壓下、經10%鉑/碳氫化19小時。添加另一份鉑/碳催化劑(10 mg)且如前所述繼續氫化24小時。添加另一份鉑/碳催化劑(60 mg)且如前所述再繼續氫化18小時。反應混合物經由GF/F紙過濾以移除催化劑，用20% MeOH/DCM充分洗滌。在真空下濃縮濾液。粗物質再溶於EtOH/THF (1:1, 20 mL)中，將溶液脫氣且添加10%鉑/碳(60 mg)。混合物在室溫下及氫氣之常壓下氫化20小時。反應混合物經由GF/F紙過濾以移除催化劑，用20% MeOH/DCM充分洗滌。在真空下濃縮濾液。用0.5-1.5% MeOH/DCM溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到黃色油性殘餘物。向殘餘物中添加乙醚且在真空下移除，得到白色固體，在真空下、在50℃乾燥。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.70 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, 多重峰), 6.81 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.06 (1H, d), 3.78 (1H, 多重峰), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.61 (1H, d), 2.49 (3H, s), 2.34 (1H, 多重峰), 1.93 (2H, 多重峰)。

LC-MS: Rt 1.05 min; MS m/z 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法 2minLowpHv02)。

3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吲哚啉-5-基)苯甲腈在此等條件下

藉由對掌性分離加以純化，得到下文中所列化合物：

管柱：Chiralpak IB 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：35% MeOH/65% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 μm

實例 9.1： 3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈之對映異構體 1

SFC滯留時間 4.09 min

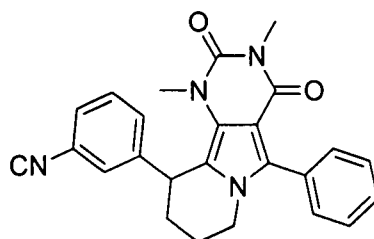
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.73 (3H, m), 7.63 (1H, m), 6.79 (1H, s), 5.12 (1H, s), 4.05 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.32 (1H, m), 2.00-1.86 (2H, m)。

LC-MS: Rt 1.08 min; MS m/z 432.2 [M+H]⁺; (方法 2minLowpHv01)。

100% ee。

實例 9.2：

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基)苯甲腈



藉由3-溴苯甲腈置換2-碘-4-甲基噻唑(步驟10)、類似於實例9來製備標題化合物；

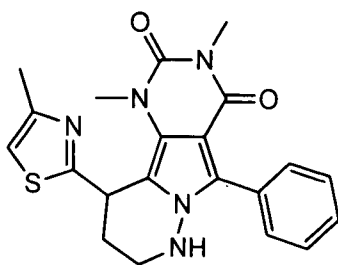
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.44 (7H, 多重峰), 7.32-7.24 (2H, 多重峰), 4.91 (1H, 多重峰), 4.10 (1H, 多重峰), 3.80 (1H, 多重

峰), 3.35 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.37 (1H, 多重峰), 2.10 (1H, 多重峰), 1.85-1.70 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.19 min $[M+H]^+$ 411.5 (方法2minLowpHv01)。

實例10.0

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1：(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-胺基甲酸苯甲酯

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物 C) (1.15 g, 3.41 mmol)、胼基甲酸苯甲酯(市購) (2.83 g, 17.05 mmol) 及三乙基胺(1.426 ml, 10.23 mmol)合併於EtOH (15 ml)中且混合物在回流下加熱15分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物分配於水與DCM之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。殘餘物用Et₂O濕磨且在冰中冷卻直至沈澱發生。藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 9H), 7.24 (br s, 1H), 7.09 (1H, br s), 5.11 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 其他3H單峰被水信號遮蔽。

LC-MS Rt 1.00 min; ES+ m/z 405 $[M+H]^+$ (方法2minLowpH)。

步驟2：(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-(3-羥基-丙基)-胺基甲酸苯甲酯

間3-溴丙-1-醇(0.645 ml, 7.14 mmol)添加至(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-胺基甲酸苯甲酯(步驟1) (2.22 g, 5.49 mmol)、K₂CO₃ (2.276 g, 16.47 mmol)及氯化苯甲基三甲基銨(0.102 g, 0.549 mmol)於乙腈(50 ml)中之懸浮液中。混合物加熱至60℃且攪拌40分鐘。反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。混合物用EtOAc (2×)萃取且合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。用EtOAc/己烷且接著用MeOH/EtOAc溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.18 (m, 10H), 6.32 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.61 (dt, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (m, 1H, 部分被遮蔽), 3.27 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

LC-MS Rt 0.98 min; ES+ m/z 463.4 [M+H]⁺ (方法2minLowpH)。

步驟3： 3-[苯甲氧基羰基-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-胺基]-丙酸

四丙基銨高釕酸鹽(0.152 g, 0.432 mmol)添加至(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-(3-羥基-丙基)-胺基甲酸苯甲酯(步驟2) (2 g, 4.32 mmol)及單水合*N*-甲基嗎啉氧化物(市購) (2.92 g, 21.62 mmol)於乙腈(40 ml)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物用異丙醇(50 mL)淬滅且攪拌20分鐘。混合物接著在減壓下蒸發。殘餘物用EtOAc、隨後用1%乙酸/EtOAc溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 6.43 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.33 (m, 1H)。

LC-MS Rt 0.98 min; ES+ m/z 477.4 [M+H]⁺ (方法2minLowpH)。

步驟4：1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮

3-[苯甲氧基羰基-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-胺基]-丙酸(步驟3) (1.09 g, 2.288 mmol)及聚磷酸(3 g, 2.288 mmol)在100°C(阻黏溫度)一起加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫且殘餘物溶於最小體積之水中。藉由緩慢添加2 M NaOH (aq)將混合物鹼化，且用氯仿(4次)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。殘餘物用MeOH/DCM溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 4.67 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (dt, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.68 (t, 2H)。

LC-MS Rt 0.83 min; ES+ m/z 離子不明顯 [M+H]⁺ (方法 2minLowpH)。

步驟5：三氟甲烷磺酸5,7-二甲基-6,8-二側氧基-9-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫-1,5,7,9a-四氮雜-第-4-基酯

在0°C將三氟甲烷磺酸酐(0.254 ml, 1.506 mmol)緩慢添加至1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(步驟4) (222 mg, 0.684 mmol)及2,6-二甲基吡啶(市購) (0.159 ml, 1.369 mmol)於DCM (10 ml)中之溶液中且混合物攪拌1.75小時。反應混合物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。殘餘物用20% EtOAc/己烷、接著40% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 6.16 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s,

3H)。

LC-MS Rt 1.07 min; ES+ m/z 499.3 $[M+H+MeCN]^+$ (方法 2minLowpH)。

步驟 6： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮

將三氟甲烷磺酸 5,7-二甲基-6,8-二側氧基-9-苯基-1,2,5,6,7,8-六氫-1,5,7,9a-四氮雜-第-4-基酯(步驟 5) (280 mg, 0.614 mmol)、LiCl (2.60 mg, 0.061 mmol)、碘化亞銅(11.68 mg, 0.061 mmol)及 4-甲基-2-三丁基錫烷基-噻唑(中間物 J) (4.45 g, 11.46 mmol)合併於 THF (15 ml)中且添加 PdCl₂(dppf) (44.9 mg, 0.061 mmol)。混合物在回流下加熱 1 小時。反應混合物冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。混合物用稀 NH₄OH (aq)、1 M KF (aq)及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物用 EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈粗淺褐色固體狀之標題化合物。

LC-MS: Rt 0.97 min; ES+ m/z 406.4 $[M+H]^+$ (方法 2minLowpH)。

步驟 7： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮(步驟 6) (100 mg, 0.247 mmol)、10 重量%鈀/碳(26.2 mg, 0.025 mmol)及甲酸銨(156 mg, 2.466 mmol)合併於 EtOH (10 ml)中且且混合物在回流下加熱 24 小時。反應混合物冷卻至室溫且經由 Celite® (過濾材料)濾芯(10g)過濾，殘餘物用大量 MeOH 沖洗。濾液在減壓下蒸發。殘餘物用 EtOAc/己烷濕磨且藉由過濾收集固體。殘餘物用 EtOAc/己烷及 MeOH/EtOAc 溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，產生粗物質，藉由製備性 HPLC、使用以下條件進一步純化：

管柱： Waters Sunfire C18, 150mm × 30mm, 5μm

移動相： A = 0.1% TFA/水; B = 0.1% TFA/乙腈

梯度： 0.0 min-0.5 min 30% B 30 mL/min, 0.5-1.0 min 30% B 30-50 mL/min, 1.0-7.25 min 30-70% B 50 mL/min, 7.25-7.3 70-98% B 50 mL/min, 7.3-8.3 min 98% B 50 mL/min, 8.3-8.5 min 98-30% B 50 mL/min

偵測： UV, 220nm

流速： 10 mL/min

注射體積： 200 μl

獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (2H, br s), 7.62-7.57 (2H, 多重峰), 7.52-7.43 (3H, 多重峰), 6.96 (1H, d), 5.53 (1H, dd), 3.41 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.53 (3H, d), 2.50-2.42 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 0.93 min; ES+ m/z 408.3 [M+H]⁺ (方法2minLowpH)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

管柱： Chiralpak IB, 250 × 10 mm, 5 μm;

移動相： 50% MeOH + 0.1% DEA/50% CO₂

流速： 10 mL/min

實例10.1： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1

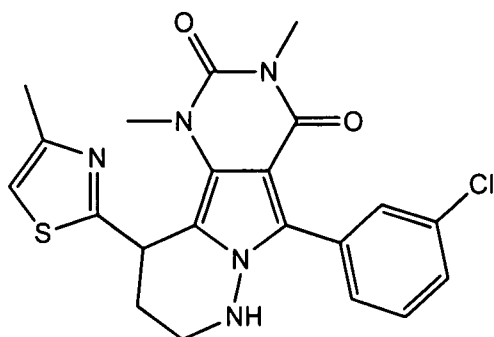
SFC滯留時間= 2.76 min

LC-MS:Rt 1.00 min; MS 408.5 m/z [M+H] 方法2minLowpHv01

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.51-7.39 (3H, m), 6.79 (1H, d), 5.13 (1H, dd), 5.09 (1H, t), 3.49 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.44 (3H, d), 2.36 (1H, m)。

實例10.2：

5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并
[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻嗪-2,4(1H,3H)-二酮



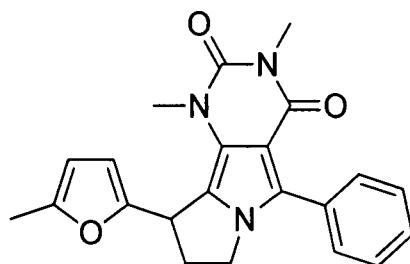
類似於實例10、藉由適當起始化合物(使用步驟2中之適當3-氯-
苯甲醯氯、藉由類似於中間物C的方法製備)置換中間物C來製備標題
化合物；

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.40 (2H, m), 6.81 (1H, d), 5.17 (1H, dd), 3.48 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.38 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.16min; MS m/z 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 2minLowpHv02)。

實例11.0

1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡
咯噻-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1：3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-
d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸甲酯

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物 C) (3 g, 8.90 mmol)、 β 丙胺酸甲酯鹽酸鹽(1.242 g, 8.90 mmol)及三乙基胺(2.480 mL, 17.80 mmol)於EtOH (63.6 mL)中使用微波輻射加熱至100°C維持90分鐘。反應混合物用DCM (80 mL)稀釋且用水及0.1 M HCl洗滌。有機部分藉由通過相分離濾芯而乾燥且真空濃縮，產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

LCMS: Rt 0.98min; MS 342.6 [M+H]; (方法: 2minlowpH)。

步驟2：3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸甲酯(步驟2) (3.24 g, 9.49 mmol)於THF (33.9 mL)/水 (33.9 mL)中與LiOH (2.273 g, 95 mmol)之混合物加熱至50°C維持1小時。反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且分離各層。有機相接著用水(3 $\times$ 50 mL)洗滌。合併水性萃取物且用5 M HCl將pH值調節至約pH3。所得沈澱物使用抽吸過濾加以分離。

LC-MS: Rt 0.87min; MS 328.4 m/z [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (5H, 多重峰), 7.00 (1H, s), 4.09 (2H, t), 3.15 (3H, t), 2.70 (2H, t), 2.51 (3H, s)。

步驟3：1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4,9(3H)-三酮

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸(步驟2) (2.11 g, 6.63 mmol)及丙基膦酸酐(4.34 g, 6.63 mmol) 50%於DMF中加熱至100°C隔夜。反應混合物冷卻至室溫且使用抽吸過濾分離沈澱物。所分離之橙色固體用Et₂O洗滌且在真空烘箱中、在50°C乾燥。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (2H, 多重峰), 7.54 (3H, 多重

峰), 4.34 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.17 (3H, t)。

LC-MS: Rt 0.96min; MS 310.2 m/z $[M+H]^+$ (方法2minLowpHv01)

步驟4：三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,7-四氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-9-基酯

1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4,9(3H)-三酮(步驟3) (200 mg, 0.647 mmol)及2,6-二甲基吡啶(0.113 ml, 0.970 mmol)在氮氣下合併於DCM (2 ml)中，接著在冰浴中冷卻至0℃，且歷經5分鐘逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(219 mg, 0.776 mmol)。反應混合物在0℃攪拌35分鐘，接著用10 ml水淬滅。水溶液用DCM (2 × 10 ml)萃取。合併有機相且藉由通過相分離濾芯而乾燥。粗產物在真空下濃縮。粗產物裝載於40g二氧化矽濾芯上且產物在35% EtOAc/異丙烷中溶離。合併有關溶離份且濃縮，產生黃色膠狀物。向膠狀物中添加乙醚且混合物再濃縮一次，產生呈黃色固體狀之標題化合物。

LC-MS: Rt 1.29min; MS 443.2m/z $[M+H]^+$; (方法2minLowpH)

^1H NMR: av70431 (400MHz, DMSO) δ 7.76 (2H, d), 7.49 (3H, 多重峰), 6.36 (1H, s), 5.00 (2H, d), 3.48 (3H, s), 3.22 (3H, s)。

^{19}F NMR (400MHz, DMSO) δ -66.3 (CF_3)。

步驟5：1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,7-四氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-9-基酯(步驟4) (100 mg, 0.227 mmol)、CuI (4.31 mg, 0.023 mmol)、溴化鋰(39.4 mg, 0.453 mmol)、三丁基(5-甲基呋喃-2-基)錫烷(168 mg, 0.453 mmol)於THF (2 ml)中與Pd-118 (14.77 mg, 0.023 mmol)加熱至回流維持10分鐘。反應混合物經由玻璃濾紙過濾且濾液真空濃縮。粗產物溶於最少量DCM/EtOAc中且裝載於12g二氧化矽濾芯上且用0-80% EtOAc/異己烷溶離。所要產物以30%

EtOAc溶離。合併有關溶離份且濃縮，產生黃色固體。所分離固體懸浮於Et₂O中且過濾固體，產生標題產物。

LC-MS: Rt 1.30min; MS 374.3 m/z [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.43 (1H, t), 6.44 (1H, d), 6.16 (1H, t), 6.09 (1H, d), 4.71 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.37 (3H, s)。

步驟6： 1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

向甲酸銨(45.6 mg, 0.723 mmol)、1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮(步驟5) (27 mg, 0.072 mmol)及Pd/C (7.69 mg, 7.23 μmol)與一片乾冰之混合物中添加乙醇(1446 μL)。反應混合物加熱至60℃維持25分鐘且在室溫下擱置隔夜。反應混合物用DCM稀釋且經由玻璃濾紙過濾。濾液用水洗滌且收集有機物且藉由通過相分離器濾芯乾燥。有機相真空濃縮。粗產物裝載於4g二氧化矽濾芯上且使用ISCO純化。產物用0-80% EtOAc/異己烷溶離，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 1.22 min; MS m/z 376.4 [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (2H, d), 7.47 (2H, t), 7.40 (1H, t), 5.89 (2H, 多重峰), 4.66 (1H, 多重峰), 4.19 (1H, 多重峰), 4.06 (1H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.89 (1H, 多重峰), 2.69 (1H, 多重峰), 2.30 (3H, s)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

管柱： Chiralpak IB, 250 × 10 mm, 5 μm

移動相： 25% MeOH + 0.1% DEA/75% CO₂

流速： 10 mL/min

實例11.1： 1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

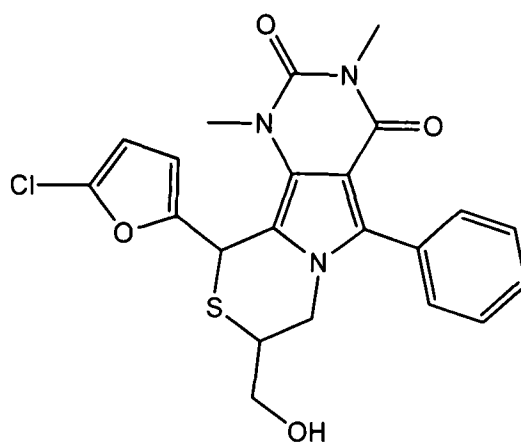
SFC滯留時間= 5.83 min

LC-MS: Rt 1.23min; MS 376.9m/z [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.40 (1H, t), 5.89 (2H, s), 4.66 (1H, d), 4.20 (1H, 多重峰), 4.06 (1H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.89 (1H, 多重峰), 2.69 (1H, 多重峰), 2.29 (3H, s)。

實例12.0

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



步驟1： 6-(2,3-二羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C)(670 mg, 1.987 mmol)、3-胺基丙烷-1,2-二醇(0.231 ml, 2.98 mmol)及TEA (0.554 ml, 3.97 mmol)合併於EtOH (15 ml)中且在回流下加熱15分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與稀HCl (aq)之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物；

LC-MS: MS Rt 0.76min [M+H]⁺ 330.3 方法2minLowpHv01

步驟2：6-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將6-(2,3-二羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟1)(1.66 g, 5.04 mmol)、咪唑(0.686 g, 10.08 mmol)及DMAP (0.062 g, 0.504 mmol)溶於DMF (25 ml)中且添加TBS-Cl (0.836 g, 5.54 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加TBS-Cl (0.836 g, 5.54 mmol)且繼續攪拌2小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和NaHCO₃ (aq)及鹽水(3×)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。殘餘物再溶於DCM中且蒸發至二氧化矽上。二氧化矽沈積至25g二氧化矽濾芯上且系統用20% EtOAc/己烷、40% EtOAc/己烷及60% EtOAc/己烷溶離。合併產物溶離份且蒸發，得到膠黏黃色固體。此固體用Et₂O/己烷濕磨，得到標題化合物；

LC-MS: MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 444.4 方法2minLowpHv01

步驟3：甲烷磺酸1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯

在0℃向6-(3-()-2-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟2) (1 g, 2.25 mmol)於DCE (20 ml)中之溶液中添加三乙基胺(1.57 ml, 11.27 mmol)、DMAP (28 mg, 0.025 mmol)及甲烷磺醯氯(0.89 ml, 11.3 mmol)且反應物在室溫下攪拌2小時。固體K₂CO₃添加至反應混合物中且接著用水稀釋且用DCM (3 × 20 ml)萃取。有機相通過疏水性玻璃料且真空濃縮，產生呈褐色油狀之標題化合物，其不經進一步純化即可使用；

LC-MS: Rt 1.40 min; MS m/z 522 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01

步驟4：S-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基)硫代乙

酸酯

甲烷磺酸1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯(步驟3)(1.3 g, 2.63 mmol)於無水DMF (20 ml)中經硫代乙酸鉀(1.5 g, 13.1 mmol)處理。所得溶液在70℃攪拌7小時且在室溫下攪拌3天。混合物在70℃加熱隔夜且冷卻至室溫後，混合物分配於EtOAc (100 ml)與水(150 ml)之間。分離各層且水相用EtOAc (×3)萃取。合併有機相，用水、鹽水(×3)洗滌，通過疏水性玻璃料且真空濃縮，產生呈褐色油狀之標題化合物；

LCMS: Rt 1.52 min; MS m/z 502 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01;

步驟5：6-(3-羥基-2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，向S-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基)硫代乙酸酯(步驟4) (1.62 g, 3.23 mmol)於EtOH (25 ml)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.61 g, 16.14 mmol)且溶液在室溫下攪拌隔夜。反應混合物緩慢添加至TFA之水溶液(20 ml, 50%)中。所得固體藉由過濾移除且濾液真空濃縮，以移除EtOH。所得混合物用水稀釋且用DCM (×3)萃取。使合併之有機萃取相通過疏水性玻璃料且在減壓下濃縮，得到油狀物。油狀物溶於最少量之DCM中且經由ISCO管柱層析法(12g, 液體負荷, 0-90% EtOAc/異己烷)純化，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 0.90, 0.92 min; MS m/z 346 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01;

步驟6：10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

6-(3-羥基-2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟5) (270 mg, 0.78 mmol)添加至裝備有攪拌棒之微波小瓶(2-5 mL)中。向小瓶中添加甲苯(3 mL)，隨後添加三氟甲磺酸鉍(48.8 mg, 0.078 mmol)及5-甲基呋喃-2-甲醛(112 mg, 0.78 mmol)。

接著將小瓶密封且在微波反應器中加熱至100°C維持30分鐘。反應混合物真空濃縮且用EtOAc稀釋。添加水，分離各層且水相用EtOAc萃取。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮，產生油狀物。油狀物再溶解最少量DCM中且裝載於二氧化矽上。用0-80% EtOAc/異己烷溶離、藉由ISCO管柱層析法(24g二氧化矽)純化，得到標題化合物之非對映異構體混合物(實例12.0)；

LCMS: Rt 1.13 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01;

藉由超臨界流體層析法、使用以下條件對非對映異構體混合物(步驟6)進行對掌性分離，得到下文中所列化合物：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：30%甲醇/70% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220 nm

儀器：Berger Minigram SFC1

樣品濃度：111 mg於2 mL乙醇 + 1 mL THF中(37mg/mL)

實例12a：10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

SFC滯留時間= 5.80 min

LC-MS: Rt 1.12 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.41 (5H, m); 6.15 (1H, d); 6.12

(1H, d); 5.78 (1H, s); 4.41 (1H, dd); 4.21 (1H, dd); 3.66 (3H, s); 3.47-3.36 (5H, m); 3.23-3.17 (1H, m)。

實例12b：10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2

SFC滯留時間= 4.84 min

LC-MS: Rt 1.11 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.43 (5H, m); 6.14 (1H, d); 6.11 (1H, d); 5.79 (1H, s); 4.49 (1H, dd); 3.97 (1H, dd); 3.71 (2H, d); 3.67 (3H, s); 3.57-3.51 (1H, m); 3.37(3H, s)。

亦分離得到：

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體3

SFC滯留時間= 3.98 min

及10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體4

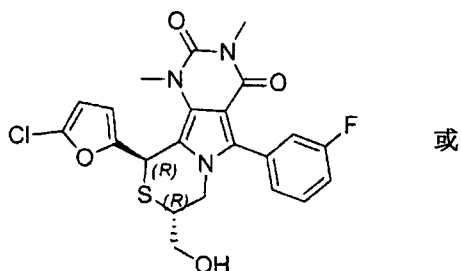
SFC滯留時間= 5.80 min

實例12.1a、12.1b、12.1c及12.1d：

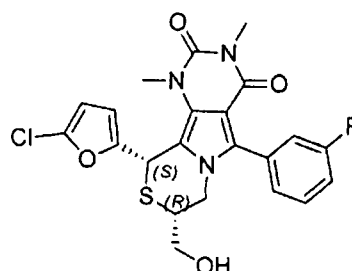
(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，
(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，
(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，

及

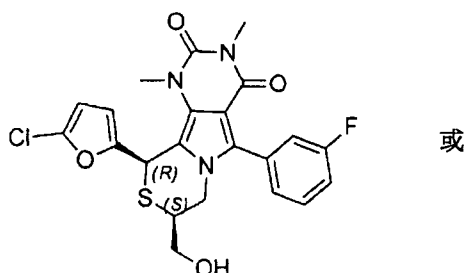
(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



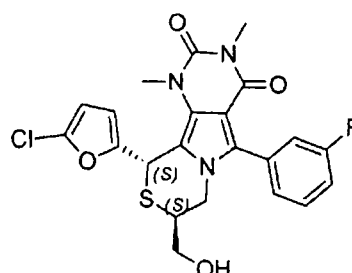
(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

步驟1：三氟甲烷磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲酯

在0℃，歷經15分鐘將三氟甲基磺酸酐(7.03 ml, 41.6 mmol)逐滴添加至丙酮縮甘油(4.70 ml, 37.8 mmol)及2,6-二甲基吡啶(5.73 ml, 49.2 mmol)於DCM (126 mL)中之溶液中。混合物在0℃攪拌1小時。混合物用DCM (100 mL)及水(100 mL)稀釋，分離各相且水相用DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發，得到呈粗物質狀之標題化合物，其可直接使用。

步驟2：6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，將氫化鈉(60%於礦物油中) (234 mg, 5.86 mmol)逐份添加至5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

(中間物Nf) (1000 mg, 3.66 mmol)及二苯并-18-冠-6 (132 mg, 0.366 mmol)於DMF (28.1 mL)中之溶液中。溶液升溫至室溫且攪拌20分鐘，接著再冷卻至0℃。歷經5分鐘逐份添加三氟甲烷磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲酯(中間物Sb) (1547 mg, 5.86 mmol)。混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應物用飽和NH₄Cl (aq) (10 mL)淬滅且用DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發，得到呈紅色/褐色非晶形固體狀之標題化合物。

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 388.3 (方法2minlowpHv03)

步驟3： 6-(2,3-二羥基丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

HCl (乙醚中2 M) (92 ml, 185 mmol)逐份添加至6-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(7.15 g, 18.46 mmol)及水(6.65 g, 369 mmol)於乙腈(35.1 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌30分鐘。在真空下蒸發反應混合物，得到標題化合物。

LCMS Rt 0.85 min [M+H]⁺ 348.3 (方法2minlowpHV03)

步驟4： 6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-羥基丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

第三丁基二甲基矽烷基氯化物(0.695 g, 4.61 mmol)添加至6-(2,3-二羥基丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(1.82 g, 4.19 mmol)、咪唑(0.571 g, 8.38 mmol)及DMAP (0.512 g, 4.19 mmol)於DMF (13.97 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌3小時，接著用10%檸檬酸水溶液(15 mL)稀釋且用DCM (3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.52 min $[M+H]^+$ 462.4 (方法2minlowpHv03)

步驟5： 甲烷磺酸1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯

在0°C，將含有甲烷磺酸酐(0.679 g, 3.90 mmol)之1,2-二氯乙烷(3.0 mL)逐滴添加至DMAP (0.016 g, 0.130 mmol)、三乙基胺(0.544 ml, 3.90 mmol)及6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-羥基丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(0.6 g, 1.300 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中。混合物升溫至室溫且攪拌2小時，接著用水(10 mL)稀釋。分離各相且水相用DCM (3X10 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.52 min $[M+H]^+$ 540.6 (方法2minlowpHv03)

步驟6： (1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基)硫代乙酸酯

甲烷磺酸1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯(705 mg, 1.241 mmol)及硫代乙酸鉀(709 mg, 6.20 mmol)於DMF (4964 μ L)中之溶液在70°C加熱4小時。根據需要添加其他份數之硫代乙酸鉀(709 mg, 6.20 mmol)，以允許反應完成。反應混合物冷卻至室溫，用水(15 mL)稀釋且用DCM (3 $\times$ 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.73 min $[M+H]^+$ 520.4 (2minlowpHv03)

步驟7： 6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-氫硫基丙基)-5-(3-氟苯

基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，將硼氫化鈉(74.3 mg, 1.963 mmol)添加至(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基)硫代乙酸酯(340 mg, 0.654 mmol)於乙醇(6542 μ L)中之溶液中。混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應物在0℃用1 M HCl (aq)淬滅，攪拌10分鐘，接著用DCM (3 $\times$ 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.68 min $[M+H]^+$ 478.3 (方法2minlowpHv03)

步驟8：10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

三氟乙酸(161 μ L, 2.094 mmol)添加至三氟甲磺酸鉍(41.2 mg, 0.063 mmol)、5-氯呋喃-2-甲醛(30.1 mg, 0.230 mmol)及6-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-氫硫基丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮 (100 mg, 0.209 mmol)於甲苯(2094 μ L)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時。反應混合物用DCM (10 mL)及1 M NaOH (aq) (10 mL)稀釋。分離各相且水相用DCM (3 $\times$ 10 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.26 min $[M+H]^+$ 476.1 (方法2minlowpHv03)

非對映異構體混合物藉由SFC層析解析法、在以下條件下分離，得到所列單一非對映異構體化合物。

分離條件

管柱：Chiralcel AD-H 250 $\times$ 10 mm, 5 μ m, 35℃

移動相：40%甲醇 + 0.1% v/v DEA / 60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm。

實例12.1a：10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1, $R_t = 4.41$ min

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.55-7.46 (1H, m), 7.32-7.20 (3H, m), 6.25-6.21 (2H, m), 6.04 (1H, s), 4.40-4.32 (1H, m), 4.25-4.18 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.47-3.21 (6H, m), 3.20-3.10 (1H, m)。

LC-MS R_t 1.26 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.1 (方法2minlowpHv03)。

實例12.1b：10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2 ($R_t = 2.53$ min)藉由SFC、在以下條件下進一步純化：

管柱：2個耦合Chiralpak IC 250 × 10 mm, 5 μm

移動相：30%甲醇 + 0.1%v/v DEA / 70% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

$R_t = 23.63$ min

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.57-7.49 (1H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 6.34 (1H, d), 6.25 (1H, d), 6.05 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 3.89-3.80 (1H, m), 3.70-3.30 (10H, m)。

LC-MS R_t 1.29 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2 (2minlowpHV03)。

實例12.1c：10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體3, $R_t = 3.56$ min

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD). 7.55-7.46 (1H, m), 7.32-7.20 (3H,

m), 6.25-6.21 (2H, m), 6.04 (1H, s), 4.40-4.32 (1H, m), 4.25-4.18 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.47-3.21 (6H, m), 3.20-3.10 (1H, m)

LC-MS Rt 1.31 min $[M+H]^+$ 476.2 (2minlowpHv03)。

實例12.1d：10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體4, Rt = 4.43 min

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.57-7.49 (1H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 6.34 (1H, d), 6.25 (1H, d), 6.05 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 3.89-3.80 (1H, m), 3.70-3.30 (10H, m)。

LC-MS Rt 1.29 min $[M+H]^+$ 476.2 (方法2minlowpHv03)。

以類似於12a-12d之方式、藉由用3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9步驟4)及用步驟8中之適當醛(市購或本文所述中間物)置換步驟2中之5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物Nf) (除實例12.4a-12.4c之外)來製備下文所列實例。非對映異構體混合物藉由SFC層析解析法、在所列條件下分離，得到標題化合物。

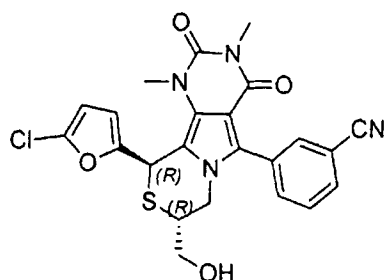
實例12.2a-12.2c：

3-((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

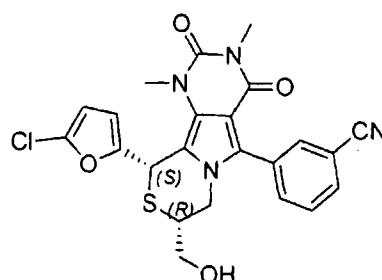
3-((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

3-((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

3-((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

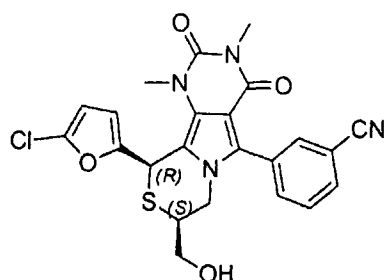


或

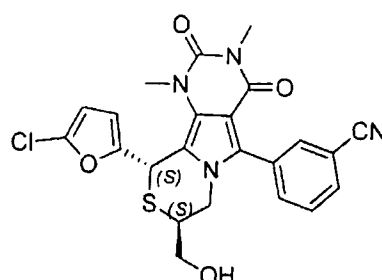


3-((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

3-((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



或



3-((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

3-((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：35%甲醇 + 0.1% v/v DEA / 65% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例12.2a：3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈之非對映異構體1在以下條件下進一步純化：

