



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201726688 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：105130477

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 21 日

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

C07D513/20 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/547 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30) 優先權：2015/09/24 美國

62/232,037

(71) 申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72) 發明人：布羅尼 麥可 BRODNEY, MICHAEL AARON (US)；布特勒 克里斯多夫 BUTLER, CHRISTOPHER RYAN (US)；張 磊 ZHANG, LEI (US)；歐尼爾 布萊恩 O'NEILL, BRIAN T. (US)；佛赫斯特 派崔克 VERHOEST, PATRICK ROBERT (US)；米可奇克 彼得 MIKOCHIK, PETER JUSTIN (US)；莫瑞 約翰 MURRAY, JOHN CHARLES (US)；侯 新雋 HOU, XINJUN (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 223 頁

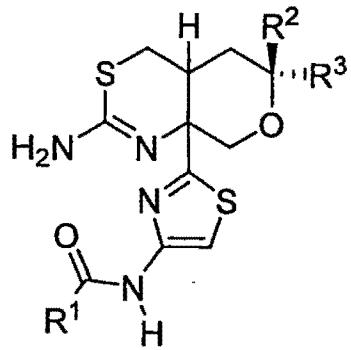
(54) 名稱

N-[2-(2-氨基-6,6-二取代-4,4a,5,6-四氫噁喃[3,4-d][1,3]噻唑-8a(8H)-基)-1,3-噁唑-4-基]醯胺

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

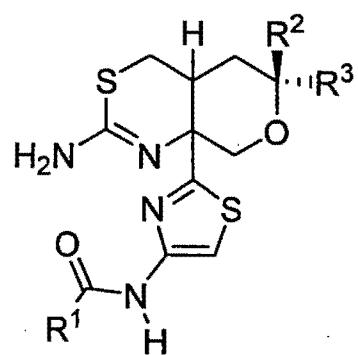
(57) 摘要

本發明係關於化合物、互變異構物及所揭示化合物之醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式 I 之結構，



且變數 R¹、R² 及 R³ 為如同本專利說明書中所定義者。亦揭示相應之醫藥組成物、治療方法、合成方法、及中間體。

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

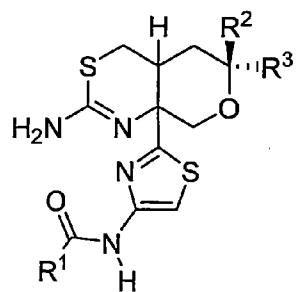


I

and the variables R¹, R² and R³ are as defined in the specification. Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

特徵化學式：

式 I



I

發明摘要

※申請案號：105130477

C07D 513/04 (2006.01)*C07D 513/20* (2006.01)

※申請日：105 年 09 月 21 日

※IPC 分類：

A61K 31/542 (2006.01)*A61K 31/547* (2006.01)

【發易名稱】(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)

N-[2-(2-胺基-6,6-二取代-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d]

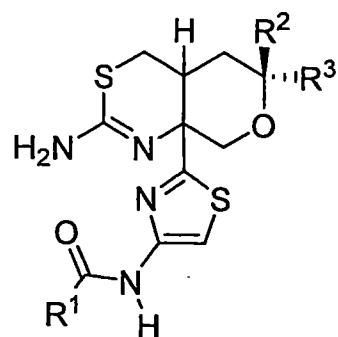
[1,3]噻唑-8a(8H)-基)-1,3-噻唑-4-基]醯胺

N-[2-(2-amino-6,6-disubstituted-4,4a,5,6-tetrahydropyrano[3,4-d][1,3]

thiazin-8a(8H)-YL)-1,3-thiazol-4-yl] amides

【中文】

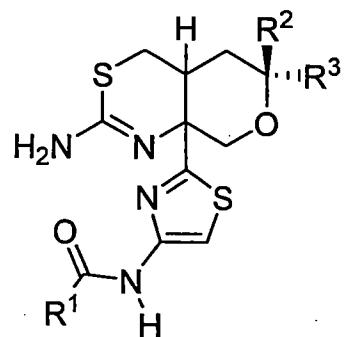
本發明係關於化合物、互變異構物及所揭示化合物之醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式 I 之結構，



且變數 R¹、R² 及 R³ 為如同本專利說明書中所定義者。亦揭示相應之醫藥組成物、治療方法、合成方法、及中間體。

【英文】

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



I

and the variables R¹, R² and R³ are as defined in the specification.

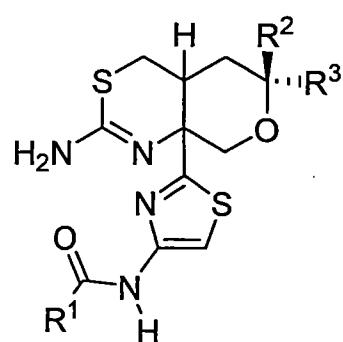
Corresponding pharmaceutical compositions, methods of treatment, methods of synthesis, and intermediates are also disclosed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

N-[2-(2-胺基-6,6-二取代-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d]

[1,3]噻唑-8a(8H)-基)-1,3-噻唑-4-基]醯胺

N-[2-(2-amino-6,6-disubstituted-4,4a,5,6-tetrahydropyrano[3,4-d][1,3]

thiazin-8a(8H)-YL)-1,3-thiazol-4-yl] amides

【技術領域】

本發明係關於小分子化合物及其醫藥上可接受之鹽，其為 β 部位類澱粉前驅蛋白(APP)裂解酶1(BACE1)抑制劑及BACE2抑制劑。本發明係關於A- β 肽產製之抑制，該A- β 肽可促成類澱粉蛋白神經沈積物之形成。本發明亦關於哺乳動物包括人類之阿滋海默氏症(AD)及其他神經退化性及/或神經失調的治療、以及糖尿病的治療。更具體的是，本發明係關於可用於治療與A- β 肽之製造有關的神經退化性及/或神經失調諸如阿滋海默氏症(AD)及唐氏症候群的硫脒化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【先前技術】

失智症係由廣泛之各種特殊病理過程所引起。導致失智症最常見的病理過程為阿滋海默氏症("AD")、大腦類澱粉血管病變("CM")及普里昂蛋白媒介性疾病(prion-mediated diseases)(例如參見Haan et al., Clin. Neurol.

Neurosurg., 1990, 92(4):305-310 ; Glenner et al., J. Neurol. Sci., 1989, 94:1-28)。阿滋海默氏症為以記憶力減退及認知功能障礙為特徵的進行性、神經退化性失調。阿滋海默氏症幾乎影響超過 85 歲以上總人口的一半，美國人口最快速成長的部分。就此而言，美國阿滋海默氏症患者數預期由約四百萬人增至 2050 年的約一千四百萬人。

類澱粉- β (A β 肽)的累積咸信為阿滋海默氏症(AD)的根本原因之一，其為老年人最常見的認知衰退原因 (Hardy & Allsop, Trends Pharmacol. Sci., 1991 ; 12 (10):383-8 ; Selkoe, Behav. Brain Res., 2008 ; 192(1):106-13)。A β (類澱粉斑的主要蛋白構份)係由第 I 型膜主體蛋白、類澱粉前驅蛋白(APP)藉由兩個蛋白酶 β -與 γ -分泌酶之接續裂解所衍生。APP 藉由 β -部位 APP 裂解酶(BACE1 及 BACE2)進行之蛋白分解性裂解作用可產生 APP 之可溶性 N 端胞外結構域(sAPP β)及 C 端片段 C99。接下來之膜結合性 C99 片段藉由 γ -分泌酶進行之裂解作用可釋出各種 A β 肽物種，其中 A β 40 及 A β 42 為最主要的形式(Vassar et al., J. Neurosci., 2009 ; 29(41):12787-94;Marks & Berg, Neurochem. Res., 2010;35:181-210)。因此，因為 BACE1 抑制劑可有效地抑制所有主要 A β 肽的形成，故經由抑制 BACE1 來直接限制 A β 的產生為用於治療阿滋海默氏症最引人注目的方法之一。

此外，亦已有測定指出，與同窩對照組相比，BACE1 剔除小鼠具有顯著增強之軸突及髓鞘碎片由退化纖維中清

除的能力、加速軸突的再生、及於神經肌肉接合處更早之神經支配恢復。這些數據提示以 BACE1 抑制作用作為周邊神經損傷後加速再生及復原的治療方法(參見 Farah et al., J. Neurosci., 2011, 31(15): 5744-5754)。

胰島素抗性及葡萄糖恆定異常為第二型糖尿病的重要指標且為阿滋海默氏症的早期風險因子。尤其，患有第二型糖尿病的患者有更高之偶發型阿滋海默氏症的風險且阿滋海默氏症更有第二型糖尿病的傾向(Butler, Diabetes, 53:474–481, 2004.)。近來，亦有提出應將阿滋海默氏症再視為第三型糖尿病(de la Monte, J. Diabetes Sci. Technol., 2008 ; 2(6):1101-1113)。特別要關注的事實為阿滋海默氏症及第二型糖尿病享有共同的致病機轉及可能的治療(Park S. A., J. Clin. Neurol., 2011 ; 7:10-18 ; Raffa, Br. J. Clin. Pharmacol 2011, 71(3):365–376)。A β (BACE 活性產物)血漿濃度的提高近來與人類之高血糖症及肥胖症有關(參見 Meakin et al., Biochem J., 2012, 441(1):285-96. ; Martins, Journal of Alzheimer's disease, 8 (2005) 269–282)。而且，A β 製造的增加激起小鼠之葡萄糖耐受不良及胰島素抗性(Cózar-Castellano, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 302:E1373-E1380, 2012 ; Delibegovic, Diabetologia (2011) 54:2143–2151)。最後亦顯示，循環的 A β 可能參與人類及小鼠之動脈粥狀硬化的發展(De Meyer, Atherosclerosis 216 (2011) 54–58 ; Catapano, Atherosclerosis 210 (2010) 78–87 ; Roher, Biochimica et

Biophysica Acta 1812 (2011) 1508–1514)。

因此咸信，BACE1 濃度可於慢性營養過量的條件下於葡萄糖及脂肪恆定中扮演關鍵性角色。尤其，BACE1 抑制劑可潛在地用於增加骨骼肌及肝中之胰島素敏感性，如同 BACE1 之減少可降低小鼠之體重、避免飲食誘導性肥胖症及提高胰島素敏感性的事實所闡述地(參見 Meakin et al., *Biochem. J.* 2012, 441(1):285-96)。同等受關注的為鑑別 LRP1 為 BACE1 基質及與動脈粥狀硬化之潛在連結 (Strickland, *Physiol. Rev.*, 88: 887–918, 2008 ; Hyman, *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, No. 18, 17777–17785, 2005)。

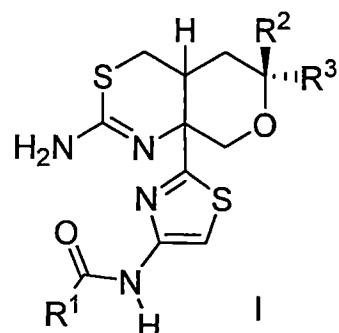
同樣地，BACE2 之抑制作用經提出作為第二型糖尿病之治療，其具有保存及恢復 β -細胞質量及刺激糖尿病前期及糖尿病患者的胰島素分泌之潛能(WO2011/020806)。BACE2 為 β 細胞富集蛋白酶，其調節胰臟之 β 細胞功能及質量且為 BACE1 的密切同系物。BACE2 之藥理抑制作用可增加 β 細胞質量及功能，導致 Tmem27 之安定化(參見 Esterhazy et al., *Cell Metabolism* 2011, 14(3): 365-377)。已有建議指出 BACE2 抑制劑可用於治療及/或預防與 BACE2 之抑制作用有關的疾病(例如第二型糖尿病，BACE2 抑制劑具有保存及恢復 β -細胞質量及刺激糖尿病前期及糖尿病患者的胰島素分泌之潛能)(WO2011/020806)。

