



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I405765B1

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：099121275

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 29 日

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

A61K31/542 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/09 美國

61/224,241

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

美國

(72)發明人：奧迪亞 詹姆斯 艾德蒙 AUDIA, JAMES EDMUND (US)；莫高 達斯汀 詹姆

斯 MERGOTT, DUSTIN JAMES (US)；施 忠勝 艾瑞克 SHI, CHONGSHENG

ERIC (US)；華森 布萊恩 摩根 WATSON, BRIAN MORGAN (US)；溫爾洛斯

基 里奧納多 賴瑞二世 WINNEROSKI, LEONARD LARRY JUNIOR (US)；佛特

葛蘭特 馬修 VAUGHT, GRANT MATHEWS (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2008/133273A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

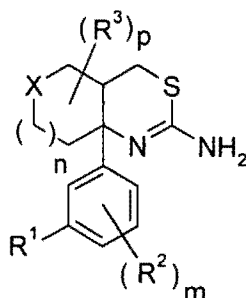
(54)名稱

 β -分泌酶 (BACE) 抑制劑

BACE INHIBITORS

(57)摘要

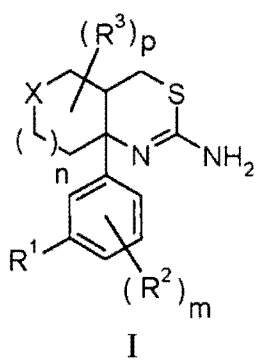
本發明提供式 I 之 BACE 抑制劑：



I

其使用方法、中間物及其製備方法。

The present invention provides BACE inhibitors of Formula I:



methods for their use, intermediates, and methods for their preparation.

公告本發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99121275

※ 申請日： pp. 6. 29

※ IPC 分類： ~~C07D~~ A61K 31/542 (2006.01)

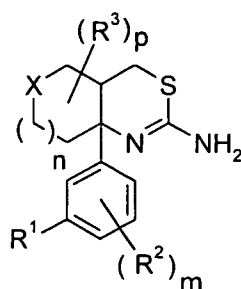
一、發明名稱：(中文/英文)

β -分泌酶(BACE)抑制劑

BACE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明提供式I之BACE抑制劑：

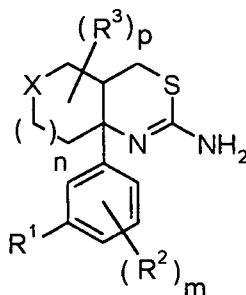


I

其使用方法、中間物及其製備方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides BACE inhibitors of Formula I:



I

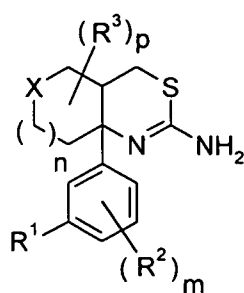
methods for their use, intermediates, and methods for their preparation.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明所屬之領域為阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及其他涉及類澱粉 β (A β)肽、類澱粉前驅蛋白(APP)之神經毒性及高度聚集肽區段之疾病及病症的治療。已展示 β -分泌酶或 β -位點類澱粉前驅蛋白裂解酶(BACE)之完全或部分抑制對小鼠模型中之斑塊相關性及斑塊依賴性病變有顯著作用，表明A β 含量即便較小幅度的減少亦可能導致斑塊負荷及突觸缺陷長期顯著減少，因此提供顯著治療益處。

【先前技術】

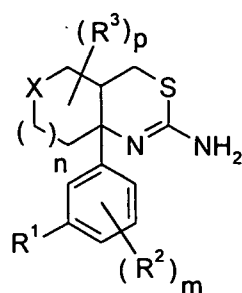
目前描述之BACE抑制劑為肽模擬物過渡態類似物，通常含有羥乙基部分。儘管此等化合物中有許多為有效的BACE抑制劑，但其高分子量及低膜滲透率使其成為不良候選藥物。參見，Park and Lee, Journal of the American Chemical Society, 125(52), 16416-16422 (2003)。已由較大肽模擬物分子進展為小分子，諸如多種羥乙胺骨架以及含有雜環之骨架。參見，例如Durham and Shepherd, Current Opinion in Drug Discovery & Development, 9(6), 776-791 (2006)。WO 2007/049532、WO 2008/133273及WO 2008/133274中已描述作為BACE抑制劑之某些胺基噻嗪化合物。

【發明內容】

需要有力且更有效之BACE抑制劑來提供對於A β 肽介導之病症(諸如阿茲海默氏症)的治療。本發明提供新穎的有

力且有效之BACE抑制劑。

本發明提供式I化合物：



I

其中：

X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；

n為0或1；

m為0、1或2；

p為0或1；當X為 $-\text{O}-$ 時，p必須為0；

R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 、嘧啶基、視情況經鹵基取代之吡啶基或視情況經 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷氧基單取代之苯基；

R^2 為鹵基；

R^3 為 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷氧基、羥基或 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ；且

R^4 為苯基、視情況經鹵基取代之吡啶基、視情況經鹵基取代之嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種治療患者之阿茲海默氏症的方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之本發明化合物。

本發明進一步提供一種預防患者之輕度認知障礙進展為阿茲海默氏症之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種預防處於患上阿茲海默氏症之危險中的患者之進展的方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種抑制患者之BACE的方法，其包含向需要該治療之哺乳動物投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種抑制BACE介導之類澱粉前驅蛋白裂解的方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種抑制A β 肽產生的方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種醫藥調配物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在一特定實施例中，該調配物進一步包含一或多種其他治療劑。

此外，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於療法中，尤其適用於治療阿茲海默氏症或預防輕度認知障礙進展為阿茲海默氏症。再者，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造供治療阿茲海默氏症用之藥劑的用途。本發明亦提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造供預防輕度認知障礙進展為阿茲海默氏症用之藥劑的用途。本發明亦提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造供抑制BACE用之

藥劑的用途。本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製造供抑制A β 肽產生用之藥劑的用途。

另外，本發明提供一種適於治療阿茲海默氏症之醫藥調配物。此外，本發明提供一種適於預防輕度認知障礙進展為阿茲海默氏症之醫藥調配物。本發明亦提供一種適於抑制BACE之醫藥調配物。

此外，本發明提供一種適於抑制BACE介導之類澱粉前驅蛋白裂解的醫藥調配物。本發明亦提供一種適於治療由A β 肽過量引起之病況的醫藥調配物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【實施方式】

上式中所用之一般化學術語具有其常見含義。舉例而言，術語「-C₁-C₃烷氧基」為與氧原子鍵結之-C₁-C₃烷基且係指甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。然而，「鹵基」係指氟及氯。

術語「氮保護基」意謂對預計反應條件穩定而可藉由試劑及與再生胺相容之反應條件選擇性移除的部分。該等基團為熟練技術人員所熟知且在文獻中得以描述。參見，例如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版，第7章, John Wiley and Sons Inc., (1999)。

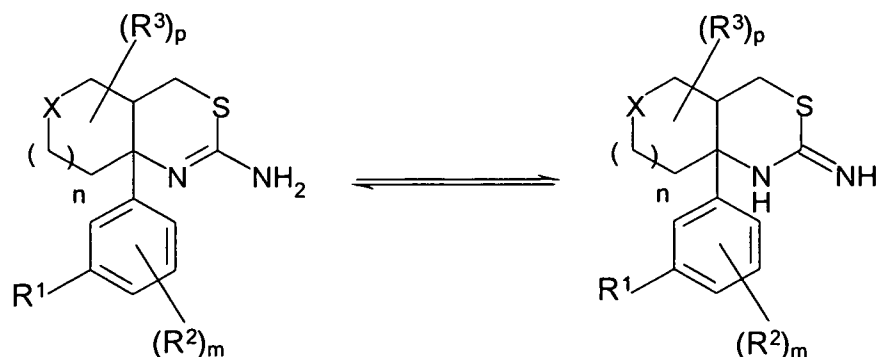
術語「抑制A β 肽之產生」意謂哺乳動物中A β 肽之活體內含量減少。

術語「有效量之式I化合物」意謂抑制BACE足以減少哺

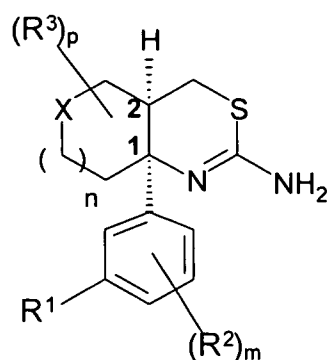
乳動物中A β 肽之活體內含量所需的本發明化合物之劑量。

基於呈現出輕度認知障礙之患者的臨床表現及隨時間進展為阿爾茨海默氏症癡呆，輕度認知障礙定義為與阿茲海默氏症相關之癡呆的潛在前驅期。(Morris等人, Arch. Neurol., 58, 397-405 (2001); Petersen等人, Arch. Neurol., 56, 303-308 (1999))。術語「預防輕度認知障礙進展為阿爾茨海默氏症」包括減緩、阻止或逆轉患者之輕度認知障礙進展為阿茲海默氏症。

熟練技術人員應瞭解本發明化合物可以互變異構形式存在，如下所述。當在本申請案中提及本發明化合物之一種特定互變異構體時，應理解為包涵兩種互變異構形式及其所有混合物。



熟練技術人員應瞭解本發明化合物包含含有至少兩個對掌中心之主核：



雖然本發明涵蓋所有個別對映異構體以及該等化合物之對映異構體之混合物(包括外消旋體)，但具有如上所述標記為1及2之原子處之絕對組態之化合物為本發明之較佳化合物。

另外，熟練技術人員應瞭解可藉由選擇某些變數在本發明化合物中形成額外對掌中心。本發明涵蓋所有個別對映異構體或非對映異構體，以及該等化合物之對映異構體與非對映異構體之混合物(包括外消旋體)。

熟練技術人員亦應瞭解所有對掌中心之 Cahn-Ingold-Prelog(R)或(S)命名將視特定化合物之取代類型而不同。單一對映異構體或非對映異構體可以對掌性試劑開始製備或藉由立體選擇性或立體特異性合成技術來製備。或者，可在本發明化合物合成過程中之任何適當時間點藉由標準對掌性層析或結晶技術自混合物中分離單一對映異構體或非對映異構體。本發明化合物之單一對映異構體及非對映異構體為本發明之較佳實施例。

本發明化合物為胺，且因此與許多無機酸及有機酸之任一者反應形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。醫藥學上可接受之鹽及用於製備其之常見方法在此項技術中為熟知的。參見，例如 P. Stahl 等人 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；S.M. Berge 等人，「Pharmaceutical Salts,」 Journal of Pharmaceutical Sciences, 第66卷，第1期，1977年1月。較佳醫藥學上可接受之鹽為與鹽酸形成之鹽。

雖然所有本發明化合物均為適用之BACE抑制劑，但某些類別之化合物較佳。以下段落描述該等較佳類別：

- a) n 為 0；
- b) n 為 1；
- c) m 為 0；
- d) m 為 1；
- e) m 為 2；
- f) p 為 0；
- g) p 為 1；
- h) 當 X 為 $-O-$ 時， p 必須為 0；
- i) X 為 $-O-$ ；
- j) X 為 $-CH_2-$ ；
- k) R^1 為 $-NHCOR_4$ ；
- l) R^1 為吡啶基；
- m) R^1 為視情況經 $-Cl$ 及 $-F$ 取代之吡啶基；
- n) R^1 為嘧啶基；
- o) R^1 為視情況經鹵基取代之嘧啶基或吡啶基；
- p) R^1 為 $-NHCOR_4$ 、嘧啶基、或視情況經 $-Cl$ 及 $-F$ 取代之吡啶基；
- q) R^1 為 $-NHCOR_4$ 、視情況經 $-C_1-C_3$ 烷氧基取代之苯基、嘧啶基、或視情況經 $-Cl$ 及 $-F$ 取代之吡啶基；
- r) R^1 為 $-NHCOR_4$ 、視情況經 $-C_1-C_3$ 烷氧基取代之苯基、或嘧啶基；
- s) R^1 為 $-NHCOR_4$ 或嘧啶基；

- t) R^2 為 氟 ；
- u) R^3 為 $-C_1-C_3$ 烷 氧 基 或 羥 基 ；
- v) R^3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2(CH_3)_2$ 或 羥 基 ；
- w) R^4 為 苯 基 ；
- x) R^4 為 噻 唑 基 ；
- y) R^4 為 視 情 況 經 $-Cl$ 或 $-F$ 取 代 之 吡 啶 基 、 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 嘧 啶 基 、 或 吡 嗪 基 ；
- z) R^4 為 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 吡 啶 基 、 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 嘧 啶 基 、 或 噻 唑 基 ；
- aa) R^4 為 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 吡 啶 基 、 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 嘧 啶 基 、 吡 嗪 基 或 噻 唑 基 ；
- bb) R^4 為 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 吡 啶 基 或 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 嘧 啶 基 ；
- cc) R^4 為 吡 啶 基 ；
- dd) R^4 為 視 情 況 經 鹵 基 取 代 之 吡 啶 基 ；
- ee) R^4 為 視 情 況 經 氟 取 代 之 吡 啶 基 ；
- ff) 本 發 明 化 合 物 在 胺 基 噻 嗪 稠 環 之 接 合 點 處 之 對 掌 中 心 處 呈 順 式 組 態 ；
- gg) 本 發 明 化 合 物 為 游 離 鹼 ；
- hh) 本 發 明 化 合 物 為 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 ；
- ii) 本 發 明 化 合 物 為 鹽 酸 鹽 。
- jj) 本 發 明 化 合 物 為 二 鹽 酸 鹽 。
- kk) 本 發 明 化 合 物 為 乙 烷 磺 酸 鹽 。
- ll) 本 發 明 化 合 物 為 對 甲 苯 磺 酸 鹽 。

本發明化合物之較佳實施例係關於以下本發明化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0、1或2；p為0或1；當X為 $-\text{O}-$ 時，p必須為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 、嘧啶基、或視情況經鹵基取代之吡啶基； R^2 為氟； R^3 為 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷氧基或羥基； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基、視情況經鹵基取代之嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基時，鹵基為氯或氟，或當 R^4 為嘧啶基時，鹵基為氯。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物之另一較佳實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0或1；p為1；當X為 $-\text{O}-$ 時，p必須為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 、視情況經 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷氧基取代之苯基、嘧啶基、或視情況經鹵基取代之吡啶基； R^2 為氟； R^3 為 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷氧基或羥基； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基、視情況經鹵基取代之嘧啶基、或噻唑基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基或嘧啶基時，鹵基為氯或氟；或其醫藥學上可接受之鹽。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物之一更佳實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0、1或2；p為0或1；當X為 $-\text{O}-$ 時，p必須為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 或嘧啶基； R^2 為

氟； R^3 為 $-C_1-C_3$ 烷氧基或羥基； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基、視情況經鹵基取代之嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基或嘧啶基時，鹵基為氯或氟；或其醫藥學上可接受之鹽。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物之另一實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0或1；p為0或1；當X為 $-\text{O}-$ 時p必須為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 、視情況經 $-C_1-C_3$ 烷氧基取代之苯基、或嘧啶基； R^2 為氟； R^3 為 $-C_1-C_3$ 烷氧基或羥基； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基、視情況經鹵基取代之嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基或嘧啶基時，鹵基為氯或氟。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

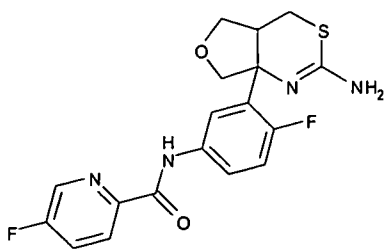
本發明化合物之一最佳實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0或1；p為0或1；當X為 $-\text{O}-$ 時p必須為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ 或嘧啶基； R^2 為氟； R^3 為 $-C_1-C_3$ 烷氧基或羥基； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基、或視情況經鹵基取代之嘧啶基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基或嘧啶基時，鹵基為氯或氟；或其醫藥學上可接受之鹽。此外，在該實施例

中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物之另一最佳實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ ；n為0或1；m為0或1；p為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ ； R^2 為氟； R^4 為視情況經鹵基取代之吡啶基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中，當 R^4 為吡啶基時，鹵基為氯或氟；或其醫藥學上可接受之鹽。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

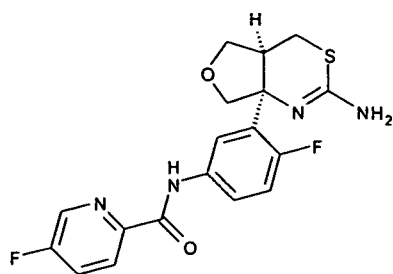
本發明化合物之一尤佳實施例係關於以下式I化合物，其中X為 $-\text{O}-$ ；n為0；m為1；p為0； R^1 為 $-\text{NHCOR}_4$ ； R^2 為鹵基； R^4 為經鹵基取代之吡啶基；或其醫藥學上可接受之鹽。在該實施例中， R^2 較佳為氟；或其醫藥學上可接受之鹽。此外，在該實施例中，化合物較佳在胺基噻嗪稠環之接合點處之對掌中心處呈順式組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物關於式I化合物之另一尤佳實施例為



；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物關於式I化合物之另一尤佳實施例為



；或其醫藥學上可接受之鹽。

式I化合物為BACE抑制劑。因此，本發明亦提供一種抑制哺乳動物之BACE的方法，其包含向需要該治療之哺乳動物投與BACE抑制量之式I化合物。藉由投與式I化合物來治療之哺乳動物較佳為人類。

本發明化合物作為BACE抑制劑適用於抑制A β 肽之產生，且因此適用於治療由A β 肽過量(因A β 肽過度產生及/或清除減少所造成)引起的病症。本發明之另一實施例為式I化合物於製造供治療可藉由抑制BACE而得以改善或預防之疾病或病況用之藥劑的用途。因此咸信式I化合物適用於治療或預防阿茲海默氏症、輕度認知障礙、唐氏綜合症(Down's Syndrome)、出現荷蘭(Dutch)型澱粉樣變性之遺傳性腦出血、大腦類澱粉血管病變、其他退化性癡呆：諸如血管及退化混合原因所致之癡呆、帕金森氏病(Parkinson's disease)相關性癡呆、進行性核上麻痺相關性癡呆、皮層基底節退化相關性癡呆及彌漫性路易體(Lewy)型阿茲海默氏症。

本發明化合物或其鹽可藉由此項技術中已知之多種程序製備，其中一些製程說明於以下流程、製備及實例中。所述每一途徑之特定合成步驟可依不同方式組合，或與來自不同流程之步驟一起用於製備式I化合物或其鹽。在以下

流程中每一步之產物可藉由包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、濕磨及結晶在內之習知方法回收。