管柱：2 X Phenomenex LUX-C2 coupled, 250 × 10 mm, 5 μm, 35

°C

移動相：50%甲醇+ 0.1% v/v DEA/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

Rt = 27.67 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.73 (3H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.15 (2H, app. d), 5.79 (1H, s), 4.39 (1H, dd), 4.22-4.16 (1H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22-3.13 (1H, m), 3.10-3.0 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 483.3 (方法2minlowpHv03)。

實例12.2b：3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基) 苯甲脒之非對映異構體2

Rt = 3.04 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.60 (1H, m), 6.15 (2H, app. d), 5.79 (1H, s), 4.39 (1H, dd), 4.22-4.16 (1H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22-3.13 (1H, m), 3.10-3.0 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 483.3 (方法2minlowpHv03)。

實例12.2c：3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基) 苯甲脒之非對映異構體3, Rt = 6.47 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.70 (3H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.17-6.14 (2H, m), 5.79 (1H, s), 4.41-4.36 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.78-3.70 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.57-3.47 (1H, m), 3.41-3.31 (4H, m)。

LC-MS Rt 1.27 min $[M+H]^+$ 483.2 (2minlowpHv03)。

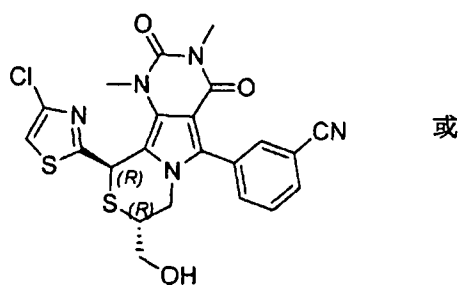
實例12.3a-12.3d：

3-((8R,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

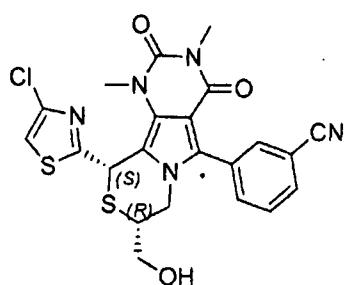
3-((8R,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

3-((8S,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈，或

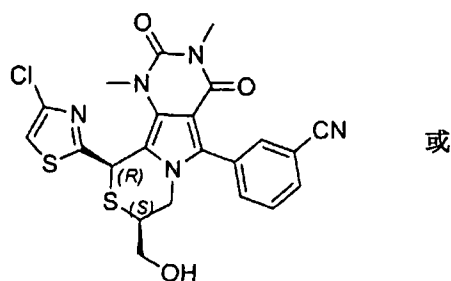
3-((8S,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



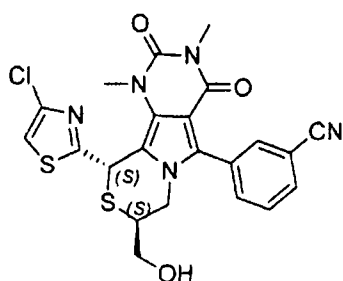
3-((8R,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



3-((8R,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



3-((8S,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈



3-((8S,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈

分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 34.6°C

移動相：22% 甲醇 + 0.1% v/v DEA / 78% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm。

實例12.3a： 3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈之非對映異構體1, Rt = 16.37 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (1H, s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 3.98-3.90 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.0-2.90 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.17 min $[M+H]^+$ 500.2 (方法2minlowpHv03)。

實例12.3b：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基) 苯甲腈之非對映異構體2, Rt = 11.37 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.0-7.96 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 7.83-7.76 (2H, m), 7.71-7.65 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.63-3.53 (3H, m), 3.19 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.14 min $[M+H]^+$ 500.5 (方法2minlowpHv03)。

實例12.3c：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基) 苯甲腈之非對映異構體3, Rt = 14.48 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.0-7.96 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 7.83-7.76 (2H, m), 7.71-7.65 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.63-3.53 (3H, m), 3.19 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.16 min $[M+H]^+$ 500.2 (2minlowpHv03)。

實例12.3d：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基) 苯甲腈之非對映異構體4, Rt = 14.48 min。

LC-MS Rt 1.17 min $[M+H]^+$ 500.2 (方法2minlowpHv03)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99 (1H, s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 3.98-3.90 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.0-2.90 (1H, m)。

實例12.4a-12.4c：

(8R,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，

或

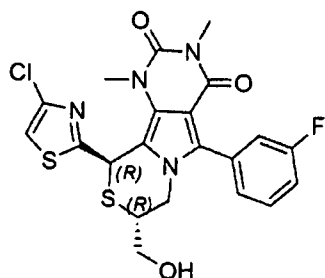
(8R,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，

或

(8S,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，

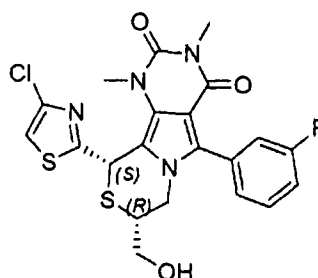
或

(8S,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

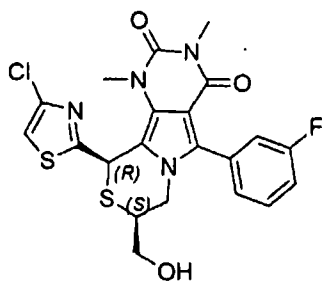


(8R,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

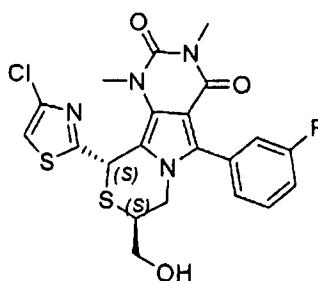


(8R,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8S,10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(8S,10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak IC 250 × 10 mm, 5 μm

移動相：45%異丙醇+ 0.1%v/v DEA / 55% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例12.4a：10-(4-氯嘧啶-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1 ($R_t = 6.99$ min)在以下條件下進一步純化：

管柱：Chiralpak AD-H 250×10 mm, $5 \mu\text{m}$

移動相：30%甲醇 + 0.1%v/v DEA / 70% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

$R_t = 12.88$ min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 (1H, s), 7.52-7.44 (1H, m), 7.37-7.26 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.05-4.99 (1H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.04-2.95 (1H, m)

LC-MS R_t 1.19 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.2 (方法2minlowpHv03)。

實例12.4b：10-(4-氯嘧啶-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2

$R_t = 13.85$ min

LC-MS R_t 1.20 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.1 (2minlowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6). δ 7.78 (1H, s), 7.56-7.47 (1H, m), 7.38-7.26 (3H, m), 6.46 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.49-4.42 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.61-3.48 (3H, m), 3.18 (3H, m)。

實例12.4c：10-(4-氯嘧啶-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體3

$R_t = 8.69$ min

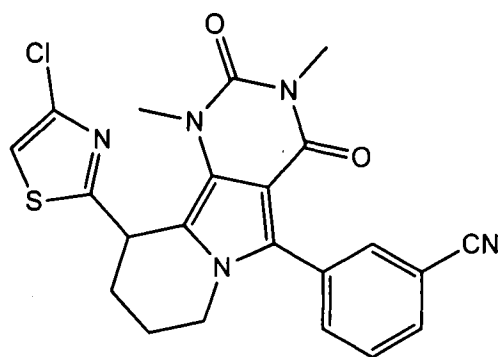
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 (1H, s), 7.52-7.44 (1H, m),

7.37-7.26 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.05-4.99 (1H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.04-2.95 (1H, m)

LC-MS Rt 1.20 min $[M+H]^+$ 493.1 (方法2minlowpHv03)。

實例13：

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



步驟1：4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸鋰

單水合氫氧化鋰(1.158 g, 27.6 mmol)添加至4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸甲酯(實例9步驟5) (10 g, 26.3 mmol)於THF (99 ml)及水(32.9 ml)中之懸浮液中。混合物攪拌2小時在真空下蒸發而得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.94 min; $[M-Li+H]^+$ 367.4; (方法2minlowpHv03)

步驟2：4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺

T3P® (31.3 ml, 52.6 mmol)逐滴添加至N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(2.70 g, 27.6 mmol)、DIPEA (18.39 ml, 105 mmol)及4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸鋰(9.8 g, 26.3 mmol)於DMF (263 mL)中之溶液中。混合物在

室溫下攪拌40分鐘且用水(250 mL)淬滅。所得沈澱物藉由在減壓下過濾來收集，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.03 min $[M+H]^+$ 410.5 (2minlowpHv03)

步驟3： 3-(6-(4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

在0℃，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(THF中1.3 M，2.067 ml，2.69 mmol)逐滴添加至4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(1 g，2.442 mmol)及2-溴-4-氯噻唑(中間物Q，步驟2) (0.533 g，2.69 mmol)於THF (24.42 mL)中之溶液中。混合物在0℃攪拌30分鐘。在0℃添加另一份氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(THF中1.3 M，2.067 ml，2.69 mmol)且混合物在0℃再攪拌30分鐘。反應物用飽和NH₄Cl (aq) (20 mL)淬滅且用DCM (3 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物用飽和NaHCO₃ (aq) (10 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。用甲醇濕磨，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.26 min $[M+H]^+$ 468.4 2minlowpHv03。

步驟4： 3-(6-(4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

在0℃，將硼氫化鈉(0.606 g，16.03 mmol)逐份添加至3-(6-(4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(2.5 g，5.34 mmol)於乙醇(53.4 mL)中之懸浮液中。反應混合物在0℃攪拌15分鐘，用水(25 mL)淬滅且用DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機溶離份經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 470.4 (2minlowpHv03)。

步驟5： 3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-

1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

在-78℃，將三氟甲烷磺酸酐(3.95 ml, 23.41 mmol)逐滴添加至3-(6-(4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(5 g, 10.64 mmol)及三乙基胺(3.56 ml, 25.5 mmol)於DCM (213 mL)中之溶液中。混合物在-78℃攪拌1分鐘。反應物用飽和NaHCO₃水溶液(aq) (100 mL)淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發，得到粗外消旋3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈。

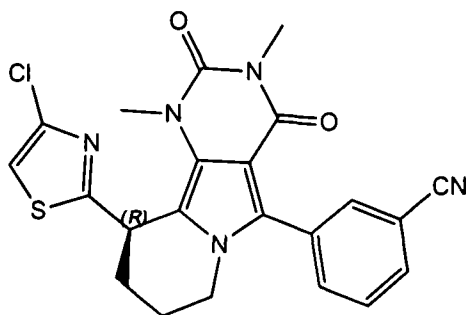
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (3H, 多重峰), 7.63 (1H, t), 7.05 (1H, s), 5.17 (1H, 多重峰), 4.05 (1H, 多重峰), 3.79 (1H, 多重峰), 3.44 (6H, br s), 2.63 (1H, 多重峰), 2.34 (1H, 多重峰), 1.98-1.84 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 452.4 (Cl 同位素)(方法 2minLowpHv01)。

使用以下條件、藉由超臨界流體層析對外消旋物進行對掌性分離，得到下文中所列之化合物：

實例13a：

(R)-3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35℃

移動相：40%甲醇/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

對映異構體(R)-3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈 Rt = 5.48 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, t), 7.65 (1H, s), 5.31 (1H, 多重峰), 3.98 (1H, 多重峰), 3.90 (1H, 多重峰), 3.31 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.36 (1H, 多重峰), 2.26 (1H, 多重峰), 1.84 (1H, 多重峰), 1.68 (1H, 多重峰)。

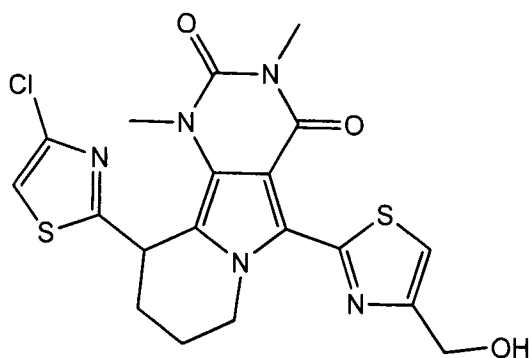
LC-MS Rt 1.28 min [M+H]⁺ 452.5 (方法2minLowpHv03)。

在Rt = 4.54 min分離得到其他對映異構體。

以下實例之化合物係藉由類似於實例13及13a的方法、由適當起始物質(使用步驟3中之適當鹵基化合物、藉由類似於4-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸甲酯(實例9步驟5)的方式製備)製備。外消旋物係藉由SFC層析、根據所述條件解析。

實例13.1：

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (1H, s), 7.71 (1H, s), 5.50-

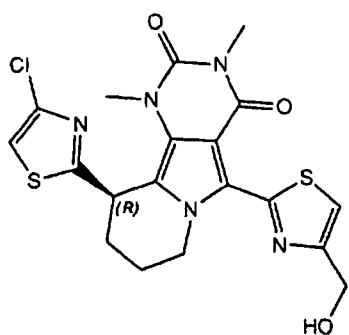
5.38 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.64 (1H, d), 4.05 (1H, td), 3.38 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.44-2.27 (2H, m), 1.95 (1H, d), 1.76 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.02 min $[M+H]^+$ 464.4/466.4 (方法2minLowpHv03)。

實例13.1a

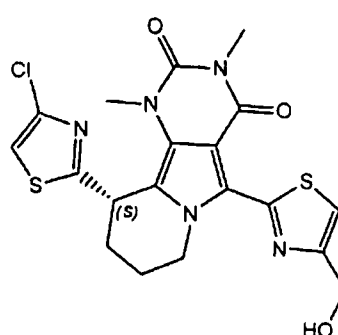
(R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



(R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

或



(S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

管柱：Phenomenex LUX-C4, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例13.1a：

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1：Rt = 3.25 min

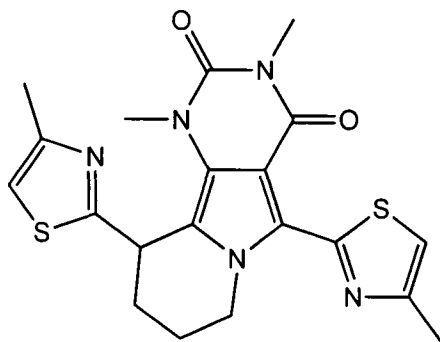
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.39 (1H, t), 5.36 (1H, m), 4.65 (2H, d), 4.58 (1H, m), 3.99 (1H, td), 3.32 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.38-2.21 (2H, m), 1.89 (1H, s), 1.69 (1H, obs q)。

LC-MS Rt 1.06 min $[M+H]^+$ 464.3/466.3 (方法2minLowpHv03)。

在 $R_t = 4.20$ min 分離得到第二對映異構體。

實例 13.2 :

1,3-二甲基-5,10-雙(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

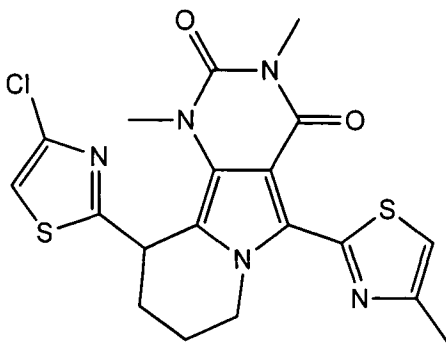


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (1H, s), 6.69 (1H, s), 5.04 (1H, 多重峰), 4.60 (1H, 多重峰), 4.01 (1H, 多重峰), 3.32 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.32 (1H, 多重峰), 2.21 (1H, 多重峰), 1.86 (2H, 多重峰)。

LC-MS R_t 1.23 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.3 (方法2minLowpHv03)。

實例 13.3 :

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (5H, 多重峰), 7.20 (1H, s), 7.04 (1H, s), 5.15 (1H, 多重峰), 4.67 (1H, 多重峰), 4.24 (1H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.59 (1H, 多重峰), 2.34

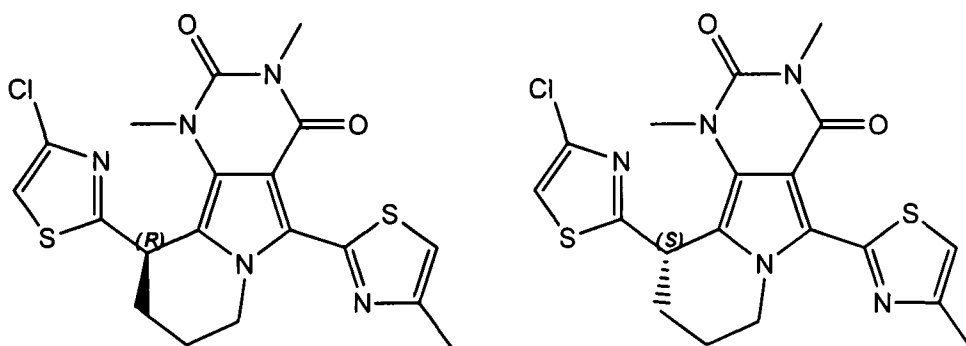
(1H, 多重峰), 2.04-1.89 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.30 min; $[M+H]^+$ 433.1 (方法2minLowpHv03)。

實例13.3a：

(R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：45%甲醇 + 0.1% v/v DEA/55% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：220 nm

實例13.3a：10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1：

Rt = 4.34 min

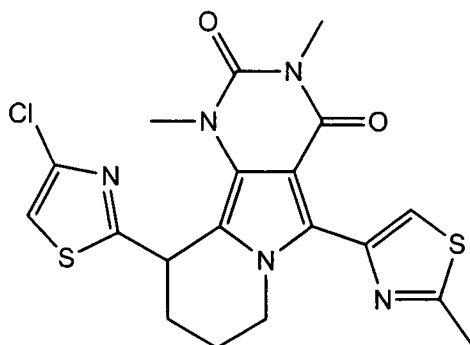
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (1H, s), 7.03 (1H, s), 5.13 (1H, dd), 4.71 (1H, 多重峰), 4.08 (1H, 多重峰), 3.42 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.61 (1H, 多重峰), 2.54 (3H, s), 2.31 (1H, 多重峰), 2.02-1.82 (2H, 多重峰)

LC-MS Rt 1.27 min $[M+H]^+$ 448.1 (方法2minLowpHv03)。

在Rt = 6.38 min分離得到第二對映異構體。

實例13.4：

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



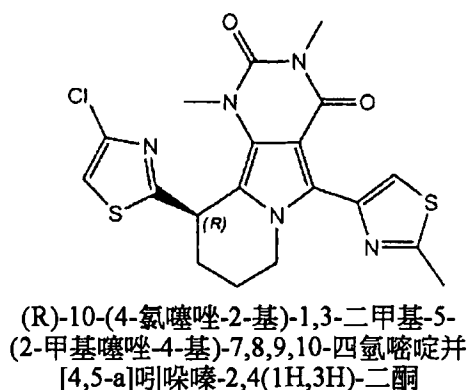
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (1H, s), 7.63 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.04 (1H, d), 3.87 (1H, td), 3.31 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.36 (1H, d), 2.25 (1H, t), 1.87 (1H, d), 1.68 (1H, q)。

LCMS Rt 1.24min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.4 (方法2minLowpHv03)。

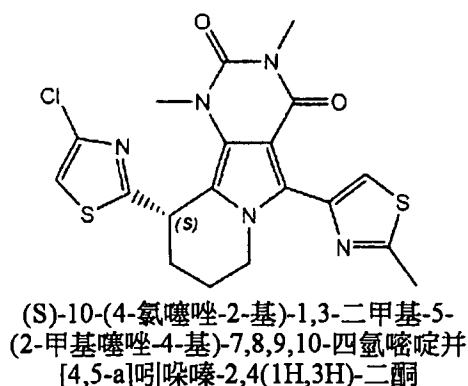
實例13.4a：

(*R*)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(*S*)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



或



管柱：Chiralcel AD-H 250 × 10mm × 5 μm , 35 $^{\circ}\text{C}$

移動相：50%甲醇/50% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例 13.4a：10-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體 1：

Rt = 3.82 min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.30 (t, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (d, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.69 (s, 1H)。

LC-MS Rt 1.18min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.3 (方法2minLowpHv04)。

在 Rt = 4.91 min 分離得到第二對映異構體。

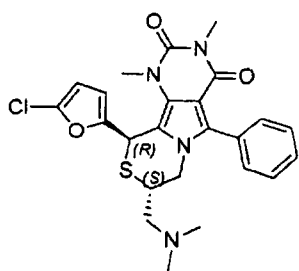
實例 14：

(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

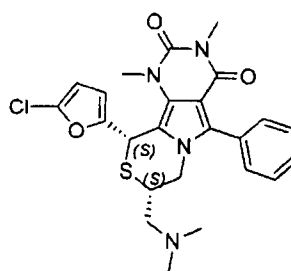
(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

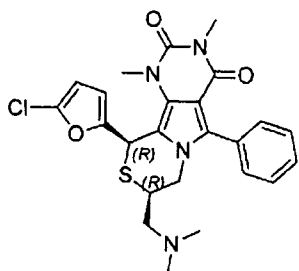


(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

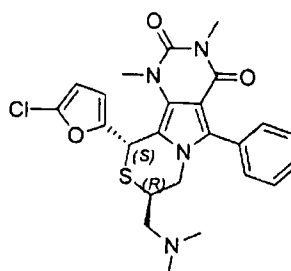


(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

在0℃，將甲烷磺酸酐(60.9 mg，0.35 mmol)添加至10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮(實例12.0)(160 mg，0.35 mmol)與2,6-二甲基吡啶(0.041 ml，0.35 mmol)於DCM(16 ml)中之溶液中。混合物於室溫下攪拌2小時。混合物在真空下蒸發且殘餘物再溶解於THF(6 ml)中。添加二甲胺溶液(THF中2 M，6 ml，12.0 mmol)且混合物在室溫下攪拌1小時，在35℃攪拌16小時，在55℃攪拌6小時，在室溫下再次攪拌3天，接著在55℃攪拌4小時，且最後在微波照射下、在80℃加熱20分鐘。在真空下蒸發混合物。殘餘物再溶解於DCM及甲醇中且裝載於Isolute™SCX-2濾芯上。管柱首先用甲醇/DCM(1:1，50 ml)沖洗，接著用3.5 M NH₃/甲醇(50 ml)溶離。在真空下蒸發鹼性溶離劑，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS: Rt 0.75及0.78 min [M+H]⁺ 485 (方法2minLowpHv01)。

藉由SFC層析解析、在以下條件下分離非對映異構體，得到標題化合物。

管柱：Chiralcel AD 250 × 10mm 5u, 35°C

移動相：20%甲醇 + 0.1% DEA/80% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm。

實例14a：10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

Rt = 4.85 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50-7.44 (5H, m); 6.43 (1H, d); 6.26 (1H, d); 6.14 (1H, s); 4.16-4.06 (2H, m); 3.52-3.47 (4H, s); 3.15 (3H, s); 2.02 (2H, dd); 1.94 (6H, s).

LC-MS Rt 0.84 min [M+H]⁺ 485 (方法2minLowpHv03)。

實例14b：10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2

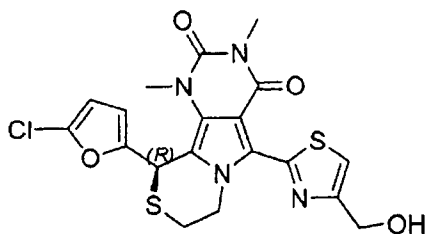
Rt = 6.88 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50-7.43 (5H, m); 6.42 (1H, d); 6.32 (1H, d); 6.15 (1H, s); 4.35 (1H, dd); 3.70 (1H, dd); 3.64-3.55 (1H, m); 3.53 (3H, s); 3.15 (3H, s); 2.38 (2H, dd); 2.06 (6H, s)

LC-MS Rt 0.81 min [M+H]⁺ 485 (方法2minLowpHv03)。

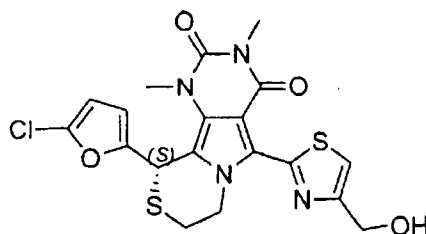
實例15：

(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或
(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

步驟1： 2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯

TFA (0.858 ml, 11.14 mmol)添加至2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(中間物GB) (473 mg, 0.743 mmol)、三乙基矽烷(0.119 ml, 0.743 mmol)及三氟甲磺酸鉍(244 mg, 0.371 mmol)於甲苯(5.4 ml)中之混合物中。混合物於室溫下攪拌48小時。混合物用飽和NaHCO₃ (aq) (30 ml)稀釋且用EtOAc (3 × 20 ml)萃取。合併之有機萃取物用水(20 ml)及鹽水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用30-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.22 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.58 (1H, dt), 4.42 (1H, m), 4.38 (2H, q), 3.45 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.98 (1H, m), 1.33 (3H, t)。

LC-MS Rt 1.41 min [M+H]⁺ 507.3/509.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟2： 外消旋10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

在0℃，將硼氫化鈉(45.1 mg, 1.191 mmol)添加至2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并

[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(302 mg, 0.596 mmol)及氯化鋰(50.5 mg, 1.191 mmol)於乙醇(7.50 ml)及THF(15 ml)中之溶液中。混合物升溫至室溫且攪拌7小時。添加其他份數之氯化鋰(50.5 mg, 1.191 mmol)及硼氫化鈉(45.1 mg, 1.191 mmol)以允許反應完成。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)溶液(50 ml)淬滅，用水(20 ml)稀釋且用DCM (3 × 75 ml)萃取。合併之有機萃取物用水(20 ml)洗滌，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.20 (1H, s), 6.17 (1H, d), 5.40 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.54 (1H, dt), 4.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.03-2.96 (2H, m)

LC-MS Rt 1.22 min [M+H]⁺ 465.3/467.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟3：(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

在下列條件下分離外消旋10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，得到標題化合物。

管柱：Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮或(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1

Rt = 6.73 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (1H, s), 6.41 (1H, d), 6.19 (1H, s), 6.16 (1H, dd), 5.39 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.53 (1H, dt), 4.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.04-2.96 (2H, m)。

LC-MS Rt 1.17 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.2 (方法2minLowpHv03)。

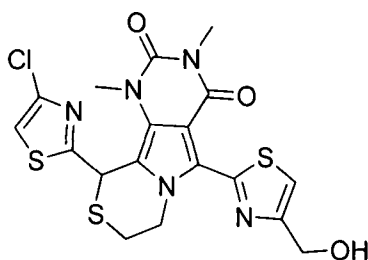
對掌性純度 >99% e.e.。

在 Rt=5.07 min 分離得到另一種對映異構體。

以下實例之化合物係類似於實例15 (步驟1及2)、藉由適當起始化合物(藉由類似於中間物GB的方法、由中間物F及適當鹵基化合物製備)及市購醛置換中間物GB (步驟1)來製備。

實例15.1：

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

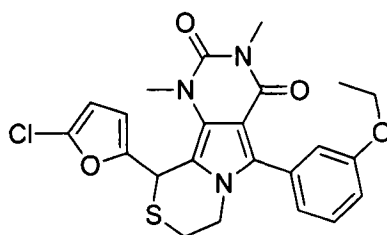


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.379 (1H, s), 7.69 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.39 (1H, t), 4.72-4.60 (3H, m), 4.30 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.19-3.02 (2H, m)。

LC-MS Rt 1.07 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.0 (方法2minLowpHv03)。

實例15.2：

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

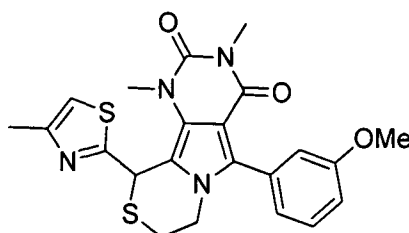


LC-MS Rt 1.32min $[M+H]^+$ 472.5 (方法2minLowpHv01)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (1H, t), 6.99 (2H, t), 6.94 (1H, d), 6.11 (1H, d), 5.93 (1H, d), 5.72 (1H, s), 4.21 (1H, 多重峰), 4.10 (3H, 多重峰), 3.59 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08 (1H, 多重峰), 2.83 (1H, 多重峰), 1.45 (3H, t)。

實例15.3：

5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

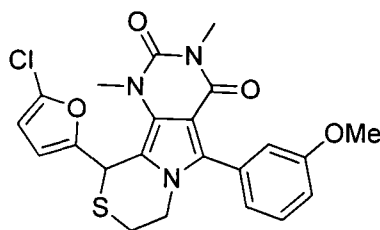


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (1H, t), 7.24 (1H, s), 7.04 (1H, dd), 7.01-6.96 (2H, m), 6.37 (1H, s), 4.12 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.01 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.12 min $[M+H]^+$ 455.3 (方法2minLowpHv01)。

實例15.4：

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

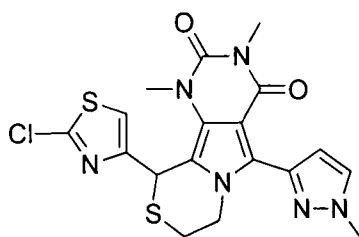


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (1H, t), 7.02 (3H, obs t), 6.41 (1H, d), 6.15-6.11 (2H, m), 4.12 (1H, dt), 3.97 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.98-2.92 (2H, m)。

LC-MS Rt 1.26 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.2 (方法2minLowpHv01)。

實例15.5：

10-(2-氯噻唑-4-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

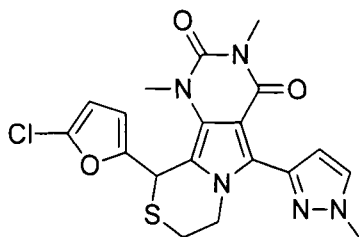


^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.80 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.15 (1H, s), 4.48 (1H, 多重峰), 4.37 (1H, 多重峰), 3.94 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.99 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.13min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.5 (方法2minLowpHv03)。

實例15.6：

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

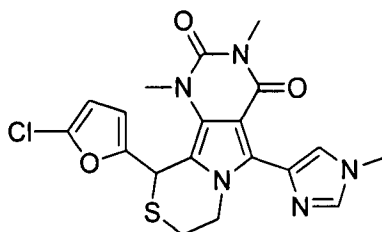


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.09 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.71 (1H, s), 4.61 (1H, 多重峰), 4.46 (1H, 多重峰), 3.99 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.12 (1H, 多重峰), 2.89 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.11min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.6 (方法2minLowpHv01)。

實例15.7：

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

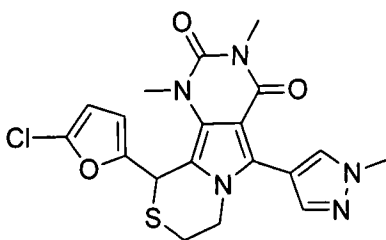


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, s), 6.11 (1H, 多重峰), 6.00 (1H, 多重峰), 5.72 (1H, s), 4.66 (1H, 多重峰), 4.25 (1H, 多重峰), 4.05 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.19 (1H, 多重峰), 3.02 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 0.76min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.6 (方法2minLowpHv01)。

實例15.8：

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



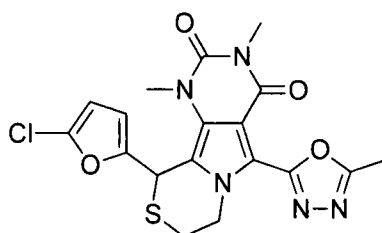
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.08 (1H, d), 5.92 (1H, d), 5.71 (1H, s), 4.38 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.01 (3H, s),

3.56 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.08 (1H, ddd), 2.89 (1H, dt)。

LC-MS Rt 0.80 min $[M+H]^+$ 430.2 (方法2minLowpHv02)。

實例15.9：

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

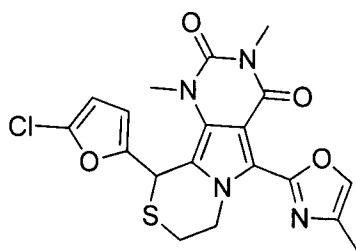


^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.12 (1H, d), 5.97 (1H, 多重峰), 5.72 (1H, s), 4.78 (1H, 多重峰), 4.60 (1H, 多重峰), 3.60 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.19 (1H, 多重峰), 2.97 (1H, 多重峰), 2.71 (3H, s)。