胺基二氫嚙咗或硫脒化合物乃述於 US2009/0082560、WO 2009/091016 及 WO 2010/038686 中作為有

用之 β -分泌酶抑制劑。可作為 β -分泌酶抑制劑的稠合雜環衍生物乃述於 WO 2011071109 及相應之 US 2012245155 中。共同待決之 PCT 申請案 PCT/IB2012/054198(由 Pfizer 公司於 2012 年 8 月 17 日提出)亦說明可作為 β -分泌酶抑制劑的胺基二氫噻唑化合物。本發明係關於新穎之硫脒化合物及其於治療神經退化性疾病包括阿滋海默氏症以及治療代謝性疾病及病症諸如糖尿病及肥胖症之用途。

【發明內容】

本發明第一方面之第一實施態樣為式 I 化合物



其中 R^1 選自由以下所組成之群組：隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基；隨意地經一至三個 R^4 取代之 C_{5-9} 雙環烷基；及具有 1 至四個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子的 5 至 6 員雜芳基，其中至少一個雜原子為 N 且其中該 N 隨意地經 R^5 取代；且其中該 5 至 6 員雜芳基於碳上隨意地經一至三個 R^4 取代； R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代；或者 R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 4 至 6 員雜環烷基環，其各自隨意地且獨立地經一至三個氟基、 C_{1-3} 烷基或

C_{1-3} 烷 氧 基 取 代 ; R^4 於 每 次 出 現 時 獨 立 地 選 自 由 以 下 所 組 成 之 群 組 : 鹵 素 、 羥 基 、 氰 基 、 C_{1-6} 烷 基 、 C_{1-6} 烷 氧 基 、 C_{3-6} 烯 基 、 C_{3-6} 烯 氧 基 、 C_{3-6} 炔 基 、 C_{3-6} 炔 氧 基 、 C_{1-6} 烷 氧 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 氧 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 氧 基 、 4 至 6 員 雜 環 烷 基 及 4 至 6 員 雜 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 ; 其 中 該 C_{1-6} 烷 基 、 C_{1-6} 烷 氧 基 、 C_{3-6} 烯 基 、 C_{3-6} 烯 氧 基 、 C_{3-6} 炔 基 、 C_{3-6} 炔 氧 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 氧 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 氧 基 、 4 至 6 員 雜 環 烷 基 及 4 至 6 員 雜 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 各 自 隨 意 地 經 一 至 三 個 獨 立 地 選 自 氟 基 、 氯 基 、 羥 基 、 氰 基 、 甲 基 、 氟 甲 基 、 二 氟 甲 基 、 三 氟 甲 基 、 甲 氧 基 、 氟 甲 氧 基 、 二 氟 甲 氧 基 及 三 氟 甲 氧 基 之 取 代 基 取 代 ; 且 R^5 為 氢 、 C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 烯 基 、 C_{3-6} 炔 基 、 C_{1-6} 烷 氧 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 、 4 至 6 員 雜 環 烷 基 及 4 至 6 員 雜 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 ; 其 中 該 C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 烯 基 、 C_{3-6} 炔 基 、 C_{1-6} 烷 氧 基 - C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 、 C_{3-6} 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 、 4 至 6 員 雜 環 烷 基 及 4 至 6 員 雜 環 烷 基 - C_{1-6} 烷 基 各 自 隨 意 地 經 一 至 三 個 獨 立 地 選 自 氟 基 、 氯 基 、 羥 基 、 氰 基 、 甲 基 、 氟 甲 基 、 二 氟 甲 基 、 三 氟 甲 基 、 甲 氧 基 、 氟 甲 氧 基 、 二 氟 甲 氧 基 及 三 氟 甲 氧 基 之 取 代 基 取 代 ; 或 著 R^4 及 R^5 可 一 起 為 C_{3-5} 伸 烷 基 ; 或 其 互 變 异 構 物 或 該 化 合 物 或 互 變 异 構 物 之 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 。

本 發 明 之 另 一 實 施 態 樣 為 醫 藥 組 成 物 , 其 包 含 式 I 化

合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或載體。本文所述之醫藥組成物可用於抑制類澱粉- β 蛋白的製造及用於抑制 β 部位類澱粉前驅蛋白裂解酶 1(BACE1)；用於治療神經退化性疾病且尤其阿滋海默氏症；用於抑制 BACE1 及/或 BACE2 活性以供治療性及/或預防性地治療以 β -類澱粉濃度之提高為特徵的疾病及失調包括糖尿病及第二型糖尿病；用於增加哺乳動物包括人類之骨骼肌及肝的胰島素敏感性；及用於治療及/或預防肥胖症。

本發明亦關於使用式 I 化合物之治療方法諸如：

(1) 抑制 BACE 酵素活性之方法，係藉將治療有效量之式 I 任何實施態樣之硫脒化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載體投予有此治療需求之哺乳動物或患者。

(2) 治療哺乳動物較佳地人類之其中涉及 β -分泌酶酵素之中樞神經系統及神經失調之病症或疾病(諸如偏頭痛；癲癇；阿滋海默氏症；帕金森氏症；腦損傷；中風；腦血管疾病(包括腦動脈硬化、腦類澱粉血管病、遺傳性腦出血及腦缺氧-缺血)；認知失調(包括失智症、老年失智症、HIV 相關性失智症、阿滋海默氏症、亨丁頓氏症、路易體失智症、血管型失智症、藥物相關性失智症、遲發性運動障礙、肌陣攣、肌張力障礙、譫妄、匹克症(Pick's disease)、庫甲氏症(Creutzfeldt-Jacob disease)、愛滋病、妥瑞症(Gilles de la Tourette's syndrome)、癲癇、肌肉痙

攣及與肌痙攣狀態或衰弱有關之失調包括震顫、及輕度認知障礙("MCI")；智力缺陷(包括痙攣狀態、唐氏症及易脆X症候群)；睡眠失調(包括嗜睡症、睡醒周期睡眠障礙、失眠症、擬夢症、及睡眠剝奪)及精神失調(諸如焦慮症(包括急性壓力症、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症、廣場恐懼症、及強迫症)；佯病症(包括急性幻覺性躁狂)；衝動控制失調(包括強迫性賭博及間歇性狂暴症)；情緒失調(包括第一型躁鬱症、第二型躁鬱症、躁症、混合型情感狀態、重鬱症、慢性憂鬱症、季節性憂鬱症、精神病性憂鬱症、季節性憂鬱症、經前症候群(PMS)、經前煩躁症(PDD)、及產後憂鬱症)；精神運動失調；精神病性失調(包括思覺失調症、分裂情感性病症、思覺失調症樣症、及妄想症)；藥物依賴症(包括麻醉藥依賴症、酗酒、安非他命依賴症、古柯鹼依賴症、尼古丁依賴症、及藥物戒斷症候群)；飲食失調(包括厭食症、暴食症、狂食症、攝食過度、肥胖症、強迫性飲食失調、及食冰癖)；性功能障礙失調；尿失禁；神經元損害失調(包括眼睛損害、視網膜病變或眼睛黃斑部病變、耳鳴、聽力受損及喪失、及腦水腫)、神經損傷治療(包括周邊神經損傷後之加速再生及復原)及小兒科精神失調(包括注意力不足症、注意力不足/過動症、品行障礙、及自閉症)之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該哺乳動物。式 I 化合物亦可用於改善記憶(短期及長期)及學習能力。精神失調之診斷及統計手冊第四版的

正文修訂(The text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV-TR) (2000, 美國精神科學會, 華盛頓 D.C.) 提供用於鑑別本文所述許多失調的診斷工具。熟知技藝者知道許多本文所述失調的替代命名法、疾病分類及分類系統，包括如同述於 DMS-IV-TR 中者，且彼術語學及分類系統隨著醫學科學的進步而逐步發展；

(3) 治療哺乳動物較佳地人類之神經失調(諸如偏頭痛；癲癇；阿滋海默氏症；帕金森氏症；C 型尼曼匹克氏症(Niemann-Pick type C)；腦損傷；中風；心血管疾病；認知失調；睡眠失調)或精神失調(諸如焦慮症；佯病症；衝動控制失調；情緒失調；精神運動失調；精神病性失調；藥物依賴症；飲食失調；及小兒科精神失調)之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該哺乳動物；

(4) 治療(包括延緩進展或發作)糖尿病或糖尿病相關性失調包括第一型及第二型糖尿病、葡萄糖耐受性受損、胰島素抗性、高血糖症、及糖尿病併發症諸如動脈粥狀硬化、冠狀動脈心臟病、中風、周邊血管疾病、腎病變、高血壓、神經病變、及視網膜病變之方法；

(5) 治療糖尿病相關症候群諸如代謝症候群之方法。代謝症候群包括疾病、病症或失調諸如異常血脂症、高血壓、胰島素抗性、糖尿病(例如第二型糖尿病)、冠狀動脈疾病及心臟衰竭。有關代謝症候群的更詳細資訊例如參見

Zimmet, P.Z. et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Medscape Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005)；及 Alberti, K.G. et al., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005)；及

(6) 治療非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及肝臟胰島素抗性之方法；

本發明亦關於組合治療，其中本發明化合物亦可與其他用於治療本文所述疾病、病症及/或失調的醫藥劑一起使用。因此，亦提供包括將本發明化合物與其他醫藥劑組合投予的治療方法；

本文所提及之所有專利、專利申請案及參考資料均整體併入本文中以供參考。

本發明之其他特徵及優點將經由本專利說明書及描述本發明之附加申請專利範圍而顯見。應該理解的是，前述及下列之詳細說明僅為例示而非限制本發明之申請專利範圍。

【實施方式】

本發明可參照下列本發明例示實施態樣的詳細說明及本文所包括之實例而更輕易理解。應該理解的是，本發明不限定在特定的合成方法，當然可以有所變化。亦應理解的是，本文所用之術語學係僅供說明特別實施態樣之目的

且不意在限制。

本專利說明書及下列申請專利範圍中，所提及之某些術語應被定義為具有下列之意義：

本文所用之"飲食失調"意指其中患者在他/她的飲食行為及或相關想法及情緒中患有障礙的疾病狀態。肥胖症相關飲食失調的代表性實例包括吃得過飽、暴食症、狂食症、強迫性飲食、夜間睡眠相關性飲食失調、異食癖、小胖威利症候群(Prader-Willi syndrome)、及夜食症候群。

"患者"意指溫血動物諸如天竺鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、貓、兔、狗、牛、山羊、綿羊、馬、猴、黑猩猩、及人類。

術語"醫藥上可接受"意指可與包含配方的其他成分及/或與所治療之哺乳動物化學地及/或毒物學地相容之物質或組成物。

術語"治療有效量"意指本發明化合物之量，此量可(i)治療或預防特定疾病、病症、或失調，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、病症、或失調的一或多種症狀，或(iii)預防或延緩本文所述特定疾病、病症、或失調的一或多種症狀之發作。

除非另有指定，否則本文所用之術語"治療(treating)"包括逆轉、減輕、抑制此術語所應用之失調或病症或此失調或病症之一或多種症狀的進展、或延緩此術語所應用之失調或病症或此失調或病症之一或多種症狀的進展、延緩此術語所應用之失調或病症或此失調或病症之一或多種症