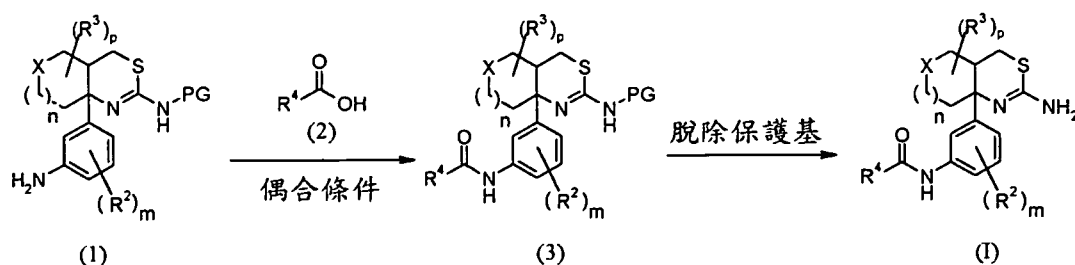
為了清晰起見，在以下流程中未明確指定某些立體化學中心且已除去某些取代基且不欲以任何方式限制流程之教示。此外，可在式I化合物合成過程中之任何適當時間點藉由諸如對掌性層析之方法分離個別異構體、對映異構體或非對映異構體。另外，以下流程中所述之中間物含有許多氮保護基。可變保護基在每次出現時可視特定反應條件及待進行之特定轉化反應而為相同或不同。保護及脫除保護基之條件為熟練技術人員所熟知且在文獻中有描述。參見，例如上文之 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, *supra*。

本文中所用縮寫係根據 *Aldrichimica Acta*, 第17卷, 第1期, 1984來定義。其他縮寫如下定義：「Prep」係指製備；「Ex」係指實例；「min」係指分鐘；「ACN」係指乙腈；「DIPEA」係指二異丙基乙胺；「DIC」係指二異丙基碳化二亞胺；「Et₂O」係指乙醚；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「HATU」係指 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基錄六氟磷酸鹽；「HBTU」係指 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-錄六氟磷酸鹽；「HOAt」係指 1-羥基-7-氮雜苯并三唑；「iPrOH」係指異丙醇；「MeOH」係指甲醇；「(OEt)」係指乙氧化物；「PyBOP」係指苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基-磷六氟磷酸；「PyBrop」係指溴-參-吡咯啶基-磷六氟磷酸鹽；「DMAP」係指 4-二甲基

胺基吡啶；「PPh₃」係指三苯膦；「TFA」係指三氟乙酸；「THF」係指四氫呋喃；「EtOH」係指乙醇；「SCX」係指強陽離子交換；「T_R」係指滯留時間；「IC₅₀」係指試劑所可能產生50%最大抑制反應之試劑濃度；「APP」係指類澱粉前驅蛋白；「DMEM」係指達爾伯克氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)；「F12」係指漢姆氏 F12 培養基 (Ham's F12 medium)；「FBS」係指胎牛血清；「FRET」係指螢光共振能量轉移；「HEK」係指人類胚腎；「PDAPP」係指源自血小板之類澱粉前驅蛋白；且「RFU」係指相對螢光單位。

在以下流程中，除非另有所述，否則所有取代基如先前所定義。試劑及起始物質通常易於為一般技術者獲得。其他物質可藉由與結構上類似之已知化合物的合成法類似之有機及雜環化學之標準技術及在下文之製備及實例中所述之程序(包括任何新穎程序)來製備。

流程 I



流程 I 描述以式 (2) 之芳基羧酸醯化式 (1) 之適當胺化合物以在脫除中間物 (3) 之保護基之後得到式 (I) 化合物。

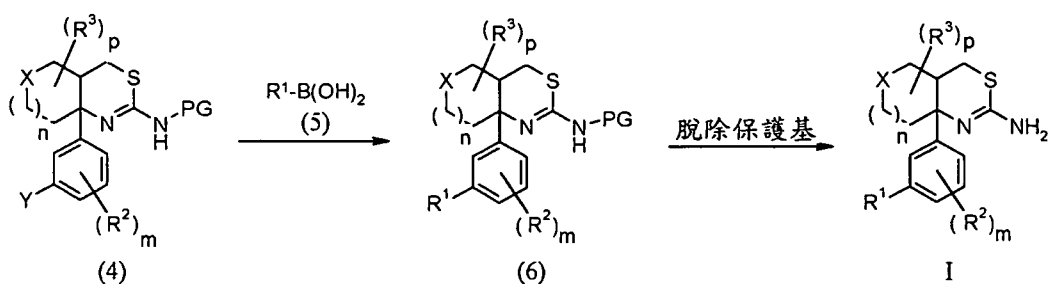
「PG」為胺基之保護基，諸如胺基甲酸酯及醯胺。在此項技術中熟知且瞭解該等保護基。

使式(1)化合物與式(2)化合物在偶合條件下反應。熟習此項技術者將認識到存在許多方法及試劑用於由羧酸與胺之反應所引起的醯胺形成。舉例而言，式(1)之適當化合物與式(2)之適當酸在偶合試劑及胺鹼(諸如DIPEA或三乙胺)存在下反應將得到式(3)化合物。偶合試劑包括碳化二亞胺，諸如DCC、DIC、EDCI，及芳族偶合試劑、諸如HOBt及HOAt。另外，非親核性陰離子之鎂或鎂鹽(諸如HBTU、HATU、PyBOP及PyBrOP)可用於替代較傳統之偶合試劑。諸如DMAP之添加劑可用於增強反應。或者，可使用經取代之苯甲醯氯在諸如三乙胺或吡啶之鹼存在下醯化式(1)化合物。

可在酸性或鹼性條件下移除中間物(3)中之保護基以得到式(1)化合物。在此項技術中熟知且瞭解脫除該等化合物之保護基的操作。

在一視情況選用之步驟中，可藉由式(I)之適當游離鹼與適當醫藥學上可接受之酸在標準條件下在適合溶劑中反應來形成式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。另外，該等鹽之形成可在脫除氮保護基之同時發生。在此項技術中熟知且瞭解該等鹽之形成。

流程 II

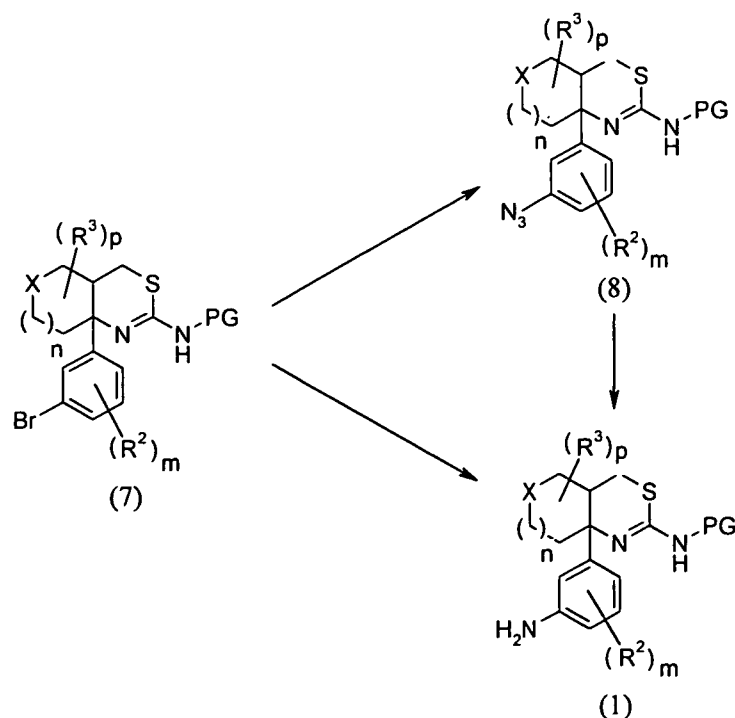


流程II描述以芳基酮(5)烷基化式(4)之適當化合物以在脫除中間物(6)之保護基之後得到式I化合物。Y為三氟甲烷磺醯基或鹵素，諸如Br或I。R¹為諸如苯基之芳基，或諸如吡啶基之雜芳基。

舉例而言，使式(4)之適當化合物與適當酮(6)在鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)交叉偶合條件下反應。熟練技術人員將認識到存在多種條件適用於促進該等交叉偶合反應。因此，合適之鈰試劑包括氯化雙(三苯膦)鈰(II)、參(二亞苄基丙酮)二鈰(0)及三環己基膦、氯化(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)鈰(II)、肆三苯膦鈰或乙酸鈰(II)。合適之鹼包括碳酸鈰、碳酸鈉、碳酸鉀、或磷酸三鉀單水合物。

可在酸性或鹼性條件下移除保護基以得到式I之聯芳基化合物。在此項技術中熟知且瞭解脫除該等化合物之保護基的操作。

流程III



流程III描述由適當芳基溴(7)起始製備一級胺(1)之兩種變化形式。

在一變化形式中，在疊氮化物來源(諸如疊氮化鈉)存在下對適當芳基溴(7)進行疊氮基脫鹵反應。在此項技術中熟知且瞭解該等疊氮基脫鹵反應。可使用此項技術中熟知之許多還原劑(諸如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 PPh_3)或經由在此項技術中熟知且描述之氫化條件進行所得疊氮化物(8)還原為一級胺(1)之反應。

或者，適當一級胺(1)可直接藉由適當芳基溴(7)與氮代用物(諸如三氟乙醯胺)在諸如碘化亞銅之催化劑、諸如碳酸鉀之鹼及諸如(+/-)反式N,N'-二甲基1,2-環己二胺之配位體存在下反應而製備。在此項技術中熟知且瞭解該等反應。

易於瞭解可藉由類似於本文所述之彼等方法，藉由在此項技術中熟知且確立之程序迅速地製備式(7)化合物。易於瞭解製備式I化合物之步驟視所合成之特定化合物、起始化合物及經取代部分之相對不穩定性而定。

製備及實例

以下製備及實例進一步說明本發明。

本發明化合物之名稱係由ChemDraw® Ultra, 第10.0版提供。

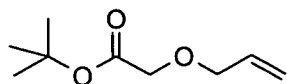
除非另外說明，否則經由以下LC/MS獲得質譜分析數據：Phenomenex Gemini C_{18} ($2.0 \times 50 \mu\text{m}$, $3.5 \mu\text{m}$)管柱，溫度為 $50^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ ，流速為 1 mL/min 。溶離系統為含有0.1%

氫氧化鉍之5至100% ACN歷時7.0分鐘，接著在100% ACN下保持1.0分鐘，與電噴霧電離(100-800 amu掃描範圍；0.2 amu步幅；80 v碎裂器；1.0增益；80臨限值)耦合。

除非另外說明，否則經由以下GC/MS獲得氣相層析數據：Agilent氣相層析DB-5ms(0.25 mm×15 m×0.25 μm)，溫度程式為歷經7.3分鐘60-280℃，接著在280℃下保持2.0分鐘且分流比為20:1。

製備 1

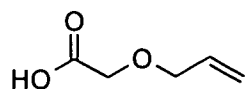
2-(烯丙氧基)乙酸第三丁酯



在20℃下將硫酸氫四丁基鉍(470 g, 1.40 mol)添加至氫氧化鈉(6.6 Kg, 165 mol)於水(14 L)及甲苯(14 L)中之溶液中。添加烯丙醇(801.5 g, 13.8 mol)且在20℃下攪拌混合物1 h。將混合物冷卻至5℃，且緩慢添加2-溴乙酸第三丁酯(4 Kg, 20.5 mol)，同時使內部溫度維持在15℃以下。在室溫下攪拌反應混合物16 h。以水(12 L)及己烷(12 L)稀釋混合物且分離有機相。以MTBE(5 L)萃取水相。所合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮以得到呈無色油狀之標題化合物(2.6 Kg, 100%)。ES/MS m/e: 173 (M+1)。

製備 2

2-(烯丙氧基)乙酸

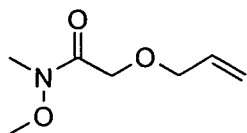


將2-(烯丙氧基)乙酸第三丁酯(2.6 Kg, 15.1 mol)添加至

二氯甲烷(14 L)中。一次性添加HCl於二噁烷中之4 M溶液(14 L)且在25°C下攪拌溶液16 h。在減壓下移除溶劑且在室溫下，在真空下乾燥殘餘物以得到標題化合物(2.2 Kg，100%)。ES/MS m/e：117 (M+1)。

製備 3

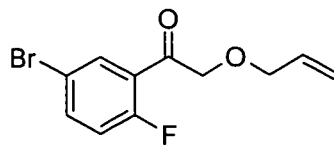
2-(烯丙氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺



將亞硫醯氯(1.5 L)一次性添加至2-(烯丙氧基)乙酸(2.2 Kg，18.9 mol)於甲苯(3.0 L)中之溶液中，且在氮氣氛圍下，在65°C下加熱混合物1 h。將混合物冷卻至室溫且在5°C下添加至N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(2.1 Kg，21.5 mol)及N-甲基嗎啉(6.5 L，59.2 mol)於二氯甲烷(19 L)中之溶液中。在25°C下攪拌反應混合物16 h。添加水，且以二氯甲烷萃取反應混合物。收集所合併之有機相且以1 M HCl(6 L)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化殘餘物以得到標題化合物(1.49 Kg，50%)。ES/MS m/e：160 (M+1)。

製備 4

2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮



在氮氣氛圍下經40分鐘向4-溴-1-氟-2-碘苯(130.4 g，

433.5 mmol)於四氫呋喃(722 mL)中之-72℃攪拌溶液中添加丁基鋰於己烷中之2.5 M溶液(173.4 mL, 433.5 mmol)。在-72℃下攪拌反應物30分鐘且逐滴添加2-(烯丙氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(57.5 g, 361.2 mmol)於四氫呋喃(115 mL)中之溶液歷時35分鐘。在-72℃下45分鐘之後，移除冷卻浴且使混合物升溫至25℃。反應物以NH₄Cl飽和水溶液(500 mL)淬滅，以水(300 mL)稀釋且以乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析法，使用5%至10%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯純化殘餘物以得到標題化合物(63 g, 64%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 273/275 (M+1)。

基本上如2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮之製備中所述來製備表1中之下列化合物。

表 1

製備	化學名稱	NMR或ES/MS (m/e)
4a	2-(烯丙氧基)-1-(3-溴苯基)乙酮	NMR ¹
4b	2-(烯丙氧基)-1-(3-溴-5-氟苯基)乙酮	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 271/273 (M-1)
4c	2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2,4-二氟苯基)乙酮 ²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 291/293 (M+1)
4d	2-(烯丙氧基)-1-(3-溴-4-氟苯基)乙酮； 2-(烯丙氧基)-1-(2-氟-5-碘苯基)乙酮 ³	異構體1：(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 273/275 (M+1)； 異構體2：593 (M+1)

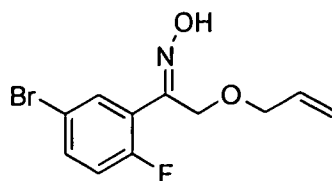
1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H)。

2 使用乙醚替代THF作為反應溶劑。

3 使用3:1甲苯：己烷替代THF作為反應溶劑。回收呈混合物形式之化合物。

製備 5

2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮肟



在 25°C 下向 2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮 (118 g, 432.1 mmol) 於乙醇 (1.7 L) 中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽 (34.5 g, 496.9 mmol) 及乙酸鈉 (40.8 g, 496.9 mmol)。在 70°C 下加熱反應物 1 小時。冷卻反應物且在減壓下移除溶劑。以水 (1 L) 洗滌殘餘物且以二氯甲烷 (3×500 mL) 萃取三次。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，獲得呈兩種可能肟之混合物形式的標題化合物 (120 g, 96%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288, 290 ($M+1$)。

基本上如 2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮肟之製備中所述製備表 2 中之下列化合物。

表 2

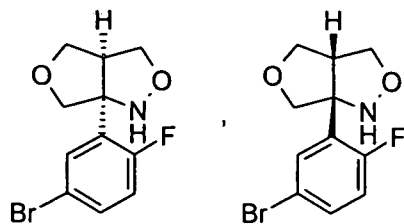
製備	化學名稱	ES/MS (m/e) ($M+1$)
5a	(E,Z)-2-(烯丙氧基)-1-(3-溴苯基)乙酮肟	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 270/272
5b	(E,Z)-2-(烯丙氧基)-1-(3-溴-5-氟苯基)乙酮肟	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290
5c	(E,Z)-2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2,4-二氟苯基)乙酮肟	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 306/308
5d	(E,Z)-2-(烯丙氧基)-1-(3-溴-4-氟苯基)乙酮肟； (E,Z)-2-(烯丙氧基)-1-(2-氟-5-碘苯基)乙酮肟 ⁴	異構體 1：($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290；異構體 2：336

4 回收呈混合物形式之化合物。

製備 6

外消旋 (3aSR, 6aSR)-6a-(5-溴-2-氟苯基)六氫呋喃并 [3,4-c]

異噁唑



在 140°C 下加熱 2-(烯丙氧基)-1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮肟 (120 g, 417 mmol) 於二甲苯 (2 L) 中之溶液 6 h。冷卻反應物且在減壓下移除溶劑以得到固體。藉由以 9:1 己烷/MTBE 濕磨來純化固體以得到標題化合物 (85 g, 72%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288, 290 ($M+1$)。

基本上如外消旋 (3aSR,6aSR)-6a-(5-溴-2-氟苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑之製備中所述來製備表 3 中之下列化合物。

表 3

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) ($M+1$)
6a	外消旋(3aSR,6aSR)-6a-(3-溴苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 270/272
6b	外消旋(3aSR,6aSR)-6a-(3-溴-5-氟苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290
6c	外消旋(3aSR,6aSR)-6a-(5-溴-2,4-二氟苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑 ⁵	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 306/308
6d	外消旋(3aSR,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑；外消旋(3aSR,6aSR)-6a-(2-氟-5-碘苯基)六氫吡喃并 [3,4-c] 異噁唑 ^{5,6}	異構體 1 : ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290 ; 異構體 2 : 336

5 在 150°C 下，於密封試管中，在甲苯中進行此反應歷時 18 小時。

6 回收呈混合物形式之化合物。

製備 7

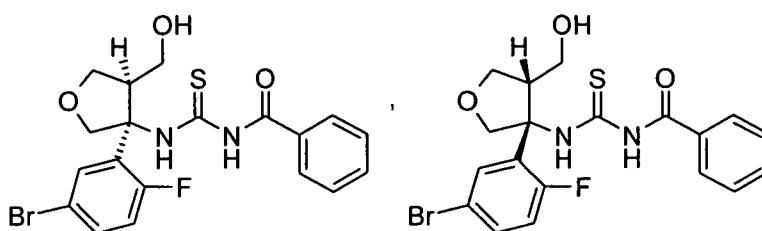
外消旋((3RS,4SR)-4-胺基-4-(5-溴-2-氟苯基)四氫吡喃-3-基)甲醇