LC-MS Rt 0.98min $[M+H]^+$ 465.3 (方法2minLowpHv01)。

實例15.10：

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + 5$ drops DMSO-d_6) δ 7.68 (1H, s), 6.25 (1H, d), 6.09 (1H, d), 6.04 (1H, s), 4.85 (1H, dt), 4.35 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.00 (1H, dt), 2.29 (3H, s)。

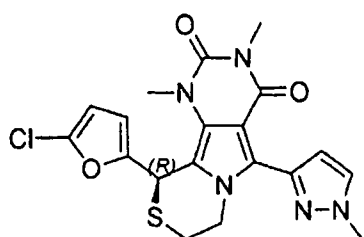
LC-MS Rt 1.27 min $[M+H]^+$ 433.1 (方法2minLowpHv03)。

以下實例之化合物係類似於實例15a及15b、藉由適當起始化合物

(以中間物F及適當鹵基化合物為起始物、藉由類似於中間物GB的方法製備)及市購醛置換中間物GB (步驟1)來製備。藉由SFC層析解析法分離所得外消旋物，產生單一對映異構體。

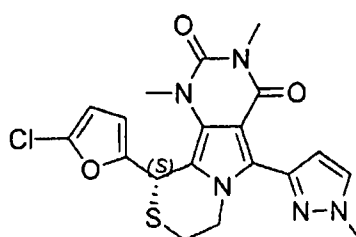
實例15.11：

(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或
(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

管柱：Chiralcel OD 250 × 10mm 5 μm, 35.1°C

溶離劑：50% MeOH/50% scCO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體 1 Rt = 7.67 min

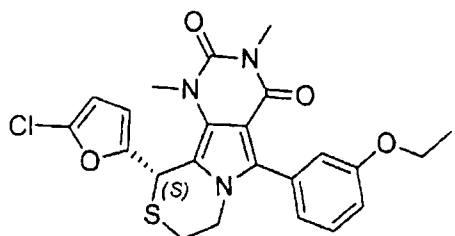
LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 432.1 (方法2minLowpHv01)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.39 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.07 (1H, dd), 4.44 (1H, dt), 4.29 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.00-2.94 (2H, m)。

實例15.12：

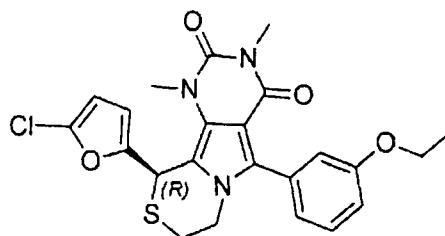
(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘓

啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或
 (R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉
 啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OD-3, 150 × 2.1 mm 3 μm, 40℃，

溶離劑：40% MeOH/60% CO₂

流速：0.4 ml/min

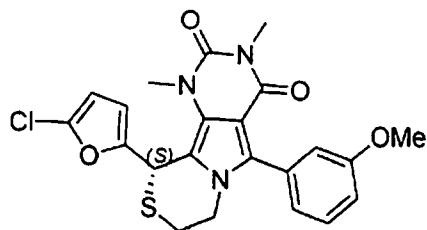
偵測：UV, 220 nm及254 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉
 啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體
 1 Rt = 6.85 min

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, t), 6.98 (3H, 多重峰), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, 多重峰), 5.72 (1H, s), 4.32 (4H, 多重峰), 3.59 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.08 (1H, 多重峰), 2.83 (1H, 多重峰), 1.45 (3H, t)。

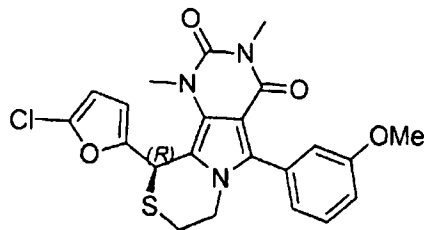
實例15.13：

(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉
 啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或
 (R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-啉
 啉并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OD 250 × 10mm 5μm, 34.8℃

移動相：35%甲醇/65% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220-260 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體
1 Rt = 5.40 min

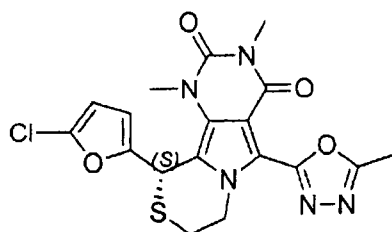
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (1H, td), 7.07-6.98 (3H, m), 6.41 (1H, d), 6.16-6.10 (2H, m), 4.12 (1H, dt), 3.98 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.98--2.92 (2H, m)。

LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 458.3 (方法2minLowpHv01)。

實例15.14：

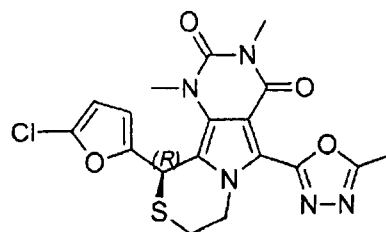
(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，
或

(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak ID, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體1 Rt = 6.64 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.42 (1H, d), 6.23 (1H, s), 6.15 (1H, dd), 4.55 (1H, dt), 4.27 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.07 (1H, dt), 2.98 (1H, m), 2.61 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 434.3 (方法2minLowpHv01)。

實例15:15

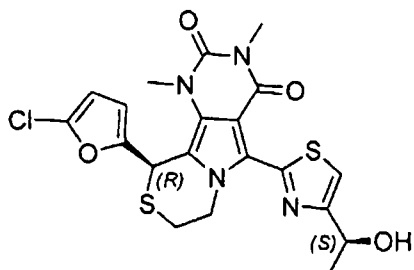
(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((S)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((R)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((S)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，

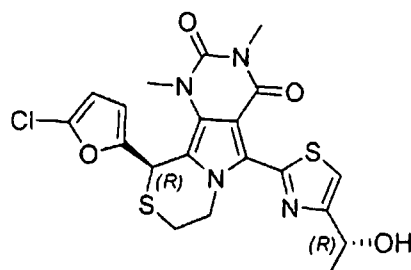
或

(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((R)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

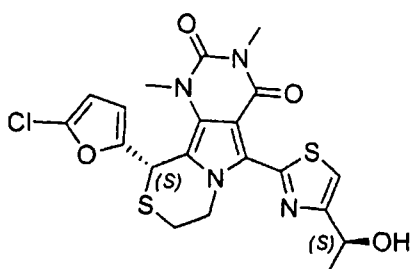


(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((S)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

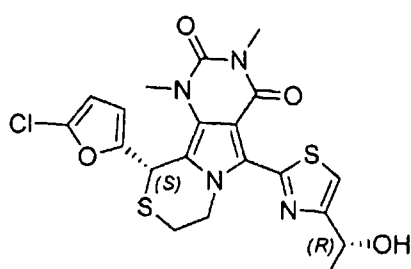


(R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((R)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((S)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((R)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：30%甲醇 + 0.1% v/v DEA/70% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

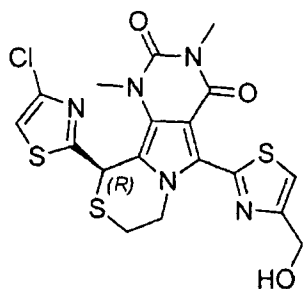
10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-((S)-1-羥乙基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1 Rt = 5.72 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.20 (1H, s), 6.18 (1H, d), 5.39 (1H, br s), 4.89 (1H, m), 4.53 (1H, dt), 4.41 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 1.45 (3H, d)。

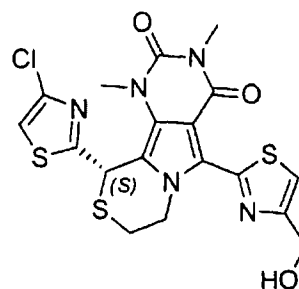
LC-MS Rt 1.25 min $[M+H]^+$ 495.2 (方法2minLowpHv03)。

實例15.16：

(R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或
(S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



或



(R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak IF 250 × 10mm, 5 μ m, 35.1 $^{\circ}$ C

移動相：50% MeOH/ 50% CO₂

流速：15 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之對映異構體 1 Rt = 4.40 min

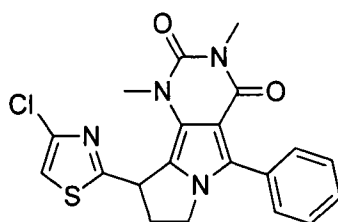
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.38 (1H, t), 4.67 (1H, m), 4.63 (2H, d), 4.30 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.14 (1H, m), 3.06 (1H, m)。

LC-MS Rt 1.08 min $[M+H]^+$ 482.3 (方法2minLowpHv03)。

實例16：

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯

噻-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1： 3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺

在0℃，將異丙基溴化鎂溶液(2.9 M，3.03 mL，8.79 mmol)緩慢添加至3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸甲酯(實例11.0步驟1) (1.5 g，4.39 mmol)及市購N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.514 g，5.27 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中。混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。緩慢添加另一份異丙基溴化鎂溶液(2.9 M，3.03 mL，8.79 mmol)且混合物再攪拌60分鐘。反應物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用50-100% EtOAc/己烷溶離、接著用1-8% MeOH/EtOAc溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.99 min [M+H]⁺ 371.2 (方法2minLowpHv03)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.29 (5H, 多重峰), 6.42 (1H, br s), 4.19 (2H, t), 3.45 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.07 (3H, s), 2.64 (2H, t)。

步驟2： 6-(3-(4-氯噻唑-2-基)-3-側氧基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3M, 2.93 ml，3.81 mmol)逐滴添加至3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(470 mg，1.269 mmol)及2-溴-

4-氯嘧啶(中間物Q) (252 mg, 1.269 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌45分鐘。反應物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用20-70% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.29 min; [M+H]⁺ 429.2 (方法2minLowpHv03)。

步驟3： 6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

硼氫化鈉(415 mg, 10.96 mmol)添加至6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-側氧基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(470 mg, 1.096 mmol)於甲醇(20 mL)中之懸浮液中。混合物在室溫下攪拌15分鐘。反應物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用氯仿(3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.43 (5H, 多重峰), 7.06 (1H, s), (1H, br s), 4.81 (1H, 多重峰), 4.24 (1H, 多重峰), 4.14 (1H, 多重峰), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.35 (1H, 多重峰), 2.14 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 431.1 (方法2minLowpHv03)。

步驟4： 9-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

在0℃，將含有三氟甲烷磺酸酐(0.576 mL, 3.41 mmol)之DCM (3mL)緩慢添加至6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(490 mg, 1.137 mmol)及三乙基胺(0.792 mL, 5.69 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中。添加其他份數之三乙基胺(0.792 mL, 5.69 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(0.576 mL, 3.41 mmol)以允許反應完成。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且

用DCM萃取。有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。藉由質量導向式HPLC、在以下條件下純化，得到標題化合物。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱，30 × 100 mm, 5 μm。

移動相：A=0.1% DEA/水，B=0.1% DEA/MeCN。

梯度：

0.0-0.5 min: 30% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70% B,

7.2-7.3 min: 70-98% B,

7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 min: 30% B 50 mL/min

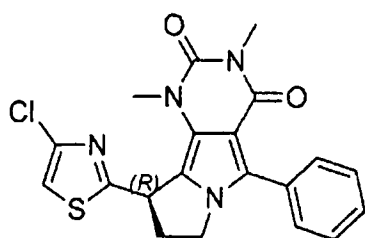
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.49 (2H, t), 7.42 (1H, t), 7.06 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.21 (1H, ddd), 4.11 (1H, ddd), 3.40 (6H, 表觀單峰), 3.12 (1H, 多重峰), 2.82 (1H, dddd)。

LC-MS Rt 1.27 min; [M+H]⁺ 413.2 (方法2minLowpHv03)。

實例16a：

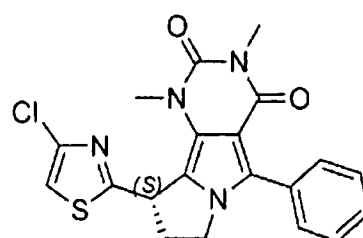
(R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



(R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或



(S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

藉由超臨界流體層析、在以下條件下對外消旋9-(4-氯噻唑-2-基)-

1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮
(實例16)進行對掌性分離，得到標題化合物：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇 + 0.1% v/v DEA/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例16a：9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1 Rt = 3.68 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.42 (1H, t), 7.06 (1H, s), 5.02 (1H, d), 4.21 (1H, 多重峰), 4.11 (1H, 多重峰), 3.40 (6H, 表觀單峰), 3.12 (1H, 多重峰), 2.881 (1H, dd)。

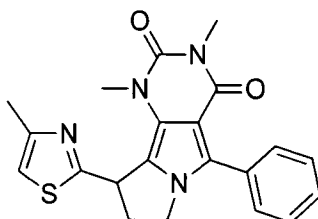
LC-MS Rt 1.30 min [M+H]⁺ 413.2 (方法2minLowpHv03)。

在Rt = 5.70 min分離得到第二對映異構體。

藉由2-碘-4-甲基噻唑(中間物O)置換步驟2中之2-溴-4-氯噻唑(中間物Q)、類似於實例16來製備以下實例。

實例16.1：

1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



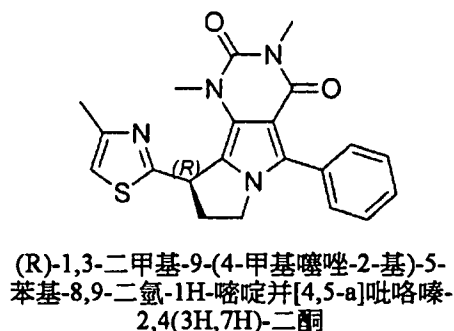
LC-MS Rt 1.19 min [M+H] 393.2 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.56-7.41 (3H, 多重峰), 7.03 (1H, s), 5.45 (1H, 多重峰), 4.17 (2H, 多重峰), 3.40 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.31 (1H, 多重峰), 2.94 (1H, 多重峰), 2.65 (3H, s)。

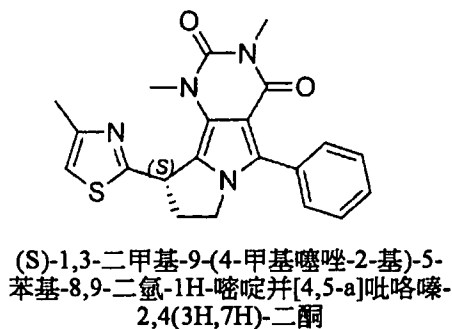
實例16.1a：

(R)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



或



管柱：Chiralpak AD 250 mm × 10 mm × 5 μm, 35°C

移動相：40% MeOH (含有0.1% DEA)/60 CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例16.1a：1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體 Rt = 4.01 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (2H, d), 7.49 (2H, t), 7.43 (1H, t), 6.89 (1H, s), 5.16 (1H, d), 4.23 (1H, 多重峰), 4.12 (1H, 多重峰), 3.40 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.16 (1H, 多重峰), 2.83 (1H, 多重峰), 2.53 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 393.3 m/z (方法2minLowpHv03)。

在Rt = 5.52 min分離得到第二對映異構體。

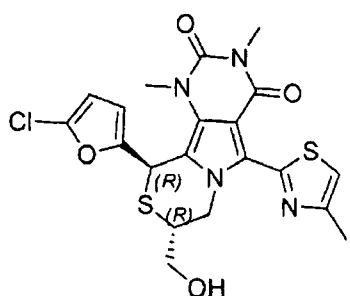
實例17：

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

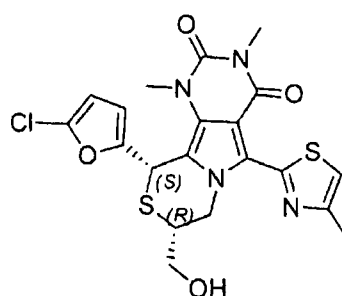
(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

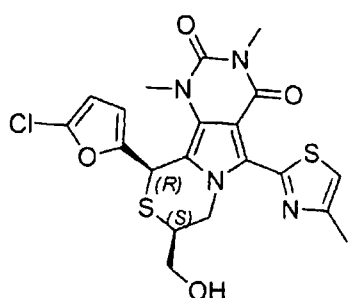


(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

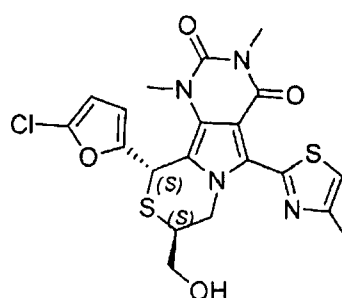


(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

步驟1：2-(((4-甲氧基苯基)氧基)甲基)氧雜環丙烷

在0℃，將對甲氧基苯甲基氯化物(2.326 g，14.85 mmol)緩慢添加至氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，0.594 g，14.85 mmol)於DMF (25 mL)中之懸浮液中且混合物攪拌25分鐘。接著歷經25分鐘逐滴添

加縮水甘油(1 g, 13.50 mmol), 允許混合物升溫至室溫且攪拌3天。混合物用EtOAc (50 ml)稀釋且用飽和NH₄Cl (aq) (30 ml)、飽和NaHCO₃ (aq) (50 ml)及鹽水(100 ml)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-10% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化, 得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.05min [M+H]⁺ 195.8 (方法2minLowpHv03)。

步驟2: 2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)硫雜環丙烷

將硫脲(0.935 g, 12.28 mmol)添加至2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)氧雜環丙烷(1.084 g, 5.58 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中且混合物在室溫下攪拌16小時, 接著在真空下蒸發。用0-10% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化, 得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.29min [M-H]⁻ 209.0 (方法2minLowpHv03)。

步驟3: (1-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)(三苯甲基)硫烷

將2-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)硫雜環丙烷(496 mg, 2.359 mmol)添加至三苯甲基氯(598 mg, 2.144 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌16小時, 接著在真空下蒸發。用0-5% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化, 得到粗物質, 用甲醇濕磨, 得到標題化合物。

步驟4: 6-(3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(三苯甲基硫基)丙基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將碘化鉀(9.80 mg, 0.059 mmol)添加至1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物Nd) (81 mg, 0.294 mmol)、(1-氯-3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)丙-2-基)(三苯甲基)硫烷(158 mg, 0.323 mmol)與碳酸鉀(191 mg, 0.587 mmol)於二甲基乙醯胺(2 ml)中之混合物中。在50℃下攪拌混合物3天。反應混合物分配於水(20 ml)與乙酸乙酯(20 ml)之間, 分離各相且水相用乙酸乙酯(10

ml)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(20 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.82min $[M+H]^+$ 729.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟5： 10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

將三氟乙酸(0.155 ml, 2.017 mmol)添加至6-(3-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(三苯甲基硫基)丙基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(98 mg, 0.134 mmol)、5-氯呋喃-2-甲醛(19.30 mg, 0.148 mmol)及三氟甲磺酸鉍(44.1 mg, 0.067 mmol)於甲苯(2 ml)中之懸浮液中。所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加另一份5-氯呋喃-2-甲醛(26 mg)且混合物再攪拌16小時。反應混合物用1 M NaOH (aq) (10 mL)及DCM (20 mL)稀釋。分離有機相且用飽和NH₄Cl (aq) (20 ml)洗滌，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用0-90% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題外消旋化合物。

LC-MS Rt 1.26min $[M+H]^+$ 479.4 (方法2minLowpHv03)。

藉由SFC層析解析法、在以下條件下分離外消旋物，得到呈單一對映異構體形式之標題化合物。

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：45%甲醇 / 55% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二

酮之非對映異構體1

SFC Rt = 4.68 min

^1H NMR1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.42 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (t, 1H), 2.53 (s, 3H)。

LC-MS Rt 1.29min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.1 (方法2minLowpHv03)。

藉由適當起始物質(以類似於中間物Nd的方式、使用鹵基化合物製備)置換1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟4)(中間物Nd)來製備下文所列實例。藉由SFC層析解析法分離非對映異構體，得到標題化合物。

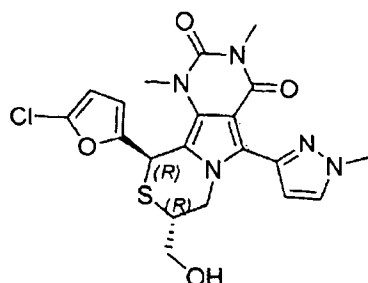
實例17.1：

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

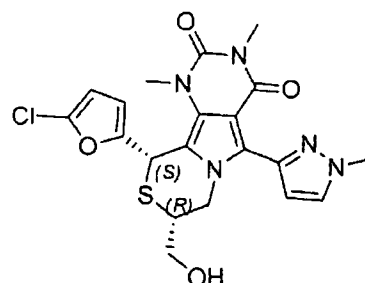
(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

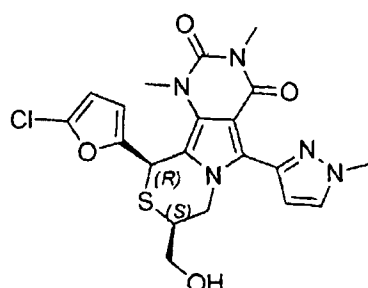


或

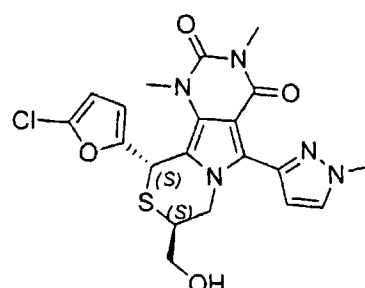


(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羟甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羟甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



或



(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羟甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羟甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：40% 甲醇 + 0.1% v/v DEA / 60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羟甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

R_t = 4.28 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.42 (1H, d), 6.20 (1H, d), 6.15 (1H, s), 5.21 (1H, br s), 4.63 (1H, dd), 4.22 (1H, dd), 3.92 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.46-3.40 (2H, m), 3.22-3.16 (4H,

m)。

LC-MS Rt 1.17 min $[M+H]^+$ 462.1 (方法2minLowpHv03)。

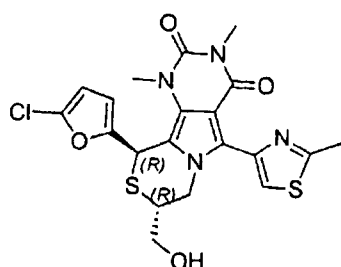
實例17.2：

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

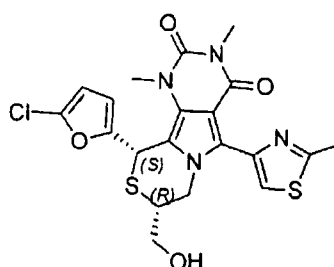
(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

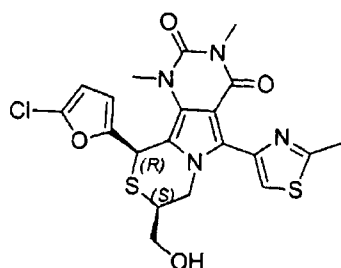


(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

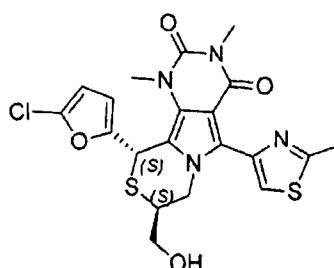


(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：40%異丙醇+ 0.1% v/v DEA/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

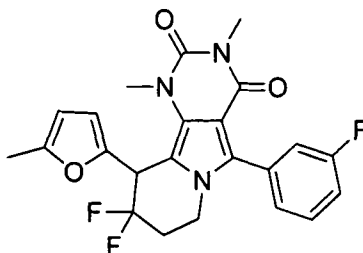
R_t = 4.69 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (t, 1H), 2.78 (s, 3H)。

LC-MS R_t 1.25min [M+H]⁺ 479.0 (方法2minLowpHv03)。

實例18：

**9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫
嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮**



**步驟1：9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶
嘧啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮**

將市購N-氟苯磺醯亞胺(2.77 g, 8.8 mmol)於THF (7 mL)中之溶液添加至溴化錳(II) (1.89 g, 8.8 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液中且冷卻至-78℃。逐滴添加5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(中間物L, 步驟1) (750 mg, 2.2 mmol)於THF (10mL)中之懸浮液, 隨後添加雙(三甲基矽烷)胺基鉀溶液(1 M, 11mL, 11mmol)。混合物在-60℃攪拌2小時且在室溫下攪拌1小時。反應物用飽和NaHCO₃ (aq) (150 mL)淬滅且用DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。藉由質量導向式HPLC、使用以下條件純化, 得到標題化合物。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱, 30 × 100 mm, 5 μm。

移動相：A=0.1%甲酸/水, B=0.1%甲酸/MeCN。

溶離梯度：

0.0-0.5 min: 30% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70% B, 7.2-7.3 min: 70-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 30% B 50 mL/min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (1H, 多重峰), 7.31-7.16 (3H,

多重峰), 4.21 (2H, t), 3.95 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.67 (2H, 多重峰)。

^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -108.7, -110.9。

LC-MS Rt 1.19 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1 (方法2minLowpHv03)。

步驟2： 9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

在0℃，將硼氫化鈉(7.2 mg, 0.19 mmol)添加至9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(55 mg, 0.15 mmol)於甲醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應物用水(10 mL)淬滅且用DCM (6 × 5 mL)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (1H, 多重峰), 7.24-7.12 (3H, 多重峰), 5.29 (1H, t), 4.20-4.13 (1H, 多重峰), 3.97 (1H, 多重峰), 3.77 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.90-2.69 (2H, 多重峰), 2.34 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.10 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1 (方法2minLowpHv03)。

步驟3： 9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將氯化金(III) (4mg, 0.012mmol)添加至9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(47mg, 0.12mmol)及2-甲基呋喃(15 μL , 0.16mmol)於乙腈 (1mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下蒸發混合物，將殘餘物溶於DCM (5 mL)中且用水(5 mL)洗滌。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。藉由質量導向式HPLC、使用以下條件純化，得到標題化合物。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱, 30 × 100 mm, 5 μm 。

移動相：A=0.1%甲酸/水, B=0.1%甲酸/MeCN

溶離梯度：

0.0-0.5 min: 40% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 40% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 40-80% B, 7.2-7.3 min: 80-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 40% B 50 mL/min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (1H, 多重峰), 7.26 (1H, d), 7.22-7.16 (2H, 多重峰), 5.94 (1H, d), 5.90 (1H, d), 5.04 (1H, t), 4.23 (1H, 多重峰), 3.99 (1H, 多重峰), 3.42 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.60 (1H, 多重峰), 2.33-2.23 (4H, 多重峰)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -99.9, -112.3。

LC-MS Rt 1.39 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.2 (方法2minLowpHv03)。

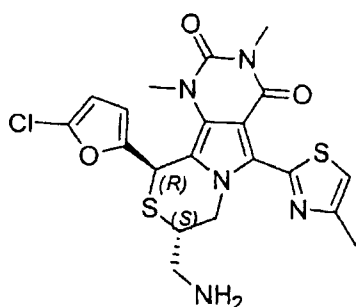
實例19：

(8R,10R)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10S)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

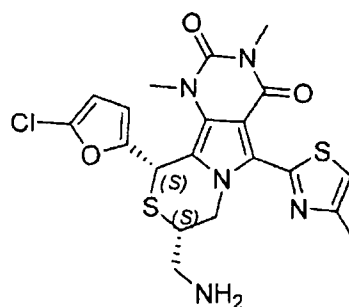
(8S,10R)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

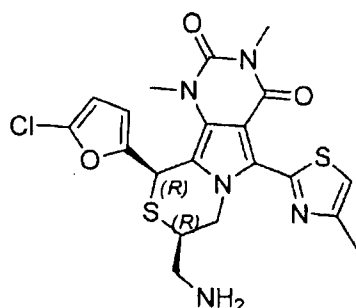


(8S,10R)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或

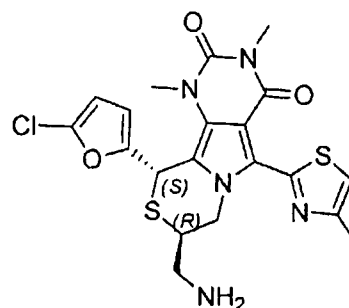


(8S,10S)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



(8R,10R)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

或



(8R,10S)-8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

步驟1：2-(硫雜環丙烷-2-基甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

將硫脲(1.873 g, 24.61 mmol)添加至N-(2,3-環氧基丙基)鄰苯二甲醯亞胺(2 g, 9.84 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌16小時，接著在真空下濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用0-50% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.13min $[M+H]^+$ 220.4 (方法2minLowpHv03)。

步驟2：2-(3-溴-2-(三苯甲基硫基)丙基)異吲哚啉-1,3-二酮

歷經5分鐘將三苯甲基溴(1147 mg, 3.55 mmol)逐份添加至2-(硫雜環丙烷-2-基甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(778 mg, 3.55 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌16小時，用DCM(30 mL)稀釋且用鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層，通過疏水性玻璃料且在真空下

蒸發，得到標題化合物。

步驟3： 6-(3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(三苯甲基硫基)丙基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將碳酸鉀(1.537 g, 4.72 mmol)添加至1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(中間物Nd) (0.652 g, 2.359 mmol)及2-(3-溴-2-(三苯甲基硫基)丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(2.011 g, 2.59 mmol)於二甲基乙醯胺(10 ml)中之溶液中且混合物在55°C攪拌16小時。混合物冷卻至室溫，分配於水(150 ml)與乙酸乙酯(150 ml)之間。分離有機層，用鹽水(150 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-75% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.71min [M+H]⁺ 738.2 (方法2minLowpHv03)

步驟4： 10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

將三氟乙酸(0.399 ml, 5.18 mmol)添加至6-(3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(三苯甲基硫基)丙基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(764 mg, 1.035 mmol)於甲苯(15 ml)中之溶液中且混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加三氟甲磺酸鉍(340 mg, 0.518 mmol)及5-氯呋喃-2-甲醛(203 mg, 1.553 mmol)且混合物在室溫下攪拌16小時。混合物接著用乙酸乙酯(150 ml)稀釋且用水(150 ml)、飽和NaHCO₃ (aq) (150 ml)及鹽水(150 ml)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.48min $[M+H]^+$ 608.6 (方法2minLowpHv03)。

步驟5：

8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，呈立體異構體混合物形式

將乙醇胺(0.320 mL, 5.30 mmol)添加至10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮(537 mg, 0.883 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中。混合物在70℃攪拌3小時且接著冷卻至室溫維持16，接著在70℃再加熱2.5小時且再次冷卻至室溫。混合物用水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離有機相，用1M NaOH (aq) (50 mL)洗滌，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 0.82min $[M+H]^+$ 478.3 and Rt 0.89min $[M+H]^+$ 478.2 (方法2minLowpHv03)

藉由SFC層析解析法、在以下條件下分離混合物，得到呈單一對映異構體形式之標題化合物。

分離條件：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μ m, 35℃

移動相：40%甲醇 + 0.1% v/v DEA / 60% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220 nm

8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1

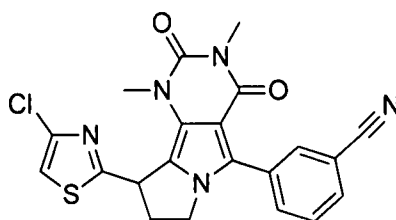
Rt = 3.23 min

LC-MS Rt 0.81min $[M+H]^+$ 478.1 (方法2minLowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.17 (t, 2H), 4.63 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.69 (d, 2H), 2.53 (s, 3H)。

實例20：

3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈



步驟1：將3-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸甲酯DBU (0.656 mL, 4.35 mmol)添加至3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9步驟4) (1.22 g, 4.35 mmol)及丙烯酸甲酯(0.392 mL, 4.35 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物4天。必要時添加其他份數之丙烯酸甲酯(0.392 mL, 4.35 mmol)及DBU (0.656 mL, 4.35 mmol)，以允許反應完成。反應物用飽和 NH_4Cl (aq)淬滅且用DCM (2×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到粗物質，用DCM/乙醚/己烷濕磨，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.03 min $[M+H]^+$ 367.1 (方法2minLowpHv03)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.71 (3H, 多重峰), 7.64 (1H, t), 6.51 (1H, s), 4.24 (2H t), 3.70 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.69 (2H, t)。