狀的發作、或預防此術語所應用之失調或病症或此失調或病症之一或多種症狀。除非另有指定，否則本文所用之術語 "治療 (treatment)" 意指如本文所定義之 "治療 (treating)" 的治療行動。術語 "治療 (treating)" 亦包括個體之輔助性及新輔助性治療。為避免疑義，本文所提及之 "治療 (treatment)" 包括治癒性、緩和性或預防性治療、及用於此治療之藥劑的投予。

術語 "烷基" 意指直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即由烴中藉移除氫所得之取代基)；於一實施態樣中含有一至六個碳原子。此取代基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基)、戊基、異戊基、己基等等。

術語 "烷氧基" 意指連接至氧基團之直鏈或支鏈飽和烴基取代基(亦即由烴醇中藉由移除 OH 的氫所得之取代基)；於一實施態樣中含有一至六個碳原子。此取代基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基)、戊氧基、己氧基等等。

術語 "烯基" 意指直鏈或支鏈烴基取代基(亦即由烴中藉移除氫所得之取代基)，其含有至少一個碳-碳雙鍵；於一實施態樣中含有三至六個碳原子。此取代基之非限制性實例包括烯丙基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基等等。術語 "烯氧基" 意指連接至氧基團之烯基。

術語 "炔基" 意指直鏈或支鏈烴基取代基(亦即由烴中藉移除氫所得之取代基)，其含有至少一個碳-碳三鍵；於一實施態樣中含有三至六個碳原子。此取代基之非限制性實例包括炔丙基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基、己炔基等等。術語 "炔氨基" 意指連接至氨基團之炔基。

術語 "伸烷基" 意指烷二基(亦即由烴中藉移除兩個氫所得之取代基)；一實施態樣中含有三至五個碳。此基團之非限制性實例包括伸丙基、伸丁基及伸戊基。

一些情況下，烴基取代基(亦即烷基、環烷基等等)中之碳原子數以字首 " C_x-C_y- " 或 " C_{x-y} " 指示，其中 x 為取代基中之最小碳原子數且 y 為取代基中之最大碳原子數。因此例如 " C_1-C_6 -烷基" 或 " C_{1-6} 烷基" 意指含有 1 至 6 個碳原子之烷基取代基。進一步地說明， C_3-C_6 環烷基或 C_{3-6} -環烷基意指含有 3 至 6 個碳環原子之飽和環烷基。

術語 "環烷基" 意指藉由飽和碳環分子中移除氫所得之碳環取代基，例如具有三至六個碳原子或具有三至九個碳原子者。術語 "環烷基" 包括單-、雙-及三環飽和碳環、以及橋環及稠環碳環且亦為螺稠碳環系統。例如，術語 " C_{3-9} 環烷基" 意指具三至九員環系統的基團，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、雙環戊基、雙環己基、雙環庚基、雙環辛基、雙環壬基、螺戊基、螺己基、螺庚基、螺辛基及螺壬基。術語 " C_{3-6} 環烷基" 意指具三至六員環系統的基團，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環戊基、雙環己基、螺戊基及

螺己基。術語 "C₃₋₆ 環烷氧基" 意指連接至氧基團之三至六員環烷基。實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

一些情況下，含有一至多個雜原子的環狀取代基(亦即雜芳基或雜環烷基)中之原子數係以字首 "x 至 y 員" 指示，其中 x 為形成取代基環狀部分的最小原子數且 y 為形成取代基環狀部分的最大原子數。因此例如，"4 至 6 員雜環烷基" 意指於雜環烷基之環狀部分中含有 4 至 6 個原子，包括一至三個雜原子的雜環烷基。同樣地，詞組 "5 至 6 員雜芳基" 意指含有 5 至 6 個原子之雜芳基，且 "5 至 10 員雜芳基" 意指含有 5 至 10 個原子之雜芳基，各自於雜芳基的環狀部分中包括一或多個雜原子。此外，詞組 "5 員雜芳基" 及 "6 員雜芳基" 分別意指五員雜芳族環系統及六員雜芳族環系統。這些環系統中存在的雜原子選自 N、O 及 S。

術語 "羥基(hydroxy)" 或 "羥基(hydroxyl)" 意指 -OH。當與其他術語組合使用時，字首 "羥基" 意指該字首所連接之取代基經一或多個羥基取代基取代。帶有連接至一或多個羥基取代基的碳之化合物包括例如醇類、烯醇類及酚。

術語 "鹵基(halo)" 或 "鹵素(halogen)" 意指氟(其可被描述為 -F)、氯(其可被描述為 -Cl)、溴(其可被描述為 -Br)、或碘(其可被描述為 -I)。

術語 "雜環烷基" 意指藉由含有總計特定原子數諸如 4 至 6 個環原子之飽和或部分飽和環結構中移除氫所得之取

代基，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氮、氫、或硫)，其餘之環原子獨立地選自由碳、氮、氫及硫所組成之群組。具有雜環烷基取代基之基團中，結合至該基團之雜環烷基取代基的環原子可為氮雜原子，或者其可為環碳原子。同樣地，如果輪到雜環烷基取代基經基團或取代基取代，則該基團或取代基可結合至氮雜原子、或者其可結合至環碳原子。

術語"雜芳基"意指含有特定還原子數之芳族環結構，其中至少一個環原子為雜原子(亦即氮、氫、或硫)，其餘之環原子獨立地選自由碳、氮、氫及硫所組成之群組。雜芳基取代基之實例包括 6 員雜芳基取代基諸如吡啶基、吡咜基、嘧啶基、及嗒咜基；及 5 員雜芳基取代基諸如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基。雜芳基亦可為雙環雜芳族基諸如吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基等等。於具有雜芳基取代基的基團中，結合至該基團的雜芳基取代基之環原子可為環氮原子、或者其可為環碳原子。同樣地，如果輪到雜芳基取代基經基團或取代基取代，則該基團或取代基可結合至環氮原子、或者其可結合至環碳原子。術語"雜芳基"亦包括吡啶基 N-氧化物及含吡啶基 N-氧化物環的基團。此外，雜芳基可含有側氨基諸如存在於吡啶酮基中者。進一

步實例包括呋喃基、噻吩基、𫫇唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異𫫇唑基、異噻唑基、𫫇二唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒阱基、嘧啶基、吡阱基、吡啶-2(1H)-酮基、嗒阱-2(1H)-酮基、嘧啶-2(1H)-酮基、吡阱-2(1H)-酮基、咪唑[1,2-a]吡啶基、及吡唑[1,5-a]吡啶基。雜芳基可如本文所定義地進一步經取代。

單環雜芳基及雜環烷基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、異吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑基、異咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、三唑基、四唑基、二硫呃基(dithioly1)、氧硫呃基(oxathioly1)、𫫇唑基、異𫫇唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噻二唑基、𫫇噻唑基、𫫇二唑基(包括𫫇二唑基、1,2,4-𫫇二唑基、1,2,5-𫫇二唑基、或1,3,4-𫫇二唑基)、哌喃基(包括1,2-哌喃基或1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、哌啶基、二阱基(包括嗒阱基、嘧啶基、哌阱基、三阱基(包括s-三阱基、as-三阱基及v-三阱基)、𫫇阱基(包括2H-1,2-𫫇阱基、6H-1,3-𫫇阱基、或2H-1,4-𫫇阱基)、異𫫇阱基(包括o-異𫫇阱基或p-異𫫇阱基)、𫫇唑啶基、異𫫇唑啶基、𫫇噻阱基(包括1,2,5-𫫇噻阱基或1,2,6-𫫇噻阱基)、𫫇二阱基(包括2H-1,2,4-𫫇二阱基或2H-1,2,5-𫫇二阱基)、味啉基。

術語"雜芳基"當特定時，亦可包括具有兩個環之環系

統，其中這些環可稠合且其中一個環為芳族且另一個環不為共軛芳族系統之完全部分(亦即雜芳族環可稠合至環烷基或雜環烷基環)。此環系統之非限制性實例包括 5,6,7,8-四氫異噁啉基、5,6,7,8-四氫噁唑基、6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶基、6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶基、1,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑基、2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑基、5,6-二氫-4H-吡咯[1,2-b]吡唑基、6,7-二氫-5H-吡咯[1,2-b][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氫吡唑[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基及 4,5,6,7-四氫-2H-吲唑基。應該理解的是，如果碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或者另連接至指派的基質而未指明特定連接點時，則意在包含所有可能的點，無論是否經由碳原子或者例如三價氮原子。例如，術語"吡啶基"意指 2-、3-或 4-吡啶基，術語"噻吩基"意指 2-或 3-噻吩基等等。

如果取代基被描述為"獨立地"具有一個以上之變數，則每一情況之取代基乃與他者無關地選自可利用之變數列表。因此每個取代基可相同或者不同於其他取代基。

如果取代基被描述為"獨立地選"自一個群組，則每一情況之取代基乃與他者無關地進行選擇。因此每個取代基可相同或者不同於其他取代基。

本文所用之術語"式 I"在下文中可稱之為"本發明化合物"、"本發明"及"式 I 化合物"。此術語亦經定義為包括式 I 之所有形式，包括水合物、溶劑合物、異構物、晶形及非晶形物、同晶形物、多晶形物、及其代謝物。例如，本

發明化合物或其醫藥上可接受之鹽 可以非溶劑合及溶劑合形式存在。當溶劑或水緊密結合時，錯合物乃無關濕度地具有充分界定之化學計量。然而，當溶劑或水微弱結合而為通道溶劑合物及吸濕性化合物時，則水/溶劑之含量將取決於濕度及乾燥條件。此情況下，非化學計量將作為指標。

本發明化合物可以晶籠化合物或其他錯合物形式存在。包括在本發明範圍內者為錯合物諸如晶籠化合物、藥物-宿主包合錯合物，其中藥物及宿主係以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括者為含有二或多種有機及/或無機組份之本發明化合物的錯合物，其可以化學計量或非化學計量之量存在。所得之錯合物可予離子化、部分離子化、或非離子化。欲回顧這些錯合物，參見 J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975)。

本發明化合物具有不對稱碳原子。本發明化合物的碳-碳鍵在本文中使用實線(—)、實楔形(—)、或虛楔形(·····)表示。使用實線來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指於彼碳原子處的所有可能之立體異構物(例如特定鏡像異構物、消旋混合物等等)均包括。使用實楔形或虛楔形來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指僅包括所示之立體異構物。可能的是，式 I 化合物可含有大於一個之不對稱碳原子。彼些化合物中，使用實線來表示鍵結至不對稱碳原子的鍵意指所有可能之立體異構物都包括。例如，除非另有說明，否則式 I 化合物意欲可以鏡像異構物及非鏡像異

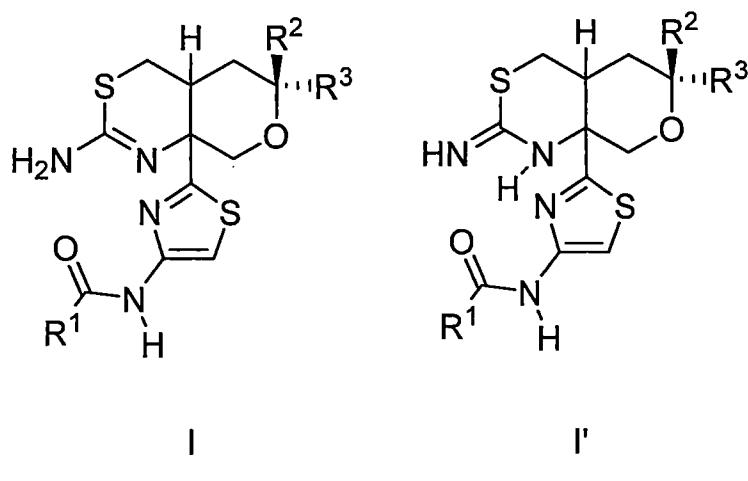
構物或以消旋物及其混合物形式存在。於式 I 化合物中使用實線來表示鍵結至一或多個不對稱碳原子的鍵及於同一化合物中使用實楔形或虛楔形來表示鍵結至其他不對稱碳原子的鍵意指存在非鏡像異構物之混合物。