7d	外消旋((3RS,4SR)-4-胺基-4-(3-溴-4-氟苯基)四氫呋喃-3-基)甲醇；外消旋((3RS,4SR)-4-胺基-4-(2-氟-5-碘苯基)四氫呋喃-3-基)甲醇 ⁷	異構體1：(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 290/292； 異構體2： 338
----	--	--

7 使用於 0.06 M 乙酸中之 20 當量鋅粉。回收呈混合物形式之化合物。

製備 8

外消旋 N-((3SR,4RS)-3-(5-溴-2-氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺



在氮氣氛圍下，在 25°C 下向外消旋((3RS,4SR)-4-胺基-4-(5-溴-2-氟苯基)四氫呋喃-3-基)甲醇 (75 g, 259 mmol) 於四氫呋喃 (1.3 L) 中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)三氟乙醯胺 (76.3 mL, 259 mmol)，同時保持內部溫度在 30°C 以下。在 25°C 下攪拌反應物 30 分鐘。經 10 分鐘添加異硫氰酸苯甲醯酯 (38.4 mL, 284 mmol)，同時保持內部溫度在 35°C 以下且在 25°C 下攪拌反應物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋且以 1 N HCl (3×500 mL) 洗滌三次，繼之以水及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥溶液且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析法，使用 25% 至 50% 線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯純化殘餘物以得到標題化合物 (110 g, 94%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 453, 455 (M+1)。

基本上如外消旋 N-((3SR,4RS)-3-(5-溴-2-氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺之製備中所述製備

表5中之下列化合物。

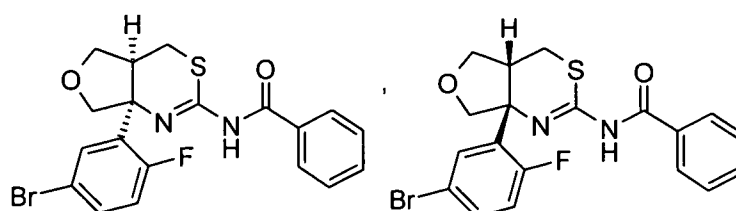
表5

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
8a	外消旋N-((3SR,4RS)-3-(3-溴苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437
8b	外消旋N-((3SR,4RS)-3-(3-溴-5-氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455
8c	外消旋N-((3SR,4RS)-3-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 471/473
8d	外消旋N-((3SR,4RS)-3-(3-溴-4-氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺；外消旋N-((3SR,4RS)-3-(2-氟-5-碘苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺 ⁸	異構體1：(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455；異構體2：501

8 回收呈混合物形式之化合物。

製備9

外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



經10分鐘向外消旋N-((3SR,4RS)-3-(5-溴-2-氟苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基硫脲基)苯甲醯胺(110 g, 243 mmol)及三苯膦(76.4 g, 291 mmol)於四氫呋喃(970 mL)中之15℃混合物中分3份添加偶氮二甲酸二第三丁酯(67.1 g, 291 mmol)，同時保持內部溫度在25℃以下。在添加之後，在25℃下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法，使用14%至33%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯純化殘餘物以得到標題化合物(80 g, 76%)。

ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435, 437 (M+1)。

基本上如外消旋 N-((4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述製備表6中之下列化合物。

表 6

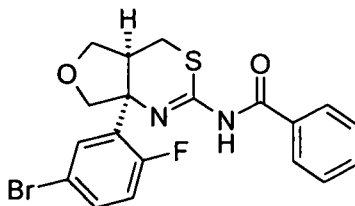
製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
9a	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 417/419
9b	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-溴-5-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437
9c	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 ⁹	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 453/455
9d	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺；外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-碘苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 ¹⁰	異構體1： ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437；異構 體2：483

9 藉由徑向層析法，以於己烷中之10%至15%乙酸乙酯溶離來純化。

10 回收呈混合物形式之化合物。

製備 10

N-((4aS,7aS)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



藉由以下對掌性HPLC純化外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(108 g, 248 mmol)：Chiralcel OJ-H 8×25 cm管柱；溶離劑：90:10(甲醇：乙腈)，含有0.2%二甲基乙

胺；流速：300 mL/min；UV：254 nm。分離第二溶離異構體以得到對映異構性增濃之標題化合物(42.0 g，40%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 434.9/436.9 (M+1)。

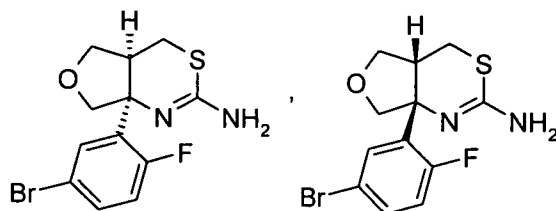
基本上如 N-((4aS,7aS)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述製備表7中之下列化合物。

表 7

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
10a	N-((4aS,7aS)-7a-(3-溴苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 417/419
10b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-溴-5-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437
10c	N-((4aS,7aS)-7a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 453/455

製備 11

外消旋 (4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺



將 5 N 鹽酸水溶液 (158 mL) 添加至 N-(7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (16.35 g，7.89 mmol) 中且將混合物加熱至 90°C。18 小時之後，使混合物冷卻至環境溫度且以二氯甲烷洗滌。以 5 N 鹽酸水溶液萃取有機層一次。以 50% 氫氧化鈉水溶液將水層之 pH 值調整為鹼性且以 10% 異丙醇：二氯甲烷萃取兩

次。在減壓下濃縮有機層。藉由徑向層析法，以2%至5% 7 N 氨甲醇：二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物以得到標題化合物(2.23 g, 47%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 331, 333 (M+1)。

基本上藉由外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺之方法製備表8中之下列化合物。

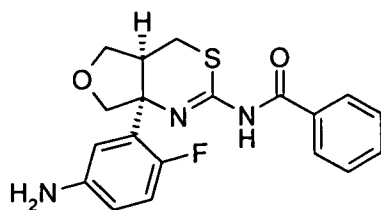
表 8

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
11a	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺；外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-碘苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺 ¹¹	異構體1： ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 331/333； 異構體2： 379

11 回收呈混合物形式之化合物。

製備 12

N-((4aS,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺

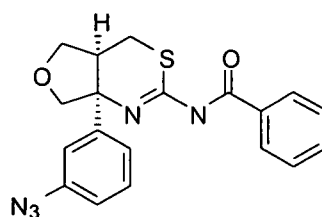


向2 L圓底燒瓶中添加N-((4aS,7aS)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(35.0 g, 80.4 mmol)、三氟乙醯胺(16.2 g, 143 mmol)、碘化亞銅(I)(2.66 g, 13.7 mmol)、碘化鈉(21.3 g, 141 mmol)及碳酸鉀(21.5 g, 153 mmol)。以隔膜為燒瓶加蓋，抽真

空且以氮氣回填。經由插管添加1,4-二噁烷(731 mL)(預先以真空-氮氣進行脫氣)，且添加反式(+/-)N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(10.1 g, 70.8 mmol)。將混合物置於在100°C下預熱之油浴中且在此溫度下攪拌19 h。將隔膜替換為回流冷凝器且經由冷凝器添加甲醇(154 mL)與水(154 mL)之混合物。將混合物在100°C下攪拌3.5 h，冷卻至22°C，且在減壓下部分濃縮(至0.6 L體積)。添加氫氧化銨水溶液(25%，154 mL)且攪拌混合物10分鐘。以乙酸乙酯(3×500 mL)萃取混合物三次且在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析法以50%至75%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯純化所獲得之殘餘物以得到標題化合物(14.9 g, 47%)。ES/MS m/e: 372 (M+1)。

製備 13

N-((4aS,7aS)-7a-(3-疊氮基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



藉由將L-抗壞血酸鈉鹽(0.79 g, 2.0 mmol)溶解於水(6 mL)中來製備0.66 M L-抗壞血酸溶液。將N-((4aS,7aS)-7a-(3-溴苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(1.40 g, 3.35 mmol)及反式(+/-)N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(162 mg, 1.11 mmol)溶解於乙醇(13.4 mL)中。添加疊氮化鈉(0.661 g, 10.1 mmol)。添加0.66 M L-

抗壞血酸鈉鹽水溶液(2.24 mL)及水(2.58 mL)。反應燒瓶安裝回流冷凝器且以氮氣使混合物脫氣及抽真空。添加硫酸銅(II)五水合物(0.184 g, 0.738 mmol)且將反應燒瓶加熱至 80°C 且攪拌 1.5 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加冰水。以乙酸乙酯萃取反應混合物三次。經硫酸鈉乾燥所合併之有機相且在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，將殘餘物於矽膠上以於己烷中之 50% 乙酸乙酯溶離來純化以得到標題化合物(0.620 g, 49%)。以 100% 乙酸乙酯進一步溶離急驟管柱再次得到標題化合物(0.488 g, 41%)。ES/MS m/e : 380 (M+1)。

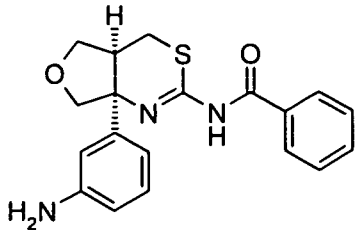
基本上藉由 N-((4aS,7aS)-7a-(3-疊氮基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之方法製備表 9 中之下列化合物。

表 9

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
13a	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-疊氮基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	380
13b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-疊氮基-5-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	398

製備 14

N-((4aS,7aS)-7a-(3-胺基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



以乙醇 (10 mL) 稀釋 N-((4aS,7aS)-7a-(3-疊氮基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.62 g, 1.63 mmol) 且添加於碳上之 Pd(10%, 濕, 0.062 g)。使混合物脫氣且在氫氣 (30 psi) 下, 在室溫下攪拌隔夜。使用乙醇作為沖洗液, 經由矽藻土過濾混合物。在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.106 g, 18%)。ES/MS m/e: 354 (M+1)。

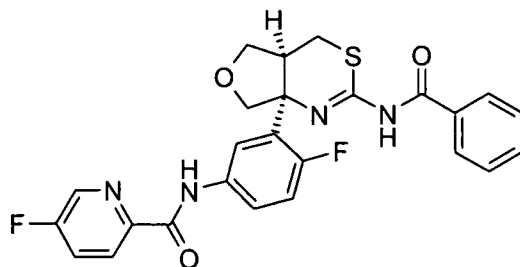
基本上藉由 N-((4aS,7aS)-7a-(3-胺基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之方法製備表 10 中之下列化合物。

表 10

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
14a	外消旋 N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-胺基苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	354
14b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-胺基-5-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	372

製備 15

N-(3-((4aS,7aS)-2-苯甲醯胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺



將 N-((4aS,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (20.4 g, 51.8

mmol)、5-氟吡啶甲酸(8.77 g, 62.2 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(10.3 g, 67.4 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(13.2 g, 67.4 mmol)於二氯甲烷(345 mL)與DMF(6.5 mL)之混合物中的混合物在22℃下攪拌80分鐘。添加2 M氫氧化鈉溶液(129.5 mL, 259 mmol)且持續攪拌10分鐘。分離混合物且以二氯甲烷(2×100 mL)萃取水相兩次。在減壓下濃縮有機層且以乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。有機層以冷水(2×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌且使用100%乙酸乙酯經由短矽石墊過濾以得到標題化合物(23.8 g, 79%)。ES/MS m/e: 495 (M+1)。

基本上如N-(3-((4aS,7aS)-2-苯甲醯胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺之製備中所述來製備表11中之下列化合物。

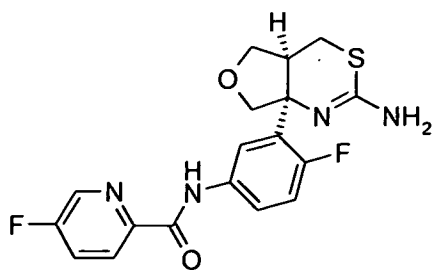
表 11

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
15a	N-(3-((4aS,7aS)-2-苯甲醯胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺	477
15b	N-(3-((4aS,7aS)-2-苯甲醯胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-5-氟苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺	495
15c	外消旋N-(3-((4aSR,7aSR)-2-苯甲醯胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺	477

製備 16

N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶醯胺

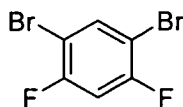




將 N-(3-(((4aS,7aS)-2- 苯 甲 噻 胺 基 -4a,5,7,7a- 四 氫 -4H- 呋喃并 [3,4-d][1,3] 噻 嗪 -7a- 基)-4- 氟 苯 基)-5- 氟 甲 基 吡 啶 噻 胺 (23.7 g , 40.8 mmol)、O- 甲 基 羥 胺 鹽 酸 鹽 (34.4 g , 412 mmol) 及 吡 啶 (33.3 mL) 於 乙 醇 (735 mL) 中 之 溶 液 加 熱 至 50°C 歷 時 4 h。濃 縮 混 合 物。殘 餘 物 以 甲 基 第 三 丁 基 醚 (2×250 mL) 洗 滌 兩 次 且 傾 入 碳 酸 氫 鈉 飽 和 水 溶 液 (453 mL) 中。將 懸 浮 液 震 盪 5 分 鐘 且 以 二 氯 甲 烷 (1×1 L 及 2×0.5 L) 萃 取。有 機 層 以 水 (0.5 L) 洗 滌，經 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 減 壓 下 移 除 溶 劑 以 得 到 固 體。藉 由 過 濾 自 水 相 獲 得 額 外 固 體。將 固 體 合 併 且 於 超 音 波 浴 中 以 水 (300 mL) 濕 磨 30 分 鐘。將 懸 浮 液 濾 出，以 水 洗 滌，且 在 真 空 下 乾 燥 以 得 到 標 題 化 合 物 (17.3 g , 100%)。ES/MS m/e : 391 (M+1)。

製 備 17

1,5-二 溴 -2,4-二 氟 苯

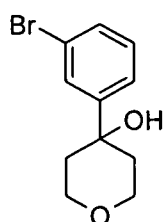


在 氮 氣 流 下，在 環 境 溫 度 下，將 鐵 粉 (16.49 g , 291 mmol) 添 加 至 3 頸 燒 瓶 中 1- 溴 -2,4- 二 氟 苯 (110 mL , 968 mmol) 於 1,2- 二 氯 乙 烷 (968 mL) 中 之 溶 液 中。經 1 小 時 逐 滴 添 加 溴 (59.7 mL , 1.16 mol) 於 1,2- 二 氯 乙 烷 (968 mL) 中 之 溶 液 且 在 環 境 溫 度 下 攪 拌 反 應 混 合 物 18 h。將 反 應 混 合 物

冷卻至0℃且逐份添加亞硫酸氫鈉飽和水溶液(1.11 L, 533 mmol)且分離混合物。以二氯甲烷萃取水相。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，使用乙醚以矽石墊純化該殘餘物以得到標題化合物(229 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dd, J=4.6, 6.8 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H)。

製備 18

4-(3-溴苯基)四氫-2H-呋喃-4-醇



向1,3-二溴苯(19.71 g, 81.05 mmol)於THF(150 mL)中之-78℃攪拌溶液中添加丁基鋰於己烷中之1.6 M溶液(50.66 mL, 81.05 mmol)且攪拌反應物10分鐘。逐滴添加四氫-4H-呋喃-4-酮(5.41 g, 54.04 mmol)且在-78℃下攪拌反應物2 h。反應物藉由添加氯化銨飽和水溶液(25 mL)來淬滅且接著以最少量水稀釋且以EtOAc萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化以得到標題化合物(11.18 g, 76%)。GC-MS (m/e): (⁷⁹Br/⁸¹Br) 256, 258 (M-1)。

基本上如(4-(3-溴苯基)四氫-2H-呋喃-4-醇之製備中所述來製備表12中之下列化合物。

表 12

製備 編號	化學名稱	NMR或 ES/MS (m/e)
18a	4-(5-溴-2-氟苯基)四氫-2H-哌喃-4-醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)
18b	4-(3-溴-4-氟苯基)四氫-2H-哌喃-4-醇 ¹²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)
18c	4-(5-溴-2,4-二氟苯基)四氫-2H-哌喃-4-醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 292/294 (GC-MS)
18d	1-(3-溴苯基)環己醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 254/256 (GC-MS)
18e	1-(4-氟-3-甲氧基苯基)環戊醇	192 (GC-MS)
18f	1-(3-溴苯基)環戊醇 ¹³	NMR ¹⁴

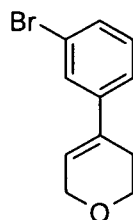
12 將 2:1 之 甲苯：己烷 用作 反應 溶劑。

13 將 乙 醚 用作 反應 溶劑。

14 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 8H)。

製備 19

4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃



使用迪恩-斯達克分水器 (Dean-Stark trap) 將 4-(3-溴苯基) 四氫-2H-哌喃-4-醇 (11.17 g, 41.3 mmol) 及 對 甲 苯 磺 酸 單 水 合 物 (0.797 g, 4.13 mmol) 於 甲 苯 (100 mL) 中 之 混 合 物 加 熱 至 回 流 歷 時 30 分 鐘 以 移 除 水。反 應 物 以 水 及 5 N NaOH 稀 釋 且 以 EtOAc 萃 取。有 機 層 經 Na₂SO₄ 乾 燥 且 在 減 壓 下 移

除溶劑以得到殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化以得到標題化合物(8.85 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J=5.71 Hz), 4.31 (q, 2H, J=3.07 Hz, J=5.71 Hz), 6.12-6.14 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, J=7.91 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J=1.76 Hz)。

基本上如4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃之製備中所述來製備表13中之下列化合物。

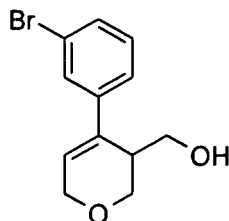
表 13

製備	化學名稱	NMR或 GC-MS (m/e)
19a	4-(5-溴-2-氟苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19b	4-(3-溴-4-氟苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19c	4-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276
19d	1-溴-3-環己烯基苯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 236/238
19e	4-環戊烯基-1-氟-2-甲氧基苯	192
19f	1-溴-3-環戊烯基苯	NMR15

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.21-6.17 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.01 (五重峰, J=7.5 Hz, 2H)。

製備 20

(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃-3-基)甲醇



將4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-呔喃(0.50 g, 2.09 mmol)於

CH₂Cl₂(15 mL)中之0℃溶液以三聚甲醛(0.208 g, 2.20 mmol)處理且在0℃下攪拌5分鐘。將氯化二甲基鋁於己烷中之1 M溶液(3.03 mL, 3.03 mmol)逐滴添加至漿料中。使反應物升溫至室溫且攪拌1小時。將反應物冷卻至0℃且再添加三聚甲醛(0.208 g, 2.20 mmol)及氯化二甲基鋁於己烷中之1 M溶液(3.03 mL, 3.03 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物藉由傾入冰/1 N HCl混合物中來淬滅且以EtOAc萃取三次。所合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化以得到標題化合物(0.315 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.11 (t, J=2.9 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.76 (dd, J=3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, J=4.6, 6.4 Hz, 1H)。