步驟2：3-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺

將異丙基溴化鎂(2.82 mL, 8.19 mmol)緩慢添加至3-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙酸甲酯(1 g, 2.73 mmol)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.319 g, 3.28 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液中且混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用DCM (2×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用DCM/己烷濕磨，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (3H, 多重峰), 7.64 (1H, t), 6.57 (1H, s), 4.27 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.78 (2H, t)。

LC-MS Rt 0.97 min [M+H]⁺ 396.5 (方法2minLowpHv03)。

步驟3：3-(6-(3-(4-氯噻唑-2-基)-3-側氧基丙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(4.58 mL, 5.95 mmol)緩慢添加至3-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(784 mg, 1.983 mmol)及2-溴-4-氯噻唑(中間物Q, 步驟2) (394 mg, 1.983 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液中。混合物在室溫下攪拌40分鐘。反應混合物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用EtOAc (2×)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用10-60% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.59 (4H, 多重峰), 7.51 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.41 (2H, t), 3.50 (2H, t), 3.41 (3H, s), 3.35 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 454.0 (方法2minLowpHv03)。

步驟4： 3-(6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-羥基丙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將硼氫化鈉(408 mg, 10.80 mmol)添加至3-(6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-側氧基丙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(490 mg, 1.080 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌25分鐘，接著用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用氯仿(3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.59 (4H, 多重峰), 7.09 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.91 (1H, 多重峰), 4.16 (2H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.33 (1H, 多重峰), 2.24 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.11 min [M+H]⁺ 456.1 (方法2minLowpHv03)。

步驟5： 3-(9-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

將三氟甲烷磺酸酐(0.445 mL, 2.63 mmol)添加至3-(6-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-羥基丙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(600 mg, 1.316 mmol)及三乙基胺(0.550 mL, 3.95 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌90分鐘。添加其他份數之三乙基胺(0.550 mL, 3.95 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(0.445 mL, 2.63 mmol)以允許反應完成。反應混合物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-80% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到粗物質，用DCM/乙醚/己烷濕磨，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (1H, 多重峰), 7.88 (1H, 多重峰), 7.71 (1H, 多重峰), 7.61 (1H, 多重峰), 7.08 (1H, s), 5.04 (1H, dd),

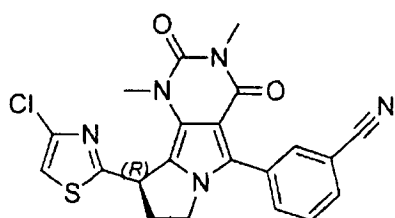
4.26 (1H, 多重峰), 4.11 (1H, 多重峰), 3.41 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.15 (1H, 多重峰), 2.86 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.23 min $[M+H]^+$ 438.1 (方法2minLowpHv03)。

實例20a：

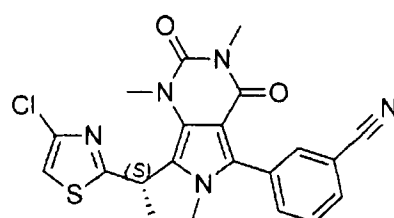
(R)-3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈，或

(S)-3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈



(R)-3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

或



(S)-3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

藉由超臨界流體層析法、使用以下條件對外消旋實例20進行對掌性分離，得到標題化合物：

管柱：Chiralpak IA, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C，

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例20a：3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈之對映異構體1 SFC Rt = 4.77 min,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, 多重峰), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, 多重峰), 7.61 (1H, t), 7.08 (1H, s), 5.04 (1H, d), 4.26 (1H, 多重峰), 4.11 (1H, 多重峰), 3.41 (3H, s), 3.41 (3H, s, 特徵峰), 3.16 (1H, 多重峰), 2.86 (1H, 多重峰)。

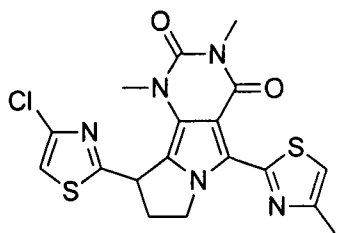
LC-MS Rt 1.24 min $[M+H]^+$ 438.0 m/z (方法2minLowpHv03)。

在Rt= 6.97 min分離得到另一種對映異構體。

藉由適當起始化合物(下文中描述)置換3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘓啶-5-基)苯甲腈、類似於實例20來製備以下化合物。藉由SFC層析分離實例20.2，得到實例20.2a。

實例20.1：

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

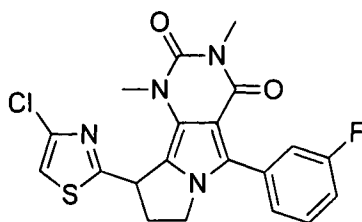


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (1H, s), 7.02 (1H, s), 5.04 (1H, 多重峰), 4.97 (1H, 多重峰), 4.52 (1H, 多重峰), 3.47 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.18 (1H, 多重峰), 2.83 (1H, 多重峰), 2.51 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.39 min $[M+H]^+$ 434.4 (方法2minLowpHv03)。

實例20.2：

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



LC-MS Rt 1.30 min $[M+H]^+$ MS 431.5 (方法2minLowpHv03)。

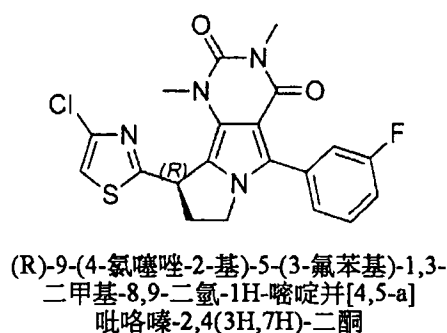
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.39 (2H, 多重峰), 7.34 (1H, 多重峰), 7.12 (1H, 多重峰), 7.06 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.21 (1H, 多

重峰), 4.11 (1H, 多重峰), 3.40 (6H, 表觀單峰), 3.12 (1H, 多重峰), 2.83 (1H, 多重峰)。

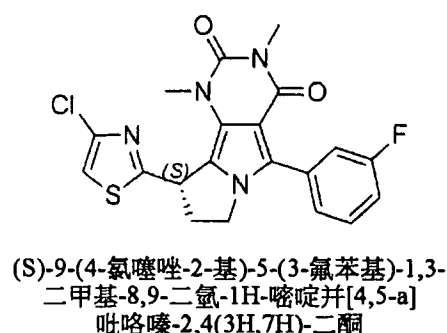
實例20.2a：

(R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



或



分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

● 實例20.2a：9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

R_t = 3.24 min

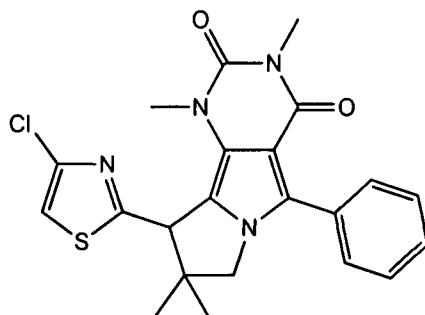
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.37 (2H, 多重峰), 7.34 (1H, d), 7.11 (1H, t), 5.02 (1H, d), 4.22 (1H, 多重峰), 4.11 (1H, t), 3.39 (3H, s), 3.39 (3H, s, 特徵峰), 3.12 (1H, 多重峰), 2.82 (1H, dd)。

LC-MS R_t 1.30 min [M+H]⁺ 431.1 (方法2minLowpHv03)。

實例21

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]

吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1： 7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3M，2.82 mL，3.67 mmol)緩慢添加至含2-溴-4-氯噻唑(中間物Q，步驟2) (729 mg，3.67 mmol)之THF (2 mL)中。混合物在0℃攪拌5分鐘，接著在0℃逐滴添加至含1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛(中間物Na) (416 mg，1.469 mmol)之THF (8 mL)中且所得混合物攪拌15分鐘。反應混合物用飽和NH₄Cl (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。合併之有機萃取物在真空下蒸發。用40-100% EtOAc/己烷、接著5-10% MeOH/EtOAc溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到粗物質，用DCM/EtOAc/乙醚/己烷濕磨，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.11 min; [M+H]⁺ 403.1 (方法2minLowpHv03)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (1H, s), 7.79-7.73 (3H, 多重峰), 7.48-7.38 (3H, 多重峰), 7.25 (1H, d), 6.39 (1H, d), 3.47 (3H, s), 3.22 (3H, s)。

步驟2： 3-(4-氯噻唑-2-基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯

將三氟化硼THF複合物(0.028 mL，0.255 mmol)添加至7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(114 mg，0.283 mmol)及市購((1-甲氧基-2-甲基丙-1-

烯-1-基)氧基)三甲基矽烷(0.143 mL, 0.707 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌5分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM (2×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-80% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.43 (1H, t), 7.04 (1H, s), 5.11 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.44 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.33 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.49 min [M+H]⁺ 487.5 (方法2minLowpHv03)。

步驟3：7-(1-(4-氯噻唑-2-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將硼氫化鈉(46.6 mg, 1.232 mmol)添加至3-(4-氯噻唑-2-基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(120 mg, 0.246 mmol)及氯化鋰(52.2 mg, 1.232 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物中。混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (1H, s), 7.89 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.41 (1H, t), 7.04 (1H, s), 5.05 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.50 (1H, d), 3.43 (3H, s), 3.38 (1H, d), 1.19 (3H, s), 1.10 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 459.1 (方法2minLowpHv03)。

步驟4：甲烷磺酸3-(4-氯噻唑-2-基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基丙基酯

將甲烷磺醯氯(0.034 mL, 0.436 mmol)添加至7-(1-(4-氯噻唑-2-基)-3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(100 mg, 0.218 mmol)及三乙基胺(0.076 mL, 0.545

mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌5分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到呈粗物質形式之標題化合物，其不進一步純化即使用；

LC-MS Rt 1.40 min [M+H]⁺ 537.5 (方法2minLowpHv03)。

步驟5： 9-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

將氫化鈉(60%重量比，38.0 mg，0.950 mmol)添加至甲烷磺酸3-(4-氯嘧啶-2-基)-3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基丙基酯(170 mg，0.317 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌5分鐘。反應物用水淬滅且用DCM (2×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

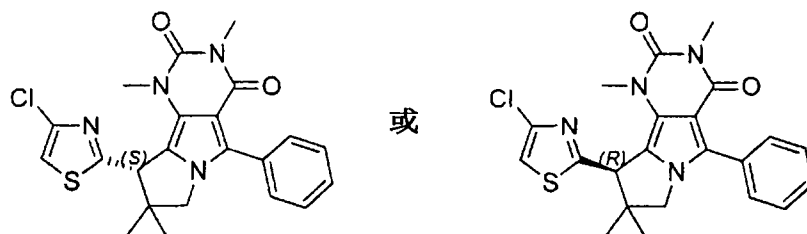
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.09 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.10 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.06 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.40 min [M+H]⁺ 441.1 (方法2minLowpHv03)。

實例21a：

(S)-9-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(R)-9-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



藉由超臨界流體層析法、使用以下條件對外消旋實例21進行對掌性分離，得到標題化合物：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：30%甲醇/70% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例21a：9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

R_t = 5.48 min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.33 (1H, t), 7.00 (1H, s), 4.45 (1H, s), 4.00 (1H, d), 3.68 (1H, d), 3.30 (3H, s), 3.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.96 (3H, s)。

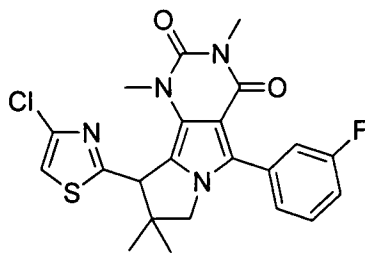
LC-MS R_t 1.39 min [M+H]⁺ 441.1 (方法2minLowpHv03)。

在R_t = 4.27 min分離得到另一種對映異構體。

下文所列化合物係以類似於實例21的方式、使用適當起始物質(其製備描述於下文中)製備：

實例21.1：

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

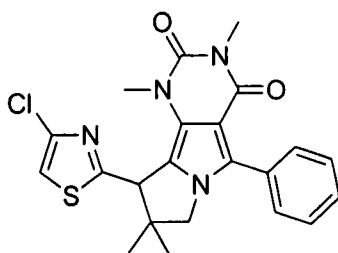


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (2H, 多重峰), 7.38 (1H, 多重峰), 7.15 (1H, 多重峰), 7.10 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.11 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.07 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.42 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.4 (方法2minLowpHv03)。

實例21.2：

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

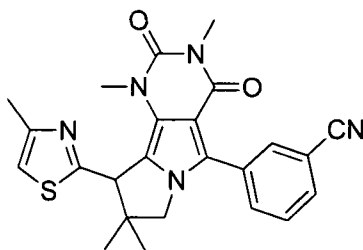


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.09 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.10 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.06 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.40 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.1 (方法2minLowpHv03)。

實例21.3

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

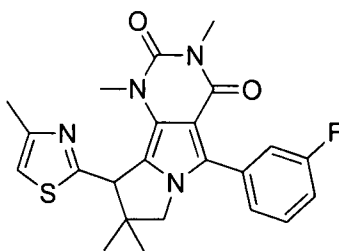


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.62 (1H, t), 6.99 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.16 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.59 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.11 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.30 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.4 (方法2minLowpHv03)。

● 實例21.4：

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

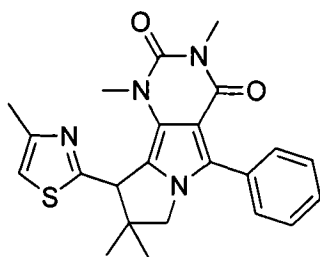


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (2H, 多重峰), 7.37 (1H, d), 7.14 (1H, 多重峰), 7.00 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.10 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.12 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.35 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.3 (方法2minLowpHv03)。

實例21.5：

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.45 (1H, t), 7.03 (1H, s), 5.03 (1H, s), 4.08 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.64 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.13 (3H, s)。

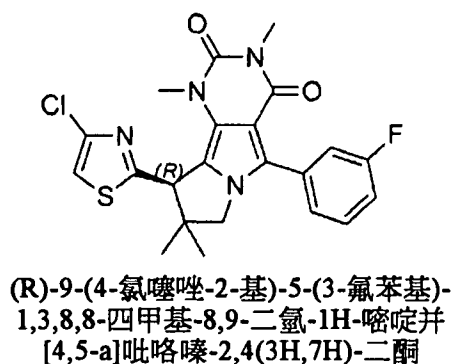
LC-MS Rt 1.34 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.5 (方法2minLowpHv03)。

下文所列實例之化合物係藉由對適當外消旋物進行SFC層析解析來製備。

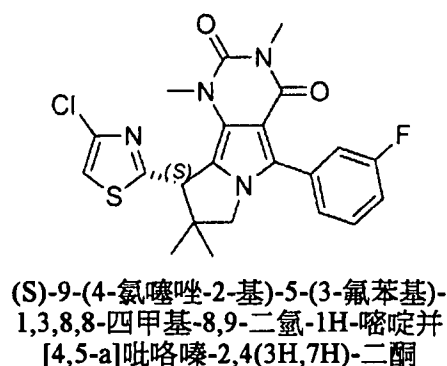
實例21.6：

(R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



或



分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm , 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

Rt = 1.99 min。

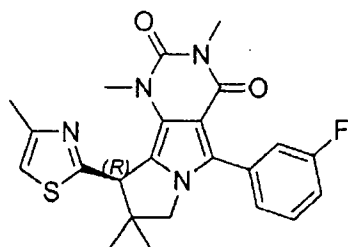
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.42 (2H, 多重峰), 7.37 (1H, 多重峰), 7.13 (1H, 多重峰), 7.09 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.11 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.39 (3H, s), 3.32 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.06 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.45 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.3 (方法2minLowpHv03)。

實例21.7：

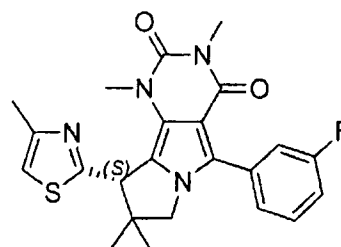
(R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



(R)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或



(S)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm , 35°C

移動相：20%甲醇/80% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

Rt = 3.13 min。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (2H, 多重峰), 7.38 (1H, 多重

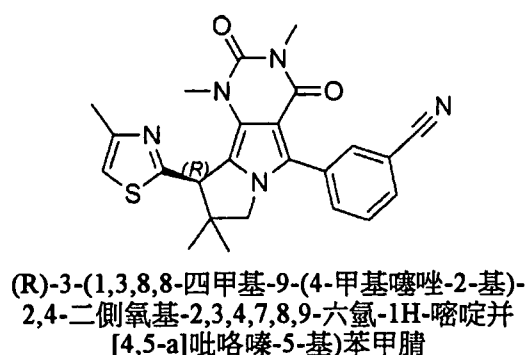
峰), 7.12 (1H, 多重峰), 6.85 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.14 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.39 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.02 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.39 min $[M+H]^+$ 439.3 (方法2minLowpHv03)。

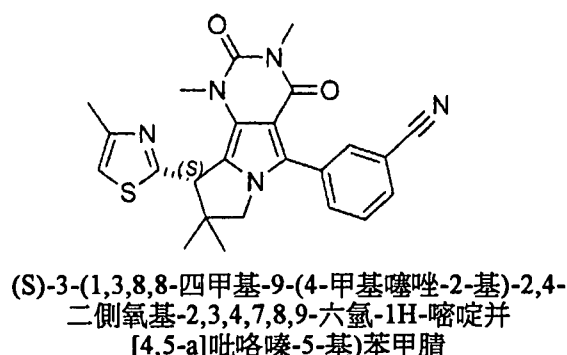
實例21.8：

(R)-3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈，或

(S)- 3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈



或



分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：20%甲醇/80% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈之對映異構體1

Rt = 3.80 min。

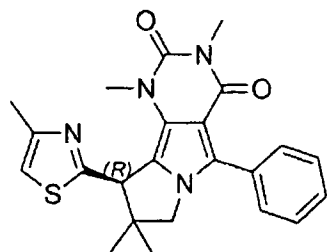
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.02 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.15 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.62 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.13 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.30 min; $[M+H]^+$ 446.4 (方法2minLowpHv03)。

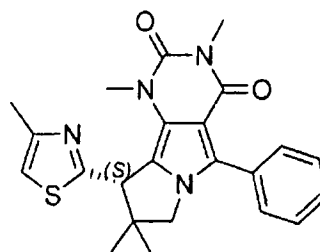
實例21.9：

(R)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



或



(R)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

(S)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：25%甲醇/75% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并

[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

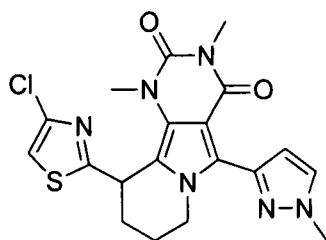
R_t = 2.89 min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.41 (1H, t), 6.83 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.13 (1H, d), 3.74 (1H, d), 3.38 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.00 (3H, s)。

LC-MS R_t 1.33 min; [M+H]⁺ 421.3 (方法2minLowpHv03)。

實例22：

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1： 1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

標題化合物係藉由類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9.0步驟4)的方法、用步驟3中之3-碘-1-甲基-1H-吡唑置換3-溴苯甲腈來製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.36 (1H, d), 6.67 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.24 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.85 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0 (方法5minLowpHv01)。

步驟2： 4-(1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺

將1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(800 mg, 3.09 mmol)、4-溴-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(中間物P)(843 mg, 4.01 mmol)及碳酸鉀(2011 mg, 6.17 mmol)懸浮於DMF (11.100 ml)中且混合物在室溫下攪拌22小時。將混合物傾注入水(50 ml)中且用DCM (3×100 ml)萃取。合併之有機萃取物用水(2×50 ml)及鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。藉由質量導向式HPLC、在以下條件下純化，得到標題化合物。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱, 30×100 mm, $5 \mu\text{m}$ 。

移動相：A=0.1% DEA/水, B=0.1% DEA/MeCN。

梯度：

0.0-0.5 min: 10% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 10% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 10-35% B, 7.2-7.3 min: 35-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B
9.4-9.5 10% B 50 mL/min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.84 (1H, d), 4.27 (2H, t), 3.91 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.05 (3H, s), 2.32 (2H, t), 1.92 (2H, 五重峰)。

LC-MS Rt 0.87 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.6 (方法2minLowpHv03)。

步驟3： 6-(4-(4-氯嘧啶-2-基)-4-側氧基丁基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物(THF中3 M溶液，1.188 ml，1.545 mmol)緩慢添加至4-(1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(200 mg，0.515 mmol)及2-溴-4-氯嘧啶(中間物Q，步驟2)(112 mg，0.566 mmol)於THF (3.280 ml)中之溶液中。混合物接著在室溫下攪拌2小時。添加另一份氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物(THF中3 M溶液，300 μl)且混合物再攪拌15分鐘。反應物用飽和 NH_4Cl (aq) (6 ml)淬滅，用水(20 ml)稀釋且用EtOAc (3 $\times$ 30 ml)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用50-70% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (1H, s), 7.70 (1H, d), 6.93 (1H, s), 6.82 (1H, d), 4.35 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.06 (2H, t), 2.09 (2H, t)。

LC-MS Rt 1.15 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2 (方法2minLowpHv03)。

步驟4： 10-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將吡啶鹽酸鹽(6.02 g，52.1 mmol)添加至6-(4-(4-氯嘧啶-2-基)-4-

側氧基丁基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(2.33 g, 5.21 mmol)於甲醇 (82 ml)及水(8.17 ml)中之懸浮液中且混合物在室溫下攪拌3天。混合物接著用氯仿(300 ml)稀釋，用1 M HCl (aq) (3 × 100 ml)及飽和NaHCO₃ (aq) (100 ml)洗滌。有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用50-80% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到粗物質，用甲醇濕磨，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (1H, d), 7.80 (1H, s), 6.94 (1H, d), 6.66 (1H, t), 4.15 (2H, t), 3.96 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.57 (2H, q)。

LC-MS Rt 1.16 min [M+H]⁺ 429.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟5： 10-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

10-(4-氯嘧啶-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(25 mg, 0.058 mmol)及10%鈹/碳(12 mg, 6.15 μmol)於乙醇(2.2 ml)及THF (6.6 ml)中之懸浮液在氬氣氛圍下攪拌7天。過濾混合物且殘餘物用乙醇充分沖洗且合併之濾液在真空下蒸發。用80% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到粗物質，用乙醚濕磨，得到標題化合物。

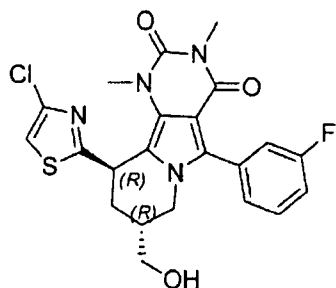
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.72 (1H, d), 5.28 (1H, m), 4.46 (1H, obs d), 3.39 (3H, s), 3.88 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.39-2.31 (2H, m), 2.25 (1H, t), 1.87 (1H, d), 1.64 (1H, q)。

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 431.4 (方法2minLowpHv03)。

實例23a、23b及23c：

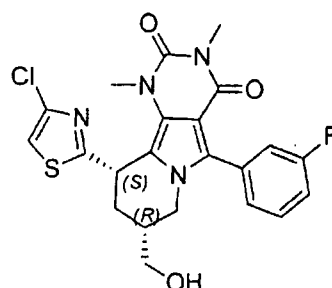
(8R, 10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-

7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮，或
 (8R, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-
 7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮，或
 (8S, 10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-
 7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮，或
 (8S, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-
 7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮

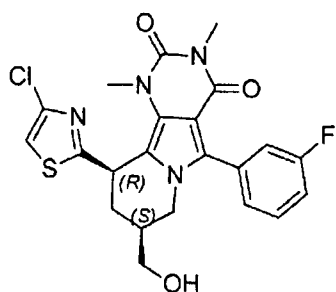


(8R, 10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮

或

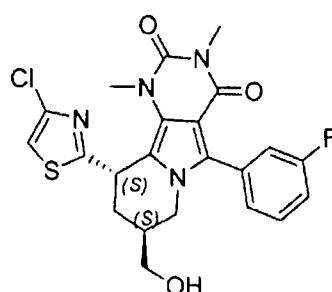


(8R, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮



(8S, 10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮

或



(8S, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]呋啉-2,4(1H,3H)-二酮

步驟1：4-(羥甲基)呋喃-2(5H)-酮

(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(63.8 g, 183 mmol)分四份添加至1,3-二羥基丙酮(15.0 g, 167 mmol)於DCM (165 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物18小時。用水(4 × 150 mL)萃取反應混合物。合併之水相用3 g脫色炭處理且過濾，殘餘物用少量水洗滌。在真空下蒸發濾液，接著再次與甲苯蒸發，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (1H, s), 4.88 (2H, s), 4.61 (2H,

s), 2.46 (1H, br)。

步驟2：4-(羥甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮

在氫氣氛圍下攪拌4-(羥甲基)呋喃-2(5H)-酮(1.0 g, 8.8 mmol)與10%鈀/碳(100 mg)於2-甲基四氫呋喃(9 mL)中之混合物23小時。過濾反應混合物且用乙酸乙酯沖洗殘餘物。在真空下蒸發濾液，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 3.74-3.66 (2H, 多重峰), 2.78 (1H, 多重峰), 2.63 (1H, dd), 2.41 (1H, dd), 2.26 (1H, br)。

步驟3：三氟甲烷磺酸(5-側氧基四氫呋喃-3-基)甲基酯

在0°C下，將三氟甲烷磺酸酐(15.0 g, 53.2 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液逐滴添加至4-(羥甲基)二氫呋喃-2(3H)-酮(4.75 g, 41.0 mmol)及2,6-二甲基吡啶(7.15 mL, 61.4 mmol)於DCM (111 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌混合物20分鐘。產物混合物用DCM (100 mL)稀釋且用水(3 × 100 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。

用30-50% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60-4.49 (3H, 多重峰), 4.22 (1H, dd), 3.13 (1H, 多重峰), 2.79 (1H, dd), 2.43 (1H, dd)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -74.2。

步驟4：5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-6-((5-側氧基四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(2.50 g, 9.2 mmol)逐份添加至第三丁醇鉀(1.18 g, 10.5 mmol)與18-冠-6 (242 mg, 0.92 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中，且在室溫下攪拌15分鐘。接著添加三氟甲烷磺酸(5-側氧基四氫呋喃-3-基)甲基酯

(2.61 g, 10.5 mmol)於THF (7.5 mL)中之溶液，使用水浴將溫度維持在約20℃。在室溫下攪拌溶液1小時。反應物用飽和NH₄Cl (aq) (10 mL)淬滅，用二氯甲烷(100 mL)稀釋且用飽和NH₄Cl (aq) (2 × 50 mL)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相且在真空下蒸發溶劑。用40-100% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.01 min [M+H]⁺ 372.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟5：4-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-3-(羥甲基)丁酸鈉

將氫氧化鈉(2 M, 2.00 mL, 4.0 mmol)添加至5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-6-((5-側氧基四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(1.35 g, 3.6 mmol)於乙醇(27 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空下蒸發溶劑，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.93 min [M-Na+H]⁺ 390.4 (方法2minLowpHv03)。

步驟6：4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)甲基)丁酸

在0℃下，將三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(3.37 mL, 14.7 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液逐滴添加至4-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-3-(羥甲基)丁酸鈉(1.51 g, 3.7 mmol)及2,6-二甲基吡啶(2.57 mL, 22.0 mmol)於DCM (20 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物3小時。添加其他份數之2,6-二甲基吡啶(641 μL, 5.5 mmol)及三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(843 μL, 3.7 mmol)且再攪拌混合物2小時。反應物用DCM (50 mL)稀釋，用水(2 × 25 mL)及1 M HCl (aq) (1 × 25 mL)洗滌，有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。將殘餘物懸浮於甲醇(25 mL)中且添加吡啶鹽酸鹽(424 mg, 3.7 mmol)及水(2.5 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物溶於DCM (50 mL)

中且用1 M HCl (aq) (2 × 25 mL)及鹽水(1 × 25 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用乙醚濕磨，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.51 min [M+H]⁺ 504.5 (方法2minLowpHv03)。

步驟7：4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺

在0℃下，將T3P® (2.62 mL, 4.5 mmol)添加至4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)甲基)丁酸(1.13 g, 2.2 mmol)、DIPEA (2.16 mL, 12.3 mmol)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(263 mg, 2.7 mmol)於DMF (8 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋且用水(1 × 20 mL)、1 M HCl (aq) (1 × 20 mL)及飽和NaHCO₃ (aq) (1 × 20 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。用0-3% MeOH/DCM溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.62 min [M+H]⁺ 547.4 (方法2minLowpHv03)。

步驟8：6-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃下，將氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M, 1.6 mL, 2.1 mmol)添加至4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-((5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(823 mg, 1.5 mmol)及2-溴-4-氯噻唑(中間物Q，步驟2) (418 mg, 2.1 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時。添加另一份氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物溶液(1.3 M, 116 μL, 0.15 mmol)，再攪拌混合物1小時。反應物用飽和

NH₄Cl (aq) (5 mL)淬滅，用乙酸乙酯(40 mL)稀釋且用飽和NH₄Cl (aq) (3 × 20 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用20-40% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.80 min [M+H]⁺ 605.4 (方法2minLowpHv03)。

步驟9： 10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將吡啶鹽酸鹽(516 mg, 4.5 mmol)添加至6-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(4-氯噻唑-2-基)-4-側氧基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮 (540 mg, 0.89 mmol)於甲醇(14 mL)及水(1.4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物18小時。在真空下濃縮反應物。殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用1M HCl (3 × 15 mL)洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，在35℃下溫熱15分鐘，接著在真空下蒸發。用乙醚濕磨，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 473.4 (方法2minLowpHv03)。

步驟10： 10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

在氫氣氛圍下攪拌10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(310 mg, 0.66 mmol)與10%鈀/碳(310 mg)於乙醇(22 mL)及四氫呋喃(22 mL)中之混合物3天。過濾反應混合物且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶於乙醇(22 mL)及四氫呋喃(22 mL)中，添加新製10%鉑/碳(310 mg)且在氫氣氛圍下進一步攪拌混合物5天。過濾反應混合物且在真空下蒸發濾液。將殘餘物溶於10 mL 5% MeOH/DCM中且溶液用二氧化矽-TMT (三氫硫基三嗪官能化二氧化矽，約1 g)處理5分鐘，接著過濾。用5% MeOH/DCM洗滌殘餘物且在真空下蒸發濾液。用50-100% EtOAc/己

烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 475.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟10：(8R, 10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或(8R, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或(8S, 10R)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或(8S, 10S)-10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

藉由SFC層析解析法，使用兩種SFC條件之以下串聯組合分離非對映異構體混合物，得到呈單一非對映異構體形式之標題化合物。

第一次分離將非對映異構體2與另一種非對映異構體解析。

第二次分離將非對映異構體1與非對映異構體3解析。

分離條件1：

管柱：Chiralpak OJ-H 250 × 10 mm, 5 μ m

移動相：40% MeOH/60% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220 nm

實例23b：10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體2, Rt = 5.70 min (第一次分離) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (1H, s), 7.53 (1H, 多重峰), 7.41-7.28 (3H, 多重峰), 5.29 (1H, t), 4.75 (1H, t), 3.89 (1H, 多重峰), 3.74 (1H, t), 3.42 (1H, 多重峰), 3.18-3.14 (6H, 多重峰), 2.03 (1H, 多重峰), 1.72 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 475.4 (方法2minLowpHv03)。

分離得到10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之另一非對映異構體，Rt = 2.42 min (第一次分離)。

第二次分離將非對映異構體1與非對映異構體3解析

管柱：Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μ m

移動相：30% MeOH/70% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220 nm

實例23a：10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體1，Rt = 6.02min (第二次分離)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, 多重峰), 7.36-7.29 (3H, 多重峰), 5.36 (1H, 多重峰), 4.69 (1H, br t), 3.98 (1H, dd), 3.62 (1H, t), 3.29 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.35 (1H, d), 2.02 (1H, 多重峰), 1.91 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 475.3 (方法2minLowpHv03)。

實例23c：10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體3，Rt = 7.03 min (第二次分離)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, 多重峰), 7.36-7.28 (3H, 多重峰), 5.36 (1H, 多重峰), 4.69 (1H, br t), 3.98 (1H, dd), 3.62 (1H, t), 3.30 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.35 (1H, d), 2.02 (1H, 多重峰), 1.91 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 475.5 (方法2minLowpHv03)。