式 I 之立體異構物包括本發明化合物之順式及反式異構物、光學異構物諸如 R 及 S 鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物、旋轉異構物、構象異構物、及互變異構物，包括顯現大於一種型式異構現象的化合物；及其混合物(諸如消旋物及非鏡像異構配對)。亦包括者為酸加成或鹼加成鹽，其中相對離子為光學活性，例如 D-乳酸鹽或 L-離胺酸，或消旋物例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸。

當任何消旋物結晶時，可能有二種不同型式的結晶。第一種型式為上文提及之消旋化合物(真消旋物)，其中有一種含有等量鏡像異構物的勻相結晶形式產生。第二種型式為消旋混合物或混晶，其中有兩種形式之結晶以等莫耳量產生，且各自包含單一鏡像異構物。

式 I 化合物可顯現互變異構現象；此互變異構物亦被視為是本發明化合物。例如，式 I 化合物可以某些互變異構物形式存在，包括 2-胺基-二氫噻吩形式 I、及 2-亞胺基-四氫噻吩形式 I'。所有這些互變異構物形式及其混合物均包括在式 I 化合物之範圍內。互變異構物可以互變異構套組於溶液中之混合物形式存在。固體形式中，通常有一種互變異構物佔優勢。即使可能只描述一種互變異構物，但本發明包括式 I 化合物的所有互變異構物及其鹽。

以式 I 及 I' 化合物說明之互變異構物實例乃全體地且一般地稱為式 I 化合物。



本發明化合物可以衍生自無機或有機酸之鹽形式使用。依特定化合物而定，化合物之鹽可因為一或多種該鹽的物理性質諸如於不同溫度及濕度之增強醫藥安定性、或於水或油中之期望溶解度而有利。一些情況下，化合物之鹽亦可用於作為化合物分離、純化、及/或解析中的助劑。

當欲將鹽投予患者時(例如相對於用於體外試驗之上文)，該鹽較佳地為醫藥上可接受的。術語"醫藥上可接受之鹽"意指藉將式 I 化合物與酸或鹼結合所製得之鹽，該酸之陰離子或該鹼之陽離子通常被認為適於供人類消耗。醫藥上可接受之鹽尤其可用於作為本發明方法之產品，因為彼等相對於母化合物具有較大之水性溶解度之故。用於藥物方面，本發明化合物之鹽為無毒性"醫藥上可接受之鹽"。涵蓋在術語"醫藥上可接受之鹽"範圍內之鹽意指本發明化合物之無毒性鹽，其通常藉將游離鹼與適當有機或無機酸反應而製得。

當可能時，本發明化合物之適當醫藥上可接受之酸加成鹽包括衍生自無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、礦酸、及硫酸、及有機酸諸如乙酸、苯礦酸、苯甲酸、檸檬酸、乙礦酸、富馬酸、葡萄糖酸、羥乙酸、2-羥乙礦酸、乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、甲礦酸、三氟甲礦酸、琥珀酸、甲苯礦酸、酒石酸、及三氟乙酸者。適當之有機酸通常包括例如脂族酸、環脂族酸、芳族、芳脂族、雜環、羧酸、及礦酸類別之有機酸。

適當有機酸之具體實例包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、羥乙酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麴胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺苯甲酸鹽、硬脂酸鹽、柳酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯乙酸鹽、杏仁酸鹽、雙羥萘酸鹽(巴莫酸鹽)、甲礦酸鹽、乙礦酸鹽、苯礦酸鹽、泛酸鹽、甲苯礦酸鹽、2-羥基乙礦酸鹽、對胺基苯礦酸鹽、環己胺基礦酸鹽、藻糖酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦礦酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、葡萄庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘礦酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果凍酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、硫氰酸鹽、及十一酸鹽。

此外，當本發明化合物帶有酸性部分時，則適當之其

醫藥上可接受之鹽可包括較輕之鹼金屬鹽亦即鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽例如鈣或鎂鹽；及以適當有機配位基所形成之鹽例如四級銨鹽。另一實施態樣中，鹼鹽係由可形成無毒性鹽之鹼中形成，包括鋁、精胺酸、苄星、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、甲葡萄胺、乙醇胺、氨基丁三醇及鋅鹽。

有機鹽可由二級、三級或四級胺鹽諸如氨基丁三醇、二乙胺、*N,N'*-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(*N*-甲基葡萄糖胺)、及普魯卡因(procaine)中形成。鹼性含氮基團可以化學劑諸如鹵基低級烷(C₁-C₆) (例如氯基、溴基、及碘基甲烷、乙烷、丙烷、及丁烷)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如氯基、溴基、及碘基癸烷、月桂烷、肉豆蔻烷、及硬脂烷)、芳基烷基鹵化物(例如溴化苄基及溴化苯乙基)等等予以四級化。

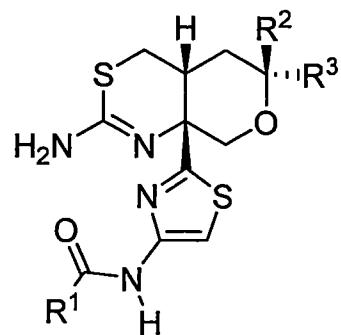
一實施態樣中，酸及鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

亦在本發明範圍內者為本發明化合物的所謂"前藥"。故本身具有少許或不具有藥理學活性的本發明化合物之某些衍生物當投至體內或體上時，可藉由(例如)水解性裂解作用轉化成具有期望活性的本發明化合物。此衍生物稱之為"前藥"。有關於前藥使用的進一步資訊可見於"Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium

Series (T. Higuchi and V. Stella)及 "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中。根據本發明之前藥可例如藉將任何式 I 化合物中存在的適當官能基以熟知技藝者已知的某些部分例如述於 "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中之"前部分"替代而製得。

本發明亦包括同位素標記化合物，其與式 I 所引述者相同，但實際上有一或多個原子被具有之原子質量或質量數異於自然界一般所發現之原子質量或質量數的原子所替代。可併入本發明化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明化合物、其前藥、及該化合物或該前藥之醫藥上可接受之鹽乃在本發明之範圍內。本發明之某些同位素標記化合物例如併入放射性同位素諸如 ^3H 及 ^{14}C 者可用於藥物及/或基質組織分佈分析法中。氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因為其易於製備及可偵檢性故尤其較佳。此外，以較重之同位素諸如氘(亦即 ^2H)取代則可能因為較大之代謝安定性(例如增加於體內之半生期或降低劑量需求)而得到某些治療優勢，因此在一些狀況下可能較佳。同位素標記之本發明式 I 化合物及其前藥通常可藉進行下述反應圖中及/或實例及製備例中所揭示之步驟藉以輕易可得之之同位素標記試劑取代非同位素標記試劑製得。

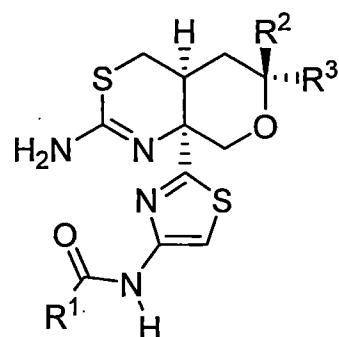
本發明第一方面之第二實施態樣為式 Ia 化合物



Ia ;

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第三實施態樣為式 Ib 化合物



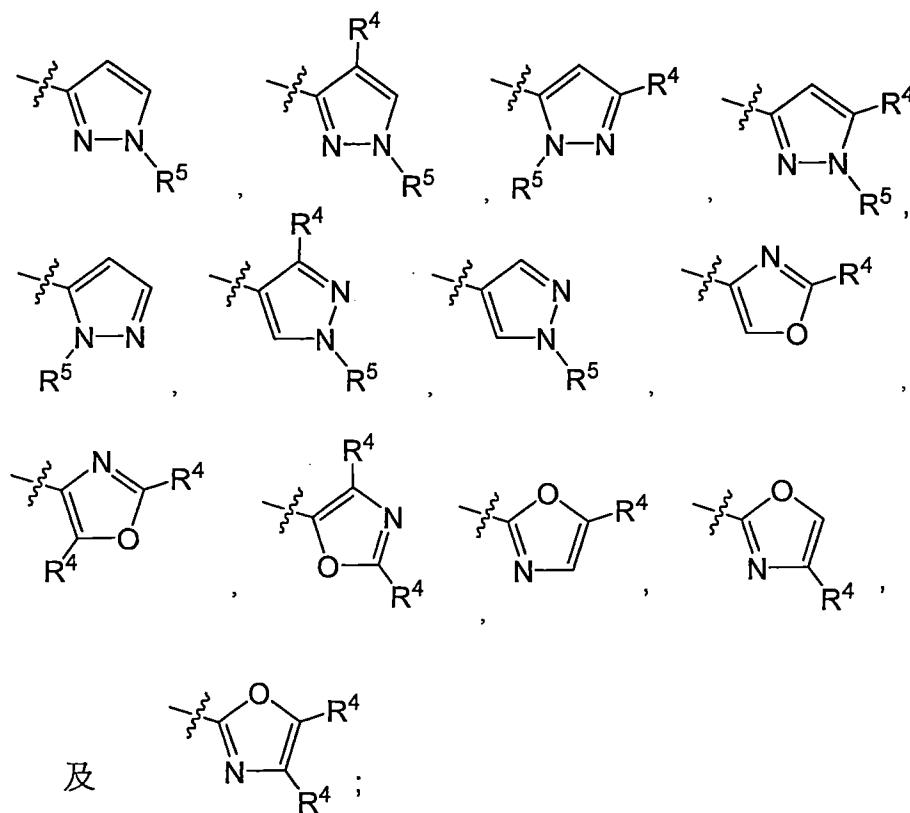
Ib

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第四實施態樣為第一方面第一至第三實施態樣的任一化合物，其中 R¹ 為選自由以下所組成之群組的 5 賁雜芳基：吡唑基及噁唑基；各自隨意地於碳上經一或二個 R⁴ 取代；且其中該吡唑基於 N 上經 R⁵ 取代；R⁴ 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、及 C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基；其

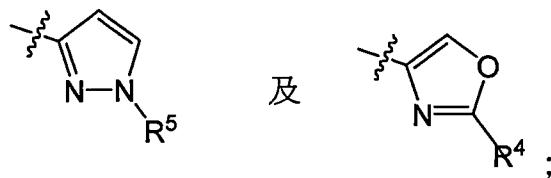
中該 C_{1-3} 烷基隨意地經一至三個氟基取代；且 R^5 為 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基隨意地經一至三個氟基取代；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第五實施態樣為第一方面第四實施態樣之化合物，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：



R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氯基、甲基、乙基、異丙基、異丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及甲氧基甲基；且 R^5 為甲基、乙基、異丙基、二氟甲基、環丙基或環丁基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

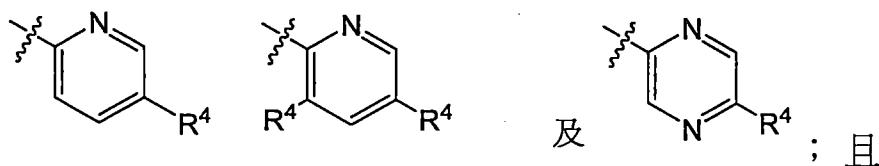
本發明第一方面之第六實施態樣為第一方面第五實施態樣之化合物，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：