基本上如(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲醇之製備中所述來製備表14中之下列化合物。

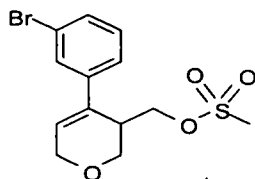
表 14

製備	化學名稱	NMR或GC-MS (m/e) (M+1)
20a	(4-(5-溴-2-氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
20b	(4-(3-溴-4-氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲醇	NMR ¹⁶
20c	(4-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲醇	NMR ¹⁷
20d	(2-(3-溴苯基)環己-2-烯基)甲醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 266/268
20e	(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)環戊-2-烯基)甲醇	222
20f	(2-(3-溴苯基)環戊-2-烯基)甲醇	NMR ¹⁸

- 16 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J=2.2, 6.6$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.73 (dd, $J=3.1, 11.4$ Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.63 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 1.88 (s, 1H)。
- 17 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.4, 10.1$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=3.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.75-1.91 (s, 1H)。
- 18 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.67 (dd, $J=3.7, 10.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J=6.4, 10.8$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=1.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.02-2.02 (m, 1H)。

製備 21

甲磺酸(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-呋喃-3-基)甲酯



(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-呋喃-3-基)甲醇(0.305 g, 1.08 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之 0°C 溶液以三乙胺(0.218 g, 2.15 mmol)處理且隨後以甲烷磺醯氯(0.148 g, 1.29 mmol)處理且在 0°C 下攪拌反應物30分鐘。反應物以水稀釋且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物(0.432 g, 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.18 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, $J=1.5, 11.6$ Hz, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H)。

基本上如甲磺酸(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲酯之製備中所述來製備表15中之下列化合物。

表 15

製備	化學名稱	NMR或GC-MS (m/e) (M+1)
21a	甲磺酸(4-(5-溴-2-氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲酯	NMR ¹⁹
21b	甲磺酸(4-(3-溴-4-氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲酯	NMR ²⁰
21c	甲磺酸(4-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-3-基)甲酯	NMR ²¹
21d	甲磺酸(2-(3-溴苯基)環己-2-烯基)甲酯	NMR ²²
21e	甲磺酸(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)環戊-2-烯基)甲酯	300
21f	甲磺酸(2-(3-溴苯基)環戊-2-烯基)甲酯 ²³	NMR ²⁴

19 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, J=8.4, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.8, 10.1 Hz, 1H), 6.04 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (s, 3H)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, J=2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J=8.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.13 (t, J=2.9 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.24 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=1.3, 11.4 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.68 (ddd, J=11.6, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H)。

21 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.1, 10.3 Hz, 1H), 6.02 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.92 (s, 4H)。

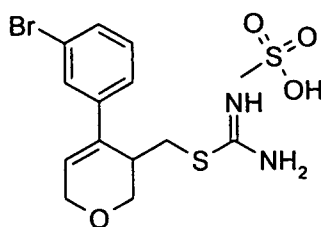
22 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.08-6.11 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 2H), 3.08-3.13 (brd, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H)。

23 此反應中使用 DMAP 及三乙胺。

24 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.26 (dd, J=4.0, 10.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=7.9, 9.7 Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.04 (ddd, J=17.0, 7.8, 3.8 Hz, 1H)。

製備 22

(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽



將甲磺酸(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲酯(4.82 g, 11.7 mmol)及硫脲(1.78 g, 23.3 mmol)於異丙醇(100 mL)中之混合物加熱至回流歷時24 h。冷卻反應物且在減壓真空下移除溶劑以得到殘餘物，將該殘餘物與乙腈(30 mL)及己烷(10 mL)組合。固體結晶且將漿料冷卻至0°C。使用3:1 ACN:己烷作為沖洗液(25 mL)過濾漿料以得到呈甲磺酸鹽形式之標題化合物(3.45 g, 70%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 327, 329 (M+1)。

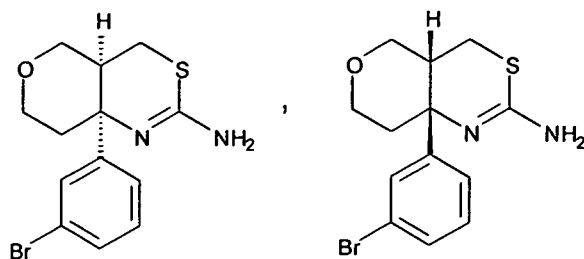
基本上如(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽之製備中所述來製備表16中之下列化合物。

表 16

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
22a	(4-(5-溴-2-氟苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 345/347
22b	(4-(3-溴-4-氟苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 345/347
22c	(4-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 363/365
22d	(2-(3-溴苯基)環己-2-烯基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 325/327
22e	(2-(4-氟-3-甲氧基苯基)環戊-2-烯基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	281
22f	(2-(3-溴苯基)環戊-2-烯基)甲基異硫脲甲磺酸鹽	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 311/313

製備 23

外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺



將(4-(3-溴苯基)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基異硫脲甲磺酸鹽(3.41 g, 8.05 mmol)於甲磺酸(35 mL)中之混合物在50°C下加熱5 h。將反應物冷卻且添加至冰水中。混合物以EtOAc稀釋且用5 N NaOH將pH值調整為鹼性。鹼性水層以乙酸乙酯萃取三次且有機層經Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑。用CH₂Cl₂濕磨所得殘餘物以得到標題外消旋化合物。藉由矽膠層析法，以1%至10%線性梯度之於CH₂Cl₂中之7 M NH₃/MeOH溶離來純化濾液，獲得額外外消旋產物(1.99 g, 76%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 327, 329 (M+1)。

基本上如(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺之製備中所述來製備表17中之下列化合物。

表 17

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
23a	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(5-溴-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺 ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345, 347
23b	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺 ²⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347

23c	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺 ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363/365
23d	外消旋(4aRS,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 325/327
23e	外消旋(4aRS,7aSR)-7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺 ²⁷	281
23f	外消旋(4aRS,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺甲磺酸鹽 ²⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 311/313

25 90°C 下加熱反應物隔夜。

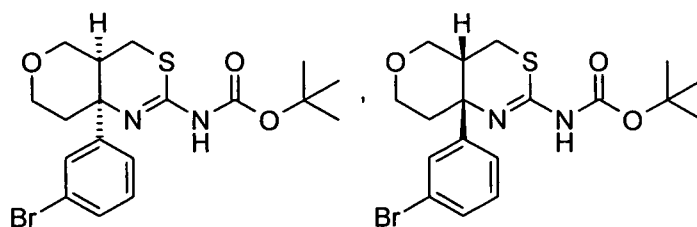
26 50°C 下加熱反應物 5 h。

27 室溫下攪拌反應物 3 h。

28 室溫下攪拌反應物 17 h。分離出呈鹽形式之產物。

製備 24

外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



將外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺(2.08 g, 6.36 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.77 g, 12.7 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(60 mL)中之混合物在室溫下攪拌 8 h。混合物以水稀釋且以EtOAc萃取三次。所合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑以得到物質，藉由矽膠層析法，以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化該物質以得到標題化合物(2.81 g, 100%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 427, 429 (M+1)。

基本上如外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備

中所述來製備表18中之下列化合物。

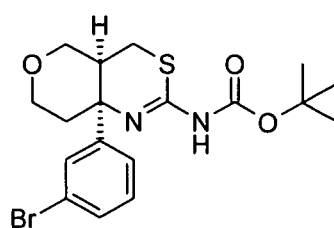
表 18

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
24a	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(5-溴-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫 哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
24b	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(3-溴-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫 哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
24c	外消旋(4aSR,8aSR)-8a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a- 六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
24d	外消旋(4aRS,8aSR)-8a-(3-溴苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H- 苯并[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 425/427
24e	外消旋(4aRS,7aSR)-7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a- 六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	381
24f	外消旋(4aRS,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 411/413
24g	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(5-溴-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫- 4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 431/433

製備 25

(8aS)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]

噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



藉由以下對掌性 HPLC 純化外消旋 (4aSR,8aSR)-8a-(3-溴
苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基
甲酸第三丁酯 (2.80 g, 6.55 mmol)：管柱：Chiralcel OJ
8×35 cm；溶離劑：75:25(甲醇：乙腈)；流速：400 mL/min；
UV：260 nm。分離第二溶離異構體以得到對映異構性增
濃之標題化合物 (1.31 g, 47%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br)
427, 429 (M+1)。

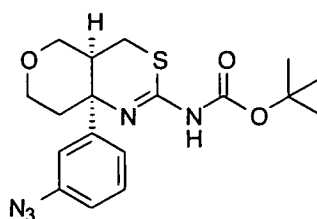
基本上如(8aS)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備中所述來製備表19中之下列化合物。

表 19

製備編號	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
25a	(8aS)-8a-(5-溴-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
25b	(8aS)-8a-(3-溴-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
25c	(8aS)-8a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
25d	(8aS)-8a-(3-溴苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 425/427
25e	(7aS)-7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	381
25f	(7aS)-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 411/413

製備 26

(8aS)-8a-(3-疊氮基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



藉由將硫酸銅(II)五水合物(1.0 g, 2.0 mmol)溶解於水(12 mL)中來製備0.33 M硫酸銅溶液。藉由將L-抗壞血酸鈉鹽(1.58 g, 4.0 mmol)溶解於水(12 mL)中來製備0.66 M L-抗壞血酸溶液。向(8aS)-8a-(3-溴苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.500 g, 1.20 mmol)於乙醇(3.6 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.228

g, 3.50 mmol)、反式(+/-)N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(0.0549 g, 0.386 mmol)、0.66 M L-抗壞血酸鈉鹽水溶液(0.772 mL, 0.509 mmol)及水(0.71 mL)且以氮氣淨化混合物。添加0.33 M硫酸銅(II)五水合物水溶液(0.773 mL, 0.255 mmol)且將反應物加熱至80℃歷時12 min。將反應物傾入冷水中以得到藍色混合物, 該混合物以EtOAc萃取三次。有機層經Na₂SO₄乾燥以得到粗物質, 該粗物質藉由矽膠層析法, 以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化以得到標題化合物(0.400 g, 88%)。ES/MS m/e: 390 (M+1)。

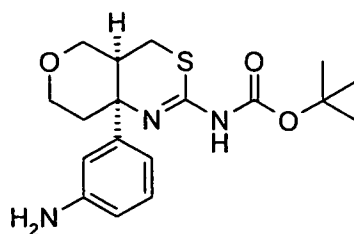
基本上如(8aS)-8a-(3-疊氮基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫吡喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備中所述來製備表20中之下列化合物。

表 20

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
26a	(8aS)-8a-(5-疊氮基-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫吡喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	408
26b	(8aS)-8a-(3-疊氮基-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫吡喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	408
26c	(8aS)-8a-(3-疊氮基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	388
26d	(7aS)-7a-(3-疊氮基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	374
26e	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(5-疊氮基-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	394

製備 27

(8aS)-8a-(3-胺基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫吡喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



將 (8aS)-8a-(3-疊氮基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并 [4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (0.398 g, 1.02 mmol) 及鈦/碳-10重量%(0.200 g)於乙醇(25 mL)中之混合物相繼以氮氣及氫氣淨化。在氫氣(30 psi)下，在室溫下攪拌反應物 2 h。將 Na₂SO₄ 添加至反應混合物中且將其經由矽藻土過濾，使用甲醇沖洗濾餅。在減壓下移除溶劑以得到標題化合物(0.361 g, 97%)。ES/MS m/e: 364 (M+1)。

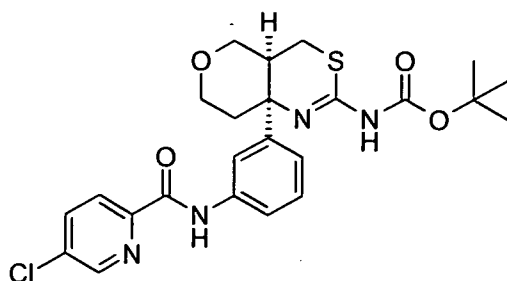
基本上如 (8aS)-8a-(3-胺基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并 [4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備中所述來製備表 21 中之下列化合物。

表 21

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
27a	(8aS)-8a-(5-胺基-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并 [4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	382
27b	(8aS)-8a-(3-胺基-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并 [4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	382
27c	(8aS)-8a-(3-胺基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	362
27d	(7aS)-7a-(3-胺基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	348
27e	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(5-胺基-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并 [3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	368

製備 28

(8aS)-8a-(3-(5-氯甲基吡啶醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并 [4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



向 (8aS)-8a-(3-氨基苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基氨基甲酸第三丁酯 (0.15 g, 0.413 mmol)、5-氯吡啶-2-甲酸 (0.078 g, 0.495 mmol) 及 1-羥基苯并三唑 (0.073 g, 0.536 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2.75 mL) 及 DMF (0.3 mL) 中之混合物中添加 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.103 g, 0.536 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應混合物以水、5 N NaOH (0.5 mL) 稀釋且以 CH₂Cl₂ 萃取三次。所合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且藉由矽膠層析法，以 5% 至 100% 線性梯度之於己烷中之 EtOAc 溶離來純化粗產物以得到標題化合物 (0.176 g, 85%)。ES/MS m/e: (³⁵Cl/³⁷Cl) 503, 505 (M+1)。

基本上如 (8aS)-8a-(3-(5-氯甲基吡啶醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基氨基甲酸第三丁酯之製備中所述來製備表 22 中之下列化合物。

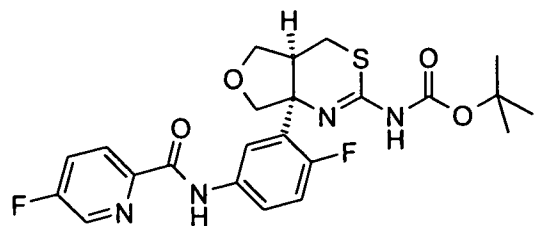
表 22

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
28a	(8aS)-8a-(5-(5-氯甲基吡啶醯胺基)-2-氯苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基氨基甲酸第三丁酯	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521/523
28b	(8aS)-8a-(2-氯-5-(5-氯甲基吡啶醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基氨基甲酸第三丁酯	505
28c	(8aS)-8a-(2-氯-5-(噻唑-2-甲醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基氨基甲酸第三丁酯	493

28d	(8aS)-8a-(2-氟-5-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫 呷喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	487
28e	(8aS)-8a-(5-(5-氟嘧啶-2-甲醯胺基)-2-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a- 六氫呷喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 522, 524
28f	(8aS)-8a-(2-氟-5-(5-氟嘧啶-2-甲醯胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a- 六氫呷喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	506
28g	(8aS)-8a-(3-(5-氟甲基吡啶醯胺基)-4-氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a- 六氫呷喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521, 523
28h	(8aS)-8a-(3-(5-氟甲基吡啶醯胺基)苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫- 4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 501, 503
28i	(7aS)-7a-(3-(異菸鹼醯胺基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	453
28j	(7aS)-7a-(3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	453
28k	(7aS)-7a-(3-(吡嗪-2-甲醯胺基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	454
28m	(7aS)-7a-(3-(嘧啶-2-甲醯胺基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	454
28n	(7aS)-7a-(3-苯甲醯胺基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3] 噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	452
28p	(7aS)-7a-(3-(嘧啶-4-甲醯胺基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊 [d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	454
28q	外消旋(7aSR)-7a-(2-氟-5-(5-氟甲基吡啶醯胺基)苯基)- 4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三 丁酯	491
28r	外消旋(7aSR)-7a-(5-(5-氟甲基吡啶醯胺基)-2-氟苯基)- 4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三 丁酯	507
28s	外消旋(7aSR)-7a-(2-氟-5-(5-氟嘧啶-2-甲醯胺基)苯基)- 4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三 丁酯	492

製 備 29

(4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(5-氟甲基吡啶醯胺基)苯基)-
4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第
三丁酯



藉由以下對掌性HPLC純化外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-(5-氟甲基吡啶鹽胺基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.226 g, 0.460 mmol): 2.1×25 cm Chiralcel OD-H, 5微米管柱, 30%甲醇/CO₂, 流速: 70 mL/min, UV: 230 nm。分離第二溶離異構體以得到對映異構性增濃之標題化合物(0.092 g, 41%)。ES/MS (m/e): 491 (M+1)。

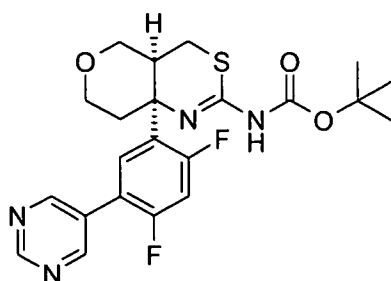
基本上藉由(4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(5-氟甲基吡啶鹽胺基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之方法製備表23中之下列化合物。

表 23

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
29a	(4aS,7aS)-7a-(5-(5-氟甲基吡啶鹽胺基)-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	507
29b	(4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(5-氟吡啶-2-甲鹽胺基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯	492

製備 30

(8aS)-8a-(2,4-二氟-5-(吡啶-5-基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫呋喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



將 8a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫呋喃并[4,3-

d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.300 g, 0.647 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)、乙醇(4 mL)及水(5 mL)中之混合物以氮氣淨化且加熱至97℃。一次性添加嘧啶-5-酮酸(0.655 g, 5.18 mmol)、碳酸鉍(1.90 g, 5.83 mmol)及氯化雙(三苯膦)鉀(II)(0.091 g, 0.129 mmol)且將反應物在97℃下加熱20分鐘。將反應物冷卻，以水稀釋且以EtOAc萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且藉由矽膠層析法，以5%至100%線性梯度之於己烷中之EtOAc溶離來純化粗產物以得到標題化合物(0.258 g, 86%)。ES/MS (m/e)：463 (M+1)。

基本上如(8aS)-8a-(2,4-二氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫吡喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯之製備中所述來製備表24中之下列化合物。

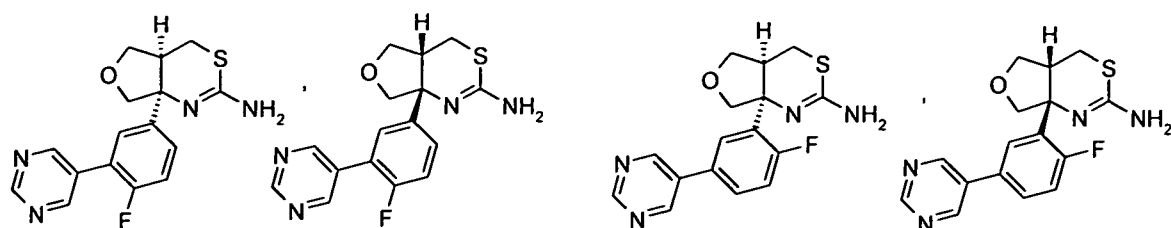
表 24

製備編號	化學名稱	ES/MS (m/e)
30a	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯；外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 ²⁹	453 (M+23)