以類似於實例23a、23b及23c的方式，用適當物質(如下文中所述

製備)置換步驟4中之5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮來製備下文所列實例。藉由SFC層析解析法，在所列條件下分離非對映異構體混合物，得到呈單一非對映異構體形式之標題化合物。

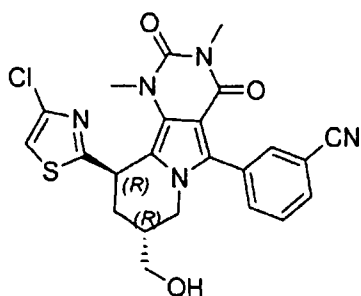
實例23.1a、23b及23c：

3-((8R,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈，或

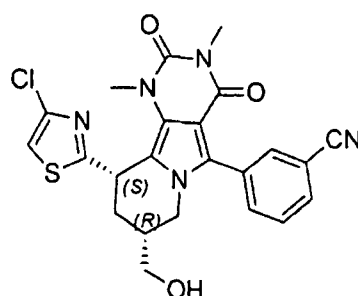
3-((8S,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈，或

3-((8R,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈，或

3-((8S,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

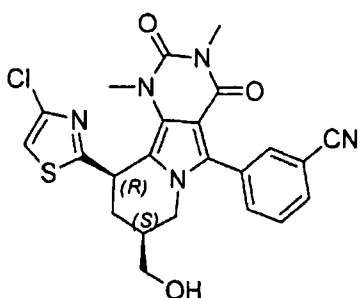


或

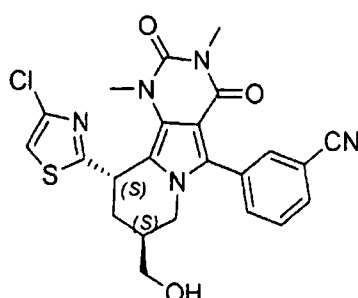


3-((8R,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

3-((8R,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈



或



3-((8S,10R)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

3-((8S,10S)-10-(4-氯嘧啶-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈

分離條件：

管柱：LUX 250 × 10mm, 5 μm

移動相：50% MeOH/50% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220nm

實例23.1a：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈之非對映異構體1, Rt = 17.26 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.72 (3H, 多重峰), 7.63 (1H, t), 7.04 (1H, s), 5.18 (1H, 多重峰), 4.14 (1H, dd), 3.73 (1H, dd), 3.65-3.55 (2H, 多重峰), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.63 (1H, d), 2.21-2.10 (2H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.11 min [M+H]⁺ 482.5 (方法2minLowpHv03)。

實例23.1b：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈之非對映異構體2, Rt = 9.43 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.74 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, t), 7.07 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.02 (1H, dd), 3.75-3.66 (2H, 多重峰), 3.61 (1H, dd), 3.37-3.35 (6H, 多重峰), 2.66 (1H, 多重峰), 2.26 (1H, 多重峰), 2.17-2.08 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.10 min [M+H]⁺ 482.4 (方法2minLowpHv03)。

實例23.1c：3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈之非對映異構體3, Rt = 14.67 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.74 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, t), 7.07 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.02 (1H, dd), 3.75-3.67 (2H, 多重峰), 3.61 (1H, dd), 3.37-3.34 (6H, 多重峰), 2.66 (1H, 多重峰), 2.26 (1H,

多重峰), 2.16-2.08 (1H, 多重峰)。

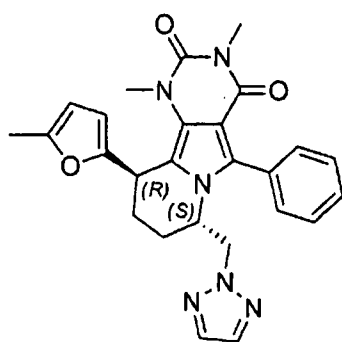
LC-MS Rt 1.10 min $[M+H]^+$ 482.4 (方法2minLowpHv03)。

在 Rt = 27.87 min 分離得到非對映異構體 4。

實例 24：

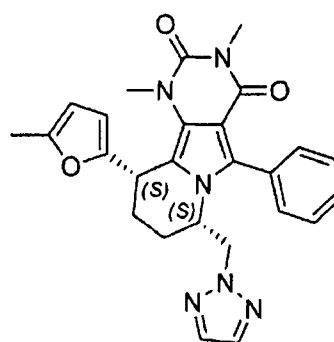
(7S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮，或

(7R)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



(7S,10R)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-
1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-
苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]
吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

或



(7S,10S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-
1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-
苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]
吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

步驟 1： 2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊二酸(S)-二苯甲酯

將 5-苯甲酰基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (中間物 C) (2.04 g, 6.05 mmol)、2-胺基戊二酸(S)-二苯甲酯 (市購) (4.53 g, 9.08 mmol) 及三乙基胺 (3.37 mL, 24.20 mmol) 懸浮於二噁烷 (30 mL) 中且在回流下加熱混合物 2 小時。將混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。將殘餘物分配於 DCM 與 0.1 M HCl (aq) 之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料。用 20-60% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.25 (15H, 多重峰), 6.44 (1H, s), 5.24 (1H, d), 5.20 (1H, d), 4.99 (1H, d), 4.95 (1H, 多重峰), 4.92

(1H, 多重峰), 3.39 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.48 (1H, 多重峰), 2.31 (1H, 多重峰), 2.20 (1H, 多重峰), 2.09 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.33 min $[M+H]^+$ 566.4 (方法2minLowpHv01)。

步驟2：(S)-2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊二酸

在氫氣氛圍下攪拌2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊二酸(S)-二苯甲酯(3 g, 5.30 mmol)及10%鈦/碳(0.564 g, 0.530 mmol)於乙醇(100 mL)中之懸浮液140分鐘。經Celite®濾芯(10 g, 過濾材料)過濾混合物且用甲醇及7 N NH_3 /甲醇充分沖洗殘餘物。在真空下蒸發合併之濾液，得到標題化合物。

1H NMR (MHz, DMSO- d_6) δ 7.45-7.38 (5H, 多重峰), 6.90 (1H, s), 4.33 (1H, t), 3.33 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.31 (1H, 多重峰), 2.11-1.87 (3H, 多重峰)。

LC-MS Rt 0.78 min $[M+H]^+$ 386.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟3：(S)-1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸

合併(S)-2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊二酸(2.44 g, 6.33 mmol)與聚磷酸(4.85 ml, 6.33 mmol)且在110°C下加熱85分鐘。將反應混合物冷卻至約50°C且用水稀釋，得到流體混合物。接著將混合物冷卻至室溫，進一步用水稀釋且用氯仿(5×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.88 min $[M-H]^-$ 366.2 (方法2minLowpHv01)。

步驟4：(S)-1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

將(S)-1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧

啖并[4,5-a]吡啶-7-甲酸(1.85 g, 5.04 mmol)、碳酸鉀(2.088 g, 15.11 mmol)與硫酸二甲酯(1.444 mL, 15.11 mmol)合併於丙酮(50 mL)與水(5 mL)中。將混合物在回流下加熱1.5小時，接著冷卻至室溫且在真空下蒸發。將殘餘物分配於DCM與水之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用40-80% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.01 min $[M+H]^+$ 382.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟 5： (7S)-10-羥基-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

將硼氫化鈉(0.179 g, 4.72 mmol)緩慢添加至(S)-1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸(1.8 g, 4.72 mmol)於甲醇(40 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物30分鐘。反應物用飽和 NaHCO_3 (aq)淬滅且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.94 min $[M+H]^+$ 384.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟 6： (7S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

將氯化金(III) (0.142 g, 0.469 mmol)添加至(7S)-10-羥基-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.8 g, 4.69 mmol)及2-甲基呋喃 (0.466 mL, 5.16 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物25分鐘，接著用飽和 NaHCO_3 (aq)淬滅。用DCM萃取混合物，使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-40% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.22 min $[M+H]^+$ 448.5 (方法2minLowpHv01)。

步驟 7： (7S)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-

7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

在0℃下，將氫化鋁鋰(THF中1 M，3.44 mL，3.44 mmol)添加至(7S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.4 g，3.13 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時。反應混合物在0℃下藉由緩慢逐滴添加水(1 mL)淬滅，在0℃下用力攪拌5分鐘，接著用EtOAc稀釋且進一步用力攪拌20分鐘。過濾混合物，用EtOAc沖洗殘餘物。使濾液通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.10 min $[M+H]^+$ 420.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟8： 甲烷磺酸((7S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-基)甲基酯

將甲烷磺醯氯(0.483 mL，6.20 mmol)添加至(7S)-7-(羥基甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.3 g，3.10 mmol)與三乙基胺(1.296 mL，9.30 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物105分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM萃取。使有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用40-75% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.20 min $[M+H]^+$ 498.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟9： (7S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

將甲烷磺酸((7S)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-7-基)甲基酯(200 mg，0.402 mmol)、碳酸鉀(167 mg，1.206 mmol)與1,2,3-三唑(0.070 mL，1.206 mmol)合併於DMF (3 mL)中且在120℃下，在微波照射下

加熱混合物1小時。將混合物分配於EtOAc與水之間，且用EtOAc (2×) 萃取。有機相用鹽水(4×)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.34 min $[M+H]^+$ 471.3 (方法2minLowpHv04)。

步驟10：(7S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮或(7R)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

藉由SFC，在下列條件下分離(7S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之非對映異構體混合物，得到呈單一非對映異構體形式之標題化合物。

分離條件：

管柱：Chiralcel OD-H 250 × 10mm × 5 μm, 34.5°C, UV, 220 nm

溶離劑：25% MeOH/75% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 220 nm

實例24：(7S)-7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮之對映異構體1

Rt = 12.29 min

LC-MS Rt 1.37 min $[M+H]^+$ 471.6 (方法2minLowpHv03)

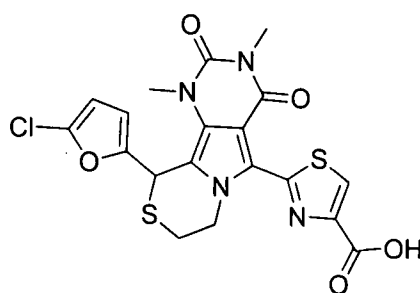
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.39 (5H, 多重峰), 7.20 (2H, s), 5.78 (1H, 多重峰), 5.62 (1H, 多重峰), 4.99 (1H, 多重峰), 4.68 (1H, 多重峰), 4.24 (1H, 多重峰), 4.22 (1H, 多重峰), 3.40 (3H, s),

3.27 (3H, s), 2.25 (1H, 多重峰), 2.21 (3H, s), 2.07 (1H, 多重峰), 1.81-1.62 (2H, 多重峰)。

在 $R_t = 5.93$ min 分離得到第二非對映異構體。

實例25：

2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)噻唑-4-甲酸



2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(實例15、步驟1)(72 mg, 0.142 mmol)及單水合氫氧化鋰(5.96 mg, 0.142 mmol)懸浮於THF (5 mL)中且混合物在室溫下攪拌24小時。在此期間添加兩份單水合氫氧化鋰(5.96 mg, 0.142 mmol)。接著添加水(2 mL)且混合物再攪拌30分鐘。所得混合物在真空下蒸發。殘餘物分配於水(20 mL)與DCM (20 mL)之間且用HCl (aq)達到pH 1。分離各相且水相用DCM (2 × 20 mL)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。殘餘物再懸浮於DCM (5 mL)中且裝載於Isolute PE-AX離子交換濾芯(1 g)上。濾芯用DCM (50 mL)、1:1 MeOH:DCM (20 mL)及4 M HCl/二噁烷溶離。酸性溶離劑在真空下蒸發且殘餘物用TBME:異己烷濕磨，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.15 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.22 (1H, s), 6.20 (1H, dd), 4.61 (1H, dt), 4.45 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.10-2.94 (2H, m)

LC-MS Rt 1.25 min $[M+H]^+$ 479.2 (方法2minLowpHv03)。

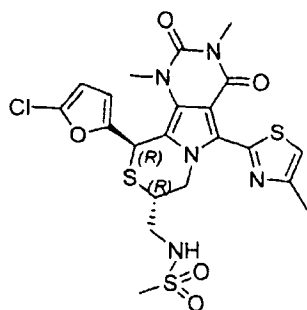
實例26a、26b及26c：

N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺，或

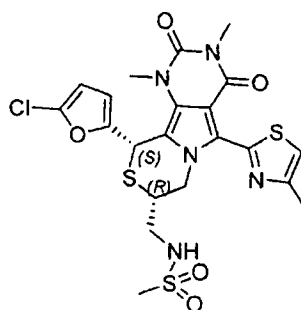
N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺，或

N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺，或

N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8)甲基)甲烷磺醯胺

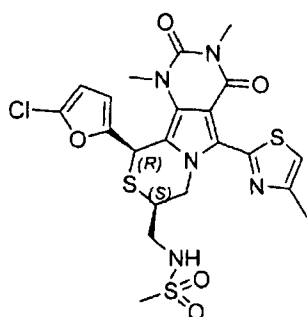


或

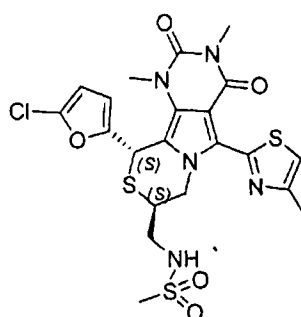


N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲磺醯胺

N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲磺醯胺



或



N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲磺醯胺

N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲磺醯胺

甲磺醯胺氯(0.112 mL, 1.444 mmol)添加至8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮(實例19) (69 mg, 0.144 mmol)與DIPEA (0.504 mL, 2.89 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌16小時，接著用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且用水(20 mL)、10% w/w檸檬酸(aq) (20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。使有機層通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。在下列條件下藉由質量導向式HPLC純化，得到兩種外消旋非對映異構體。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱, 30 × 100 mm, 5 μm.

移動相：A=0.1% DEA/水 B=0.1% DEA/MeCN

梯度：

0.0-0.5 min: 30% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70% B, 7.2-7.3 min: 70-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 30% B 50 mL/min

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺之非對映異構體對1

LC-MS Rt 1.21min $[M+H]^+$ 556.5 (方法2minLowpHv03)

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺之非對映異構體對2

LCMS Rt 1.31min $[M+H]^+$ 556.5 (方法2minLowpHv03)

藉由SFC層析解析法、在下列條件下將非對映異構體對1解析為對映異構體，得到所列化合物。

管柱：OJ CHIRALCEL, 250 × 10mm, 5 μ m, 35 $^{\circ}$ C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例 26b：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺之非對映異構體2

Rt = 3.32 min

LC-MS Rt 1.23min $[M+H]^+$ 556.3 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

藉由SFC層析解析法、在下列條件下將非對映異構體對2解析為對映異構體，得到所列化合物：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26a：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺之非對映異構體1, Rt = 5.69 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.59 (m, 1H)。

LC-MS Rt 1.32min [M+H]⁺ 556.3 (方法2minLowpHv03)。

實例26c：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)甲烷磺醯胺之非對映異構體3

Rt = 4.45 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (m, 1H)。

LC-MS Rt 1.30min [M+H]⁺ 556.3 (方法2minLowpHv03)。

下文所列實例以類似於實例26a、26b及26c的方式、藉由適當醯氯置換甲烷磺醯氯而製備。純化及層析條件如所述。

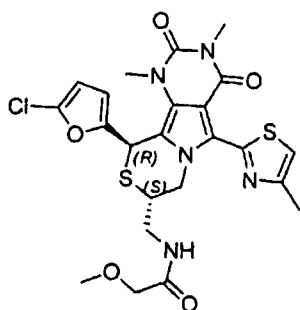
實例26.1a、26.1b及26.1c:

N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺，或

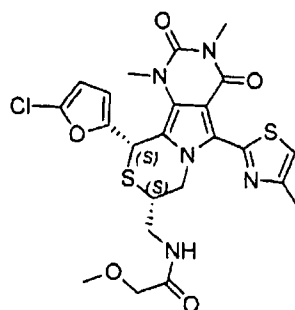
N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺，或

N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺，或

N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺

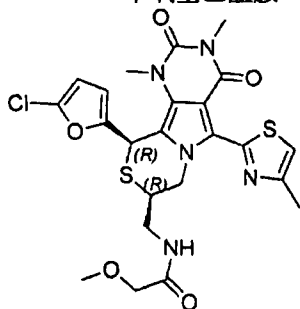


或

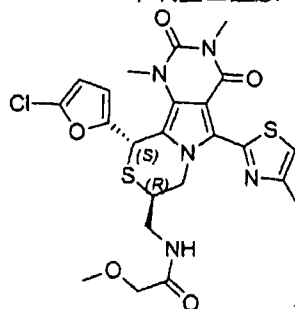


N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺

N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺



或



N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺

N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺

外消旋非對映異構體藉由非對掌性SFC分離：

管柱：Princeton DEAP 21.2 × 150 mm, 5 μm

移動相：A = 甲醇, B = CO₂

流速：100 mL/min

梯度：

0-0.5 min : 1% A

0.5-8.0 min: 1-10% A

8.0-8.1 min: 10-40% A

8.1-8.6 min: 40% A

8.6-8.7 min: 40-1% A

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺之非對映異構體對1

LC-MS Rt = 1.21 min [M+H]⁺ 550.5 (方法2minLowpHv03)

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺之非對映異構體對2

LC-MS Rt = 1.21 min [M+H]⁺ 550.5 (方法2minLowpHv03)

非對映異構體對1係藉由SFC層析解析法、在下列條件下分離，得到所列化合物；

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：45%甲醇/55% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.1b：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺之非對映異構體2, Rt = 2.88 min

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.12 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

LC-MS Rt 1.31min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550.4 (方法2minLowpHv03)。

非對映異構體對2係藉由SFC層析解析法、在下列條件下分離，得到所列化合物：

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm , 35°C

移動相：40%異丙醇/60% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.1a：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺之非對映異構體1, Rt= 5.21 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550.2 (方法2minLowpHv03)。

實例26.1c：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺之非對映異構體3, Rt = 3.55 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23min [M+H]⁺ 550.2 (方法2minLowpHv03)。

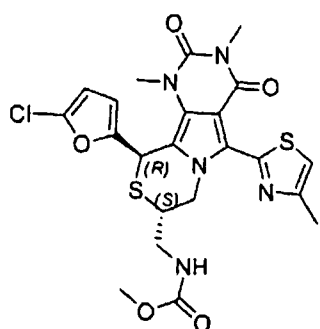
實例26.2a及26.2b

(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯，或

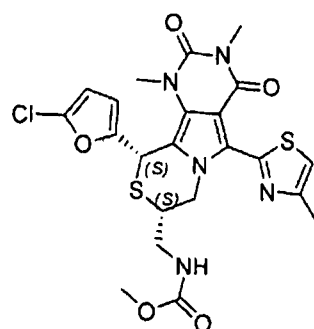
(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯，或

(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯，或

(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯

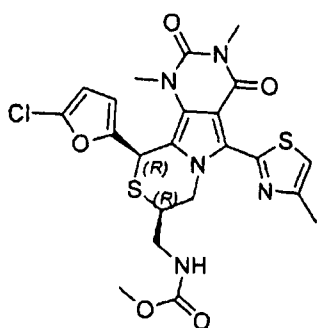


或

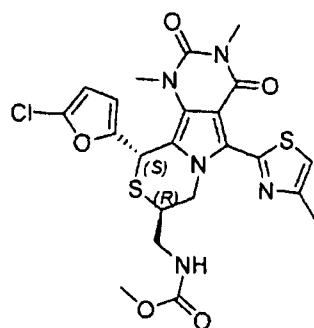


((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二侧氧基-2,3,4,7,8,10-六氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基胺基甲酸甲酯

((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二侧氧基-2,3,4,7,8,10-六氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基胺基甲酸甲酯



或



((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二侧氧基-2,3,4,7,8,10-六氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基胺基甲酸甲酯

((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二侧氧基-2,3,4,7,8,10-六氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基胺基甲酸甲酯

藉由質量導向式HPLC、在下列條件下將非對映異構體混合物分離成兩種外消旋非對映異構體：

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱，30 × 100 mm，5 μm。

移動相：A=0.1% DEA/水，B=0.1% DEA/MeCN

梯度：

0.0-0.5 min: 40% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 40% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 40-80% B, 7.2-7.3 min: 80-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 40% B 50 mL/min

((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二侧氧基-2,3,4,7,8,10-六氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)

甲基)胺基甲酸甲酯之非對映異構體對1

LC-MS Rt 1.28min $[M+H]^+$ 536.2 (方法2minLowpHv03)

((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)

甲基)胺基甲酸甲酯之非對映異構體對2

LC-MS Rt 1.36min $[M+H]^+$ 536.2 (方法2minLowpHv03)

藉由SFC層析解析法、在下列條件下將非對映異構體對1解析為單一非對映異構體，得到所列化合物；

管柱：OJ CHIRALCEL, 250 × 10mm, 5 μ m, 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.2a：((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯之非對映異構體1, Rt = 3.46 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.29min $[M+H]^+$ 536.3 (方法2minLowpHv03)。

藉由SFC層析解析法、在下列條件下將非對映異構體對2解析為單一非對映異構體，得到所列化合物；

管柱：Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm, 5 μ m, 35°C

移動相：40%甲醇/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.2b：((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-

2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯之非對映異構體2, Rt = 6.10 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H)

LC-MS Rt 1.36min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536.2 (方法2minLowpHv03)。

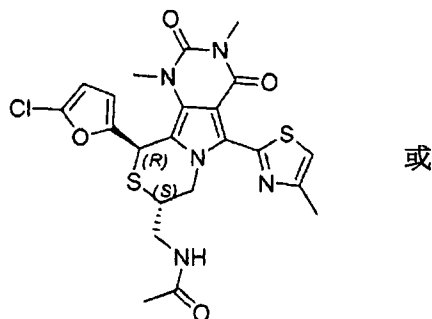
實例26.3a、26.3b、26.3c及26d：

N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺，或

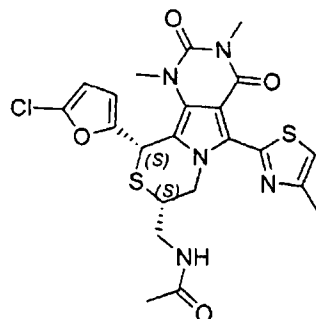
N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺，或

N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺，或

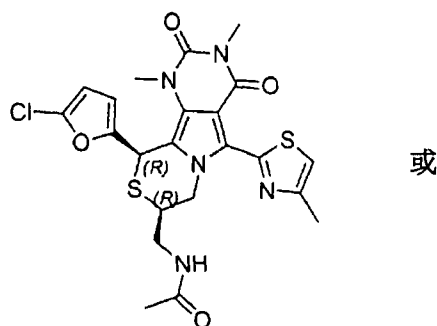
N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺



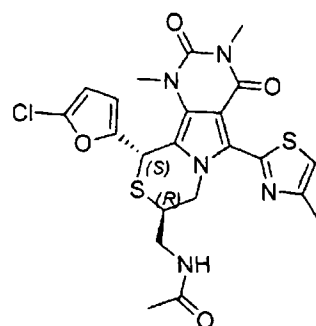
N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺



N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺



N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺



N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺

非對映異構體混合物藉由單步SFC層析解析法、在所列條件下分離，得到標題化合物。

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：30%異丙醇/70% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.3a：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺之非對映異構體1, Rt = 9.38 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.99 (t, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s,

3H), 1.97 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23min $[M+H]^+$ 520.4 (方法2minLowpHv03)。

實例26.3b：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺之非對映異構體2, Rt = 12.03 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.37 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.19min $[M+H]^+$ 520.3 (方法2minLowpHv03)。

實例26.3c：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺之非對映異構體3, Rt = 4.82 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.12 (dd, 1H), 6.01 (t, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.15min $[M+H]^+$ 520.3 (方法2minLowpHv03)。

實例26.3d：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺之非對映異構體4, Rt = 5.82 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.37 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.20min $[M+H]^+$ 520.5 (方法2minLowpHv03)。

實例26.4a及26.4b：

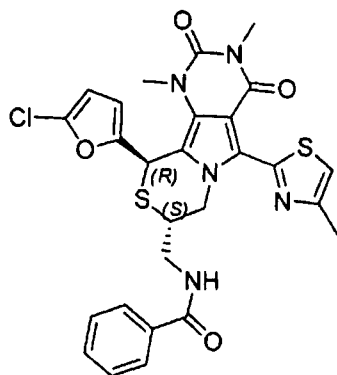
N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-

二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻
 嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺，或

N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-
 二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻
 嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺，或

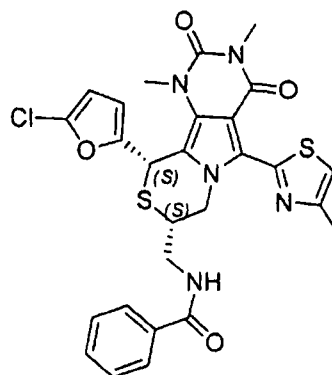
N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-
 二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻
 嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺，或

● N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-
 二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻
 嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺

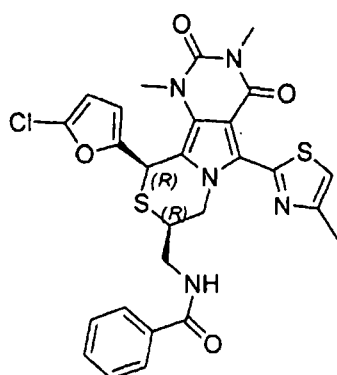


N-(((8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺

或

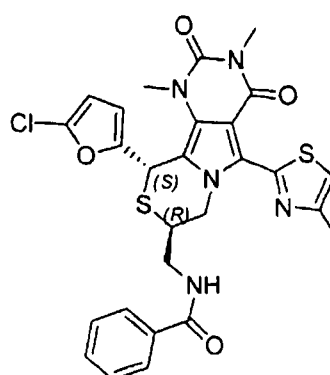


N-(((8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺



N-(((8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺

或



N-(((8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺

非對映異構體之混合物係藉由單步SFC層析解析法、在所列條件下分離，得到標題化合物。

管柱：Phenomenex LUX-A2 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：50%異丙醇/ 50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例26.4a：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺之非對映異構體1, Rt = 6.94 min

LC-MS Rt 1.38min [M+H]⁺ 582.4 (方法2minLowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.18 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.70 (ddd, 1H), 1.99 (d, 3H)。

實例26.4b：N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺之非對映異構體2, $R_t = 6.94$ min

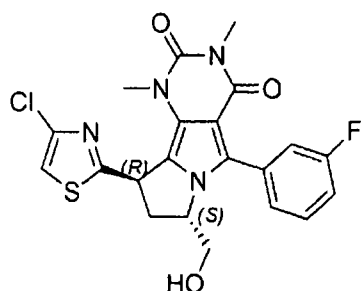
LC-MS R_t 1.36min $[\text{M}+\text{H}]^+ 582.4$ (方法2minLowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.11 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例27a及27b：

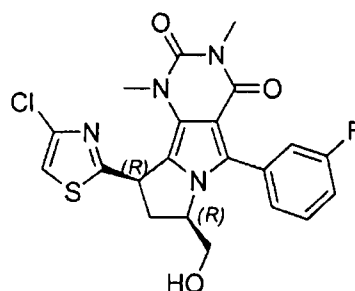
(7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，及

(7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



(7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

及



(7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘓啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

步驟1：7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘓啶-2,4(3H,6H)-二酮

藉由類似於7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-

1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(實例21、步驟1)的方法、由5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛(中間物Nc)及2-溴-4-氯噻唑(中間物Q、步驟2)製備標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.16 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.69 (2H, d), 7.64 (2H, d), 7.48 (1H, 多重峰), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, 多重峰), 6.40 (1H, d), 3.48 (3H, s), 3.23 (3H, s)

LC-MS Rt 1.18 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.2 m/z (方法2minLowpHv03)。

步驟2： 7-(1-(4-氯噻唑-2-基)丁-3-烯-1-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將三氟化硼THF複合物(0.205 mL, 1.861 mmol)添加至7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(870 mg, 2.067 mmol)及烯丙基三正丁基錫(0.641 mL, 2.067 mmol)溶於THF (15 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌20分鐘。反應混合物用飽和 NaHCO_3 (aq)淬滅且用EtOAc萃取。有機萃取物用1 M KF (aq) (1 $\times$)、鹽水(1 $\times$)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用10-60% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.42 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.3 (方法2minLowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (1H, s), 7.66 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.44 (1H, 多重峰), 7.10 (1H, td), 7.05 (1H, s), 5.72 (1H, 多重峰), 5.17-5.09 (2H, 多重峰), 4.85 (1H, t), 3.68 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.92 (2H, 多重峰)。

步驟3： 7-(1-(4-氯噻唑-2-基)-3,4-二羥基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

四氧化鐵(2.5 w.t.%, 2.032 mL, 0.162 mmol)添加至7-(1-(4-氯噻

唑-2-基)丁-3-烯-1-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(720 mg, 1.618 mmol)及N-甲基嗎啉氧化物(284 mg, 2.427 mmol)於乙腈(20 mL)及水(2 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌105分鐘。反應物用偏亞硫酸氫鈉飽和水溶液淬滅且用氯仿(3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.12 min $[M+H]^+$ 479.3 (方法2minLowpHv03)

步驟4：7-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯噻唑-2-基)-3-側氧基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

第三丁基二甲基矽烷基氯化物(309 mg, 2.047 mmol)添加至7-(1-(4-氯噻唑-2-基)-3,4-二羥基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(817 mg, 1.706 mmol)、咪唑(232 mg, 3.41 mmol)及DMAP (20.84 mg, 0.171 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌50分鐘。添加另一份之第三丁基二甲基矽烷基氯化物(100 mg, 0.662 mmol)且混合物再攪拌1小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用0.1 M HCl (aq) (1×)及鹽水(3×)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用0-60% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.68 min $[M+H]^+$ 593.5 (方法2minLowpHv03)

步驟5：甲烷磺酸1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-(4-氯噻唑-2-基)-4-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)丁基-2-基酯

甲烷磺酸酐(347 mg, 1.989 mmol)添加至7-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯噻唑-2-基)-3-側氧基丁基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(590 mg, 0.995 mmol)及三

乙基胺(0.416 mL, 2.98 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌20分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到呈粗物質形式之標題化合物，其直接使用。

步驟6： 7-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

氫化鈉(127 mg, 3.18 mmol)添加至甲烷磺酸1-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-4-(4-氯噻唑-2-基)-4-(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)丁-2-基酯(712 mg, 1.061 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌35分鐘。反應物用水淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用0-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 1.77 min [M+H]⁺ 575.4 (方法2minLowpHv03)

步驟7： 9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之非對映異構體混合物

三氟乙酸(2 mL, 26.0 mmol)添加至7-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮(570 mg, 0.991 mmol)於甲醇(20 mL)及水(3 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加其他份數之水(1 mL)及三氟乙酸(1 mL)且混合物再攪拌3小時。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用氯仿(3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用0-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

物。

非對映異構體係藉由串聯SFC層析解析法、在下列條件下解析；

管柱：Chiralpak AD-H 250 × 10mm 5μm

溶離劑：30% MeOH/60% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 225 nm

隨後藉由下列條件解析；

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10mm 5 μm

溶離劑：30% MeOH/60% CO₂

流速：10 mL/min

偵測：UV, 225nm

實例27a：非對映異構體(7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮, Rt = 5.24 min

LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 461.4 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, 多重峰), 7.37 (1H, 多重峰), 7.30 (1H, 多重峰), 7.15 (1H, dt), 7.06 (1H, s), 5.07 (1H, dd), 4.82 (1H, 多重峰), 3.52-3.44 (2H, 多重峰), 3.38 (1H, 多重峰), 3.38 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.83 (1H, dt)。

實例27b：非對映異構體(7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮, Rt = 4.30min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, 多重峰), 7.39 (1H, 多重峰), 7.31 (1H, 多重峰), 7.16 (1H, td), 7.09 (1H, s), 5.11 (1H, dd), 4.86 (1H, 多重峰), 3.52 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 3.37 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.22 (1H, 多重峰), 2.88 (1H, 多重峰)

LC-MS Rt 1.15 min $[M+H]^+$ 461.4 (方法2minLowpHv03)。

下文所列實例之化合物係藉由類似於實例27a及27b的方法、由步驟1中之適當起始物質(下文中描述)及適當鹵基化合物製備。所得非對映異構體混合物係藉由SFC層析、在所列條件下分離。