R^2 及 R^3 各自為甲基； R^4 為氟甲基；且 R^5 為二氟甲基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第七實施態樣為第一方面第一至第三實施態樣的任一化合物，其中 R^1 為選自由以下所組成之群組的 6 員雜芳基：吡啶基及吡阱基；各自隨意地於碳上經一至二個 R^4 取代；且 R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{3-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基隨意地經一至三個氟基取代；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

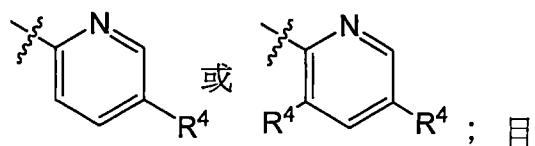
本發明第一方面之第八實施態樣為第一方面第七實施態樣之化合物，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：



R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氟基、氯基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟丙氧基及丁炔氧基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第九實施態樣為第一方面第八實施

態樣之化合物，其中 R^1 為



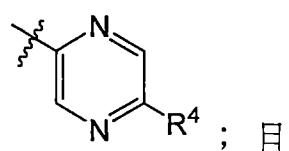
R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氯基、氟基、甲基、丁-2-炔氧基、二氟甲氧基及 1,1-二氟乙氧基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十實施態樣為第一方面第九實施態樣之化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、氟甲基、甲氧基甲基、乙基及環丙基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十一實施態樣為第一方面第九實施態樣之化合物，其中 R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成環丙基、環丁基或氧呡基環；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十二實施態樣為第一方面第八實施態樣之化合物，其中

R^1 為



R^4 選自由以下所組成之群組：二氟甲氧基、2,2-二氟丙氧基及丁-2-炔氧基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十三實施態樣為第一方面第十二實施態樣之化合物，其中 R^2 及 R^3 各自為甲基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十四實施態樣為第一方面第二實施態樣之化合物，其中 R^1 為 C_{5-9} 雙環烷基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十五實施態樣為第一方面第十四實施態樣之化合物，其中 R^1 為雙環[1.1.1]戊-1-基或雙環[1.1.1]戊-2-基；且 R^2 及 R^3 各自獨立地為甲基或乙基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十六實施態樣為第一方面第二實施態樣之化合物，其中 R^1 為隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十七實施態樣為第一方面第十六實施態樣之化合物，其中 R^1 為 2-氟丙-2-基或 2-甲氧基丙-2-基；且 R^2 及 R^3 各自為甲基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明之第十八實施態樣為第一方面第一實施態樣之化合物，選自由以下所組成之群組：

N -{2-[(4aS,8aS)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁哢-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[順-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8a'(*8'H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'S,8a'S)*-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8a'(*8'H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8a'(*8'H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8a'(*8'H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

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

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,6S,8aS)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,6R,8aS)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺基-4*a'*,5'-二氢-4'H-螺[氧咀-3,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8*a'*(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-氟-2-甲基丙醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'S,8a'S)*-2'-胺基-4*a'*,5'-二氢-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8*a'*(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺基-4*a'*,5'-二氢-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8*a'*(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(*8H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；及

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺基-4*a'*,5'-二氢-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩]-8*a'*(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第十九實施態樣為化合物 $N\{-2\}[(4a'R,8a'R)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基\}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

本發明第一方面之第二十實施態樣為化合物 $N\{-2\}[(4aR,8aR)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基\}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

本發明第一方面之第二十一實施態樣為化合物 $N\{-2\}[(4aR,6S,8aR)-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基\}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

本發明第一方面之第二十二實施態樣為化合物 $N\{-2\}[(4aR,6R,8aR)-2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基\}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

本發明第一方面之第二十三實施態樣為化合物 $N\{-2\}[(4aS,6S,8aS)-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃$

[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第一方面之第二十四實施態樣為化合物 *N*-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

本發明第二方面之第一實施態樣為醫藥組成物，其包含治療有效量之第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或載體。

本發明第三方面之第一實施態樣為抑制患者的類澱粉- β 蛋白製造之方法，該方法包括將治療有效量之第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽投予有抑制類澱粉- β 蛋白製造需求的患者。

本發明第三方面之第二實施態樣為抑制患者的 β 部位類澱粉前驅蛋白裂解酶 1(BACE1)之方法，該方法包含將治療有效量之第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽投予有抑制 β 部位類澱粉前驅蛋白裂解酶 1(BACE1)需求的患者。

本發明第三方面之第三實施態樣為治療患者的神經退化性疾病之方法，該方法包含將治療有效量之第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽投予有此治療需求的患者。

本發明第三方面之第四實施態樣為第三方面第三實施態樣之方法，其中該神經退化性疾病為阿滋海默氏症。

本發明第三方面之第五實施態樣為治療或預防患者的糖尿病之方法，該方法包含將治療有效量之第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽投予有此治療或預防需求的患者。

本發明第三方面之第六實施態樣為第三方面第五實施態樣之方法，其中該糖尿病為第二型糖尿病。

本發明之進一步實施態樣為根據本發明第一方面第一至第二十四實施態樣中任一實施態樣的化合物於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療如本文所述之病症、疾病及失調。

典型地，本發明化合物係以有效以治療如本文所述病症之量投予。本發明化合物 藉由任何適當路徑以適於此路徑之醫藥組成物形式及以有效於所欲治療的劑量投予。化合物治療醫學病症進展所需的治療有效劑量可由熟諳此藝者使用醫學技藝熟悉的臨床前及臨床方法輕易確定。

本發明化合物可口服投予。口服投予可包括吞嚥，故

化合物進入胃腸道，或者可使用頰部或舌下投予，化合物可藉此由口部直接進入血流中。

另一實施態樣中，本發明化合物亦可直接投至血流中，至肌肉中，或至內部器官中。供非經腸部投予之適當方法包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內及皮下。供非經腸部投予之適當裝置包括針(包括微針)注射器、無針頭注射器及輸注技術。

另一實施態樣中，本發明化合物亦可局部地亦即皮部或經皮地投至皮膚或黏膜。另一實施態樣中，本發明化合物亦可由鼻內或藉吸入法投予。另一實施態樣中，本發明化合物可由直腸部或陰道部投予。另一實施態樣中，本發明化合物亦可直接投予眼部或耳部。

化合物及/或含化合物之組成物的劑量方案係以各種因素為基準，包括患者之型式、年齡、體重、性別及醫學病症；病症之嚴重性；投予路徑；及所用特定化合物之活性。故劑量方案可廣泛地變化。每日公斤體重由約 0.01 mg 至約 100 mg 的劑量等級可用於治療上述病症。一實施態樣中，本發明化合物之總每日劑量(以單一或分次劑量投予)典型地由約 0.01 至約 100 mg/kg。另一實施態樣中，本發明化合物之總每日劑量由約 0.1 至約 50 mg/kg，且另一實施態樣中，由約 0.5 至約 30 mg/kg (亦即每公斤體重之 mg 本發明化合物)。一實施態樣中，劑量由 0.01 至 10 mg/kg/日。另一實施態樣中，劑量由 0.1 至 1.0

mg/kg/日。劑量單位組成物可含有此量或其約數以構成每日劑量。許多情況下，化合物之投予會是一天重覆複數次(典型地不大於 4 次)。如有需要，典型地可使用每日多劑量以增加總每日劑量。

口服投予方面，組成物可以含約 0.01 mg 至約 500 mg 活性成分的片劑形式提供，或者另一實施態樣中，由約 1 mg 至約 100 mg 活性成分。靜脈內之劑量範圍可在恆定速率輸注期間由約 0.1 至約 10 mg/kg/分鐘。

根據本發明之適當個體包括哺乳動物個體。根據本發明之哺乳動物包括但不限於狗、貓、牛、公山羊、馬、綿羊、豬、齧齒類動物、兔形目動物、靈長類動物等等，且涵蓋在胎內時的哺乳動物。一實施態樣中，人類為適當的個體。人類個體可為任一性別且可於發育之任何階段。

另一實施態樣中，本發明包含本發明之一或多種化合物於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療本文引述之病症。

在治療上文提及之病症方面，本發明化合物可以化合物本身投予。另外，醫藥上可接受之鹽因其相對於母化合物之較大水性溶解度，故適於醫學之應用。

另一實施態樣中，本發明包含醫藥組成物。此醫藥組成物包含以醫藥上可接受之載體呈現之本發明化合物。載體可為固體、液體、或二者，且可與化合物調配成單位劑量組成物，例如片劑，其可含有 0.05 重量%至 95 重量%之活性化合物。本發明化合物可與作為可靶向性藥物載體之適當聚合物偶合。其他藥理上活性之物質亦可存在。

本發明化合物可藉由任何適當路徑、較佳地以適於此路徑之醫藥組成物形式、及以有效於所欲治療的劑量投予。活性化合物及組成物(例如)可口服、直腸部、非經腸部、或局部投予。

固體劑型之口服投予可例如以離散單位形式諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、錠劑、或片劑等呈現，各自含有預定量之至少一種本發明化合物。另一實施態樣中，口服投予可為粉末或顆粒形式。另一實施態樣中，口服劑型為舌下，諸如錠劑。此固體劑量中，式 I 化合物通常與一或多種佐劑組合。此膠囊或片劑可含有控釋型配方。如果是膠囊、片劑、及丸劑，則劑型亦可包含緩衝劑或者可以腸溶包衣製備。

另一實施態樣中，口服投予可為液體劑型。用於口服投予之液體劑型包括例如含有技藝中常用惰性稀釋劑(例如水)的醫藥上可接受之乳膠、溶液、懸浮液、糖漿、及酏劑。此組成物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、增香劑(例如甜味劑)、及/或芳香劑。

另一實施態樣中，本發明包含非經腸部劑型。"非經腸部投予"包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌內注射、胸骨內注射、及輸注。注射製劑(例如無菌注射水性或油性懸浮液)可根據已知技藝使用適當分散劑、潤濕劑、及/或懸浮劑調配。

另一實施態樣中，本發明包含局部劑型。"局部投予"包括例如經皮投予諸如經由經皮貼布或離子電滲裝置、眼

內投予、或鼻內或吸入投予。用於局部投予之組成物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏、及乳油。局部配方可包括可增強活性成分吸收或穿透至皮膚或其他受影響區域之化合物。當本發明化合物藉由經皮裝置投予時，投予將經由具有貯器及多孔膜型式或具有固體基質種類的貼布達成。供此目的之典型配方包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳油、軟膏、撒布劑、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼布、糯米紙、植入物、藥棉、纖維、繃帶及微乳膠。微脂體亦可使用。典型載體包括酒精、水、礦油、液體石蠟、白凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。穿透增強劑可併入。例如參見 J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)。

適於局部投至眼部的配方包括例如眼部滴劑，其中本發明化合物係溶於或懸浮於適當載體中。適於眼部或耳部投予之典型配方可為於等張、酸鹼值經調整、無菌鹽水中之微粒化懸浮液或溶液的滴劑形式。適於眼部及耳部投予之其他配方包括軟膏、可生物降解性(例如可吸收性凝膠藥棉、膠原)及非可生物降解性(例如矽酮)植入物、糯米紙、透鏡、及微粒或囊泡系統諸如泡囊體或微脂體。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素、或雜多醣聚合物例如結冷膠可與防腐劑諸如苯甲烷氯化銨一起併入。這些配方亦可藉離子電滲法遞送。

供鼻內投予或藉吸入法投予方面，本發明活性化合物

便利地以溶液或懸浮液形式由泵噴霧容器中藉由患者之擠壓或泵抽或以氣溶膠噴霧形式由加壓容器或氣霧器中使用適當推進劑遞送。適於鼻內投予之配方典型地以乾燥粉末形式(單獨地，以混合物形式，例如於與乳糖之乾燥摻合物中，或以混合型組份微粒形式，例如與磷脂諸如磷脂醯膽鹼混合)由乾燥粉末吸入器中投予或以氣溶膠噴霧形式由加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳地使用電動力學以產生細水霧之霧化器)、或氣霧器中，伴隨或不伴隨使用適當推進劑諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷投予。供鼻內用途方面，粉末可包含生物黏附劑，例如甲殼素或環糊精。