29 回收呈混合物形式之化合物。

製備 31

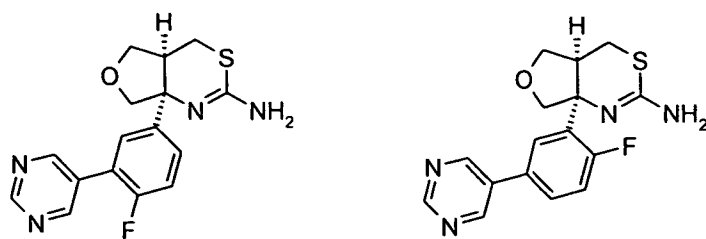
外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺及
外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺



將氯化氫於二噁烷中之 4 M 溶液 (19.2 mL) 添加至外消旋 (4aSR,7aSR)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯與外消旋 (4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (1.80 g, 0.962 mmol) 之混合物中且在室溫下攪拌反應物 3 h。混合物以 1 N HCl 水溶液稀釋且以二氯甲烷萃取。將 5 N 氫氧化鈉水溶液添加至水層中以其呈鹼性且將其以於二氯甲烷中之 10% 異丙醇萃取兩次。在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，該殘餘物使用矽膠徑向層析法，以 3% 至 10% 2 M 氫甲醇：二氯甲烷溶離來純化。使用徑向層析法，以 10% 異丙胺：30% 乙酸乙酯：60% 己烷溶離再次純化該物質以得到呈外消旋兩組份混合物形式之標題化合物 (0.231 g, 73%)。ES/MS m/e：331 (M+1)。

製備 32

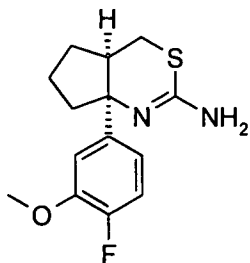
(4aS,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺及
(4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺



使用 Chiralpak AD-H 3×25 cm管柱，以 3/2 EtOH：乙腈(含有 0.2% 二甲基乙胺)溶離，30 mL/min 流速，225 nM 來分離外消旋 (4aSR,7aSR)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺與外消旋 (4aSR,7aSR)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺之混合物 (0.231 g，0.697 mmol) 以得到 (4aS,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺 ($T_R=3.12$) (0.032 g，14%)：ES/MS m/e ：331 ($M+1$) 及 (4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺 ($T_R=4.479$) (0.058 g，25%)：ES/MS m/e ：331 ($M+1$)。

製備 33

(7aS)-7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺

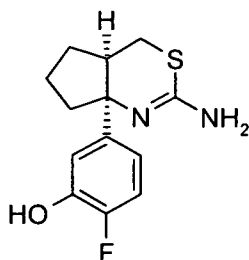


向 7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (1.04 g，2.73 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液中添加 TFA (5 mL) 且在室溫下攪拌反應物

16小時。在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，以水及5 N NaOH稀釋該殘餘物。水層以EtOAc萃取四次。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑。用10 g SCX管柱，相繼使用4:1 CH₂Cl₂:MeOH及2:1 CH₂Cl₂:7 N NH₃/MeOH溶離產物來純化粗產物且得到標題化合物(0.756 g, 99%)。ES/MS m/e: 281 (M+1)。

製備 34

5-((7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)-2-氟苯酚

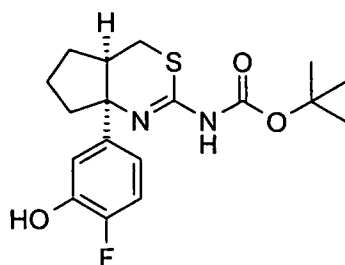


向(7aS)-7a-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺(0.717 g, 2.56 mmol)於CH₂Cl₂(15 mL)中之-78°C溶液中添加三溴化硼(11.20 g, 7.67 mmol)。使反應物升溫至0°C且攪拌2小時。反應物以水稀釋且將pH值調整為7。以EtOAc萃取水溶液三次(在萃取期間添加一些MeOH以有助於溶解一些固體)。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下移除溶劑。用10 g SCX管柱，相繼使用4:1 CH₂Cl₂:MeOH及2:1 CH₂Cl₂:7 N NH₃/MeOH溶離產物來純化粗產物且得到標題化合物(0.56 g, 82%)。ES/MS m/e: 267 (M+1)。

製備 35

(7aS)-7a-(4-氟-3-羥基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]

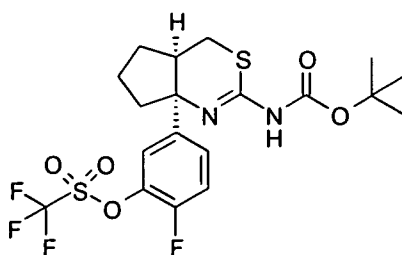
噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



向 5-((4aR,7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)-2-氟苯酚 (0.524 g, 1.97 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 及 NaHCO_3 飽和水溶液 (20 mL) 中之混合物中添加二碳酸二第三丁酯 (0.451 g, 2.07 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 16 h。混合物以水稀釋且以 EtOAc 萃取三次。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且藉由矽膠層析法，以 5% 至 100% 線性梯度之於己烷中之 EtOAc 溶離來純化粗產物以得到標題化合物 (0.436 g, 61%)。ES/MS m/e: 367 (M+1)。

製備 36

三氟甲磺酸 5-((7aS)-2-(第三丁氧羰胺基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)-2-氟苯酯

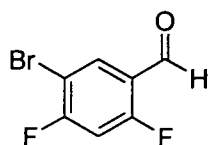


向 (4aR,7aS)-7a-(4-氟-3-羥基苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (0.428 g, 1.17 mmol) 及 吡啶 (0.148 g, 1.87 mmol) 於 二氯甲烷 (25 mL) 中之

0°C 混合物中添加三氟甲磺酸酐(0.395 g, 1.40 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 45 分鐘。反應物以水及 1 N HCl(4 mL)稀釋且以 CH₂Cl₂ 萃取三次。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物(0.633 g, 100%)。ES/MS m/e: 499 (M+1)。

製備 37

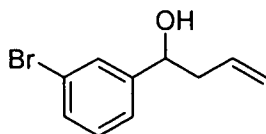
5-溴-2,4-二氟苯甲醛



將丁基鋰於己烷中之 1.6 M 溶液(114 mL, 182 mmol)添加至 1,5-二溴-2,4-二氟苯(41.3 g, 152 mmol)於乙醚(290 mL)中之 -78°C 溶液中。添加二甲基甲醯胺(14.4 g, 198 mmol)且在 -78°C 下攪拌反應物 15 分鐘。反應物以 1 N HCl(300 mL)淬滅，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取三次。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下移除溶劑以得到粗物質，藉由矽膠層析法，以經 30 分鐘 0% 至 50% 線性梯度之於己烷中之 CH₂Cl₂ 純化該粗物質以得到標題化合物(20.51 g, 61%)。GC-MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 220, 222。

製備 38

1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-醇



在氮氣氛圍下，在 0°C 及攪拌下向 3-溴苯甲醛(15.8 g, 85.6 mmol)於無水乙醚(200 mL)中之溶液中逐滴添加溴化

(烯丙基)鎂於乙醚中之溶液(85.6 mL, 85.6 mmol)。使所得混合物經1小時升溫至室溫且藉由添加1 N HCl水溶液淬滅。反應物以二氯甲烷萃取，以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經50分鐘於己烷中之0%至100%二氯甲烷溶離來純化粗產物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(17.01 g, 88%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 227, 229 ($M+1$)。

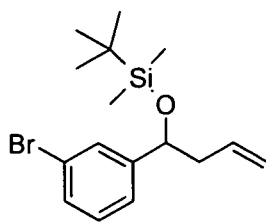
基本上如1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-醇之製備中所述來製備表25中之下列化合物。

表 25

製備	化學名稱	MS (m/e)
38a	1-(3-溴-4-氟苯基)丁-3-烯-1-醇	ES/MS ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 243/245 ($M-1$)
38b	1-(5-溴-2,4-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇	GC-MS ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 262/264 ($M+$)

製備 39

(1-(3-溴苯基)丁-3-烯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷



在室溫下攪拌1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-醇(17.0 g, 74.9 mmol)、1H-咪唑(11.8 g, 172.2 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(13.9 g, 89.8 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液2小時。混合物以二氯甲烷稀釋且相繼以水及氯化銨飽和水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。粗產物藉由矽膠層析法，以於己烷中之5%乙

酸乙酯溶離純化以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物 (23.9 g, 94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)。

基本上如(1-(3-溴苯基)丁-3-烯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷之製備中所述來製備表26中之下列化合物。

表 26

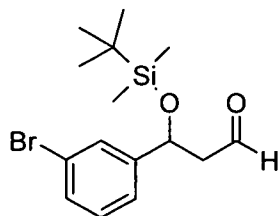
製備	化學名稱	NMR
39a	1-(3-溴-4-氟苯基)丁-3-烯-1-醇	NMR ³⁰
39b	(1-(5-溴-2,4-二氟苯基)丁-3-烯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷	NMR ³¹

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)。

31 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=8.4, 9.6$ Hz, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 3H), 2.36 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

製備 40

3-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛



在氮氣氛圍下將(1-(3-溴苯基)丁-3-烯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(23.9 g, 70.1 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 。接著將臭氧鼓泡通過溶液直至其變成藍色。混合物以氮氣清洗。將三乙胺(14.2 g, 140.2 mmol)添

加至溶液中。使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠層析法，以經25分鐘0%至8%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(17.9 g, 74%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75-9.74 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, J=7.7 Hz), 5.15 (dd, 1H, J=4.0, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J=15.9, 8.0, 2.5 Hz), 2.63-2.57 (m, 1H), 0.84-0.83 (m, 9H), 0.02-0.02 (m, 3H), -0.14 (s, 3H)。

基本上如3-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛之製備中所述來製備表27中之下列化合物。

表 27

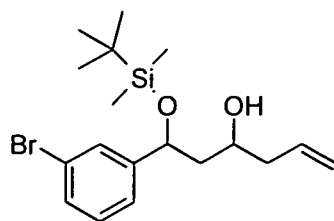
製備	化學名稱	NMR
40a	3-(3-溴-4-氟苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛	NMR ³²
40b	3-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛	NMR ³³

32 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, 1H, J=2.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J=2.1, 6.6 Hz), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J=8.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, J=4.3, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J=16.1, 7.9, 2.4 Hz), 2.60 (ddd, 1H, J=16.1, 4.3, 1.8 Hz), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.14 (s, 3H)。

33 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (dd, J=1.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 6.83 (dd, J=8.2, 9.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J=7.9, 3.9, 0.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J=16.1, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J=16.1, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

製備 41

1-(3-溴苯基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-3-醇



向 3-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛(17.9 g, 52.1 mmol)於無水乙醚(150 mL)中之 0°C 溶液中添加溴化(烯丙基)鎂於乙醚中之 1 M 溶液(52.1 mL, 52.1 mmol)。經 1 小時使所得混合物升溫至室溫。混合物以二氯甲烷稀釋且藉由添加氯化銨飽和水溶液來淬滅。以二氯甲烷萃取混合物三次。所合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮以得到呈外消旋非對映異構混合物形式之標題化合物(18.8 g, 84%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.00 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 0.89 (d, 9H, $J=6.6$ Hz), 0.06-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, $J=40.4$ Hz, 3H)。

基本上如 1-(3-溴苯基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-3-醇之製備中所述來製備表 28 中之下列化合物。

表 28

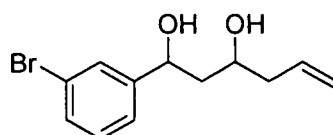
製備	化學名稱	NMR
41a	1-(3-溴-4-氟苯基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-3-醇	NMR ³⁴
41b	1-(5-溴-2,4-二氟苯基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-3-醇	NMR ³⁵

34 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dt, $J=6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.98 (t, $J=5.3$ Hz,

- 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.05-2.22-2.15 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 0.88-0.87 (m, 9H), 0.05-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, J=34.4 Hz, 3H)。
- 35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.60 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 0.5H), 5.13-5.09 (m, 0.5H), 5.09-5.05 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J=1.9 Hz, 0.5H), 2.59 (d, J=3.2 Hz, 0.5H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 0.88 (s, 4.5H), 0.87 (s, 4.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), -0.11 (s, 1.5H), -0.19 (s, 1.5H)。

製備 42

1-(3-溴苯基)己-5-烯-1,3-二醇



向 1-(3-溴苯基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-3-醇(18.8 g, 44.0 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中添加氯化四丁基銨於THF中之1 M溶液(66.0 mL, 66.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。混合物以二氯甲烷稀釋且相繼以水及氯化銨飽和水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到殘餘物。藉由矽膠層析法，以經26分鐘20%至40%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到呈外消旋非對映異構混合物形式之標題化合物(11.8 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H)。

基本上如 1-(3-溴苯基)己-5-烯-1,3-二醇之製備中所述來

製備表 29 中之下列化合物。

表 29

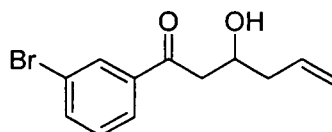
製備	化學名稱	NMR
42a	1-(3-溴-4-氟苯基)己-5-烯-1,3-二醇	NMR ³⁶
42b	1-(5-溴-2,4-二氟苯基)己-5-烯-1,3-二醇	NMR ³⁷

36 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dt, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 5.05-4.89 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H)。

37 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.27-5.15 (m, 3H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 0.5H), 3.62 (d, J=5.4 Hz, 0.5H), 2.46 (dd, J=1.2, 2.9 Hz, 0.5H), 2.33-2.31 (m, 2.5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, -1H), 1.69 (dt, J=14.5, 10.2 Hz, 1H)。

製備 43

1-(3-溴苯基)-3-羥基己-5-烯-1-酮



將 1-(3-溴苯基)己-5-烯-1,3-二醇 (2.60 g, 9.59 mmol) 及氧化錳(IV) (9.81 g, 95.9 mmol) 於二氯甲烷 (80 mL) 中之混合物在回流下加熱且攪拌 4 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾且以二氯甲烷洗滌殘餘物兩次。在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物 (2.12 g, 82%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.69-7.52 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H)。

基本上如 1-(3-溴苯基)-3-羥基己-5-烯-1-酮之製備中所述

來製備表 30 中之下列化合物。

表 30

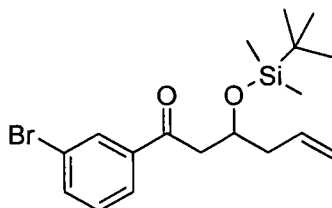
製備	化學名稱	NMR
43a	1-(3-溴-4-氟苯基)-3-羥基己-5-烯-1-酮	NMR ³⁸
43b	1-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3-羥基己-5-烯-1-酮	NMR ³⁹

38 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J=2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J=8.6, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.3 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H)。

39 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.0, 10.4 Hz, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.79 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H)。

製備 44

1-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-1-酮



將 1-(3-溴苯基)-3-羥基己-5-烯-1-酮 (9.08 g, 33.7 mmol)、1H-咪唑 (5.34 g, 77.6 mmol) 及第三丁基二甲基氯矽烷 (6.29 g, 40.5 mmol) 於 DMF (40 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 2 h。混合物以二氯甲烷稀釋且相繼以水及氯化銨飽和水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經 20 分鐘 0% 至 5% 線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物 (11.3 g, 88%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 383, 385 (M+1)。

基本上如 1-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-

5-烯-1-酮之製備中所述來製備表31中之下列化合物。

表 31

製備	化學名稱	NMR
44a	1-(3-溴-4-氟苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-1-酮	NMR ⁴⁰
44b	1-(5-溴-2,4-二氟苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-1-酮	NMR ⁴¹

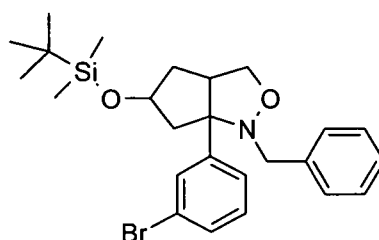
40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J=2.1, 6.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J=8.6, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 3.15 (dd, J=7.7, 15.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=4.6, 15.3 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 9H), 0.04-0.01 (m, 6H)。

41 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.01 (m, 1H), 6.92 (ddd, J=10.3, 8.0, 0.3 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.07 (s, 3H)。

製備 45

1-苯甲基-6a-(3-溴苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)六

氫-1H-環戊[c]異噁唑



向 1-(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)己-5-烯-1-酮 (6.84 g, 17.8 mmol) 及 N-苯甲基脛胺 (2.86 g, 23.2 mmol) 於 THF (60 mL) 中之溶液中添加 Ti(OEt)₄ (8.14 g, 35.7 mmol)。將反應混合物於密封管中加熱至 70°C。2 h 之後，使溫度增至 80°C 且繼續攪拌 3 天。將反應混合物冷卻至室溫。添加水及乙酸乙酯且將混合物劇烈攪拌 15 分鐘。使固體沈澱且經由矽藻土墊傾析有機層與水層。分離各層且以

乙酸乙酯萃取水層三次。所合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經20分鐘於己烷中之0%至20%乙酸乙酯梯度溶離來純化粗產物以得到呈非對映異構混合物形式之標題化合物(7.42 g, 85%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 488, 490 ($M+1$)。

基本上如1-苯甲基-6a-(3-溴苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑之製備中所述來製備表32中之下列化合物。

表 32

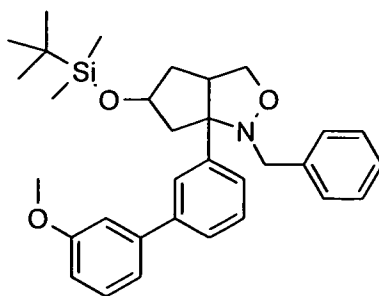
製備	化學名稱	ES/MS (m/e) ($M+1$)
45a	6a-(3-溴苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 548/550
45b	6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 566, 568
45c	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 584, 586
45d	6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(4-甲氧基苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴³	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 536, 538

42 使用 N-(2,4-二甲氧基苯基)脛胺替代 N-苯甲基脛胺。

43 使用 N-(4-甲氧基苯基)脛胺替代 N-苯甲基脛胺。

製備 46

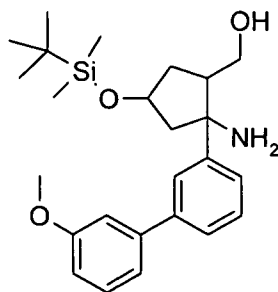
1-苯甲基-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-6a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑