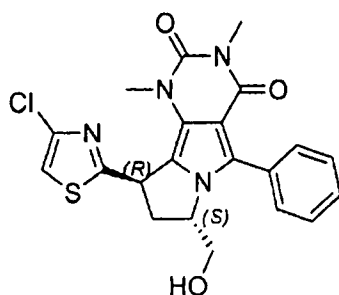
實例27.1a及27.1b：

(7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

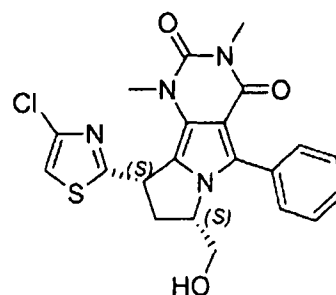
(7R,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(7S,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

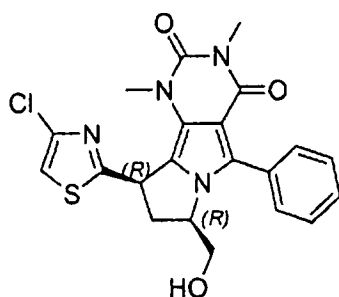


(7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或

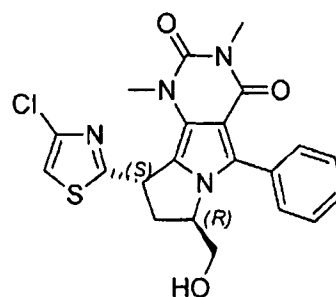


(7S,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



(7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或



(7R,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

分離條件：連續分離

第一次分離：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35C

溶離劑：40%甲醇 / 60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

第二次分離：

管柱：Chiralcel OD-H 500 × 10 mm, 5 μm, 35C

溶離劑：30%甲醇/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例27.1a：9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之非對映異構體1

Rt = 13.03 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.52 (2H, 多重峰), 7.50-7.39 (3H, 多重峰), 7.04 (1H, s), 5.05 (1H, 多重峰), 4.79 (1H, 多重峰), 3.49-3.36 (2H, 多重峰), 3.33 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.81 (1H, 多重峰), 2.36 (1H, 多重峰)

LC-MS Rt 1.09 min [M+H]⁺ 443.4 (方法2minLowpHv03)。

實例27.1b：9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之非對映異構體2

Rt = 14.56 min

LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 443.3 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.55 (2H, 多重峰), 7.51-7.41 (3H, 多重峰), 7.09 (1H, s), 5.09 (1H, dd), 4.84 (1H, 多重峰), 3.50-3.38 (2H, 多重峰), 3.34 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.21 (1H, 多重峰), 2.84

(1H, 多重峰)。

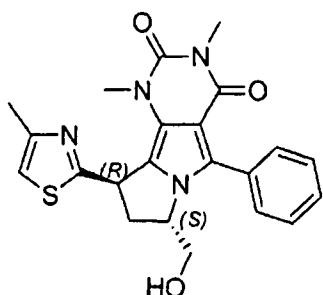
實例27.2a及27.2b：

(7S,9R)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(7R,9R)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

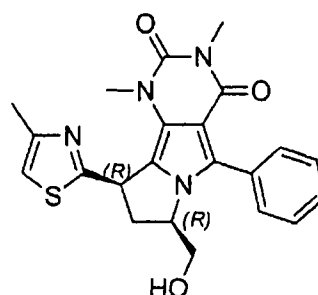
(7S,9S)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮，或

(7R,9S)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

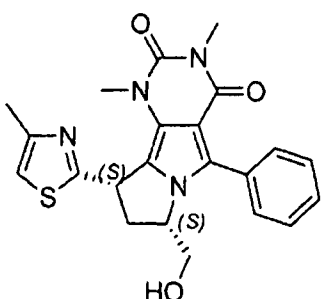


(7S,9R)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或

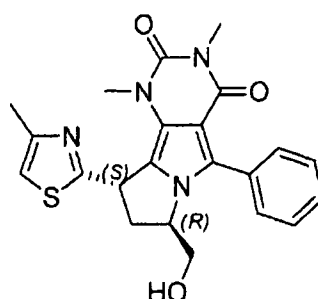


(7R,9R)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



(7S,9S)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

或



(7R,9S)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：35%甲醇/65% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例27.2a： 7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之非對映異構體1

Rt = 4.78 min

LC-MS Rt 1.04 min [M+H]⁺ 423.4 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (2H, d), 7.50-7.38 (3H, 多重峰), 6.81 (1H, s), 5.01 (1H, d), 4.80 (1H, 多重峰), 4.27 (1H, 多重峰), 3.55-3.34 (3H, 多重峰), 3.32 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.69 (1H, 多重峰), 2.39 (3H, s)。

實例27.2b： 7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮之非對映異構體2

Rt = 4.49 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (2H, d), 7.51-7.41 (3H, 多重峰), 6.85 (1H, s), 5.10 (1H, dd), 4.86 (1H, 多重峰), 3.76 (1H, 多重峰), 3.51, 3.37 (2H, 多重峰), 3.34 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.18 (1H, 多重峰), 2.84 (1H, 多重峰), 2.47 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.06 min [M+H]⁺ 423.5 (方法2minLowpHv03)。

實例27.3a及27.3b：

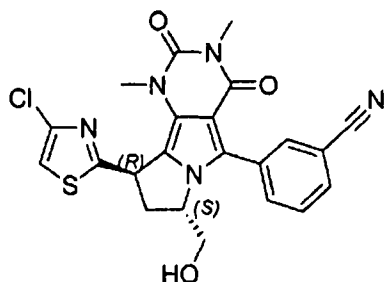
3-((7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈，或

3-((7S,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈，或

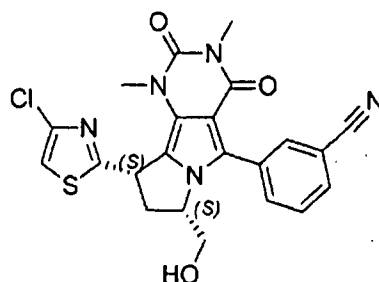
3-((7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈，或

3-((7R,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-

2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

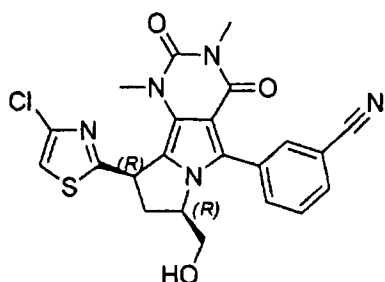


或

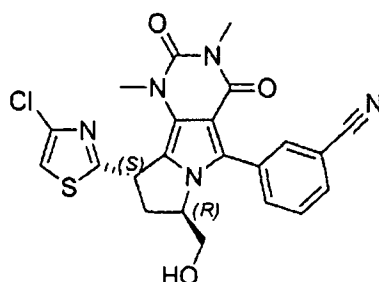


3-((7S,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

3-((7S,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈



或



3-((7R,9R)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

3-((7R,9S)-9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈

分離條件：

管柱：Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：35% 甲醇/65% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例27.3a：3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈之非對映異構體 1

R_t = 4.81 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (2H, 多重峰), 7.62 (1H, d), 7.51 (1H, t), 6.99 (1H, s), 4.98 (1H, d), 4.72 (1H, 多重峰), 3.46-3.33 (2H, 多重峰), 3.27 (1H, 多重峰, 被遮蔽), 3.25 (3H, s, 明顯), 3.25 (3H, s, 明顯) 2.73 (1H, d), 2.46 (1H, br s)

LC-MS Rt 1.07 min $[M+H]^+$ 468.3 (方法2minLowpHv03)。

實例27.3b：3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈之非對映異構體2

Rt = 5.03 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.83 (2H, 多重峰), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.11 (1H, s), 5.13 (1H, dd), 4.87 (1H, 多重峰), 3.50 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 3.31 (3H, s), 3.22 (1H, 多重峰, 被遮蔽) 3.22 (3H, s), 2.87 (1H, 多重峰), 2.16 (1H, br s)。

LC-MS Rt 1.10 min $[M+H]^+$ 468.4 (方法2minLowpHv03)。

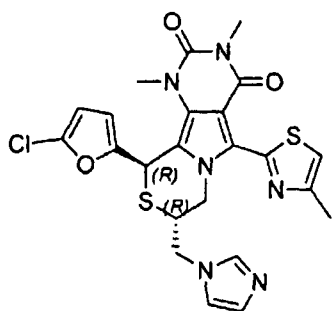
實例28a及28b：

(8R,10R)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

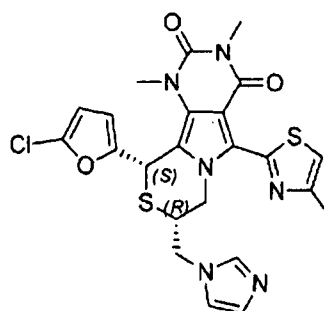
(8R,10S)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10R)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

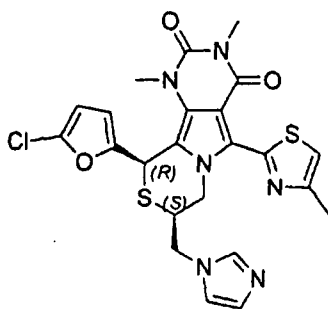


或

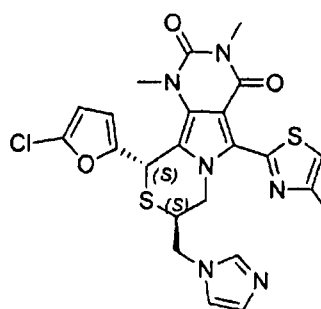


(8R,10R)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8R,10S)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



或



(8S,10R)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8S,10S)-8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

在0℃，將咪唑化鈉(86 mg，0.960 mmol)添加至外消旋10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮(115 mg，0.240 mmol) (實例17)於DCM (24 ml)中之溶液中。混合物攪拌30分鐘，接著逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.049 ml，0.288 mmol)。混合物升溫至室溫且攪拌3小時。混合物用DCM (10 mL)稀釋且用水(30 mL)及鹽水(30 ml)洗滌。使有機層通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用0-20%甲醇/DCM溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

LC-MS Rt 0.90min [M+H]⁺ 529.3 (方法2minLowpHv03)

非對映異構體混合物藉由SFC層析解析法、在此等以下條件下分離，得到標題化合物。

管柱：Chiralpak IF 250 × 10 mm, 5 μm, 35℃

移動相：50%甲醇 + 0.1% DEA / 50% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例28a：8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1, Rt = 12.05 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.19 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

LC-MS Rt 0.93min [M+H]⁺ 529.5 (方法2minLowpHv03)。

實例28b：8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2

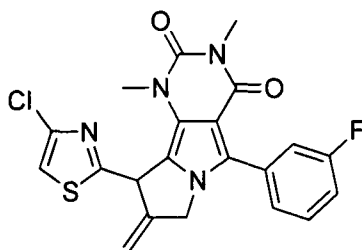
Rt = 7.40 min

LC-MS Rt 0.90min [M+H]⁺ 529.4 (方法2minLowpHv03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.19 (dt, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.47 (d, 3H)。

實例29：

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8-亞甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1： 2-((4-氯噻唑-2-基)(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)甲基)丙二酸二甲酯NaHMDS溶液(THF中1 M, 7.13 mL, 7.13 mmol)緩慢添加至7-((4-氯噻唑-2-基)(羥基)甲基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(實例27, 步驟1) (1 g, 2.376 mmol)、丙二酸二甲酯(0.819 mL, 7.13 mmol)與三氟化硼 THF 複合物(0.236 mL, 2.139 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中。混合物在室溫下攪拌15分鐘。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-40 EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化, 得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 535.4 (方法2minLowpHv03)

步驟2： 7-(1-(4-氯噻唑-2-基)-3-羥基-2-(羥甲基)丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將硼氫化鈉(190 mg, 5.02 mmol)添加至2-((4-氯噻唑-2-基)(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)甲基)丙二酸二甲酯(895 mg, 1.673 mmol)與氯化鋰(213 mg, 5.02 mmol)於甲醇(20 mL)中之懸浮液中。混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加其他份數之氯化鋰(213 mg, 5.02 mmol)及硼氫化鈉(190 mg, 5.02 mmol)以允許反應完成。反應物用飽和NaHCO₃ (aq)淬滅且用氯仿(3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發, 得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.18 min $[M+H]^+$ 479.5 (方法2minLowpHv03)

步驟3： 甲烷磺酸 2-((4-氯嘧啶-2-基)(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)甲基)烯丙基酯

甲烷磺酸酐(1699 mg, 9.75 mmol)添加至 7-(1-(4-氯嘧啶-2-基)-3-羥基-2-(羥甲基)丙基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(934 mg, 1.950 mmol)與三乙基胺(1.631 mL, 11.70 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌16小時。需要時添加其他份數之三乙基胺(1.631 mL, 11.70 mmol)及甲烷磺酸酐(1699 mg, 9.75 mmol)，以允許反應完成。反應物用飽和 NaHCO_3 (aq)淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

LC-MS Rt 1.27 min $[M+H]^+$ 539.5 (方法2minLowpHv03)

步驟4： 9-(4-氯嘧啶-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8-亞甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮

氫化鈉(60重量%於礦物油中，31.2 mg, 0.779 mmol)添加至 甲烷磺酸 2-((4-氯嘧啶-2-基)(5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-基)甲基)烯丙基酯(140 mg, 0.260 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌2小時。添加另一份氫化鈉(31.2 mg, 0.779 mmol)以允許反應完成。反應物用水淬滅且用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (1H, 多重峰), 7.39 (1H, 多重峰), 7.34-7.25 (2H, 多重峰), 7.13 (1H, 多重峰), 7.10 (1H, s), 4.65 (1H, dd), 3.97 (1H, d), 3.39 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.64 (1H, 多重峰),

2.61 (1H, 多重峰)

LC-MS Rt 1.35 min $[M+H]^+$ 443.4 (方法2minLowpHv03)。

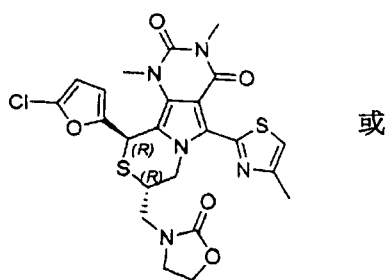
實例30a、30b、30c及30d：

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

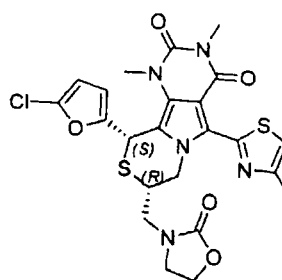
(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

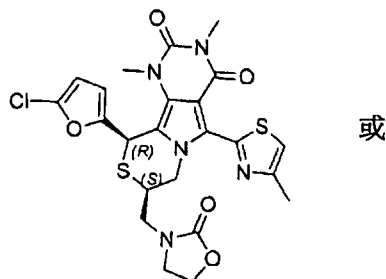


或

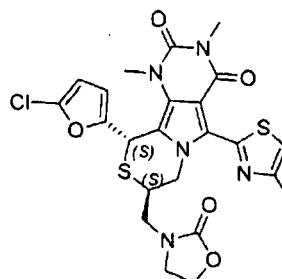


(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



或



(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

步驟1：((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸2-氯乙酯

標題化合物係以類似於實例26步驟1的方式、用氯甲酸2-氯乙酯置換甲烷磺醯氯來製備。

LC-MS Rt 1.36min [M+H]⁺ 584.3 (方法2minLowpHv03)

步驟2：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

氫化鈉(60重量%於礦物油中，6.69 mg，0.167 mmol)添加至((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸2-氯乙酯(48.9 mg，0.084 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中。混合物在回流下加熱18小時。添加另一份氫化鈉(60重量%於礦

物油中，33.4 mg，0.836 mmol)且混合物再在回流下加熱2天。混合物冷卻至室溫，用水(20 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。藉由質量導向式HPLC、在下列條件下純化，得到呈非對映異構體混合物形式之標題化合物。

管柱：XSelect CSH Prep C18管柱, 30 × 100 mm, 5 μm.

移動相：A=0.1% FA/水, B=0.1% FA/MeCN

梯度：

0.0-0.5 min: 30% B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30% B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70% B, 7.2-7.3 min: 70-98% B, 7.3-9.4 min: 98% B

9.4-9.5 30% B 50 mL/min

非對映異構體混合物係藉由SFC層析解析法、在所列條件下分離，得到呈單一非對映異構體形式之標題化合物。

管柱：Chiralpak IA, 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：40%甲醇/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例30a：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1, Rt = 7.02 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.34 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24min [M+H]⁺ 548.3 (方法2minLowpHv03)。

實例30b：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2, Rt = 9.45 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.90 (dd, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.39 (td, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548.4 (方法2minLowpHv03)。

實例30c：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體3, Rt = 7.91 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.90 (dd, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.39 (td, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548.4 (方法2minLowpHv03)。

實例30d：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體4, Rt = 6.25 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.34 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.3 (方法2minLowpHv03)。

以下實例係以類似於實例30 a-d的方式、用4-溴丁醯氯置換步驟1中之氯甲酸2-氯乙酯來製備。非對映異構體混合物係藉由SFC層析解析法、在所列條件下分離，得到呈單一非對映異構體形式之標題化合物。

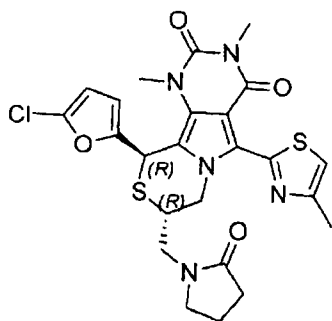
實例30.1a、30.1b、30.1c及30.1d：

(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

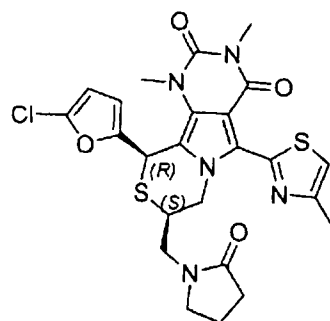
(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮，或

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

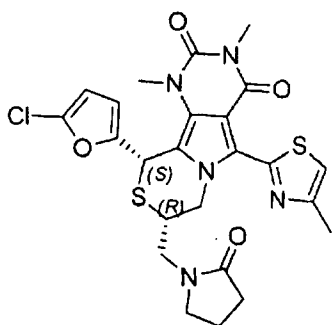


或

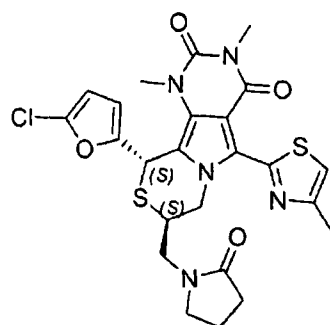


(8R,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8S,10R)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮



或



(8R,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

(8S,10S)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮

分離條件：

管柱：Chiralcel OD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：40%甲醇/60% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例 30.1a：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體1, Rt = 5.25 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.97 (m, 2H)

LC-MS Rt 1.25min $[M+H]^+$ 546.4 (方法2minLowpHv03)。

實例30.1d：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體4, Rt = 7.69 min

LC-MS Rt 1.25min $[M+H]^+$ 546.4 (方法2minLowpHv03)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.09 (q, 2H)。

非對映異構體2與3係在下列條件下進一步分離，得到單一非對映異構體

管柱：LUX A2, 250 × 10 mm, 5 μm , 35°C

移動相：50%甲醇/50% CO_2

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

實例30.1b：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體2, Rt = 14.80 min

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.09 (q, 2H)

LC-MS Rt 1.25min $[M+H]^+$ 546.4 (方法2minLowpHv03)。

實例30.1c：10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮之非對映異構體3, Rt = 10.38 min

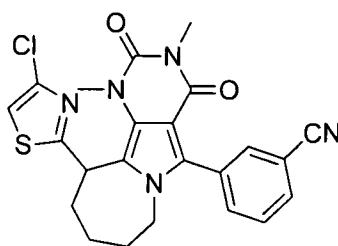
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.97 (m, 2H)

LC-MS Rt 1.25min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 546.4 (方法2minLowpHv03)。

實例31：

(R)-3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈，或

(S)-3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈



步驟1：5-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊酸乙酯

標題化合物係由3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9，步驟4)及5-溴戊酸乙酯(0.712 mL, 4.50 mmol)、藉由類似於實例9步驟5的方法製備；

LC-MS: Rt 1.18 min; MS 409.6 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ 方法2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.69 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, t), 6.47 (1H, s), 4.14 (2H, q), 3.93 (2H, t), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.25 (2H, t), 1.74 (2H, 多重峰), 1.52 (2H, 多重峰), 1.26 (3H, t)。

步驟2：5-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基戊醯胺

標題化合物係由5-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊酸乙酯、藉由類似於實例13步驟2的方法製備；

LC-MS: Rt 1.06 min; MS 424.3 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (3H, 多重峰), 7.61 (1H, 多重峰), 6.49 (1H, s), 3.92 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.38 (2H, t), 1.75 (2H, 多重峰), 1.54 (2H, 多重峰)。

步驟3：3-(6-(5-(4-氯噻唑-2-基)-5-側氧基戊基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

標題化合物係由5-(5-(3-氰基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-N-甲氧基-N-甲基戊醯胺及2-溴-4-氯噻唑、藉由類似於實例13步驟3的方法製備；

LC-MS: Rt 1.30 min; MS 482.2 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.70 (3H, 多重峰), 7.62 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.49 (1H, s), 3.97 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.06 (2H, t), 1.79 (2H, 多重峰), 1.64 (2H, 多重峰)。

步驟4：3-(6-(5-(4-氯噻唑-2-基)-5-羥基戊基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

標題化合物係由3-(6-(5-(4-氯噻唑-2-基)-5-側氧基戊基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈、藉由類似於實例13步驟4製備；

步驟5：3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈

標題化合物係由3-(6-(5-(4-氯噻唑-2-基)-5-羥基戊基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈、藉由

類似於實例13步驟5的方法製備；

LC-MS : Rt 1.34 min; MS 466.4 m/z [M+H] 方法2minLowpHv04。

步驟6：(R)或(S)-3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈

藉由超臨界流體層析法、使用下列條件外消旋3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈進行對掌性分離，得到標題化合物；

管柱：Chiralcel AD-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C

移動相：15%甲醇/85% CO₂

流速：10 ml/min

偵測：UV, 220 nm

3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈之對映異構體1，SFC滯留時間=26.26 min

LC-MS: Rt 1.36 min; MS 466.5 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.49 (4H, 多重峰), 7.01 (1H, s), 5.23 (1H, dd), 3.93 (1H, dd), 3.54 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 2.90 (1H, 多重峰), 2.02-1.89 (5H, 多重峰)。

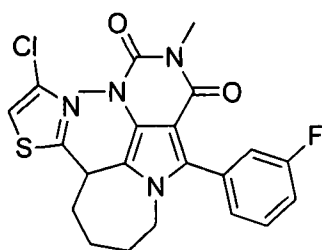
在SFC Rt = 32.07 min分離得到第二種對映異構體。

實例32：

(R)-11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧

啉并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1：5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

標題化合物係由1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基酮酸(實例9，步驟2)及1-溴-3-氟苯、藉由類似於實例9步驟3的方法製備；

LCMS; Rt 1.54 min; MS m/z 404.4 [M+H]⁺; 2minlowpHV03。

步驟2：5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

標題化合物係由5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮、藉由類似於實例9步驟4的方法製備；

LC-MS: Rt 1.05 min; MS m/z 274.3 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv03

步驟3-9：(R)-或(S)-11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮

標題化合物係藉由類似於實例31步驟1至6的方法製備；

11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

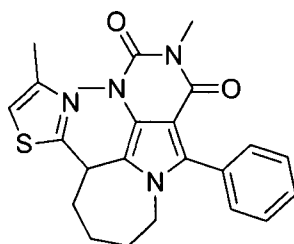
SFC Rt = 4.38 min SFC Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C, 35%甲醇/65% CO₂, 10 ml/min, 偵測：UV, 220 nm, >99% e.e.

LC-MS Rt 1.45 min; MS 459.4 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (1H, 多重峰), 7.23-7.10 (3H, 多重峰), 7.09 (1H, s), 5.30 (1H, 多重峰), 4.11 (1H, 多重峰), 3.64 (3H, s), 3.43 (1H, 多重峰), 3.37 (3H, s), 3.01 (1H, 多重峰), 2.11-1.88 (5H, 多重峰)。

實例33：

1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘓啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮



步驟1：5-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘓啶-6(2H)-基)戊酸乙酯

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物 C) (1.38 g, 4.09 mmol)、5-胺基戊酸乙酯鹽酸鹽(1.109 g, 6.14 mmol)與三乙基胺(1.711 mL, 12.28 mmol)合併於乙醇(20 mL)中且混合物在回流下加熱40分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於水與DCM之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且蒸發至二氧化矽上。二氧化矽沈積至25g二氧化矽濾芯上，且系統用20% EtOAc/己烷、40% EtOAc/己烷、60% EtOAc/己烷及80% EtOAc/己烷溶離。合併產物溶離份且在減壓下濃縮，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 1.29 min; MS 384.3 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.37 (5H, 多重峰), 6.41 (1H, br s), 4.12 (2H, q), 3.93 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.22 (2H, t),

1.74 (2H, 多重峰), 1.53 (2H, 多重峰), 1.26 (3H, t)。

步驟2-5： 3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮

標題化合物係由5-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)戊酸乙酯、藉由類似於實例31步驟2至5的方法製備；

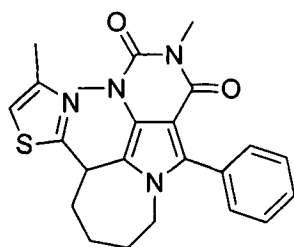
LC-MS: Rt 1.34 min; MS 421.2 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.34 (5H, 多重峰), 6.95 (1H, s), 5.45 (1H, 多重峰), 4.18 (1H, 多重峰), 3.63 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.25 (1H, 多重峰), 2.61 (3H, s), 2.19-1.79 (5H, 多重峰)。

實例33a：

(R)-1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮



藉由超臨界流體層析法、使用下列條件對外消旋1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮(實例33)進行對掌性分離，得到標題化合物；

SFC Chiralcel OJ-H 250 mm × 10 mm × 5 μm, 溶離劑35% IPA (含有0.1% DEA)/65% CO₂, 10ml/min, 35℃, 偵測220 nm,

1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

SFC滯留時間= 3.96 min , >99% ee

LC-MS: Rt 1.39 min; MS 421.3 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

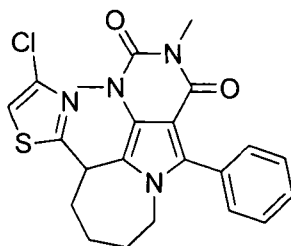
¹H NMR (av81851, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.37 (5H, 多重峰), 6.88 (1H, s), 5.37 (1H, dd), 4.14 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.36 (3H, s), 3.10 (1H, 多重峰), 2.54 (3H, s), 2.08 (1H, 多重峰), 1.91 (2H, 多重峰), 1.57 (2H, 多重峰)。

在SFR Rt = 6.31 min分離得到第二對映異構體。

實例34：

(R)-11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮，或

(S)-11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮



標題化合物係藉由類似於實例33a的方法、藉由2-溴-4-氯噻唑(中間物Q，步驟2)置換2-碘-4-甲基噻唑(實例33，步驟3)來製備；

11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮之對映異構體1

LC-MS: Rt 1.45 min; MS 441.3 m/z [M+H] 方法2minLowpHv03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.34 (5H, 多重峰), 7.08 (1H, s), 5.03 (1H, 多重峰), 4.14 (1H, 多重峰), 3.63 (3H, s), 3.37 (1H, 多重

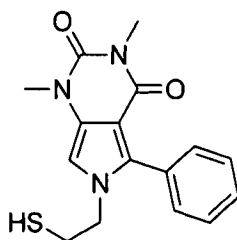
峰), 3.36 (3H, s), 3.00 (1H, 多重峰), 2.12-1.85 (5H, 多重峰)。

SFC Chiralcel OJ-H 250 × 10 mm, 5 μm, 35°C, 45%甲醇 + 0.1% v/v DEA / 55% CO₂, 10 ml/min, 偵測: UV, 220 nm, Rt 4.79 min, >99% e.e.