另一實施態樣中，本發明包含直腸部劑型。此直腸部劑型可為例如坐藥形式。可可脂為傳統之坐藥藥基，但視情況可使用各種替代品。

醫藥技藝中已知之其他載體材料及投予模式亦可使用。本發明之醫藥組成物可藉任何已詳知之製藥技術諸如有效配方及投予步驟而製得。有關於有效配方及投予步驟之上述考量為技藝中已詳知且述於標準教科書中。藥物配方例如於 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975 ; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中

討論。

本發明化合物可單獨地或與其他治療劑組合地使用以治療各種病症或疾病狀態。本發明化合物及其他治療劑可同時地(於同一劑型中或為個別劑型)或接續地投予。

二或多種化合物可同時地、並存地或接續地投予。另外，同時投予可藉在投予之前先將化合物混合或者藉於同一時間點但於不同解剖部位投予化合物或者使用不同的投予路徑進行。

詞組"並存投予"、"共同投予"、"同時投予"及"接續地投予"意指化合物係組合地投予。

本發明包括如式 I 提供之 BACE 抑制劑化合物與一或多種額外醫藥活性劑的組合使用。如果投予活性劑之組合，則彼等可以個別劑型或組合於單一劑型中地進行接續或同時之投予。因此，本發明亦包括醫藥組成物，其包含適量的：(a)包含式 I 化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽的第一種劑；(b)第二種醫藥活性劑；及(c)醫藥上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

本發明化合物亦可與其他醫藥劑一起使用以用於治療本文所述之疾病、病症及/或失調。因此，亦提供包括投予本發明化合物與其他醫藥劑之組合的治療方法。可用於與本發明化合物組合使用之適當醫藥劑包括但不限於：

(i) 抗肥胖劑(包括食慾抑制劑)，包括腸選擇性 MTP 抑制劑(例如得洛塔派(dirlotapide)、米瑞他匹(mitratapide)及英普他派(implitapide)、CCK_A 激動劑(例如述於

PCT 公開案案號 WO 2005/116034 或美國公開案案號 2005-0267100 A1 之 *N*-苄基-2-[4-(1*H*-吲哚-3-基甲基)-5-側氨基-1-苯基-4,5-二氫-2,3,6,10b-四氮雜-苯并[e]薁-6-基]-*N*-異丙基-乙醯胺)、5HT2c 激動劑(例如羅卡西林(lorcaserin))、MCR4 激動劑(例如述於 US 6,818,658 之化合物)、脂肪酶抑制劑(例如 Cetilistat)、PYY₃₋₃₆(本文中所用之 "PYY₃₋₃₆" 包括類似物諸如聚乙二醇 PYY₃₋₃₆，例如述於美國公開案案號 2006/0178501 者)、類鴉片拮抗劑(例如納曲酮(naltrexone))、油醯-雌酮(CAS 登記號 180003-17-2)、奧尼匹肽(obineptide (TM30338))、普蘭林太(pramlintide (Symlin®))、特索芬辛(tesofensine (NS2330))、瘦體素、溴隱亭(bromocriptine)、奧利司他(orlistat)、AOD-9604 (CAS 登記號 221231-10-3)及西布曲明(sibutramine)。

(ii) 抗糖尿病劑諸如如同述於 WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555 及 WO2008065508 中之乙醯基-CoA 羥化酶(ACC)抑制劑、二醯基甘油 O-醯基轉移酶 1(DGAT-1)抑制劑諸如述於 WO09016462 及 WO2010086820 中者、AZD7687 或 LCQ908，二醯基甘油 O-醯基轉移酶 2(DGAT-2)抑制劑，單醯基甘油 O-醯基轉移酶抑制劑，磷酸二酯酶(PDE)-10 抑制劑，AMPK 活化劑，磺醯脲(例如乙醯磺環己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲

(chlorpropamide)、氫磺丙脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡咁(glipizide)、優降糖(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺氯草脲(tolazamide)、及甲苯磺丁脲(tolbutamide))，美格列奈(meglitinide)， α -澱粉酶抑制劑(例如澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(trestatin)及 AL-3688)， α -葡萄糖苷水解酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose))， α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、泊拉弟黴素-Q(pradimicin-Q)、及沙泊他汀(salbostatin))，PPAR γ 激動劑(例如巴格列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊沙格列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)及羅西格列酮/rosiglitazone))，PPAR α/γ 激動劑(例如 CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)，雙胍(例如二甲雙胍(metformin))，胰高血糖素樣肽 1(GLP-1)調節劑諸如激動劑(例如促胰島素分泌素-3(exendin-3)及促胰島素分泌素-4(exendin-4))，利拉魯肽(liraglutide)，阿比魯泰(albiglutide)，依克那肽(exenatide，Byetta®)，阿比魯泰(albiglutide)，

他司魯泰(taspoglutide)，利西拉來(lixisenatide)，杜拉魯肽(dulaglutide)，西馬魯肽(semaglutide)，NN-9924，TTP-054，蛋白酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑(例如曲度奎明(trodesquemine)、西替歐醛(hyrtiosal)萃取物、及揭露於 Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10),373-381(2007)中之化合物)，SIRT-1 抑制劑(例如白藜蘆醇(resveratrol)、GSK2245840 或 GSK184072)，二肽基肽酶IV(DDP-IV)抑制劑(例如於 WO2005116014 中者、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿洛列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉列汀(linagliptin)及沙克列汀(saxagliptin))，胰島素促分泌素，脂肪酸氧化作用抑制劑、A2 拮抗劑、c-jun 胺基終端激酶(JNK)抑制劑，葡萄糖激酶活化劑(GKa)諸如述於 WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482 中者、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658 或 GKM-001，胰島素，胰島素模擬劑，糖原磷酸化酶抑制劑(例如 GSK1362885)，VPAC2 受體激動劑，SGLT2 抑制劑諸如述於 E. C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559(2010 年 7 月)中者包括達帕格辛(dapagliflozin)、卡那格辛(canagliflozin)、BI-10733、托福格辛(tofogliflozin，CSG452)、ASP-

1941、THR1474、TS-071、ISIS388626 及 LX4211 以
及於 WO2010023594 中者，胰高血糖素受體調節劑諸
如述於 Demong, D.E. et al. Annual Reports in
Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137 中者，GPR119
調節劑尤其激動劑、諸如述於 WO2010140092、
WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、
Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44,
149-170 中者（例如 MBX-2982、GSK1292263、
APD597 及 PSN821），FGF21 衍生物或類似物諸如述
於 Kharitonenkova, A. et al. et al., Current Opinion in
Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364 中者，
TGR5(亦稱為 GPBAR1)受體調節劑尤其激動劑、諸如述
於 Zhong, M., Current Topics in Medicinal
Chemistry 2010, 10(4), 386-396 中者及 INT777，
GPR40 激動劑諸如述於 Medina, J.C., Annual Reports
in Medicinal Chemistry 2008, 43, 75-85 中者、包括
(但不限定於)TAK875，GPR120 調節劑尤其激動劑，
高親合力菸鹼酸受體(HM74A)活化劑，及 SGLT1 抑
制劑諸如 GSK1614235。可與本發明化合物組合之進
一步代表性抗糖尿病劑列表可見於（例如）WO2011005611 之第 28 頁 35 行至第 30 頁 19 行。
較佳之抗糖尿病劑為二甲雙胍(metformin)及 DPP-IV
抑制劑（例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀
(vildagliptin)、阿洛列汀(alogliptin)、度格列汀

(dutogliptin)、利拉列汀 (linagliptin) 及沙克列汀 (saxagliptin))。其他抗糖尿病劑可包括肉鹼棕櫚醯基轉移酶之抑制劑或調節劑，果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑，醛糖還原酶之抑制劑，礦物皮質類固醇受體抑制劑，TORC2 之抑制劑，CCR2 及/或 CCR5 之抑制劑，PKC 同功型(例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ)之抑制劑，脂肪酸合成酶之抑制劑，絲胺酸棕櫚醯基轉移酶之抑制劑，GPR 81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、視黃醇結合蛋白 4、葡萄糖皮質類固醇受體、體抑素受體(例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5)之調節劑，PDHK2 或 PDHK4 之抑制劑或調節劑，MAP4K4 之抑制劑，IL1 族包括 IL1 β 之調節劑，及 RXR α 之調節劑。此外，適當之抗糖尿病劑包括列於 Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51 中之機轉；

- (iii) 抗高血糖劑，例如述於 WO 2011005611 第 31 頁 31 行至第 32 頁 18 行者；
- (iv) 降脂劑(例如述於 WO 2011005611 第 30 頁 20 行至第 31 頁 30 行者)、及抗高血壓劑(例如述於 WO 2011005611 第 31 頁 31 行至第 32 頁 18 行者)；
- (v) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑諸如多萘哌齊鹽酸鹽 (donepezil hydrochloride (ARICEPT®, MEMAC))、柳酸毒扁豆素 (ANTILIRIUM®)、硫酸毒扁豆素 (ESERINE))、更斯的明 (galantamine)、利斯的明 (rivastigmine)

(EXELON®))、拉多替吉(ladostigil)、NP-0361、加蘭他敏氫溴酸鹽(galantamine hydrobromide (RAZADYNE®、REMINYL®、NIVALIN®))、塔克林(tacrine(COGNEX®))、托賽瑞恩(tolserine)、美莫奎尼(memoquin)、石杉鹼甲片(huperzine A (HUP-A ; Neuro-Hitech))、非色林(phenserine)、二去甲苯羥基丙胺酸(bisnorcymserine)（亦稱為BNC）、及INM-176；

(vi) 類澱粉- β （或其片段），諸如 $A\beta_{1-15}$ 軛合至泛 HLA DR-結合表位(PADRE®)、ACC-001 (Elan/Wyeth)、及 Affitope；

(vii) 抗類澱粉蛋白- β （或其片段）之抗體，諸如普尼珠馬(ponezumab)、索拉珠馬(solanezumab)、巴匹珠馬(bapineuzumab)（亦稱為AAB-001）、AAB-002(Wyeth/Elan)、Gantenerumab、靜脈內Ig(GAMMAGARD®)、LY2062430（人源化m266；Lilly）、及揭示於國際專利公開案案號WO04/032868、WO05/025616、WO06/036291、WO06/069081、WO06/118959、於美國專利公開案案號US2003/0073655、US2004/0192898、US2005/0048049、US2005/0019328、於歐洲專利公開案案號EP0994728及1257584、及美國專利號5,750,349中者；

(viii) 類澱粉降低劑或抑制劑(包括減少類澱粉之製造、累

積及纖維化者)諸如伊羅地塞(eprodisate (KIACTA®))、塞來昔布(celecoxib)、洛伐他汀(lovastatin)、恩那普斯(anapsos)、初乳素(colostrinin)、吡咯列酮(pioglitazone)、氯碘喹啉(clioquinol)(亦稱為PBT1)、PBT2(Prana Biotechnology)、氟比洛芬(flurbiprofen (ANSAID®, FROBEN®))及其R-鏡像異構物塔倫氟比(tarenflurbil (FLURIZAN®))、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen (FENOPRON, NALFON®))、布洛芬(ibuprofen (ADVIL®、MOTRIN®、NUROFEN®))、布洛芬離胺酸鹽(ibuprofen lysinate)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、美克芬那酸鈉(meclofenamate sodium(MECLOMEN®))、吲哚美辛(indomethacin (INDOCIN®))、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium (VOLTAREN®))、雙氯芬酸鉀(diclofenac potassium)、舒林達(sulindac (CLINORIL®))、硫化舒林達(sulindac sulfide)、二氟尼柳(diflunisal (DOLOBID®))、萘普生(naproxen (NAPROSYN®))、萘普生鈉(naproxen sodium (ANAPROX®、ALEVE®))、胰島素降解酵素(亦稱為胰島素溶酶)、銀杏葉萃取物EGb-761(ROKAN®、TEBONIN®)、曲米普塞(tramiprosate (CEREBRIL®, ALZHEMED®))、腦啡肽酶(neprilysin，亦稱為中性肽鏈內切酶(NEP))、青蟹肌醇(scyllo-inositol(亦稱