向 1-苯甲基-6a-(3-溴苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑(7.42 g, 15.2 mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液(22.8 mL, 45.6 mmol)、3-甲氧基苯基酮酸(2.77 g, 18.2 mmol)及氯化(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)鈀(II)(0.759 g, 0.911 mmol)。將反應混合物在 110°C 下加熱 7 小時。將反應物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，且過濾。分離所得濾液且以乙酸乙酯萃取水層三次。所合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經 20 分鐘於己烷中之 10% 至 20% 乙酸乙酯梯度溶離來純化粗產物以得到標題化合物(7.59 g, 92%)。ES/MS m/e : 516 ($M+1$)。

製備 47

(2-胺基-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-(3'-甲氧基聯苯-3-基)環戊基)甲醇

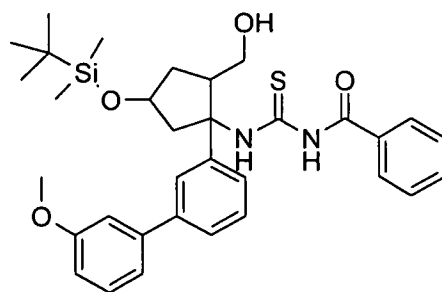


將 1-苯甲基-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-6a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑(2.04 g, 3.76 mmol)及

鈹/碳 (0.400 g) 於乙酸 (10 mL) 中之混合物在室溫及氬氣氛圍 (50 psi) 下攪拌 19 小時。反應物經由矽藻土墊過濾且以甲醇洗滌濾餅三次且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液將 pH 值調整為 12，且以二氯甲烷萃取殘餘物三次。所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到標題化合物。ES/MS m/e : 428 ($M+1$)。

製備 48

N-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-(羥基甲基)-1-(3'-甲氧基聯苯-3-基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺

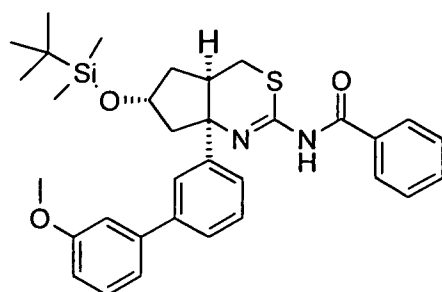


將 (2-胺基-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-(3'-甲氧基聯苯-3-基)環戊基)甲醇 (9.44 g, 22.1 mmol) 及異硫氰酸苯甲醯酯 (3.49 g, 21.0 mmol) 於 THF (88 mL) 中之溶液在室溫下攪拌 1.5 小時且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經 27 分鐘 0% 至 5% 線性梯度之於二氯甲烷中之甲醇溶離來純化粗產物以得到標題化合物 (9.61 g, 70%)。ES/MS m/e : 589 ($M-1$)。

製備 49

外消旋 N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻

噻-2-基)苯甲醯胺



在室溫下將N-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-(羥基甲基)-1-(3'-甲氧基聯苯-3-基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺(6.37 g, 8.41 mmol)及三苯膦(4.41 g, 16.8 mmol)於THF(30 mL)中之溶液添加至偶氮二甲酸二第三丁酯(3.87 g, 16.8 mmol)於THF(15 mL)中之另一溶液中。將反應物攪拌30分鐘且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經26分鐘10%至40%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到粗的非對映異構混合物(7.39 g, 100%)。藉由矽膠層析法(分離非對映異構體)，以於己烷中之15%乙酸乙酯溶離來再次純化混合物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(1.47 g, 24%)。ES/MS m/e: 573 (M+1)。

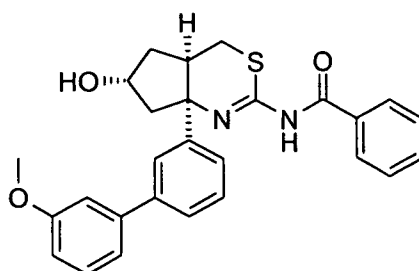
基本上如外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述來製備表33中下列化合物。

表 33

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
49a	N-(6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	573

製備 50

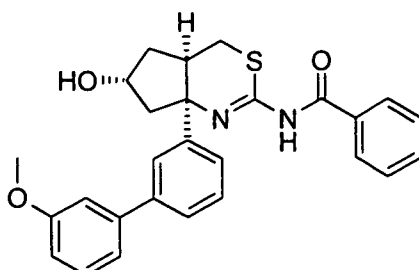
外消旋 N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



向外消旋 N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(1.47 g, 2.31 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中添加 20-25% 氟矽酸水溶液(2.82 g, 4.62 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物 3 h。反應物以乙酸乙酯稀釋且以碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅。混合物以水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經 40 分鐘 10% 至 60% 線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(0.709 g, 64%)。ES/MS m/e: 459 (M+1)。

製備 51

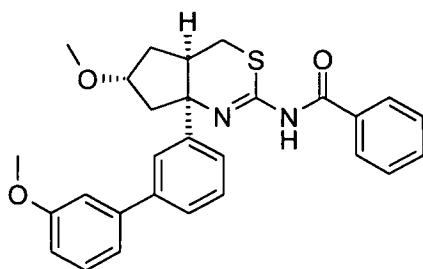
N-((4aR,6R,7aS)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



藉由以下對掌性HPLC來純化外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(0.689 g, 1.50 mmol): 2.1×25 cm Chiralpak AD-H, 5微米, 35% IPA/CO₂, 流速: 70 mL/min, UV: 225 nm。分離第一溶離異構體以得到對映異構性增濃之標題化合物(0.242 g, 35%)。ES/MS m/e: 459 (M+1)。

製備 52

N-((4aR,6R,7aS)-6-甲氧基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺

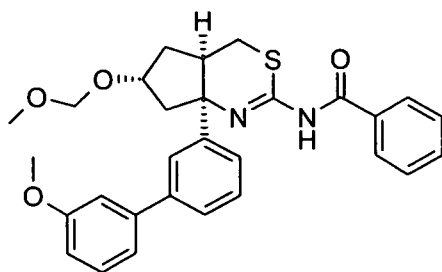


向 N-((4aR,6R,7aS)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(0.086 g, 0.169 mmol)及48%氟硼酸水溶液(0.031 g, 0.169 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之0°C混合物中添加三甲基矽烷基重氮甲烷於己烷中之2 M溶液(0.101 mL, 0.202 mmol)。將混合物在0°C下攪拌30分鐘且傾入碳酸氫鈉飽和水溶液中。混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。有機層相繼以水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法, 以經20分鐘10%至60%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到標題化合物(0.038 g,

48%)。ES/MS m/e : 473 ($M+1$)。

製備 53

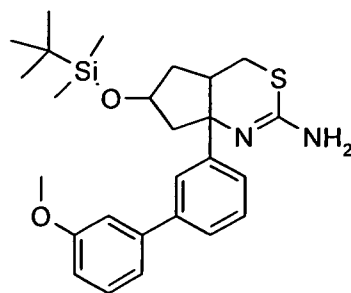
N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-6-(甲氧基甲氧基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



向 N-((4aR,6R,7aS)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.087 g, 0.190 mmol) 於無水二氯甲烷 (0.6 mL) 中之 0°C 攪拌溶液中相繼添加氯甲氧基甲烷 (0.031 g, 0.379 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.049 g, 0.379 mmol)。將所得混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，且隨後經 24 h 升溫至室溫。混合物以二氯甲烷稀釋，藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅，且以二氯甲烷萃取三次。所合併之有機層以水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經 26 分鐘 0% 至 60% 線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離來純化粗產物以得到標題化合物 (0.089, 93%)。ES/MS m/e : 503 ($M+1$)。

製備 54

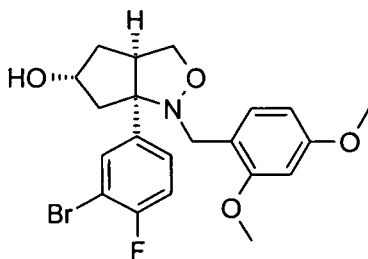
6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺



將 N-(6-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.200 g, 0.349 mmol) 及 胼 (0.559 g, 1.75 mmol) 於乙醇 (4 mL) 中之混合物在 120°C 下攪拌隔夜。將混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋且以水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.164 g, 100%)。ES/MS m/e : 469 ($M+1$)。

製備 55

外消旋 (3aRS, 5RS, 6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇



向 6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑 (3.00 g, 4.77 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加氟化四丁基銨於 THF 中之 1 N 溶液 (7.15 mL, 7.15 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時之後，在減壓下濃縮反應混合物以得到殘餘物，該殘餘物以二氯甲烷稀釋且以水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮濾液以得到殘餘物，該殘餘

物藉由矽膠層析法，以經20分鐘0%至10%線性梯度之於二氯甲烷中之甲醇溶離來純化以得到呈非對映異構混合物形式之標題化合物(2.26 g, 100%)。此混合物藉由矽膠層析法(分離非對映異構體)，以經15分鐘0%至15%線性梯度之於己烷中之乙酸乙酯溶離再次純化以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(0.852 g, 37%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 452, 454 (M+1)。

基本上如外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇之製備中所述來製備表34中之下列化合物。

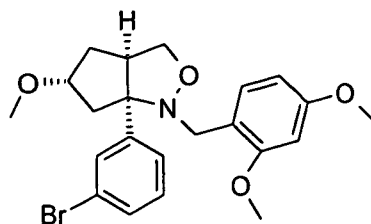
表 34

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
55a	6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇 ⁴⁴	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 434/436
55b	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 434/436
55c	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 470/472
55d	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 422/424

44 分離出非對映異構體之外消旋混合物。

製備 56

外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑



將氫化鈉 (0.076 g , 1.89 mmol) 添加至外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇 (0.684 g , 1.57 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之 0°C 溶液中。使反應物升溫至室溫歷時 10 分鐘且隨後冷卻至 0°C。添加碘代甲烷 (0.246 g , 1.73 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 6 小時。再添加氫化鈉 (0.032 g , 0.790 mmol) 及碘代甲烷 (0.112 g , 0.790 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 18 小時。反應物以水淬滅且以乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析法，以於 CH₂Cl₂ 中之 10% 乙酸乙酯溶離來純化所得殘餘物以得到標題化合物 (0.443 g , 63%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 448, 450 (M+1)。

基本上藉由外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑之方法來製備表 35 中之下列化合物。

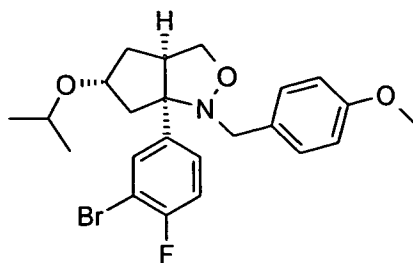
表 35

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
56a	6a-(3-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 448/ 450
56b	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 466/468

45 分離出非對映異構體之混合物。

製備 57

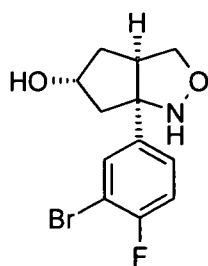
外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-異丙氧基-1-(4-甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑



向外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇 (1.72 g, 4.07 mmol) 於二氯甲烷 (2.5 mL) 中之混合物中添加三氟甲磺酸銀 (2.62 g, 10.2 mmol) 及粉末狀經乾燥之 4A 篩 (1.50 g)。經 15 分鐘將 2-碘丙烷 (1.73 g, 10.2 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液添加至混合物中。在室溫下攪拌濃稠混合物隔夜。混合物以二氯甲烷稀釋且經由矽藻土過濾。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法，以經 15 分鐘 0% 至 10% 線性梯度之於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶離來純化殘餘物以得到標題化合物 (0.466 g, 25%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 464, 466 ($M+1$)。

製備 58

外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇



將外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇 (0.852 g, 1.79 mmol) 及三乙基矽烷 (0.624 g, 5.37 mmol) 於 TFA (4 mL) 中

之混合物加熱至 80°C 歷時 3 h。將反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮以得到殘餘物，該殘餘物於 SCX 管柱上相繼以二氯甲烷、甲醇及 7 N NH₃/MeOH 洗滌來純化以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物 (0.57 g, 100%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 302, 304 (M+1)。

基本上如外消旋 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇之製備中所述來製備表 36 中之下列化合物。

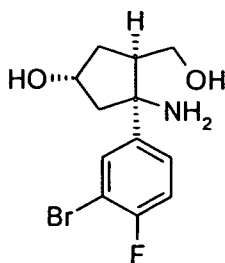
表 36

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
58a	6a-(3-溴苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇 ⁴⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 284/286
58b	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-溴-2,4-二氟苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 320/322
58c	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 302/304
58d	6a-(3-溴苯基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑 ⁴⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 298/300
58e	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴苯基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 298/300
58f	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-甲氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 316/318
58g	外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)-5-異丙氧基六氫-1H-環戊[c]異噁唑	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 344/346

46 分離出非對映異構體之混合物。

製備 59

外消旋 (1RS,3SR,4RS)-3-胺基-3-(3-溴-4-氟苯基)-4-(羥基
甲基)環戊醇



在氮氣氛圍下將外消旋(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-溴-4-氟苯基)六氫-1H-環戊[c]異噁唑-5-醇(0.57 g, 1.89 mmol)及鋅(0.617 g, 9.43 mmol)於乙酸(12.6 mL)中之混合物加熱至42°C歷時3小時。將反應物冷卻至室溫，過濾，且在減壓下濃縮以得到殘餘物，該殘餘物於SCX管柱上相繼以二氯甲烷、甲醇及7 N NH₃/MeOH洗滌來純化以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物(0.53 g, 92%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 304, 306 (M+1)。

基本上如外消旋(1RS,3SR,4RS)-3-胺基-3-(3-溴-4-氟苯基)-4-(羥基甲基)環戊醇之製備中所述來製備表37中之下列化合物。

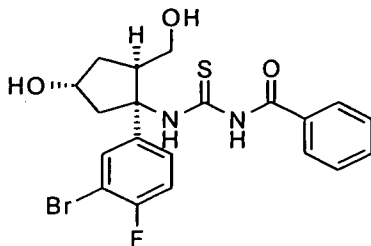
表 37

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
59a	3-胺基-3-(3-溴苯基)-4-(羥基甲基)環戊醇 ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
59b	外消旋(1RS,3SR,4RS)-3-胺基-3-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4-(羥基甲基)環戊醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 322/324
59c	(2-胺基-2-(3-溴苯基)-4-甲氧基環戊基)甲醇 ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59d	外消旋((1RS,2SR,4RS)-2-胺基-2-(3-溴苯基)-4-甲氧基環戊基)甲醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59e	外消旋((1RS,2SR,4RS)-2-胺基-2-(3-溴-4-氟苯基)-4-甲氧基環戊基)甲醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 318/320
59f	外消旋((1RS,2SR,4RS)-2-胺基-2-(3-溴-4-氟苯基)-4-異丙氧基環戊基)甲醇	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 346/348

47 分離出非對映異構體之混合物。

製備 60

外消旋 N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴-4-氟苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺



向外消旋 (1RS,3SR,4RS)-3-胺基-3-(3-溴-4-氟苯基)-4-(羥基甲基)環戊醇 (0.48 g, 1.58 mmol) 於 THF (6.31 mL) 中之溶液中添加異硫氰酸苯甲醯酯 (0.263 g, 1.58 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 1.5 h。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法，以經 20 分鐘 0% 至 10% 線性梯度之於二氯甲烷中之甲醇溶離來純化粗產物以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物 (0.602 g, 76%)。ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 467, 469 (M+1)。

基本上如外消旋 N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴-4-氟苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺之製備中所述來製備表 38 中之下列化合物。

表 38

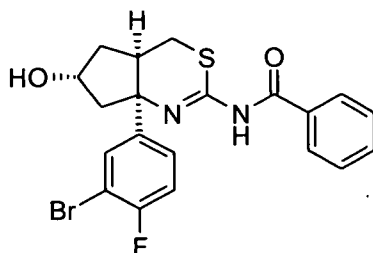
製備編號	化學名稱	ES/MS (m/e)
60a	N-(1-(3-溴苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺 ⁴⁸	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 449/451 (M+1)
60b	外消旋 N-((1SR,2RS,4RS)-1-(5-溴-2,4-二氟苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 485/487 (M+1)

60c	N-(1-(3-溴苯基)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基環戊基硫脲基)-苯甲醯胺 ⁴⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465 (M+1)
60d	外消旋N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴苯基)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基環戊基硫脲基)-苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463, 465 (M+1)
60e	外消旋N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴-4-氟苯基)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基環戊基硫脲基)-苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 479, 481 (M-1)
60f	外消旋N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴-4-氟苯基)-2-(羥基甲基)-4-異丙氧基環戊基硫脲基)-苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 507, 509 (M-1)

48 分離出非對映異構體之混合物。

製備 61

外消旋 N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



在室溫下將外消旋 N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-溴-4-氟苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)環戊基硫脲基)苯甲醯胺 (1.21 g, 2.02 mmol) 及三苯膦 (0.690 mg, 2.63 mmol) 於無水 THF (18 mL) 中之溶液添加至偶氮二甲酸二第三丁酯 (0.606 g, 2.63 mmol) 於 THF (36 mL) 中之另一溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且在減壓下濃縮以得到殘餘物，該殘餘物藉由矽膠層析法，以經 15 分鐘 0% 至 40% 線性梯度之於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶離來純化以得到呈外消旋混合物形式之標題化合物 (0.557 g, 61%)。ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 449, 451 (M+1)。

基本上如外消旋 N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯

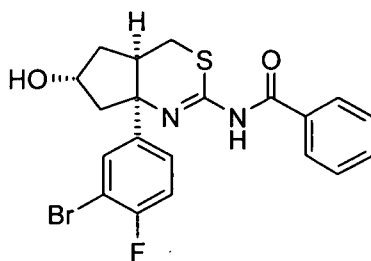
基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述來製備表39中之下列化合物。

表 39

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
61a	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 431/433
61b	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(5-溴-2,4-二氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 467/ 469
61c	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
61d	外消旋N-((4aRS,6SR,7aSR)-7a-(3-溴苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
61e	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
61f	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-異丙氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 491/493

製備 62

N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



藉由以下對掌性HPLC來純化外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺(0.492 g, 1.09 mmol)：管柱：Chiralcel OJ-H 3×25 cm；溶離劑：75:25(甲醇：乙腈)；流速：40 mL/min；UV：225 nm。分離第二溶離異構體以得到對映異構性增濃之標題化合物(0.171 g, 35%)。ES/MS m/e

($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 449, 451 (M+1)。

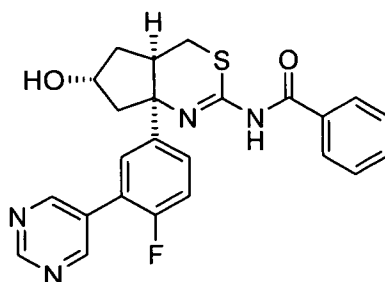
基本上如 N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述來製備表 40 中之下列化合物。

表 40

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
62a	N-((6R,7aS)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 463/465
62b	N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-異丙氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 491/493

製備 63

N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘓啶-5-基)苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺



將 N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-溴-4-氟苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.588 g, 1.31 mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (8 mL)、乙醇 (4 mL) 及水 (4 mL) 之混合物中的溶液以氮氣淨化且加熱至 97°C。一次性添加嘓啶-5-醯酸 (0.810 g, 6.54 mmol)、碳酸銨 (2.56 g, 7.84 mmol) 及氯化雙(三苯膦)鉀(II) (0.184 g, 0.261 mmol) 且在 97°C 下加熱反應物 30 分鐘。將反應物冷卻，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取兩次。有機層經硫酸鈉乾燥且藉由矽膠層析法，以經 20 分鐘 0% 至 40% 線性梯度之於二氯甲烷中之乙酸乙酯溶離

來純化粗產物以得到標題化合物 (0.464 g, 79%)。ES/MS
m/e : 449 (M+1)。

基本上如 N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘓啶-5-基)苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺之製備中所述來製備表 41 中之下列化合物。

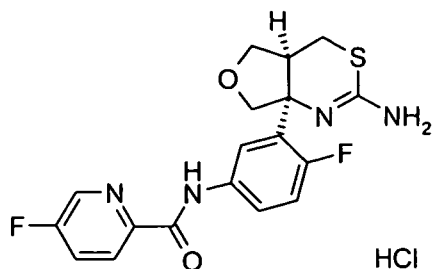
表 41

製備	化學名稱	ES/MS (m/e) (M+1)
63a	N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 ⁴⁹	466
63b	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	448
63c	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-羥基-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	431
63d	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(2,4-二氟-5-(嘓啶-5-基)苯基)-6-羥基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	467
63e	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-甲氧基-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	445
63f	外消旋N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	462
63g	外消旋N-((4aRS,6SR,7aSR)-6-甲氧基-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	445
63h	N-((6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘓啶-5-基)苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	463
63i	N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘓啶-5-基)苯基)-6-異丙氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	491
63j	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	417
63k	N-((4aS,7aS)-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	417
63m	外消旋N-((4aSR,7aSR)-7a-(2,4-二氟-5-(嘓啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	453
63n	N-((4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(嘓啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	453
63p	N-((4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺	470

49 使用 2 N 碳酸鈉溶液替代碳酸鉀。

實例 1

N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺鹽酸鹽



將氯化氫於二噁烷中之 4 M 溶液 (834.8 μ L ; 3.3 mmol) 添加至 7a-(5-(5-氟甲基吡啶鹽胺基)-2-氟苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯 (91 mg ; 167.0 μ mol) 中且在環境溫度下攪拌。2 天之後，在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於最少量之二氯甲烷及甲醇中。添加乙醚及己烷。沈澱出呈鹽形式之產物，藉由離心將其與母液分離且置於真空下以移除存在的任何溶劑，得到標題化合物 (58 mg ; 125 μ mol)。LC-ES/MS m/e 391 ($M+1$) ; $T_R=1.675$ 。

實例 1a

向 N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺 (17.3 g , 42.10 mmol) 於乙醇 (631.45 mL) 與二氯甲烷 (420.96 mL) 之混合物中的懸浮液中添加氯化氫於 1,4-二噁烷中之 4 M 溶液 (46.31 mL , 185.22 mmol)。將混合物在 22°C 下攪拌 1 h，濃縮且以 EtOH (200 mL) 濕磨殘餘物。濾出固體且以

EtOH洗滌。以水濕磨固體且在減壓下濃縮懸浮液。在真空烘箱中(18 h, 40°C)乾燥殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物(17.1 g, 94%)。ES/MS m/e : 391 ($M+1$)。

實例 1b

N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺

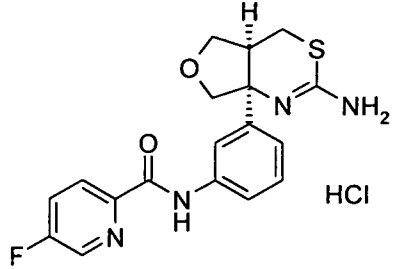
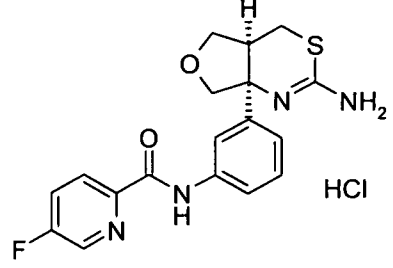
在室溫下向 N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺鹽酸鹽(20 g, 47 mmol)於水(280 mL)中之懸浮液中添加 2 N 氫氧化鈉水溶液(1.2當量, 27 mL)。攪拌混合物30分鐘。過濾懸浮液且以水(3×100 mL)洗滌固體。在真空下, 在45°C下乾燥固體以得到呈白色固體狀之標題化合物。經由下列兩種方法純化所得固體:

方法 A: 將固體(16 g)懸浮於240 mL水中且添加 2 N 氫氧化鈉水溶液(1.5當量, 31 mL)。將混合物置於超音波浴中22°C下歷時15分鐘且在22°C下攪拌3 h。過濾白色固體, 以水(3×100 mL)洗滌, 且在真空烘箱中在45°C下乾燥隔夜以產生標題化合物(14 g)。ES/MS m/e 391($M+1$)。

方法 B: 將固體(3 g)懸浮於甲醇(40 mL)中且自62°C加熱至64°C歷時15 h, 以 N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺之游離鹼之晶種來種晶。將混合物冷卻至室溫且過濾漿料。固體以甲醇洗滌且在真空烘箱中在50°C下乾燥4 h以產生標題化合物(2.3 g)。ES/MS m/e 391 ($M+1$)。

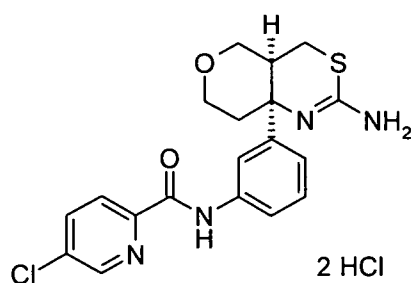
喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-5-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺二鹽酸鹽之製備中所述來製備表42中之下列化合物。

表 42

實例	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+1)
3	N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺鹽酸鹽		373
4	外消旋N-(3-((4aSR,7aSR)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺鹽酸鹽		373

實例 5

N-(3-((8aS)-2-胺基-4,4a,5,7,8,8a-六氫呋喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)苯基)-5-氯甲基吡啶鹽胺二鹽酸鹽

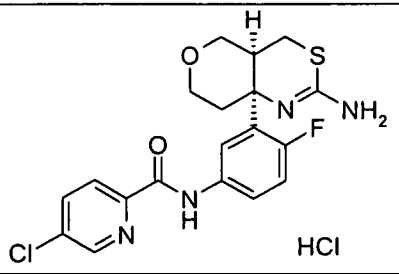
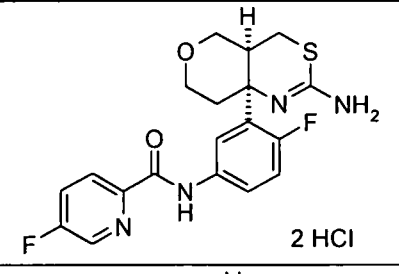
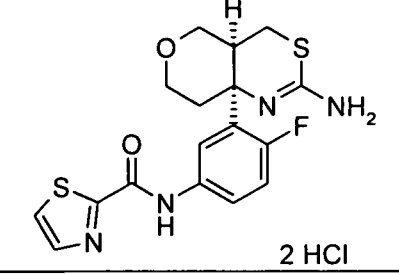


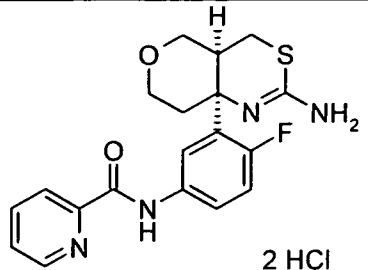
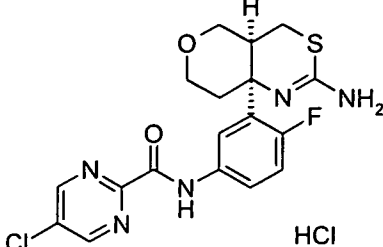
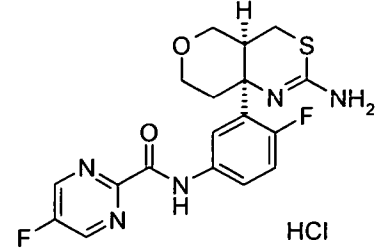
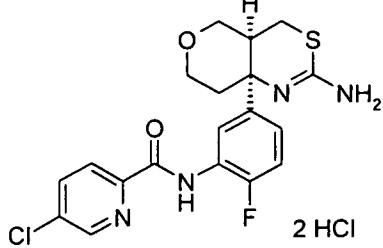
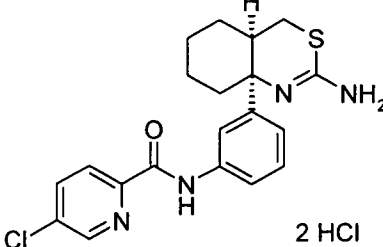
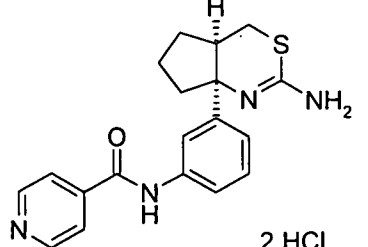
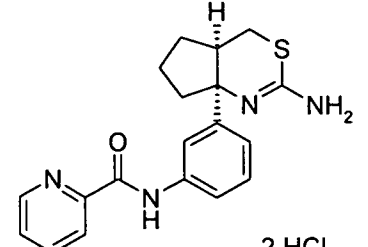
向(8aS)-8a-(3-(5-氯甲基吡啶鹽胺基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫呋喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.172 g, 0.342 mmol)於CH₂Cl₂(8 mL)中之溶液中添加TFA(4 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下移除溶劑。於10 g SCX管柱上，相繼使用4:1 CH₂Cl₂:MeOH及2:1 CH₂Cl₂:7

N NH₃/MeOH純化殘餘物以得到呈游離鹼形式之標題化合物 (0.127 g, 92%)。將游離鹼 (0.124 g, 0.308 mmol)溶解於CH₂Cl₂中且以HCl於Et₂O中之1 M溶液 (0.65 mL, 0.605 mmol)處理且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.127 g, 78%)。ES/MS m/e (³⁵Cl/³⁷Cl) 403, 405 (M+1)。

基本上如 N-(3-((8aS)-2-胺基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)苯基)-5-氯甲基吡啶鹽胺二鹽酸鹽之製備中所述來製備表 43 中之下列化合物。

表 43

實例	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+1)
6	N-(3-((8aS)-2-胺基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氯苯基)-5-氯甲基吡啶鹽胺鹽酸鹽		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421, 423
7	N-(3-((8aS)-2-胺基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氟苯基)-5-氯甲基吡啶鹽胺二鹽酸鹽		405
8	N-(3-((8aS)-2-胺基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氟苯基)噻唑-2-甲鹽胺鹽酸鹽		393

9	N-(3-((8aS)-2-氨基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氟苯基)甲基吡啶醯胺二鹽酸鹽	 2 HCl	387
10	N-(3-((8aS)-2-氨基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氟苯基)-5-氯嘧啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422, 424
11	N-(3-((8aS)-2-氨基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-4-氟苯基)-5-氟嘧啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	 HCl	406
12	N-(5-((8aS)-2-氨基-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-8a-基)-2-氟苯基)-5-氯甲基吡啶醯胺二鹽酸鹽	 2 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421, 423
13	N-(3-((8aS)-2-氨基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-8a-基)苯基)-5-氯甲基吡啶醯胺二鹽酸鹽	 2 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 401, 403
14	N-(3-((4aR,7aS)-2-氨基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)異菸鹼醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	353
15	N-(3-((4aR,7aS)-2-氨基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)甲基吡啶醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	353

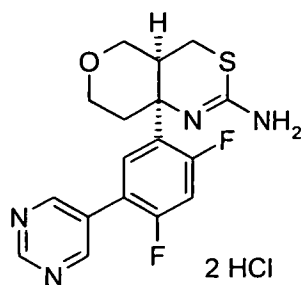
16	N-(3-((7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)吡嗪-2-甲醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	354
17	N-(3-((7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)嘧啶-2-甲醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	354
18	N-(3-((7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽 ⁵⁰	 HCl	352
19	N-(3-((7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	354
20	N-(3-((4aR,7aS)-2-胺基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)苯基)-5-氯甲基吡啶醯胺；鹽酸鹽 ⁵¹	 HCl	387
21	N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氯甲基吡啶醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	407
22	N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氯嘧啶-2-甲醯胺二鹽酸鹽 ⁵⁰	 2 HCl	392

50 使用於1,4-二噁烷中之4 N HCl替代TFA用於脫除保護基以直接得到鹽酸鹽。

51 使用於二氯甲烷/乙醚中之HCl氣體替代TFA用於脫除保護基以直接得到鹽酸鹽。

實例 23

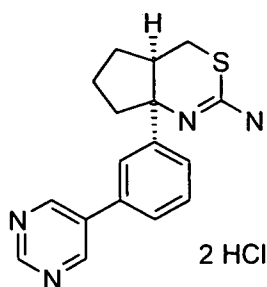
(8aS)-8a-(2,4-二氟-5-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫
哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽



向 8a-(2,4-二氟-5-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,7,8,8a-六氫哌喃并[4,3-d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.258 g, 0.558 mmol)於CH₂Cl₂(8 mL)中之溶液中添加TFA(4 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下移除溶劑以得到殘餘物，該殘餘物用水及1 N NaOH稀釋以將pH值調整為12。水層以EtOAc萃取三次。有機層經Na₂SO₄乾燥且藉由矽膠層析法，以1%至10%線性梯度之於CH₂Cl₂中之7 N NH₃/MeOH溶離來純化粗產物以得到呈游離鹼形式之標題化合物(0.165 g, 68%)。將游離鹼(0.162 g, 0.448 mmol)溶解於CH₂Cl₂中且以於Et₂O中之1 M HCl(0.94 mL, 0.940 mmol)來處理且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物(0.208 g, 86%)。ES/MS m/e: 363 (M+1)。

實例 24

(4aR,7aS)-7a-(3-(嘓啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊
[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽

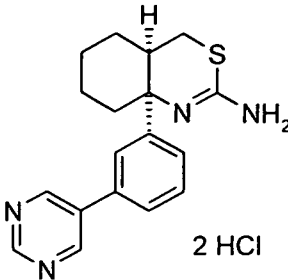


將(4aR,7aS)-7a-(3-溴苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.860 g, 2.09 mmol)、嘧啶-5-酮酸(0.423 g, 3.34 mmol)、氯化(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)鈹(II)(0.171 g, 0.209 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)中之混合物在氮氣氛圍下加熱至100℃。藉由注射器將2 M碳酸鈉水溶液(3.14 mL, 6.27 mmol)添加至反應混合物中。將所得混合物在110℃下攪拌20分鐘。將反應物冷卻且以二氯甲烷萃取三次且所合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，以經30分鐘0至20%線性梯度之於二氯甲烷中之甲醇溶離來純化殘餘物以得到呈游離鹼形式之標題化合物(0.482 g, 74%)。ES/MS m/e : 311 ($M+1$)。

在室溫下向(4aR,7aS)-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺(0.482 g, 1.55 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮以得到標題化合物(0.595 g, 100%)。ES/MS m/e : 311 ($M+1$)。

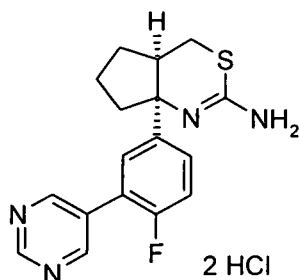
基本上如(4aR,7aS)-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽之製備中所述來製備表44中之下列化合物。

表 44

實例	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+1)
25	(8aS)-8a-(3-(嘓啉-5-基)苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氫-4H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		325

實例 26

(7aS)-7a-(4-氟-3-(嘓啉-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽

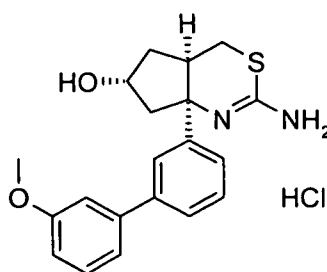


向三氟甲磺酸 5-((4aR,7aS)-2-(第三丁氧羰基胺基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-7a-基)-2-氟苯酯(0.630 g, 1.26 mmol)、嘓啉-5-基酰胺(0.189 g, 1.53 mmol)、三環己基磷(0.035 g, 0.125 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(0.057 g, 0.0622 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中添加 1.27 M 磷酸三鉀 N-水合物水溶液(1.76 mL, 2.24 mmol)。將混合物加熱至 73°C 且攪拌隔夜。將反應物冷卻且以水及 EtOAc 稀釋。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且蒸發至乾燥且藉由矽膠層析法，以 1% 至 10% 線性梯度之於 CH₂Cl₂ 中之 7 N NH₃/MeOH 溶離來純化粗產物以得到呈游離鹼形式之

標題化合物 (0.191 g, 46%)。將游離鹼 (0.191 g, 0.582 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 中且以於 Et_2O 中之 1 M HCl (1.16 mL, 1.16 mmol) 來處理且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.24 g, 47.5%)。ES/MS m/e : 329 ($M+1$)。

實例 27

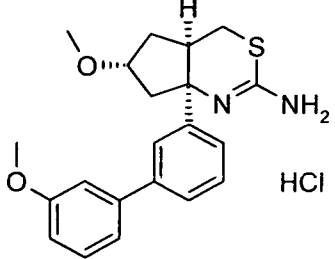
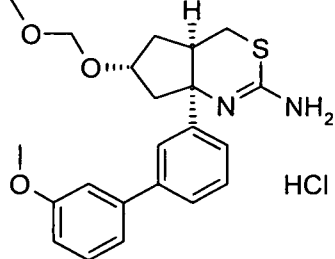
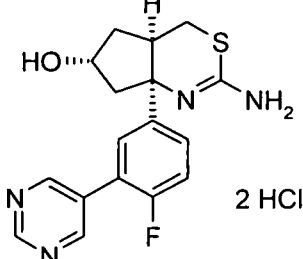
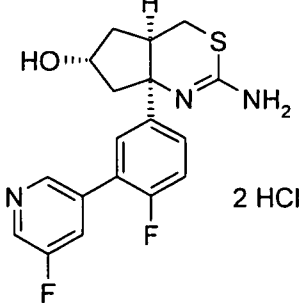
(4aR,6R,7aS)-2-胺基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-
4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇鹽酸鹽