製備中間物

中間物A

6-(2-氫硫基-乙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮



步驟1: 1,3-二甲基-5-苯基-6-(2-三苯甲基硫基-乙基)-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮

三乙基胺(0.211 ml, 1.513 mmol)添加至5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C) (510 mg, 1.513 mmol)與2-三苯甲基硫基-乙基胺(中間物D) (483 mg, 1.513 mmol)於EtOH (5 ml)中之溶液中且混合物在100°C、在微波照射下加熱2小時。反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用水(3 × 10 mL)洗滌。使有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發溶劑。獲得呈淺黃色固體狀之標題產物且不進一步純化即使用。

LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 558.3 (方法2minLowpH)

步驟2: 6-(2-氫硫基-乙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮

TFA (5.975 ml, 78 mmol)添加至1,3-二甲基-5-苯基-6-(2-三苯甲

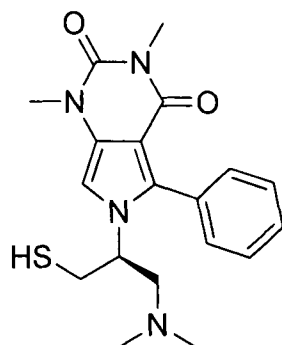
基硫基-乙基)-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮(步驟1) (865 mg, 1.551 mmol)與三乙基矽烷(2.477 ml, 15.51 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中且混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓下使溶劑蒸發。殘餘物分配於DCM (10 mL)與飽和NaHCO₃ (10 mL)之間且分離各相。有機相經硫酸鎂乾燥且溶劑在減壓下蒸發。殘餘物用乙醚濕磨且藉由過濾收集固體。獲得呈白色固體狀之標題化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 7.01 (1H, s), 4.02 (2H, t), 3.31 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.80 (2H, q), 2.33 (SH, t)。

LC-MS Rt 0.95 min; [M+H]⁺ 316.5 (方法2minLowpH)。

中間物B

(S)-6-(1-(二甲基氨基)-3-氫硫基丙-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮



步驟1：(S)-2-氨基-3-(三苯甲基硫基)丙-1-醇

將D-半胱胺酸(2.36 g, 19.48 mmol)懸浮於THF (40 mL)中且冷卻至0°C。歷經20分鐘添加硼烷-四氫呋喃複合物(THF中1 M, 78 mL, 78 mmol)且混合物在室溫下攪拌6小時。反應物用DMF (7 mL)淬滅且攪拌25分鐘。添加三苯甲基氯(5.97 g, 21.43 mmol)且混合物再攪拌16小時。反應混合物在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與水之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用50% EtOAc/己烷、EtOAc、10% MeOH/EtOAc及20% MeOH/EtOAc溶離、

藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.17 (1%, 多重峰), 3.55 (1H, 多重峰), 3.40 (1H, 多重峰), 2.74 (1H, 多重峰), 2.49 (2H, 多重峰)。

步驟2：(S)-6-(1-羥基-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

(S)-2-胺基-3-(三苯甲基硫基)丙-1-醇(步驟1) (1.58 g, 4.52 mmol)、三乙基胺(1.454 mL, 10.43 mmol)與5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C) (1.173 g, 3.48 mmol)合併於EtOH (60 mL)中且混合物在回流下加熱1小時。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與水之間且分離各相。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發，得到標題化合物，其不經進一步純化即使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.17 (20H, 多重峰), 6.37 (1H, s), 4.17 (1H, 多重峰), 3.67 (2H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.70 (1H, 多重峰), 2.51 (1H, 多重峰)。

LC-MS Rt = 1.40 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 588.6 (方法2minLowpHv01)。

步驟3：甲烷磺酸(S)-2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-3-(三苯甲基硫基)丙基酯

將(S)-6-(1-羥基-3-(三苯甲基硫基)丙-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟2) (2.5 g, 4.25 mmol)溶於DCM (80 mL)中且依序添加三乙基胺 (1.186 mL, 8.51 mmol)、甲烷磺醯氯(0.398 mL, 5.10 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時，再添加甲烷磺醯氯且混合物攪拌50分鐘。反應混合物用飽和 NaHCO_3 (aq)淬滅且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用20-100% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (4H, 多重峰), 7.39 (2H, 多重峰), 7.35-7.22 (9H, 多重峰), 6.30 (1H, s), 4.33 (1H, 多重峰), 4.17 (1H, 多重峰), 4.09 (1H, 多重峰), 3.43 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.73 (1H, 多重峰), 2.49 (1H, 多重峰)。

LC-MS R_t = 1.45 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 666.3 (方法2minLowpHv01)。

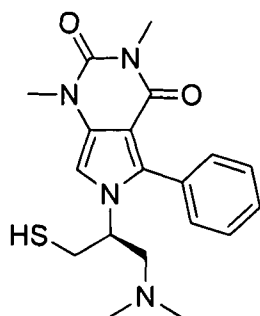
步驟4： 6-((S)-1-二甲基胺基甲基-2-三苯甲基硫基-乙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮

將甲烷磺酸(S)-2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)-3-(三苯甲基硫基)丙基酯(步驟3)(1.7 g, 2.55 mmol)溶於DMF (12 mL)中且添加二甲基胺(40重量%水溶液)(1.455 mL, 11.49 mmol)。混合物在微波照射下、在120°C加熱15小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水(4×)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。殘餘物再溶於DCM中且蒸發至二氧化矽上。用20-100% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (5H, 多重峰), 6.42 (1H, s), 4.35 (1H, 多重峰), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.95 (2H, 多重峰), 2.64 (2H, 多重峰), 1.57 (6H, 多重峰)。

LC-MS: R_t 1.07 min; MS 615.7 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ 方法2minLowpHv01。

步驟5： (S)-6-(1-(二甲基胺基)-3-氫硫基丙-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮



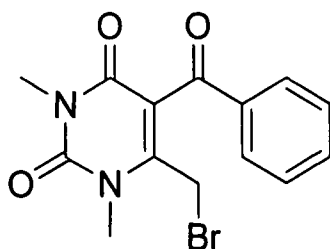
6-((S)-1-二甲基胺基甲基-2-三苯甲基硫基-乙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1,6-二氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮(步驟4) (1.3 g, 2.115 mmol) 溶於DCM (50 mL)及TFA (5 ml, 64.9 mmol)中且添加三乙基矽烷 (0.675 mL, 4.23 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時20分鐘。反應混合物在真空下嚴格蒸發。用20-100% EtOAc/己烷、10% MeOH/EtOAc及10% (7 N NH₃於MeOH中)/EtOAc溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (5H, 多重峰), 6.42 (1H, s), 4.35 (1H, 多重峰), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.95 (2H, 多重峰), 2.64 (2H, 多重峰), 1.57 (6H, 多重峰)

LC-MS: Rt 0.64 min; MS 373.5 m/z [M+H]⁺ 方法2minLowpHv01。

中間物C

5-苯甲酰基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1： 1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

在N₂下，在攪拌下，向*N,N'*-二甲基脒(市購) (72.1 g, 819 mmol) 及DMAP (100 g, 819 mmol)於吡啶(300 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴

添加乙酸酐(255 mL, 2701 mmol)。添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌3小時。隨後，在減壓下移除揮發物，得到黏稠橙色吡啶溶液，用產物接種。混合物在0-4℃儲存7天。所得結晶固體接著在減壓下過濾，用乙醚洗滌且乾燥，得到呈無色晶體狀之標題化合物。母液用30-50% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析進一步純化。所得固體用乙醚(500 mL)稀釋且在0-4℃儲存隔夜。濾出所得晶體且用異己烷洗滌，接著乾燥，得到呈無色晶體狀之標題化合物且合併。獲得呈白色晶體狀之標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.58 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.22 (3H, s);

LC-MS Rt = 0.55 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.4 (方法: 2minLC_v003)。

步驟2：5-苯甲醯基-1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

將1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟1) (5 g, 32.4 mmol)及氯苯(50 mL)饋入3頸瓶中，且抽空容器填充氮氣。添加苯甲醯氯(市購) (11.2 mL, 97 mmol)，隨後一次性添加氯化鋅(II) (5 g, 36.7 mmol)且反應物接著加熱至110℃維持16小時。反應物冷卻至室溫，接著傾注入水(100 mL)及EtOAc (100 mL)中。分離各層且水相用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。合併之有機相用水(100 mL)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下過濾且蒸發，得到橙色固體。固體用己烷洗滌，隨後用乙醚洗滌，得到呈灰白色固體狀之產物。母液用10%-100% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析進一步純化。獲得呈淺橙色固體狀之標題產物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (2H, dd), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.26 (3H, s) ;

LCMS Rt = 0.80 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259 (方法2minLC_v003)。

步驟3：5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

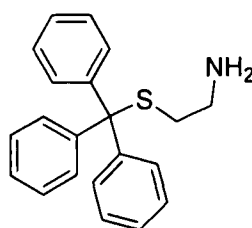
在氮氣下，在攪拌下，將溴(0.497 mL, 9.68 mmol)添加至5-苯甲醯基-1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟2) (2.5 g, 9.68 mmol)於氯仿(50 mL)中之溶液中。混合物接著加熱至55°C維持2小時。接著添加另一份溴(0.25 mL, 0.5當量)且在55°C再繼續加熱30分鐘。混合物接著冷卻至室溫，用CHCl₃ (50 mL)稀釋且傾注入飽和硫代硫酸鈉溶液(150 mL)中。分離各層且水相用CHCl₃ (50 mL)萃取。合併之有機相用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在減壓下過濾。接著在減壓下蒸發溶劑，得到淺黃色固體。將此固體溶於熱EtOAc (50 mL)中且緩慢蒸發直至觀察到結晶。所得白色固體藉由減壓過濾來收集且用冷EtOAc (10 mL)洗滌且風乾。化合物在真空下、在50°C進一步乾燥2小時。分離得到呈微針狀之標題產物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.52 (2H, t), 4.40 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.17 (3H, s);

LC-MS Rt = 2.75 min [M+H]⁺ 337/339 (方法10minLC_v003)。

中間物D：

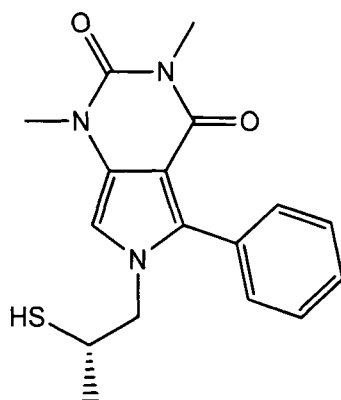
2-三苯甲基硫基-乙胺



半胱胺(市購) (900 mg, 11.67 mmol)添加至三苯基甲醇(市購) (3.037 g, 11.67 mmol)於TFA (10 mL)中之經攪拌溶液中且混合物在室溫下攪拌3小時。混合物接著在減壓下濃縮且殘餘物分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。藉由緩慢添加固體K₂CO₃而使混合物鹼化。水相用DCM (2 × 20 mL)萃取，使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發溶劑。該物質未經進一步純化即使用。

中間物E

(S)-6-(2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮



步驟1：(R)-6-(2-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C) (1 g, 2.97 mmol)添加至裝備有攪拌棒之微波小瓶(10-25 mL)中。向小瓶中添加乙醇(10 mL)，隨後添加三乙基胺(0.41 mL, 2.97 mmol)及(R)-1-胺基丙-2-醇(市購) (223 mg, 2.97 mmol)。小瓶在微波反應器中加熱至100℃維持1小時。真空移除乙醇，產生固體。固體溶於DCM中且添加水。分離DCM水混合物且水相用DCM (×2)萃取。合併有機相，用水洗滌且通過疏水性玻璃料。真空移除溶劑，產生呈淺黃色固體狀之標題化合物。

LC-MS: Rt 0.86 min; MS m/z 314 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01

步驟2：甲烷磺酸(R)-1-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯

在0℃，向(R)-6-(2-羥基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟1) (925 mg, 2.95 mmol)於DCE (16 mL)中之溶液中添加三乙基胺(2.05 mL, 14.8 mmol)、DMAP (36 mg, 0.29

mmol)及甲烷磺醯氯(1.15 ml, 14.8 mmol)且反應物攪拌30分鐘。固體K₂CO₃添加至反應混合物中且所得混合物用水稀釋且用DCM (3 × 20 ml)萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且真空濃縮，產生黃色油狀物。該物質未經進一步純化即使用。

LC-MS Rt 1.04 min; MS m/z 392 [M+H]⁺; (方法2minLowpHv01)

步驟3：(S)-1,3-二甲基-5-苯基-6-(2-(三苯甲基硫基)丙基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃，向三苯基甲基硫醇(0.93 mg, 3.37 mmol)於無水THF (50 ml)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(225 mg, 5.62 mmol)且溶液在室溫下攪拌1小時。在0℃，向所得黃色溶液中添加粗甲烷磺酸(R)-1-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丙-2-基酯(步驟2) (1.1 mg, 2.81 mmol)於DMF (3 ml)中之溶液。溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物傾注入稀HCl中且用EtOAc萃取。有機層用水連續洗滌且經Na₂SO₄乾燥。真空移除溶劑，產生黃色油狀物/半固體。油狀物溶於最少量DCM且經由ISCO管柱層析法(24g，液體負荷，20-35%異己烷:EtOAc)純化，產物在30%溶離，得到12個溶離份。將相應溶離份真空濃縮，產生油狀標題化合物。該物質未經進一步純化即使用。

LC-MS Rt 1.55 min; MS m/z 572 [M+H]⁺ (方法2minLowpHv01)

步驟4：(S)-6-(2-氫硫基丙基)-1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

向含粗(S)-1,3-二甲基-5-苯基-6-(2-(三苯甲基硫基)丙基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟3)(1.35 mg, 1.06 mmol)於DCM (30 ml)中添加TFA (4.09 ml, 53.1 mmol)及三乙基矽烷(1.7 ml, 10.6 mmol)，得到黃色溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM/水之間且分離各相。使有機相通過疏

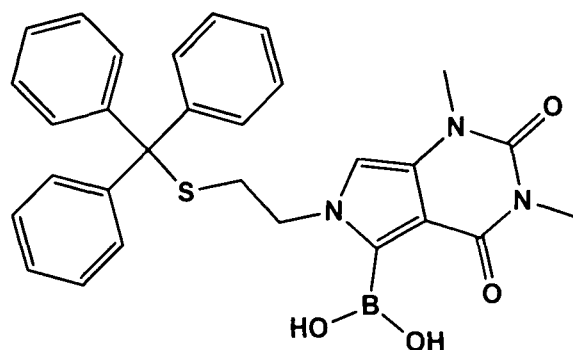
水性玻璃料且在真空下蒸發。將固體溶於最少量DCM中且經由ISCO管柱層析法(40g二氧化矽，液體負荷，0-60%異己烷:EtOAc)，產物在50%溶離，得到7個純溶離份。相應溶離份真空濃縮，產生呈白色固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.43 (5H, m); 6.44 (1H, s); 4.01 (2H, d); 3.44 (3H, s); 3.36 (3H, s); 3.12 (1H, 六重峰); 1.43 (1H, d); 1.16 (3H, d)。

LCMS Rt 1.00 min; MS m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法2minLowpHv01)

● 中間物F

1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基硼酸



● 步驟1：(2-氯乙基)(三苯甲基)硫烷

藉由Trujillo, D.A.; McMahon, W.A.; Lyle, R.E. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2932-2933之經修改方法合成

在氮氣下，將(氯甲烷三基)三苯(100 g, 359 mmol)溶於二氯甲烷(500 mL)中。饋入環硫乙烷(25 mL, 420 mmol)且反應物在室溫下老化22小時。接著在減壓下蒸發溶劑，得到淺黃色固體。固體溶於熱(60°C)甲苯(150 mL)中且在重力下熱過濾，接著緩慢冷卻至室溫。藉由減壓過濾收集所得白色結晶固體且用甲苯(2 × 100 mL)及異己烷(2 × 100 mL)洗滌，在真空下、在50°C乾燥16小時。分離出呈白色結晶

固體狀之標題化合物；

LCMS Rt 1.57 min; MS m/z 243.4 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.32 (12H, m), 7.30-7.24 (3H, m), 3.21 (2H, t), 2.55 (2H, t)。

步驟2：1,3-二甲基-1*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-2,4(3*H*,6*H*)-二酮

在30℃，在氮氣下，將1,3-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(市購，40 g，285 mmol)及甲苯磺醯基甲基異脲(市購，84 g，428 mmol)溶於2-MeTHF (1000 mL)中且保持5分鐘。容器冷卻至0℃(內部)。KOtBu(市購，64.1 g，571 mmol)於2-MeTHF (500 mL)中之溶液接著經由滴液漏斗、歷經0.5小時添加至溶液中，使得內部溫度保持低於5℃。添加KOtBu溶液時，形成橙色沈澱物。接著經由滴液漏斗、歷經5分鐘饋入另一份2-MeTHF (455 mL)。40分鐘之後，用飽和NH₄Cl溶液(2 × 400 mL)、經由滴液漏斗、歷經15分鐘淬滅暗橙色懸浮液。懸浮液用EtOAc (1 L)稀釋，分離各層且水相用EtOAc (3 × 1 L)萃取。將合併之有機相乾燥(MgSO₄)且在減壓下過濾。在減壓下移除溶劑，得到褐色半固體。固體懸浮於MeOH (300 mL)中，用超音波處理且在室溫下攪拌15分鐘，藉由減壓過濾法過濾且用MeOH (100 mL)洗滌。固體在真空下、在50℃乾燥24小時。獲得呈淺褐色非晶形固體狀之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (1H br s), 7.43 (1H, d); 6.74 (1H, d); 3.29 (3H, s); 3.20 (3H, s)。

LC-MS: Rt 0.59 min; 未電離; 方法2minLowpHv01。

藉由蒸發MeOH可獲得第二批物質，得到紅色油狀物。用MeOH (50 mL)濕磨，在減壓下過濾且用MeOH (20 mL)洗滌且在真空下、在50℃乾燥16小時，得到呈淺褐色非晶形固體狀之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 6.74

(1H, t), 3.29 (3H, s), 3.19 (3H, s)。

步驟3：1,3-二甲基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3*H*,6*H*)-二酮

1,3-二甲基-1*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-2,4(3*H*,6*H*)-二酮) (步驟2)(10 g, 55.8 mmol)、(2-氯乙基)(三苯甲基)硫烷(步驟1) (20.81 g, 61.4 mmol)、碘化鉀(1.853 g, 11.16 mmol)及碳酸鉍(36.4 g, 112 mmol)懸浮於無水二甲基乙醯胺(250 mL)，形成暗橙色懸浮液。將容器抽空且用N₂ (×3)回填且在氮氣下、在50℃攪拌41.7小時。反應物冷卻至室溫且緩慢傾析至攪拌之水(800 mL)與EtOAc (200 mL)混合物中。分離各層且水相用EtOAc (4 × 100 mL)萃取。存在的固體藉由減壓過濾法收集(固體1)。合併之有機相用水(4 × 100 mL)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在減壓下過濾。在減壓下蒸發有機溶劑，得到淺黃色固體，懸浮於Et₂O (200 mL)中且在室溫下攪拌10分鐘；接著藉由減壓過濾法收集淺褐色固體(固體2)。自萃取混合物所收集之固體(固體1)用水(100 mL)、EtOAc (100 mL)洗滌且於Et₂O (100 mL)中、在室溫下攪拌10分鐘且藉由減壓過濾法收集。兩批固體均在真空下、在50℃乾燥16小時。兩批物質接著加以摻合而得到呈褐色固體狀之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.39 (6H, m), 7.36-7.29 (6H, m), 7.29-7.22 (3H, m), 7.01 (1H, d), 6.03 (1H d), 3.48 (2H, t), 3.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.67 (2H, t)。

LC-MS: Rt 1.38 min; MS m/z 482.2 [M+H]⁺; 方法2minLowpHv01

步驟4：1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-基酮酸

在室溫下，在烘乾燒瓶中，將1,3-二甲基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-1H-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-2,4(3*H*,6*H*)-二酮(步驟2) (3.6 g, 7.47 mmol)

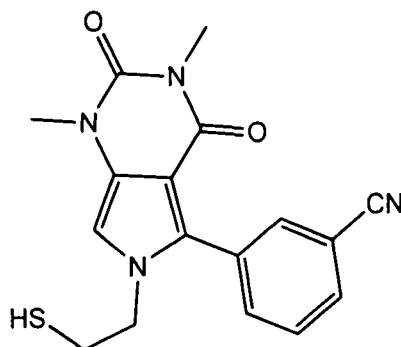
溶於無水THF (67.3 mL)中。將燒瓶抽空且用氮氣(×3)回填且冷卻至-78℃。歷經10分鐘添加LDA (0.719 M, 16.63 mL, 11.96 mmol), 隨後硼酸三異丙酯(2.76 mL, 11.96 mmol)且反應物在-78℃老化2小時。反應物用飽和NH₄Cl溶液(60 mL)淬滅, 在氮氣下經由注射器添加, 且混合物升溫至室溫且在氮氣下攪拌隔夜。混合物接著用DCM稀釋(400 mL)。分離各層且水相用DCM (2 × 100 mL)萃取。合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下將溶劑濃縮為約20 mL且向所得紅色油狀物中添加EtOAc (100 mL)。在減壓下將溶劑體積降低至約25 mL, 得到白色固體沈澱物。藉由減壓過濾法收集固體, 用EtOAc (10 mL)洗滌且在真空下、在50℃乾燥16小時, 得到標題化合物;

LC-MS: Rt 1.41 min; MS m/z 526.4 [M+H]⁺; 方法 2minLowpHv01;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (2H, s), 7.36-7.29 (6H, m), 7.29-7.20 (9H, m), 6.79 (1H, s), 4.27 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.54 (2H, t)。

中間物G

3-(6-(2-氫硫基乙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈



步驟 1: 3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將包含 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基酮酸(中間物F) (300 mg, 0.571 mmol)、3-溴苯甲腈(104 mg, 0.571 mmol)及氫氧化鋇(196 mg, 1.142 mmol)於 *n*-BuOAc (5710 μ L)中之懸浮液用Pd-118 (18.61 mg, 0.029 mmol)處理且混合物加熱至80°C。在80°C添加水(247 μ L, 13.70 mmol)且懸浮液快速攪拌90分鐘。冷卻至室溫後，混合物在室溫下擱置隔夜。混合物用DCM (50 ml)稀釋且用水(50 ml)洗滌。分離各層且水性部分用DCM (3 $\times$ 30 mL)萃取。合併有機相且經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由EtOAc/異己烷濕磨而純化，得到標題化合物；

LCMS: Rt 1.45min, [M+H]⁺ 583.6。方法2minLowpHv01。

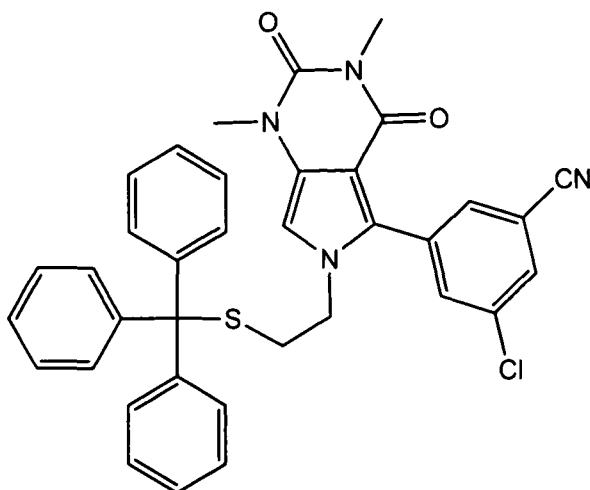
步驟2： 3-(6-(2-氫硫基乙基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

將3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(步驟1)(573 mg, 0.983 mmol)溶於DCM (20 ml)中而形成透明褐色溶液且通過2 $\times$ 500 mg Isolute® Si-TMT (結合二氧化矽之2,4,6-三氫硫基三嗪等效物)濾芯，得到無色溶液。溶液置放於氮氛圍下，同時快速攪拌，用三乙基矽烷(1.571 ml, 9.83 mmol)逐滴處理，隨後用TFA (3.79 ml, 49.2 mmol)處理。在室溫下攪拌1小時之後，反應混合物在減壓下濃縮，產生白色固體。所分離之粗產物用乙醚濕磨且在真空烘箱中、在50°C乾燥，得到標題化合物；

LCMS: Rt 0.99min, [M+H]⁺ 341.3。方法2minLowpHv01。

中間物GA

3-氯-5-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

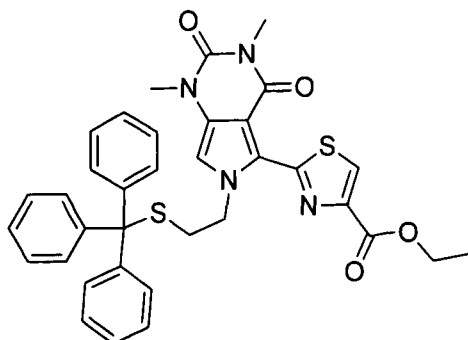


類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(中間物GA步驟1)、藉由3-溴-5-氯苯甲腈置換溴苯甲腈來製備標題化合物；

LC-MS: Rt 1.53 min; MS m/z 617.3/619.3 [M+H]⁺; 方法 2minLowpHv01。

中間物GB

2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯



將(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)酰胺(中間物F) (1001 mg, 1.906 mmol)、2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(409 mg, 1.732 mmol)、碳酸氫鈉(291 mg, 3.46 mmol)及Pd-118 (113 mg, 0.173 mmol)懸浮於乙酸正丁酯(12.3 ml)中且加熱至80℃。接著添加水(3.08 ml)且混合物在80℃加熱

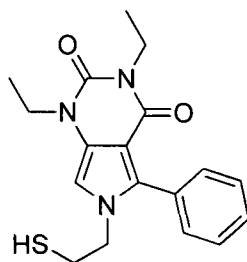
21小時。混合物接著冷卻至室溫且用水(100 ml)及DCM (100 ml)稀釋。混合物用DCM (3 × 100 ml)萃取且合併之有機萃取物用水(50 ml)及鹽水(50 ml)洗滌。添加二氧化矽-TMT (30 g)且混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著過濾。殘餘物用DCM (20 ml)沖洗且濾液在真空下蒸發。所得殘餘物用乙醚沖洗且過濾，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (1H, s), 7.30-7.24 (6H, m), 7.24-7.18 (9H, s), 6.85 (1H, s), 4.36 (2H, t), 4.32 (2H, q), 3.31 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.57 (2H, t), 1.30 (3H, t)

LC-MS Rt 1.76 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 637.5 (化合物2minLowpHv03)。

中間物H

1,3-二乙基-6-(2-氫硫基乙基)-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮



步驟1：1,3-二乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

將6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5.5 g, 43.6 mmol)懸浮於水(80 ml)中且冷卻至0℃。緩慢添加NaOH (17.44 g, 436 mmol)，形成溶液。添加碘乙烷(14.10 ml, 174 mmol)且混合物在60℃加熱3天。反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。混合物用氯仿(3×)萃取。鹼性萃取物在真空下蒸發。將殘餘物溶於DCM中且蒸發至二氧化矽上。使二氧化矽沈積於25g二氧化矽濾芯上且系統用10% EtOAc/異己烷、20% EtOAc/異己烷、40% EtOAc/異己烷、75% EtOAc/異己烷及EtOAc逐漸溶離，產生呈無色油狀之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.59 (1H, s), 4.01 (2H, q), 3.92 (2H, q), 2.26 (3H, s), 1.30 (3H, t), 1.24 (3H, t)。

LC-MS Rt 0.72 min; MS 183.5 m/z [M+H] (方法 2minLowpHv01)。

步驟2：5-苯甲醯基-1,3-二乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

將1,3-二乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟1)(680 mg, 3.73 mmol)、苯甲醯氯(1.299 mL, 11.20 mmol)及氯化錫(IV) (1.314 mL, 11.20 mmol)合併於氯苯(30 mL, 295 mmol)中且混合物在回流下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物用2M NaOH (aq)洗滌直至呈鹼性。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。將殘餘物溶於DCM中且蒸發至二氧化矽上。使二氧化矽沈積至10g二氧化矽濾芯上，且系統用10% EtOAc/己烷、20% EtOAc/己烷、40% EtOAc/己烷及50% EtOAc/己烷溶離。產物在40% EtOAc/己烷中溶離。在真空下濃縮溶離份，產生呈灰白色固體狀之標題化合物；

^1H NMR (, 400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 4.03 (2H, q), 4.02 (2H, q), 2.27 (3H, s), 1.37 (3H, t), 1.24 (3H, t)。

LC-MS Rt 1.00 min; MS 287.5 m/z [M+H] (方法 2minLowpHv01)。

步驟3：5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

將5-苯甲醯基-1,3-二乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟2)(800 mg, 2.79 mmol)溶於氯仿(體積：60 mL)且添加溴(0.288 mL, 5.59 mmol)。混合物在60°C加熱1小時。添加另一份溴(0.288 mL, 5.59 mmol)。混合物加熱30分鐘且再添加溴(0.288 mL, 5.59 mmol)。反應混合物冷卻至室溫且用偏亞硫酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機相，通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。將殘餘物溶於DCM中且蒸發至

二氧化矽上。二氧化矽沈積至10g二氧化矽濾芯上且系統用20% EtOAc/己烷、30% EtOAc/己烷及40% EtOAc/己烷溶離。含有產物之溶離份在真空下濃縮。所得油性殘餘物用己烷濕磨，藉由過濾收集。收集呈灰白色固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (2H, d), 7.62 (1H, t), 7.49 (2H, t), 4.26 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.02 (2H, q), 1.43 (3H, t), 1.25 (3H, t)。

步驟4：1,3-二乙基-5-苯基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟3) (850 mg, 2.327 mmol)、2-(三苯甲基硫基)乙胺(市購, 1115 mg, 3.49 mmol)與三乙基胺(0.973 mL, 6.98 mmol)合併於EtOH (體積: 20 mL)中且混合物在回流下加熱20分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。殘餘物分配於DCM與水之間且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且蒸發至二氧化矽上。使二氧化矽沈積至10g二氧化矽濾芯上且用10-50% EtOAc/異己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (4H, 多重峰), 7.40-7.21 (16H, 多重峰), 5.99 (1H, s), 4.01 (2H, 多重峰), 3.88 (2H, 多重峰), 3.66 (2H, 多重峰), 2.49 (2H, t), 1.34 (3H, 多重峰), 1.19 (3H, 多重峰)。

LC-MS Rt 1.59 min; MS 586.3 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ (方法 2minLowpHv02)。

步驟5：1,3-二乙基-6-(2-氫硫基乙基)-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將1,3-二乙基-5-苯基-6-(2-(三苯甲基硫基)乙基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟4) (1.45 g, 2.475 mmol)溶於DCM (50 mL)中且用TFA (5 mL, 64.9 mmol)處理，隨後用三乙基矽烷(0.791

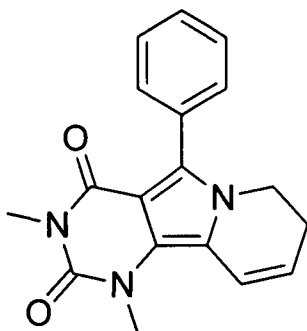
mL, 4.95 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌16小時。藉由緩慢添加飽和 NaHCO_3 (aq)而使反應混合物鹼化且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。殘餘物溶於DCM中, 蒸發至二氧化矽上且二氧化矽沈積至10g二氧化矽濾芯上。系統用20%-60% EtOA/異己烷溶離, 產生呈淺黃色油狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (5H, 多重峰), 6.46 (1H, s), 4.11 (2H, t), 4.03 (2H, q), 3.94 (2H, q), 2.74 (1H, dt), 1.37 (3H, t), 1.21 (3H, t)。

LC-MS Rt 1.19 min; MS 344.6 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ (方法 2minLowpHv01)。

中間物I

1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



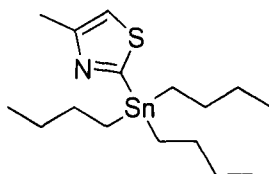
5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C) (1.169 g, 3.47 mmol)於EtOH (20 mL)中經4,4-二乙氧基丁-1-胺 (0.659 mL, 3.81 mmol)及TEA (0.966 mL, 6.93 mmol)處理且混合物在回流下加熱50分鐘。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物再溶於THF (20 mL)中, 添加1 M鹽酸(3.47 mL)且混合物在室溫下攪拌1.5小時。反應混合物用EtOAc稀釋, 用水、鹽水洗滌且有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物用DCM/己烷濕磨且藉由過濾收集沈澱物, 得到呈淺粉紅色固體狀之標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (m, 5H), 6.85 (dt, 1H), 5.84 (dt, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.47 (m, 2H);

LC-MS $R_t = 1.11$ min $[\text{M}+\text{H}]^+ 308$ (方法2minLC_v003)。

中間物J

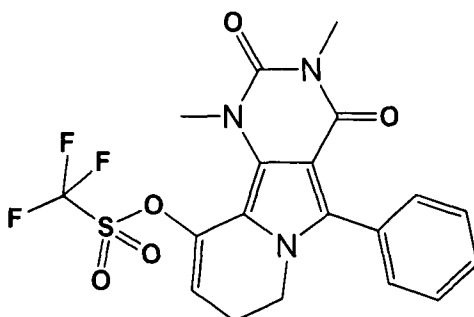
4-甲基-2-三丁基錫烷基-噻唑



4-甲基噻唑(0.5 ml, 5.50 mmol)溶於 Et_2O (10 ml)中且冷卻至 -78°C 。緩慢添加甲基鋰(己烷中1.6 M, 5.15 ml, 8.24 mmol)且混合物在 -78°C 攪拌1小時。接著緩慢添加三-正丁基氯化錫(1.640 ml, 6.05 mmol)，混合物在 -78°C 短暫攪拌，接著升溫至室溫且攪拌隔夜。反應混合物用水淬滅且用 Et_2O 萃取。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發，得到呈粗淺黃色油狀之標題產物。該物質未經進一步純化即使用。

中間物K

三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯



步驟1：4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酸乙酯

5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物 C) (996 mg, 2.95 mmol)、4-胺基丁酸乙酯鹽酸鹽(489 mg, 2.95 mmol)與三乙基胺(0.823 ml, 5.91 mmol)合併於EtOH (15 ml)中且在回流下加熱2.5小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物溶於EtOAc中且用水(1×)及鹽水(1×)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發，得到呈灰白色固體狀之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 6.43 (br s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.24 (t, 3H);

LC-MS Rt 1.11 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.5 (方法: 2minLowpH)。

步驟2：4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酸

4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酸乙酯(步驟1) (1.01 g, 2.73 mmol)溶於THF (10 ml)及水 (10 ml)中且添加氫氧化鋰(0.655 g, 27.3 mmol)。混合物在60℃攪拌5小時。再添加氫氧化鋰(0.655 g, 27.3 mmol)且混合物在60℃再攪拌24小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物使用1 M HCl (aq)酸化且用氯仿(5×)萃取。使合併之有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。獲得呈白色固體狀之標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.41 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.00 (m, 2H);

LC-MS Rt 0.82 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.5 (方法: 2minLowpH)。

步驟3：1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮

將4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4-四氫-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基)-丁酸(步驟2) (1.3 g, 3.81 mmol)與聚磷酸(10 g, 3.81

mmol)合併且在80℃加熱1小時。反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用氯仿(4×)萃取。使合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。得到呈淺黃色固體狀之標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.50 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.22 (m, 2H)。

LC-MS Rt 0.91 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324 (方法: 2minLowpH)。

步驟4：三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯

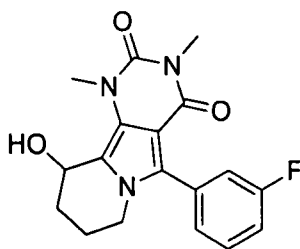
在0℃，將1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(步驟3) (920 mg, 2.85 mmol)與2,6-二甲基吡啶(0.497 ml, 4.27 mmol)溶於DCM (25 ml)中。緩慢添加三氟甲烷磺酸酐(0.577 ml, 3.41 mmol)且混合物在冰浴中攪拌1.5小時。反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。使有機相通過疏水性玻璃料且在減壓下蒸發。用40% EtOAc/己烷溶離、藉由二氧化矽層析加以純化，產生呈黃色固體狀之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.46 (m, 5H), 6.00 (t, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (dt, 2H);