為 scyllitol)）、阿托伐他汀(atorvastatin (LIPITOR®))、辛伐他汀(simvastatin (ZOCOR®))、伊布莫侖甲磺酸鹽(ibutamoren mesylate)、BACE 抑制劑諸如 LY450139 (Lilly)、BMS-782450、及 GSK-188909； γ 分泌酶調節劑及抑制劑諸如 ELND-007、BMS-708163 (Avagacestat)、及 DSP8658 (Dainippon)；及 RAGE (供晚期糖基化終產物用之受體)抑制劑諸如 TTP488 (Transtech)及 TTP4000 (Transtech)、及揭示於美國專利號 7,285,293 中者，包括 PTI-777；

- (ix) α -腎上腺素能受體激動劑及 β -腎上腺素能受體阻斷劑(β 阻斷劑)；抗膽鹼能劑；抗驚厥劑；抗精神病劑；鈣通道阻斷劑；兒茶酚 *O*-甲基轉移酶(COMT)抑制劑；中樞神經系統刺激劑；皮質類固醇；多巴胺受體激動劑及拮抗劑；多巴胺再吸收抑制劑； γ -氨基丁酸(GABA)受體激動劑；免疫抑制劑；干擾素；蕈毒鹼受體激動劑；神經保護藥；菸鹼受體激動劑；降腎上腺素再吸收抑制劑諸如；喹啉；及營養因素；
- (x) 組織胺 3 (H3) 拮抗劑，諸如 PF-3654746 及揭示於美國專利公開案案號 US2005-0043354、US2005-0267095、US2005-0256135、US2008-0096955、US2007-1079175、及 US2008-0176925；國際專利公開案案號 WO2006/136924、WO2007/063385、WO2007/069053、WO2007/088450、WO2007/099423、WO2007/105053、WO2007/138431、及

WO2007/088462；及美國專利號 7,115,600)中者；

(xi) N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑，諸如二甲金剛胺(memantine (NAMENDA, AXURA, EBIXA))、金剛胺(amantadine (SYMMETREL))、阿坎酸(acamprosate (CAMPRAL))、貝生羅地(besonprodil)、氯胺酮(ketamine (KETALAR))、德盧西明(delucemine)、地塞米諾(dexanabinol)、右依法克生(dexefaroxan)、右沙美芬(dextromethorphan)、右啡烷(dextrorphan)、曲索羅地(traxoprodil)、CP-283097、習慢坦(himantane)、伊坦他爾(idantadol)、伊培沙宗(ipenoxazone)、L-701252 (Merck)、拉尼西明(lancicemine)、左啡諾(levorphanol (DROMORAN))、美沙酮(methadone (DOLOPHINE))、奈拉美仙(neramexane)、培淨福太(perzinfotel)、苯環己哌啶(phencyclidine)、噻奈普汀(tianeptine (STABLON))、地佐環平(dizocilpine (亦稱為 MK-801))、伊波加因(ibogaine)、福康京鹼(voacangine)、替來他明(tiletamine)、利魯唑(riluzole (RILUTEK))、阿替加奈(aptiganel (CERESTAT))、加維斯替奈(gavestinel)、及瑞馬希麥德(remacimide)；

(xii) 單胺氧化酶(MAO)抑制劑，諸如司來吉蘭(selegiline (EMSAM))、司來吉蘭鹽酸鹽(selegiline hydrochloride (l-deprenyl、ELDEPRYL、ZELAPAR))、二甲基司來吉蘭(dimethylselegiline)、溴法羅明(brofaromine)、苯乙

肼 (phenelzine (NARDIL))、反苯環丙胺 (tranylcypromine (PARNATE))、味氯貝胺 (moclobemide (AURORIX、MANERIX))、貝氟沙通 (befloxatone)、沙芬醯胺 (safinamide)、異唑肼 (isocarboxazid (MARPLAN))、丙醯苄胺異菸肼 (nialamide (NIAMID))、雷沙吉蘭 (rasagiline (AZILECT))、異丙肼 (iproniazide (MARSILID、IPROZID、IPRONID))、異丙氯肼 (iproclozide)、托洛沙酮 (toloxatone (HUMORYL、PERENUM))、二苯美倫 (bifemelane)、脫氧鴨嘴吡鹼 (desoxypeganine)、哈爾明鹼 (harmine (亦稱為 telepathine 或 banasterine))、哈馬靈 (harmaline)、利奈唑胺 (linezolid (ZYVOX、ZYVOXID))、及巴吉林 (pargyline (EUDATIN、SUPIRDYL))；

(xiii) 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制劑，包括 (a) PDE1 抑制劑 (b) PDE2 抑制劑 (c) PDE3 抑制劑 (d) PDE4 抑制劑 (e) PDE5 抑制劑 (f) PDE9 抑制劑 (例如 PF-04447943、BAY 73-6691 (Bayer AG) 及揭示於美國專利公開案案號 US2003/0195205、US2004/0220186、US2006/0111372、US2006/0106035、及 USSN 12/118,062 (2008 年 5 月 9 日提出)) 中者，及 (g) PDE10 抑制劑 諸如 2-({4-[1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基} 甲基) 噻啉 (PF-2545920)；

(xiv) 血清素 (5-羥基色胺) 1A (5-HT_{1A}) 受體拮抗劑，諸如螺環哌啶酮 (spiperone)、左旋吲哚洛爾 (*levo*-pindolol)、

來考左坦 (lecozotan)；

(xv) 血清素 (5-羥基色胺) 2C (5-HT_{2c})受體激動劑，諸如戊卡色林 (vabicaserin)、及齊洛那平 (zicronapine)；血清素 (5-羥基色胺) 4 (5-HT₄)受體激動劑/拮抗劑，諸如 PRX-03140 (Epix) 及 PF-04995274；

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

(xvii) 血清素 (5-羥基色胺) 6 (5-HT₆)受體拮抗劑，諸如米塞林 (mianserin (TOLVON、BOLVIDON、NORVAL))、梅塞平 (methiothepin (亦稱為 metitepine))、利坦色林 (ritanserin)、SB-271046、SB-742457 (GlaxoSmithKline)、Lu AE58054 (Lundbeck A/S)、SAM-760、及 PRX-07034 (Epix)；

(xviii) 血清素 (5-HT) 再吸收抑制劑 諸如 阿拉丙酯 (alaproclate)、西酞普蘭 (citalopram (CELEXA、CIPRAMIL))、艾司西酞普蘭 (escitalopram (LEXAPRO、CIPRALEX))、氯米帕明 (clomipramine (ANAFRANIL))、度洛西汀 (duloxetine (CYMBALTA))、非莫西汀 (femoxetine (MALEXIL))、氟苯丙胺 (fenfluramine (PONDIMIN))、右芬氟拉明 (norfenfluramine)、氟西汀 (fluoxetine (PROZAC))、氟伏沙明 (fluvoxamine (LUVOX))、吲達品 (indalpine)、米那普侖 (milnacipran (IXEL))、帕羅西汀 (paroxetine (PAXIL、SEROXAT))、曲舍林 (sertraline (ZOLOFT、LUSTRAL))、查諾頓 (trazodone

(DESYREL、MOLIPAXIN))、文拉法辛(venlafaxine (EFFEXOR))、苯吡烯胺(zimelidine (NORMUD、ZELMID))、比西發定(bicifadine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine (PRISTIQ))、布索芬辛(brasofensine)、維拉佐酮(vilazodone)、卡比利咁(cariprazine)及特索芬辛(tesofensine)；

(xix)甘胺酸轉運器-1抑制劑諸如帕利氟汀(paliflutine)、ORG-25935、及ORG-26041；及mGluR調節劑諸如AFQ-059及阿曼他丁(amantidine)；

(xx)AMPA型麴胺酸受體調節劑諸如吡侖帕奈(perampanel)、米巴帕特(mibamptor)、舍路帕奈(selurampanel)、GSK-729327、及N-{(3S,4S)-4-[4-(5-氟基噃吩-2-基)苯氧基]四氫呋喃-3-基}丙-2-礦醯胺；

(xxi)P450抑制劑，諸如利托那韋(ritonavir)；

(xxii)tau治療標靶，諸如地夫奈泰(davunetide)；

等等。

本發明進一步包含適用於進行上述治療方法的套組。一實施態樣中，該套組含有第一劑型，其包含足以進行本發明方法之量的一或多種本發明化合物及供劑量用之容器。

另一實施態樣中，本發明之套組包含一或多種本發明化合物。

一般合成反應圖

式 I 化合物可藉上述方法連同有機化學技藝中已知之合成法、或熟諳此藝者熟悉之修飾及變換法製得。本文所用之起始材料可由市面獲得或者可藉技藝中已知之常規方法製得 [諸如揭示於標準參考書諸如 *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (由 Wiley-Interscience 出版)之彼些方法]。較佳方法包括但不限於下述者。

在下列任何合成順序期間，可能必需及/或合乎需要地對有關的任何分子上之敏感基或反應基予以保護。此可藉慣用之保護基諸如 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981 ; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991；及 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999 中所述者達成，其乃整體併入以供參考。

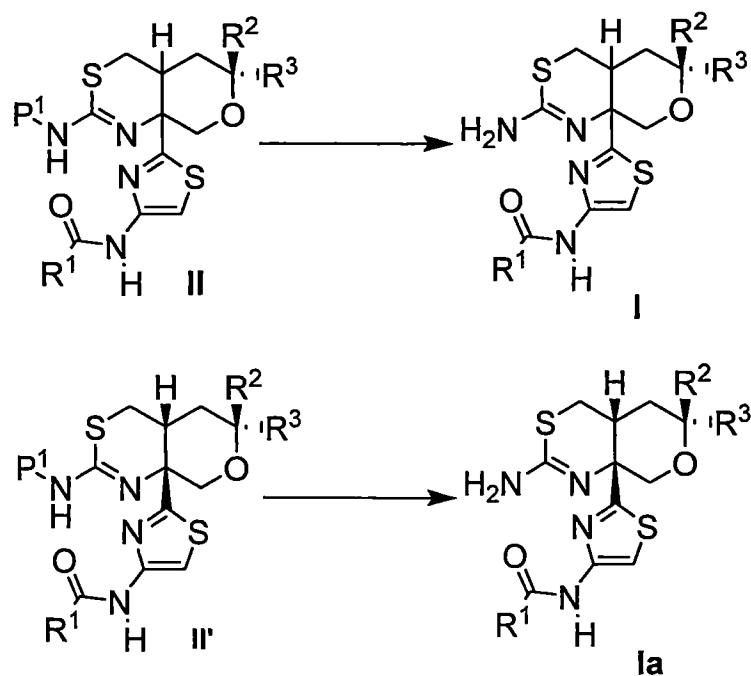
式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽可根據以下本文討論之反應圖製得。除非另有指定，否則反應圖中之取代基為如上所定義者。產物之分離及純化係藉由熟知技藝之化學家已知的標準步驟達成。