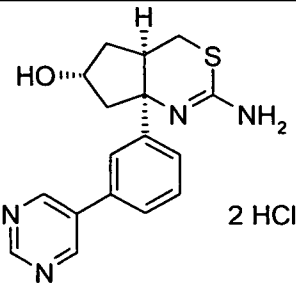
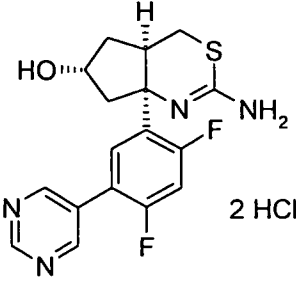
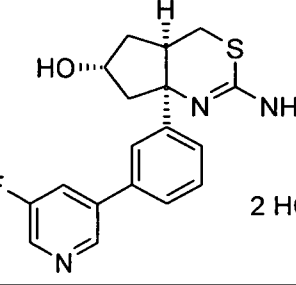
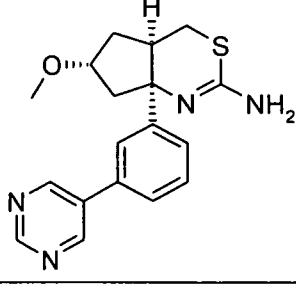
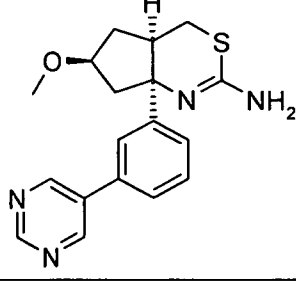
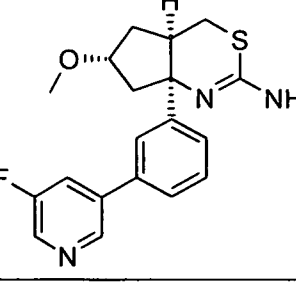


將 N-((4aR,6R,7aS)-6-羥基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.061 g, 0.133 mmol)、O-甲基羥胺鹽酸鹽 (0.111 g, 1.3 mmol) 及吡啶 (0.105 g, 1.30 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之混合物加熱至 50°C 歷時 15 h。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠層析法，以經 30 分鐘 0.5% 至 10% 之於二氯甲烷中之 NH_3 (於甲醇中之 7 N 溶液) 溶離來純化粗產物以得到呈游離鹼形式之標題化合物 (0.041 g, 87%)。ES/MS m/e : 355 ($M+1$)。將於 Et_2O 中之 1 N HCl 溶液 (0.139 mL, 0.139 mmol) 添加至 (4aR,6R,7aS)-2-胺基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇 (0.041 g, 0.116 mmol) 於最少量二氯甲烷及甲醇中之溶液中。在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.045 g, 86%)。ES/MS m/e : 355 ($M+1$)。

基本上如(4aR,6R,7aS)-2-胺基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇鹽酸鹽之製備中所述來製備表45中之下列化合物。

表 45

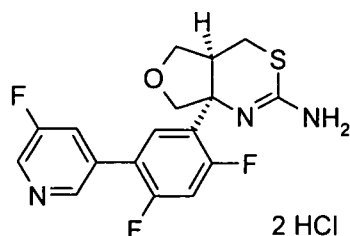
實例	化學名稱	結構	ES/MS (m/e) (M+1)
28	(4aR,6R,7aS)-6-甲氧基-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺鹽酸鹽		369
29	(4aR,6R,7aS)-7a-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-6-(甲氧基甲氧基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺鹽酸鹽		399
30	(4aR,6R,7aS)-2-胺基-7a-(4-氟-3-(嘓啉-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇二鹽酸鹽		345
31	(4aR,6R,7aS)-2-胺基-7a-(4-氟-3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇二鹽酸鹽		362

32	外消旋(4aRS,6RS,7aSR)-2-氨基-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇二鹽酸鹽		327
33	外消旋(4aRS,6RS,7aSR)-2-氨基-7a-(2,4-二氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇二鹽酸鹽		363
34	外消旋(4aRS,6RS,7aSR)-2-氨基-7a-(3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-6-醇二鹽酸鹽		344
35	外消旋(4aRS,6RS,7aSR)-6-甲氧基-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺		341
36	外消旋(4aRS,6SR,7aSR)-6-甲氧基-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺		341
37	外消旋(4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺		358

38	(4aRS,6RS,7aSR)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-6-甲氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		359
39	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		313
40	(4aS,7aS)-7a-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		313
41	(4aR,6R,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-6-異丙氧基-4,4a,5,6,7,7a-六氫環戊[d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		387

實例 42

(4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽

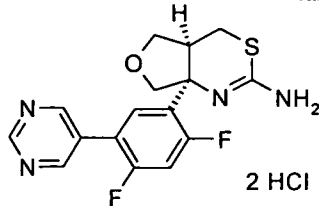
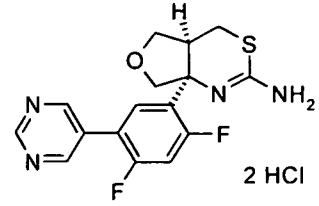


將 5 N 鹽酸水溶液 (8.70 mL) 添加至 N-((4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (0.252 g, 0.435 mmol) 於甲

醇 (4 mL) 中之溶液中且將混合物加熱至 90°C。18 小時之後，移除熱源且以 5 N 氫氧化鈉水溶液將反應混合物之 pH 值調整為鹼性。混合物以於二氯甲烷中之 10% 異丙醇萃取三次。在減壓下濃縮有機層且藉由徑向層析法，以 3% 2 M 氫甲醇：二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物以得到呈游離鹼形式之標題化合物。將游離鹼溶解於最少量二氯甲烷中且添加過量的於乙醚中之 1 M 氯化氫。添加己烷 (1 mL) 且在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (0.129 g, 67%)。ES/MS m/e: 366 (M+1)。

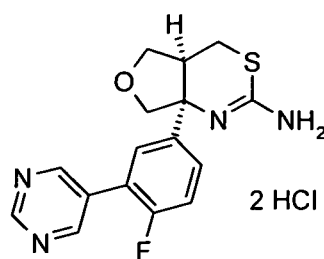
基本上藉由 (4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽之方法製備表 46 中之下列化合物。

表 46

實例	化學名稱	結構	MS (m/e) (M+1)
43	外消旋(4aSR,7aSR)-7a-(2,4-二氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		349
44	(4aS,7aS)-7a-(2,4-二氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		349

實例 45

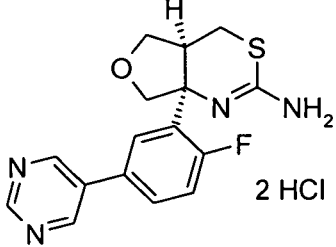
(4aS,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽



將氯化氫於乙醚中之 1 M 溶液過量添加至 (4aS,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺 (22 mg, 66.59 μ mol) 於最少量二氯甲烷中之溶液中。在減壓下移除溶劑以得到標題化合物 (27 mg, 100%)。LC-ES/MS m/e: 331 (M+1)。

基本上藉由 (4aS,7aS)-7a-(4-氟-3-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽之方法來製備表 47 中之下列化合物。

表 47

實例	化學名稱	結構	MS (m/e) (M+1)
46	(4aS,7aS)-7a-(2-氟-5-(嘧啶-5-基)苯基)-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺二鹽酸鹽		331

活體外檢定程序：

為了進行活體外酶檢定及細胞檢定，於 DMSO 中製備測試化合物以形成 10 mM 儲備溶液。在進行活體外酶檢定及全細胞檢定之前，於 96 孔圓底板中於 DMSO 中連續稀釋儲備溶液以獲得 10 點稀釋曲線，其中最終化合物濃度在 10 mM 至 1 nM 範圍內。

活體外蛋白酶抑制檢定：

BACE1 FRET檢定

如上所述製備測試化合物之連續稀釋液。將化合物於 KH_2PO_4 緩衝液中進一步稀釋20倍。將10 μL 每一稀釋液添加至含有反應混合物(25 μL 之50 mM KH_2PO_4 (pH 4.6)、1 mM TRITON® X-100、1 mg/mL牛血清白蛋白及15 μM 之FRET受質)(參見Yang等人, *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004))之相應低蛋白結合黑板之A至H列的每一孔中。將內含物於板震盪器上充分混合10分鐘。將15 μL 於 KH_2PO_4 緩衝液中之200 pM人類BACE1(1-460):Fc(參見Vasser等人, *Science*, 286, 735-741 (1999))添加至含有受質及測試化合物之板中以引發反應。在板震盪器上短暫混合之後, 在激發波長355 nm及發射波長460 nm下記錄混合物在0時間點的RFU。用鋁箔覆蓋反應板且於黑色濕潤烘箱中室溫下保持16至24 h。在0時間點所用之相同激發及發射設置下記錄培育結束時之RFU。0時間點與培育結束時的RFU差表示在化合物處理下BACE1之活性。針對抑制劑濃度來繪製RFU差異之曲線且以四參數邏輯方程式來擬合曲線以獲得 EC_{50} 值及 IC_{50} 值。(參見Sinha等人, *Nature*, 402, 537-540 (2000))。

基本上如上所述來測試本文中所例示之化合物且顯示之針對BACE1之 IC_{50} 值低於1 μM 。基本上如上所述來測試下列例示化合物且顯示下列針對BACE1之活性：

表 48

實例	BACE1 IC ₅₀ (nM)
1	20.3
8	179
32	346
25	731

此等數據顯示表 48 之化合物抑制活體外純化重組 BACE1 酶活性。

表現人類 BACE1

藉由室溫-PCR自全部大腦 cDNA 選殖人類 BACE1(寄存編號：AF190725)。將對應於胺基酸序列第 1 至 460 號之核苷酸序列插入編碼人類 IgG₁(Fc)多肽之 cDNA 中(Vasser 等人 1999)。將 BACE1(1-460)與人類 Fc 之融合蛋白(稱為 huBACE1:Fc)構建至 pJB02 載體中。於 HEK293 細胞中瞬時表現人類 BACE1(1-460):Fc(huBACE1:Fc)。將 250 μg 每一構築體之 cDNA 與 Fugene 6 混合且添加至 1 公升 HEK293 細胞中。在轉染之後四天，收集條件培養基以供純化。

純化 huBACE1:Fc

藉由蛋白 A 層析法純化 huBACE1:Fc。將酶以較小等分試樣在 -80°C 下儲存。

用於量測 β-分泌酶活性之抑制的全細胞檢定

HEK293Swe 全細胞檢定

用於量測 β-分泌酶活性之抑制的常規全細胞檢定利用穩定表現含有天然產生之雙突變 Lys651Met652 突變為 Asn651Leu652(一般稱為瑞典突變(Swedish mutation)，記

錄為 HEK293/APP751sw) 的人類 APP751 cDNA 且顯示過度產生 A β (Citron 等人, *Nature*, 360, 672-674 (1992)) 之人類胚腎細胞株 HEK293p (ATCC 寄存編號 CRL-1573)。活體外 A β 減少檢定已在文獻中描述 (參見 Dovey 等人, *Journal of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); Seubert 等人 *Nature*, 361, 260 (1993); 及 Johnson-Wood 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 1550-1555 (1997))。

在 37°C 下，在抑制劑 (於 DMSO 中稀釋) 存在 / 不存在下將細胞 (HEK293/APP751sw，以 3.5×10^4 細胞 / 孔，含有 200 μ L 培養基，含有 10% FBS 之 DMEM) 以所需濃度培育 4 至 24 h。在培育結束時，例如藉由分析 A β 肽來分析條件培養基的 β -分泌酶活性之跡象。藉由夾層 ELISA，使用單株 266 作為捕捉抗體及結合生物素之 3D6 作為報導抗體來量測全部 A β 肽 (A β 1-x)。或者，藉由夾層 ELISA，使用單株 2G3 作為針對 A β 1-40 之捕捉抗體及單株 21F12 作為針對 A β 1-42 之捕捉抗體來量測 A β 1-40 及 A β 1-42 肽。A β 1-40 及 A β 1-42 ELISA 均使用結合生物素之 3D6 作為報導抗體。在化合物處理之後釋放於條件培養基中的 A β 之濃度對應於在該等條件下之 BACE1 活性。繪製 10 點抑制曲線且以四參數邏輯方程式擬合該曲線以獲得 A β 減少效應之 EC₅₀ 值及 IC₅₀ 值。基本上如上所述來測試下列例示化合物且顯示下列針對 A β 減少效應之活性：

表 49

實例	HEK 293 Swe A- β (1-40) ELISA IC ₅₀ (nM)	HEK 293 Swe A- β (1-42) ELISA IC ₅₀ (nM)
1	18.5	19.7
8	78.0	89.6
32	670	173
25	1360	1150

此等數據顯示表 49 之化合物抑制活體外細胞中天然內源性人類 BACE1。

PDAPP 原代神經元檢定

亦在由 PDAPP 轉殖基因胚胎小鼠產生之原代神經元培養物中進行確認性全細胞檢定。由胚胎 16 天 PDAPP 胚胎製備原代皮層神經元且將其於 96 孔板中培養 (15×10^4 個細胞/孔，於 DMEM/F12(1:1)+10% FBS 中)。在活體外 4-6 天之後，將培養基置換為含有 B27 補充劑之無血清 DMEM/F12 (1:1) 且在 37°C 下，在抑制劑(於 DMSO 中稀釋)存在/不存在下將神經元以所需濃度培育 24 h。在培育結束時，例如藉由分析 A β 肽來分析條件培養基的 β -分泌酶活性之跡象。藉由夾層 ELISA，使用單株 266 作為捕捉抗體及結合生物素之 3D6 作為報導抗體來量測全部 A β 肽 (A β 1-x)。或者，藉由夾層 ELISA，使用單株 2G3 作為針對 A β 1-40 之捕捉抗體及單株 21F12 作為針對 A β 1-42 之捕捉抗體來量測 A β 1-40 及 A β 1-42 肽。A β 1-40 及 A β 1-42 ELISA 均使用結合生物素之 3D6 作為報導抗體。在化合物處理之後釋放於條件培養基中的 A β 之濃度對應於在該等條件下之 BACE1 活性。繪製 10

點抑制曲線且以四參數邏輯方程式擬合該曲線以獲得A β 減少效應之EC₅₀值及IC₅₀值。基本上如上所述來測試下列例示化合物且顯示下列針對A β 減少效應之活性：

表 50

實例	PDAPP神經元A- β (1-40) ELISA IC ₅₀ (nM)	PDAPP神經元A- β (1-42) ELISA IC ₅₀ (nM)
1	10.7	9.23
8	32.8	41.3
32	436	352
25	734	659

此等數據顯示表 50 之化合物抑制活體外細胞中天然內源性鼠類 BACE1。

β -分泌酶之活體內抑制

可使用包括小鼠、天竺鼠、狗及猴在內之若干動物模型來篩選在化合物處理之後活體內 β -分泌酶活性之抑制。本發明中所用之動物可為野生型、轉殖基因或基因剔除動物。舉例而言，如 Games 等人，Nature 373, 523-527 (1995) 中所述製備的 PDAPP 小鼠模型及其他非轉殖基因或基因剔除動物適用於分析在抑制性化合物存在下 A β 及 sAPP β 產生之活體內抑制。一般而言，向 2 至 12 月齡之 PDAPP 小鼠、基因剔除小鼠或非轉殖基因動物投與於諸如以下媒劑中調配之化合物：玉米油、環糊精、磷酸鹽緩衝液、PHARMASOLVE® 或其他合適媒劑。在投與化合物之後 1 至 24 小時，處死動物，且移出大腦以及腦脊髓液及血漿以供分析 A β s、C99 及 sAPP 片段。(參見 Dovey 等人, Journal of

Neurochemistry, 76, 173-181 (2001); 及 Johnson-Wood 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1550-1555 (1997))。

為了進行標準活體內藥理學研究，將動物以各種濃度之化合物給藥且與同時給藥之媒劑處理對照組相比。對於一段時期的研究而言，由所選動物獲得腦組織、血漿或腦脊髓液，自0時間點開始建立基線。將化合物投與其他組且在給藥之後的不同時間點處死動物。由所選動物獲得腦組織、血漿或腦脊髓液且例如藉由特異性夾層ELISA檢定分析APP裂解產物(包括A β 肽、sAPP β 及其他APP片段)存在與否。在測試期結束時，處死動物且(適當時)分析腦組織、血漿或腦脊髓液中是否存在A β 肽、C99及sAPP β 。亦分析在化合物處理之後APP轉殖基因動物之腦組織中 β -類澱粉斑塊之量。

投與抑制性化合物之動物(PDAPP或其他APP轉殖基因或非轉殖基因小鼠)可顯示與媒劑處理對照組或0時間點對照組相比，腦組織、血漿或腦脊髓液中的A β 或sAPP β 減少及腦組織中的 β 類澱粉斑塊減少。舉例而言，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與10 mg/kg皮下劑量的實例1之化合物之後3小時，大腦皮質中A β 1-x肽、C99及sAPP β 之含量與媒劑處理小鼠相比分別減少約64%、60%及44%。類似地，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與10 mg/kg口服劑量的實例1之化合物之後3小時，大腦皮質中A β 1-x肽、C99及sAPP β 之含量與媒劑處理小鼠相比分別減少約54%、34%及42%。與在經口投與10 mg/kg劑量之實例1之化合物之後3小時大腦

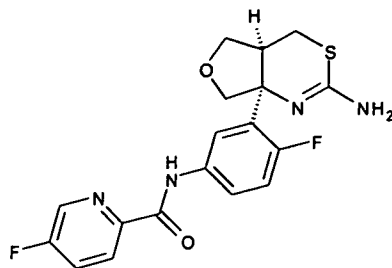
A β 、C99及sAPP β 的變化一致，CSF A β 1-x及1-42含量分別減少約62%及62%。與活體內BACE抑制之機制一致，在經口投與10 mg/kg劑量之實例1之化合物之後3小時，CSF sAPP β 含量減少22%，而CSF sAPP α 含量不變。

本發明化合物較佳調配為藉由多種途徑投與之醫藥組合物形式。該等化合物最佳經口投與。該等醫藥組合物及用於製備其之方法在此項技術中熟知。參見，例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro等人編，第19版，Mack Publishing Co., 1995)。

式I化合物一般在寬劑量範圍內有效。舉例而言，每日劑量通常在約0.01至約30 mg/kg體重之範圍內。在一些情況下，在上述範圍之下限以下的劑量含量可能綽綽有餘，而在其他情況下即便使用更大劑量亦不引起任何有害之副作用，因此上述劑量範圍並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。應瞭解實際上投與的化合物之量將由醫師，根據包括以下之相關情況來確定：待治療之病況、所選投藥途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、及患者症狀之嚴重程度。

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其為 N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺：



或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種醫藥調配物，其包含如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
3. 如請求項2之醫藥調配物，其進一步包含一或多種其他治療劑。
4. 如請求項2或3之醫藥調配物，其係用於治療。
5. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 用之藥劑。
6. 一種化合物，其為 N-(3-((4aS,7aS)-2-胺基-4a,5,7,7a-四氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟甲基吡啶鹽胺：