LC-MS Rt 1.14 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456 (方法: 2minLowpH)。

中間物L

5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟 1： 5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮

類似於 3-(1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈(實例 9 步驟 1 至 7)、藉由 1-溴-3-氟苯(市購)置換 3-溴苯甲腈(步驟 3)來製備標題化合物。

LC-MS: Rt 1.02 min; MS m/z 342.5 [M+H]⁺; 方法 2minLowpHv01。

步驟 2： 5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

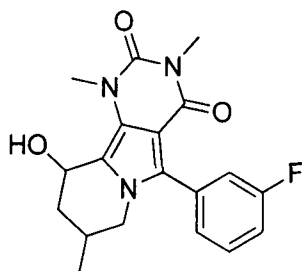
在 0°C，向 5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(步驟 1)(150 mg, 0.439 mmol)於 MeOH (2197 μ L)中之經攪拌溶液中逐份添加硼氫化鈉(49.9 mg, 1.318 mmol)。所得黃色溶液升溫至室溫且攪拌 15 分鐘。反應物真空濃縮。殘餘物用水(5 mL)及 DCM (10 mL)稀釋。分離水相且用 DCM (3 $\times$ 10 mL)萃取。將合併之有機溶離份乾燥(Na₂SO₄)且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (1H, q), 7.33-7.24 (3H, m), 5.34-5.25 (1H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 3.93-3.74 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 2.03-1.82 (2H, m), 1.82-1.74 (1H, m)。

LCMS: Rt 0.94 min; MS m/z 344.5 [M+H]⁺; 方法 2minlowpHv01。

中間物La

5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3,8-三甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1：5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮

類似於3-(1,3-二甲基-2,4,10-三側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈(實例9，步驟1至7)，藉由1-溴-3-氟苯(市購)置換3-溴苯甲腈(步驟3)及4-溴-3-甲基丁酸甲酯(中間物T)置換4-溴丁酸甲酯(步驟5)來製備標題化合物。

LC-MS Rt 1.05 min; $[M+H]^+$ 356.5 (方法2minLowpHv01)。

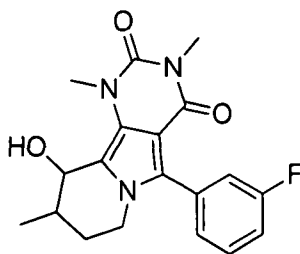
步驟2：5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3,8-三甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

類似於中間物L，藉由5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮置換5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(步驟2)來製備標題化合物。

LC-MS Rt 1.01 min $[M+H]^+$ 358.6 (方法2minLowpHv01)。

中間物Lb

5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3,9-三甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

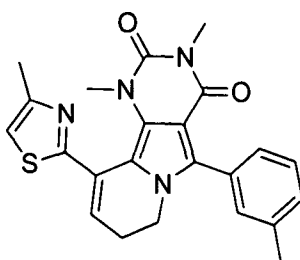


類似於5-(3-氟苯基)-10-羥基-1,3,8-三甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吲哚嗪-2,4(1H,3H)-二酮(中間物La)，藉由4-溴-2-甲基丁酸甲酯(中間物S)置換4-溴-3-甲基丁酸甲酯(中間物T)來製備標題化合物。

LC-MS Rt 1.01 min $[M+H]^+$ 358.6 (方法2minLowpHv01)。

中間物M

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吲哚嗪-2,4(1H,3H)-二酮



步驟1：4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-間甲苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸乙酯

類似於中間物I步驟1，藉由6-溴甲基-1,3-二甲基-5-(3-甲基-苯甲醯基)-1H-嘧啶-2,4-二酮(中間物F)置換5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物C)來製備標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, t), 7.27-7.20 (3H, 多重峰), 6.40 (1H, s), 4.08 (2H, q), 3.96 (2H, t), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.19 (2H, t), 1.99 (2H, t), 1.22 (3H, t) ;

LC-MS Rt = 1.16 min; $[M+H]^+$ 384.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟2：4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-間甲苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并

[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸

將氫氧化鋰(2.64 g, 63.0 mmol)添加至4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-間甲苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸乙酯(步驟1) (4.83 g, 12.6 mmol)於THF (48 mL)/水(12 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物24小時。在真空下移除大部分有機溶劑，使用1 M HCl將殘餘物酸化至pH 1。將沈澱物萃取至氯仿(1 × 100 mL, 4 × 50 mL)中。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物且在減壓下移除溶劑。在真空下，在50°C下乾燥所得固體，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, t), 7.27-7.22 (3H, 多重峰), 6.40 (1H, s), 3.98 (2H, t), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.25 (2H, t), 1.99 (2H, 多重峰);

LC-MS R_t = 0.96 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.3 (方法2minLowpHv01)。

步驟3：1,3-二甲基-5-間甲苯基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮

將T3P®溶液(1-丙基膦酸環酸酐於DMF中之50%溶液) (1.0 M, 329 μL , 0.56 mmol)添加至固體4-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-間甲苯基-3,4-二氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(2H)-基)丁酸(步驟2) (200 mg, 0.56 mmol)，得到糊狀物。添加DMF (1 mL)且形成溶液。溶液在室溫下攪拌1小時且在100°C下攪拌1小時。反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉(1 × 5 mL)及鹽水(3 × 5 mL)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相且在真空下移除溶劑，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.27-7.23 (2H, 多重峰), 4.00 (2H, 多重峰), 3.93 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.71 (2H, t), 2.45 (3H, s), 2.21 (2H, 多重峰);

LC-MS R_t = 1.05 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.4 (方法2minLowpHv01)。

步驟4：三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-間甲苯基-

1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯

將三氟甲烷磺酸酐(253 μL , 1.50 mmol)添加至1,3-二甲基-5-間甲
 苯基-8,9-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4,10(1H,3H,7H)-三酮(步驟3)
 (388 mg, 1.15 mmol)與2,6-二甲基吡啶(201 μL , 1.73 mmol)於DCM
 (7mL)中之冰冷卻溶液中。使溶液緩慢達到室溫且攪拌16小時。添加
 另一份三氟甲烷磺酸酐(39 μL , 0.23 mmol)且再攪拌溶液30分鐘。反
 應混合物用二氯甲烷(15 mL)稀釋且用水(2×8 mL)及飽和鹽水(1×8
 mL)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相且在真空下移除溶劑, 使旋轉蒸發器
 水浴保持於20°C, 得到標題化合物。

LC-MS Rt = 1.31 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.5 (方法2minLowpHv01)。

步驟5: 1,3-二甲基-10-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-
 5-間甲苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

在60°C下, 在氮氣下攪拌三氟甲烷磺酸1,3-二甲基-2,4-二側氧基-
 5-間甲苯基-1,2,3,4,7,8-六氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基酯(得自步驟4
 之未純化物質, 假定1.15 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(321 mg, 1.27
 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈹(II) (24 mg, 0.035 mmol)、三苯基膦(18
 mg, 0.07 mmol)及苯酚鉀(J.Am.Chem.Soc., 1959, 第81卷, 第2705-
 2715頁, 228 mg, 1.73 mmol)於甲苯(8 mL)中之混合物4小時。反應混
 合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機萃
 取物用鹽水(1×20 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥且在真空下移除溶劑。用
 20-50% EtOAc/己烷溶離, 藉由二氧化矽層析加以純化, 得到呈油狀
 之產物。添加異己烷且隨後在真空下移除, 得到呈灰白色固體狀之標
 題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (1H, t), 7.28-7.22 (3H, 多重
 峰), 6.75 (1H, t), 3.79 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.41 (3H, s),
 2.38 (2H, 多重峰), 1.35 (12H, s);

LC-MS Rt = 1.36 min $[M+H]^+$ 448.6 (方法2minLowpHv01)。

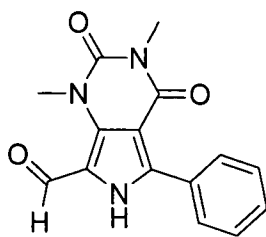
步驟6： 1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮

在80℃下攪拌1,3-二甲基-10-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5-間甲苯基-7,8-二氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮(步驟5) (295 mg, 0.66 mmol)、2-碘-4-甲基噻唑(中間物O) (135 mg, 0.60 mmol)、Pd-118 (19.6 mg, 0.03 mmol)與氫氧化鋇(206 mg, 1.20 mmol)於乙腈/水(1:1, 3 mL)中之混合物30分鐘。反應混合物用1 M HCl (5 mL)稀釋且用DCM (3 × 5 mL)萃取。經由疏水性玻璃料過濾合併之有機層且在真空下移除溶劑。用1-2% MeOH/DCM溶離，藉由二氧化矽層析純化殘餘物，得到標題化合物。

LC-MS Rt = 1.24 min; $[M+H]^+$ 419.1 (方法2minLowpHv01)。

中間物Na：

1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛



步驟1： 1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

將5-苯甲醯基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮13.4a(中間物C) (2.33 g, 6.91 mmol)、六甲基二矽氮烷(2.90 mL, 13.82 mmol)與三乙基胺(2.89 mL, 20.73 mmol)合併於二噁烷(20 mL)中且在回流下加熱混合物22小時。添加其他份數之六甲基二矽氮烷(2.90 mL, 13.82 mmol)及三乙基胺(2.89 mL, 20.73 mmol)，使反應完成。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (150 mL)稀釋且用1 M HCl (aq)

及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用DCM/乙醚/己烷濕磨殘餘物，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.98 min; MS 256.1 m/z [M+H]⁺ 方法2minLowpHv03。

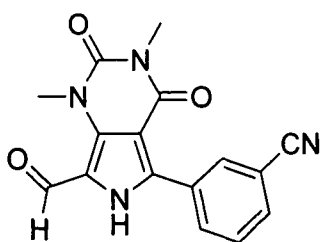
步驟2： 1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛

在0℃下，將氧氯化磷(1.081 mL, 11.60 mmol)緩慢添加至1,3-二甲基-5-苯基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(2.96 g, 11.60 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌混合物15分鐘。反應物用2 M HCl (aq)淬滅，用EtOAc稀釋，且攪拌混合物隔夜。接著用EtOAc (3×)萃取混合物且合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用乙醚/己烷濕磨殘餘物，得到標題化合物。

LC-MS Rt 0.97 min; MS 284.2 m/z [M+H]⁺ 方法2minLowpHv03。

中間物Nb：

3-(7-甲醯基-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈

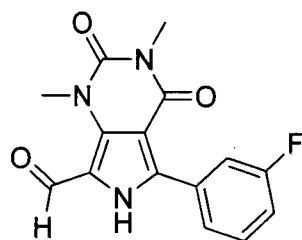


以類似於1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛(中間物Na)的方式，以3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9.0，步驟4)為起始物且省略步驟1來製備標題化合物。

LC-MS Rt 0.93 min [M+H]⁺ 309.2 (方法2minLowpHv03)。

中間物Nc：

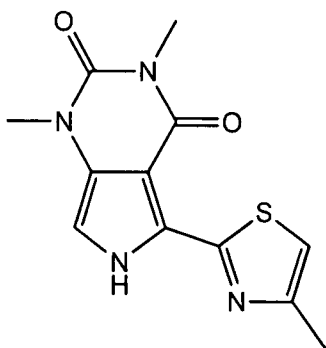
5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛



以類似於1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-7-甲醛(中間物Na)的方式，以5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(以類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9.0，步驟4)的方式製備)，使用步驟3中之適當鹵基化合物且省略步驟1來製備標題化合物。

中間物Nd：

1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

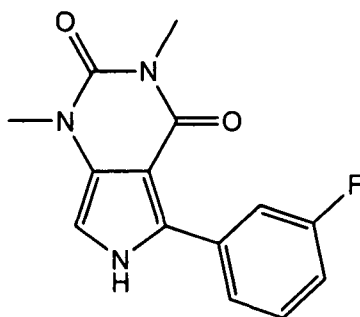


類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9.0，步驟4)，藉由步驟3中之2-碘-4-甲基噻唑(中間物O)置換3-溴苯甲腈來製備標題化合物；

LC-MS: Rt 0.95 min $[M+H]^+$ 277.4 (方法2minLowpHv03)。

中間物Ne：

5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

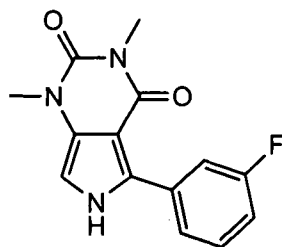


類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9.0，步驟4)，藉由步驟3中之3-氟-1-溴苯置換3-溴苯甲腈來製備標題化合物；

LC-MS Rt 1.06 min $[M+H]^+$ 274.1 (方法2minLowpHv03)。

中間物Nf：

5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

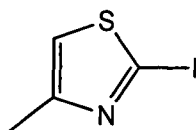


藉由類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9，步驟4)的方法，藉由1-溴-3-氟苯(市購)置換3-溴苯甲腈(步驟3)來製備標題化合物。

LC-MS Rt 1.04 min $[M+H]^+$ 274.5 (方法2minLowpHv03)。

中間物O

2-碘-4-甲基噻唑



在-78℃下，將甲基鋰溶液(Et₂O中1.6 M，189 ml，303 mmol)逐

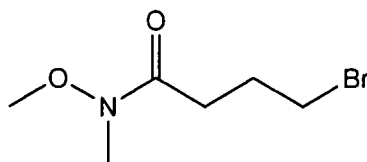
滴添加至含4-甲基噻唑(22.94 ml, 252 mmol)之乙醚(505 ml)中。在-78℃下攪拌混合物30分鐘，接著添加碘(83 g, 328 mmol)且將懸浮液緩慢升溫至0℃且攪拌45分鐘。藉由添加水(150 ml)將反應物淬滅，用乙醚(100 ml)稀釋且分離各層。用乙醚(2 × 200 ml)萃取水相且合併之有機相用飽和硫代硫酸鈉水溶液(150 ml)、2 M Na₂CO₃ (aq) (100 ml)、水(100 ml)及鹽水(100 ml)洗滌，接著經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用0-5% TBME/異己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (1H, s), 2.48 (3H, s)

LC-MS Rt 1.00 min [M+H]⁺ 2.26 (方法2minLowpHv03)。

中間物P

4-溴-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺

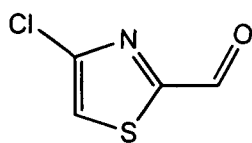


在0℃下，將含4-溴丁醯氯(5.62 ml, 48.5 mmol)之DCM (64 ml)緩慢添加至DIPEA (17.80 ml, 102 mmol)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(4.97 g, 51.0 mmol)於DCM (32 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16小時，接著用DCM (50 ml)稀釋。用1 M HCl (aq) (2 × 50 ml)及飽和NaHCO₃ (aq) (2 × 50 ml)洗滌混合物。使有機相通過疏水性玻璃料且在真空下蒸發。用30% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.49 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.17 (2H, 五重峰), 2.09 (2H, 五重峰)。

中間物Q

4-氯噻唑-2-甲醛



步驟1：2,5-二溴-4-氯噻唑

將2,4-二氯噻唑(10 g, 64.9 mmol)溶於乙酸(50.0 ml)中且加熱至60℃。逐滴添加溴(15.05 ml, 292 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物5.5小時。將混合物冷卻至室溫且藉由緩慢添加固體碳酸鈉而呈鹼性，接著用水(100 mL)稀釋且用Et₂O (3 × 150 ml)萃取。合併之有機萃取物用飽和硫代硫酸鈉水溶液(50 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發，得到呈淺黃色油狀之標題化合物。

LC-MS Rt 1.43 min [M+H]⁺ 275.9/277.9/279.9/281.9 (方法2minLowpHv03)。

步驟2：2-溴-4-氯噻唑

在-90℃下，歷經20分鐘將nBuLi (己烷中2.5 M, 7.21 mL, 18.03 mmol)逐滴添加至含2,5-二溴-4-氯噻唑(5 g, 18.03 mmol)之THF (100 mL)中，且在-90℃下攪拌混合物30分鐘。添加含水(0.341 mL, 18.93 mmol)之THF (2 mL)且攪拌混合物，同時緩慢升溫至室溫。反應物用0.1 M HCl (aq) (100 mL)淬滅且用Et₂O (150 ml)萃取。有機相用飽和NaHCO₃ (aq) (100 mL)及水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發，得到呈淺黃色油狀之產物，其緩慢結晶成淺黃色針狀物。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, s)。

LC-MS: Rt 1.12min [M+H]⁺ 199.9 (方法2minLowpHv03)。

步驟3：4-氯噻唑-2-甲醛

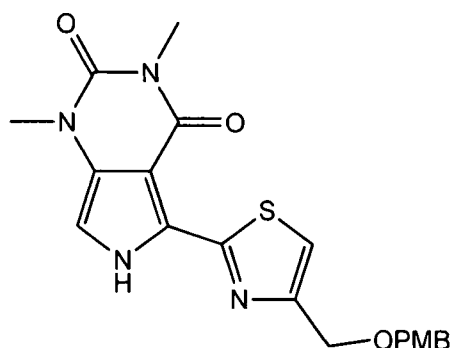
在-78℃下，歷經20分鐘，將正丁基鋰(1.732 ml, 2.77 mmol)逐滴添加至2-溴-4-氯噻唑(500 mg, 2.52 mmol)於乙醚(25.2 ml)中之溶液中。在-78℃下攪拌混合物20，添加DMF (0.215 ml, 2.77 mmol)且歷

經40分鐘將混合物升溫至-35℃。用6 M HCl淬滅反應物且分離各相。用乙醚(20 ml)萃取水相。藉由在5℃下添加固體碳酸鉀使水層達到pH 10且用乙醚(3 × 35 ml)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.98 (1H, s), 7.59 (1H, s)。

中間物R：

5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮



步驟1：2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯

藉由類似於3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)苯甲腈(實例9，步驟3)的方法，使用1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基酮酸(實例9，步驟2)及適當市購鹵基化合物來製備標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.94 (2H, s), 4.33 (2H, q), 3.44 (2H, t), 3.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.32 (3H, t), 0.75 (2H, t), -0.15 (9H, s)。

LC-MS R_t 1.55 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3 (方法2minLowpHv03)。

步驟2： 5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃下，將硼氫化鈉(0.856 g，22.62 mmol)添加至2-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氫-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(步驟1) (5.254 g，11.31 mmol)與氯化鋰(0.959 g，22.62 mmol)於乙醇(145 ml)與THF (290 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物16小時。添加其他份數之氯化鋰(0.959 g，22.62 mmol)及硼氫化鈉(0.856 g，22.62 mmol)且再攪拌混合物4小時。反應物用飽和NaHCO₃ (aq) (250 ml)淬滅，用水(100 ml)稀釋且用氯仿(3 × 350 ml)萃取。合併之有機萃取物用水(200 ml)及鹽水(2 × 200 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (1H, s), 7.23 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.38 (1H, t), 4.63 (2H, dd), 3.37 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.22 (3H, s), 0.73 (2H, m), -0.12 (9H, s)。

LC-MS Rt 1.28 min [M+H]⁺ 423.2 (方法2minLowpHv03)。

步驟3： 5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮及5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

在0℃下，將氫化鈉(60重量%，0.637 g，15.93 mmol)逐份添加至5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(步驟2) (4.43 g，7.97 mmol)於NMP (體積：44 ml)中之溶液中且攪拌1小時。添加對甲氧基苯甲基氯(1.404 ml，10.36 mmol)且在室溫下攪拌混合物5小時。添加其他份數之對甲氧基苯甲基氯(220 μl)及氫化鈉(60重量%，64 mg)且再攪拌混合物16小時。反應物在0℃用飽和NaHCO₃ (aq) (50 ml)淬

滅，用水(200 ml)及EtOAc (100 ml)稀釋且分離各相。用EtOAc (3 × 100 ml)萃取水相。合併之有機萃取物用水(2 × 100 ml)及鹽水(100 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發。用40-60% EtOAc/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物及5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮，其呈混合物形式，不經進一步純化即可使用。

LC-MS Rt 1.63 min $[M+H]^+$ 543.6 (方法2minLowpHv03)。

步驟5：5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮

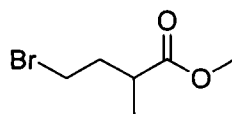
在60°C下，將氟化四正丁基銨溶液(THF中1.0 M，48.3 ml，48.3 mmol)添加至5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮與5-(4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(5.24 g)於THF (體積：13.91 ml)中之溶液中。在60°C下攪拌混合物6小時。接著使混合物冷卻至室溫且在真空下蒸發。將殘餘物分配於EtOAc (100 ml)與水(150 ml)之間且分離各相。用水(3 × 200 ml)洗滌有機相且兩相均擱置60小時。過濾兩相且在真空下乾燥固體，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.12-7.05 (3H, m), 4.77 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.40 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.24 min $[M+H]^+$ 413.5 (方法2minLowpHv03)。

中間物S

4-溴-2-甲基丁酸甲酯

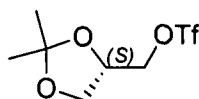


在0℃下，將三溴化硼溶液(44.4 mL，DCM中1.0 M，44.4 mmol)逐滴添加至含有 α -甲基- γ 丁內酯(市購)(4.23g，42.3mmol)之DCM (47 mL)中。使混合物升溫至室溫且攪拌19小時。在0℃下用甲醇(10.5 mL)淬滅反應物且在室溫下攪拌30分鐘，接著用水(100 mL)稀釋且用DCM (1 × 50 mL)萃取。有機萃取物用飽和NaHCO₃ (aq) (2 × 50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (3H, s), 3.44 (2H, br t), 2.74 (1H, 多重峰), 2.29 (1H, 多重峰), 1.94 (1H, 多重峰), 1.22 (3H, 多重峰)。

中間物Sa：

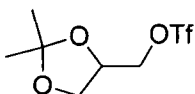
三氟甲烷磺酸(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基酯



在0℃下，將三氟甲烷磺酸酐(1.398 mL，8.32 mmol)逐滴添加至市購R-丙酮縮甘油(1 g，7.57 mmol)與2,6-二甲基吡啶(1.139 mL，9.84 mmol)於DCM (25.2 mL)中之溶液中。將混合物升溫至室溫且攪拌1小時。接著在真空下蒸發混合物且將殘餘物分配於水(10 mL)與DCM (20 mL)之間。分離各相且水相用DCM (3 × 10 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物，得到呈粗物質形式之標題化合物，其不經進一步純化即使用。

中間物Sb：

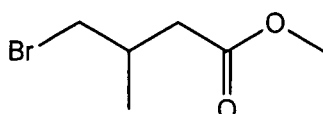
三氟甲烷磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基酯



藉由類似於中間物Ea的方法，由市購外消旋丙酮縮甘油製備標題化合物。

中間物T

4-溴-3-甲基丁酸甲酯



步驟1：4-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮

在氬氛圍下攪拌4-甲基呋喃-2(5H)-酮(800 mg, 8.2 mmol)與10% 鈀/碳(80 mg)於EtOAc (17 mL)中之混合物18小時。過濾混合物且用EtOAc沖洗殘餘物。在真空下蒸發濾液，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (1H, 多重峰), 3.86 (1H, 多重峰), 2.69-2.59 (2H, 多重峰), 2.13 (1H, 多重峰), 1.15 (3H, d)。

步驟2：4-溴-3-甲基丁酸甲酯

在0°C下，將三溴化硼溶液(9.1 mL, DCM中1.0 M, 9.1 mmol)逐滴添加至4-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮(870 mg, 8.7 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物20小時。使反應混合物再冷卻至0°C且逐滴添加甲醇(2 mL)。使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。反應物用水(20 mL)淬滅且用DCM (3 × 10 mL)萃取。合併之有機萃取物用飽和 NaHCO_3 (aq) (1 × 10 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下蒸發。用20-50% DCM/己烷溶離，藉由二氧化矽層析加以純化，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (3H, s), 3.44 (2H, 多重峰), 2.54 (1H, 多重峰), 2.38-2.23 (2H, 多重峰), 1.08 (3H, d)。

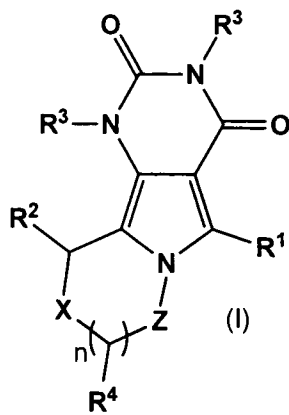
【符號說明】

無



申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中 **R¹** 表示苯基、(C₄-C₇)環烯基或 Het¹，該 **R¹** 基團可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基 **R^a** 取代，且可進一步在氮原子上經取代基 **R^{a1}** 取代；

各 **R^a** 獨立地表示 (C₁-C₄) 烷基、鹵基、鹵基 (C₁-C₄) 烷基、氰基、羥基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、鹵基 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、**R⁶**OC(O)- 或 **R⁶**OC(O)(C₁-C₄) 烷基-；

R^{a1} 表示 (C₁-C₄) 烷基、羥基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基-、二[(C₁-C₄) 烷基]胺基 (C₁-C₄) 烷基-、芳基 (C₁-C₄) 烷基或 **R⁶**OC(O)(C₁-C₄) 烷基-；

R² 表示 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 環烷基、(C₄-C₇) 環烯基、苯基、呋喃基、噻唑基或噻吩基，該 **R²** 可未經取代或在 1 至 3 個碳原子上經取代基 **R^b** 取代；

各 **R^b** 獨立地表示 (C₁-C₄) 烷基、鹵基、鹵基 (C₁-C₄) 烷基、氰基、(C₁-C₄) 烷基胺基 (C₁-C₄) 烷基-、二[(C₁-C₄) 烷基]胺基 (C₁-C₄) 烷基-、(**R⁶**)₂NC(O)(C₁-C₄) 烷基- 或 **R⁶**OC(O)(C₁-C₄) 烷基-；

X 表示 S，**Z** 表示 CHR^{4a} 且 **n** 表示 1；或

X 表示 CHR^{4b}，**Z** 表示 NR⁵ 且 **n** 表示 1 或 2；或

X表示 CHR^{4b} ，**Z**表示 CHR^{4a} 且**n**表示0、1或2；或

X表示 $\text{C}(=\text{CH}_2)$ 、 CF_2 或 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ，**Z**表示 CHR^{4a} 且**n**表示0或1；

各**R**³獨立地表示甲基或乙基；

當**X**表示**S**時，**R**⁴表示氫、(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-、苯基、Het¹(C₁-C₄)烷基-、Het²(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基-或R⁷C(O)NH(C₁-C₄)烷基-；

當**X**表示 CHR^{4b} 時，各**R**⁴獨立地表示氫、羥基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基-、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-、胺基、(C₁-C₄)烷基胺基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基-、苯基、Het¹(C₁-C₄)烷基-、Het²(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基-或R⁷C(O)NH(C₁-C₄)烷基-；

R^{4a}表示氫、(C₁-C₄)烷基、羥基(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基-、二[(C₁-C₄)烷基]胺基(C₁-C₄)烷基-、Het¹(C₁-C₄)烷基-、Het²(C₁-C₄)烷基-或R⁶OC(O)-；

R^{4b}表示氫或甲基；

R⁵表示氫或(C₁-C₄)烷基；

R⁶表示氫或(C₁-C₄)烷基；

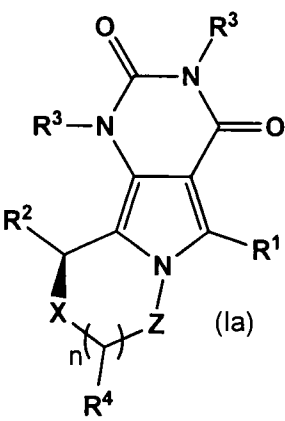
R⁷表示(C₁-C₂)烷基、(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₂)烷氧基(C₁-C₂)烷基或苯基；

Het¹表示5員或6員雜芳基環，其包含a) 1個氧或硫原子及視情況存在一或兩個氮原子；或b) 1至4個氮原子；及

Het²表示4員至7員雜環，其包含a) 1或2個選自N、O及S之雜原

子；或b) -C(O)-及1或2個選自N及O之雜原子。

- 2. 如請求項1之化合物，其中R¹表示苯基、環己烯基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、嘧啶-2-基或吡啶-2-基，且其中R¹可未經取代或在一或兩個碳原子上經取代基R^a取代，且可進一步在氮原子上經取代基R^{a1}取代。
- 3. 如請求項1或2之化合物，其中R²表示苯基、呋喃基、噻唑基或噻吩基，該R²可未經取代或在1至3個碳原子上經取代基R^b取代。
- 4. 如請求項1或2之化合物，其中各R^b獨立地表示(C₁-C₂)烷基、鹵基、鹵基(C₁-C₂)烷基、羥基(C₁-C₂)烷基或氰基。
- 5. 如請求項1或2之化合物，其中各R³表示甲基。
- 6. 如請求項1或2之化合物，其中R⁴表示氫、甲基、苯基或HOCH₂-。
- 7. 如請求項1或2之化合物，其中X表示S，Z表示CHR^{4a}且n表示1。
- 8. 如請求項1或2之化合物，其中R^{4a}表示氫或甲基。
- 9. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(Ia)：



- 10. 一種式(I)化合物，其係選自：
1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；
1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-5-苯基-10-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(5-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻吩-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(間甲苯基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

7-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-

2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3,8-三甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

1,3,8-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3,5-二氟苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(環己-1-烯-1-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二乙基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-氯-5-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

10-(2,3-二氟苯基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氟苯基)-1,3,8-三甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氟苯基)-1,3,9-三甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-間甲苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氯苯基)-10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

3-(1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

3-(1,3-二甲基-2,4-二側氧基-5-苯基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-10-基)苯甲腈；

1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻吩-2,4(1H,3H)-二酮；

5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-b]噻吩-2,4(1H,3H)-二酮；

1,3-二甲基-9-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯-2,4(3H,7H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻吩-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-(10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)苯甲腈；

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-5-基)苯甲腈；

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

1,3-二甲基-5,10-雙(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡啶-2,4(1H,3H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-((二甲基胺基)甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(羥甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二

氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(4-(羟甲基)噻唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-10-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(2-氯噻唑-4-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氢-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-5-(4-(1-羥乙基)噁唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(4-氯噁唑-2-基)-5-(4-(羥甲基)噁唑-2-基)-1,3-二甲基-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

9-(4-氯噁唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯噻-2,4(3H,7H)-二酮；

1,3-二甲基-9-(4-甲基噁唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯噻-2,4(3H,7H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噁唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-

3-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

9,9-二氟-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

8-(胺基甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-1,3,8,8-四甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

5-(3-氟苯基)-1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

3-(1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

1,3,8,8-四甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

10-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

10-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

3-(10-(4-氯噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4,7,8,9,10-八氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

7-((2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基)-1,3-二甲基-10-(5-甲基呋喃-2-基)-5-苯基-7,8,9,10-四氫嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(1H,3H)-二酮；

2-(10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-5-基)噻唑-4-甲酸；

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8)甲基)甲烷磺醯胺；

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]

噻嗪-8-基)甲基)-2-甲氧基乙醯胺；

((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸甲酯；

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)乙醯胺；

N-((10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,10-六氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基)甲基)苯甲醯胺；

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

7-(羥甲基)-1,3-二甲基-9-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

3-(9-(4-氯噻唑-2-基)-7-(羥甲基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9-六氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-5-基)苯甲腈；

8-((1H-咪唑-1-基)甲基)-10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

9-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8-亞甲基-8,9-二氫-1H-嘧啶并[4,5-a]吡咯嗪-2,4(3H,7H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基噁唑啉-3-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

10-(5-氯呋喃-2-基)-1,3-二甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-8-((2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基)-7,8-二氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[2,1-c][1,4]噻嗪-2,4(3H,10H)-二酮；

3-(11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-5-基)苯甲腈；

11-(4-氯噻唑-2-基)-5-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

1,3-二甲基-11-(4-甲基噻唑-2-基)-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

11-(4-氯噻唑-2-基)-1,3-二甲基-5-苯基-8,9,10,11-四氫-1H-嘧啶并[4',5':3,4]吡咯并[1,2-a]氮呋-2,4(3H,7H)-二酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

11. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
12. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種治療活性輔劑。
13. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以調節個體中CFTR活性之藥劑。
14. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。
15. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自多囊性腎病及腹瀉之病症或疾病。
16. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療選自多囊性腎病及腹瀉之病症或疾病的藥劑。