熟諳此藝者應理解的是，反應圖、方法及實例中所用之各種符號、下標及上標係用於方便表示及/或反映彼等於反應圖中的引入次序，且不意在必需相應於所附加申請專利範圍中的符號、下標及上標。另外，熟諳此藝者知道

在許多情況下，這些化合物會是混合物及鏡像異構物，其可在合成反應圖的各種階段使用慣用技術諸如但不限於結晶法、正相層析法、逆相層析法及手性層析法分離而得單一鏡像異構物。反應圖為可用於合成本發明化合物的代表性方法。總之彼等並不應限制本發明的範圍。

反應圖 1 係有關式 I 或式 Ia 化合物之製備。關於反應圖 1 方面，式 I 或 Ia 化合物可藉分別由式 II 或 II' 化合物中移除 P¹ 而製得。此情況下之 P¹ 意指熟諳此藝者詳知之用於胺保護的基團。例如，P¹ 可為苯甲醯基(Bz)，其可經由鹼性條件包括但不限於以 1,8 二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之甲醇液處理而裂解。另外，P¹ 可為適合胺的許多其他保護基之一，包括 9-芴基甲氧羰基(Fmoc)或三級丁氧羰基(BOC)且可於熟諳此藝者已知之標準條件下裂解。

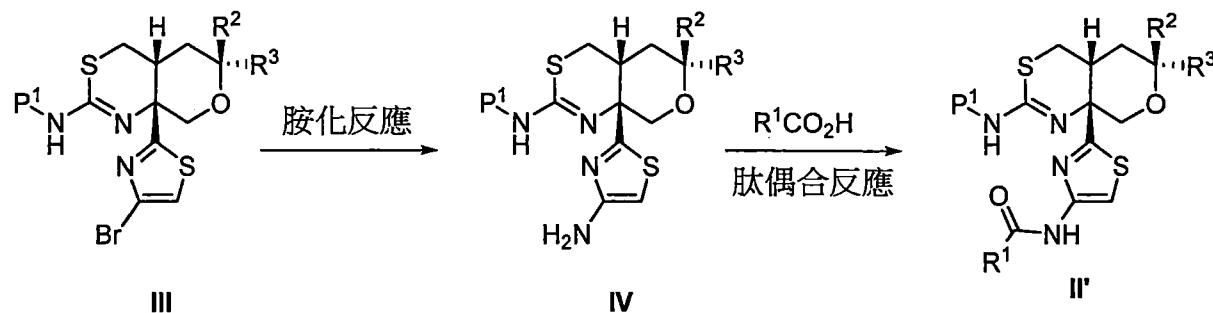
反應圖 1



反應圖 2 提及化合物 **II'** 之製備，其中 P^1 為 Bz 或 Boc。式 **III** 之溴噻唑轉化成相應之胺可經由過渡金屬催化性偶合反應諸如鉑媒介性胺化反應達成。實例包括使用經保護之氨源諸如但不限於 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺及適當催化劑及配位基選擇例如，參(二亞苄基丙酮)二鉑(0)及二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷。此外，可使用銅媒介性疊氮化物偶合法。熟諳此藝者知道，必要之經保護氨源必需予以脫保護以得式 **II'** 化合物。在使用 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺的實例中，該脫保護反應可經由酸性水解作用諸如以濃鹽酸處理而達成。式 **II'** 化合物可由式 **IV** 化合物經由與羧酸(R^1CO_2H)及適當偶合劑例如但不限於 *O*-(7-氨基雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU)之標準肽偶合反應製得。式 **II'** 化合物可根據反應圖 1 之方法轉化成式 **Ia** 化合物。應該理

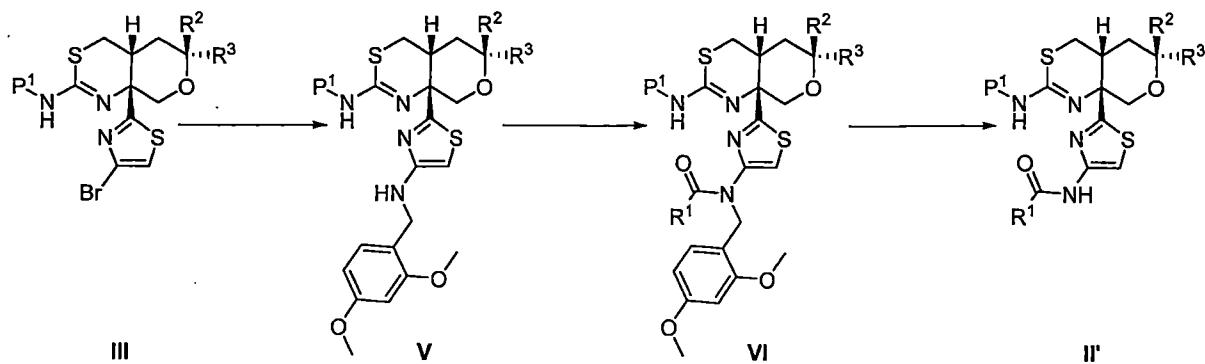
解的是，反應圖中所描述之反應為代表性且可用於製備式 I、Ia 及 Ib 化合物。

反應圖 2



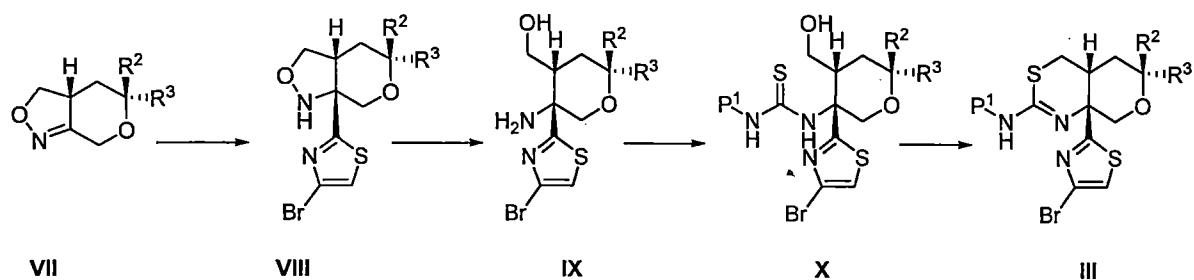
反應圖 3 提及化合物 II' 之另外製備法，其中 P¹ 為 Bz 或 Boc。式 III 之溴噻唑轉化成式 V 化合物可經由過渡金屬催化性偶合反應諸如鉑媒介性胺化反應達成。實例包括使用經保護之氨源諸如但不限於 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺及適當催化劑及配體選擇例如，參(二亞苄基丙酮)二鉑(0)及二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷。式 VI 化合物 可由式 V 化合物經由與羧酸及適當偶合劑例如但不限於 O-(7-氨基苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU)之標準肽偶合反應製得。式 II' 化合物可由式 VI 化合物經由酸性水解作用諸如以濃三氟乙酸處理達成脫保護而製得。式 II' 化合物可根據反應圖 1 之方法轉化成式 Ia 化合物。

反應圖 3



反應圖 4 提及化合物 III 之製備，其中 P^1 為 Bz 或 Boc。式 VII 之𫫇唑啉可經由加入適當金屬化之 2,4-二溴-1,3-噻唑(例如藉由以正丁基鋰處理而產生)及三氟化硼合乙醚而轉換成式 VIII 之𫫇唑啶。式 IX 之氨基醇可經由將化合物 VIII 以還原劑諸如但不限於六羰基鉑及硼氫化鈉還原而製得。然後式 III 化合物可經由以適當異硫氰酸酯(諸如苯甲醯基異硫氰酸酯)處理，且接著使用 1-氯- N,N ,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(Ghosez 試劑)進行閉環而製得。式 III 化合物可根據反應圖 3、2、及 1 之方法轉化成式 Ia 化合物。

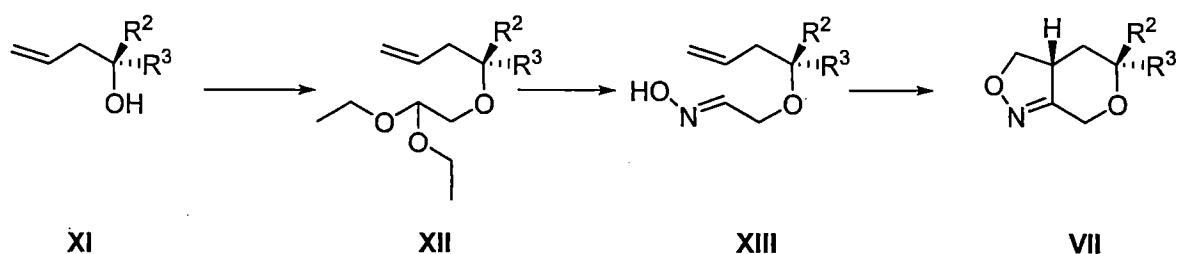
反應圖 4



反應圖 5 提及式 VII 化合物之製備。式 XI 化合物之烷基化可使用 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷及氫化鈉於四氫呋喃中達成。式 XII 化合物之二乙縮醛的脫保護可使用酸性條

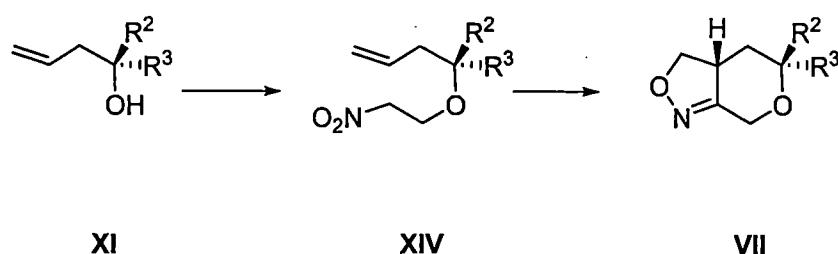
件達成；接著經由以羥胺鹽酸鹽處理發生肟形成而得式**XIII** 化合物。然後以次氯酸鈉及三乙胺處理可得異噁唑啉**VII**。接著可根據反應圖 4、3、2 及 1 之方法將式**VII** 化合物轉化成式**I** 化合物。

反應圖 5



反應圖 6 提及式**VII** 化合物之另一製備法。式**XI** 化合物之烷基化可使用 2-硝基乙醇及樟腦磺酸於二氯甲烷中達成。以二碳酸二-三級丁酯及 4-(二甲胺基)吡啶(DMAP)於二氯甲烷中處理可得式**VII** 之異噁唑啉。式**VII** 化合物可根據反應圖 4、3、2 及 1 之方法轉化成式**I** 化合物。

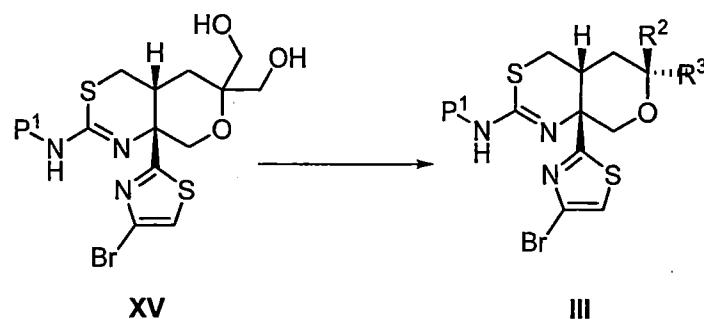
反應圖 6



反應圖 7 提及由式**XV** 之二醇化合物製備化合物**III**，其中 P^1 為 Bz 或 Boc 。將醇轉化成式**III** 化合物(其中 R^2 及 R^3 為如同本文所定義者)之方法為熟諳此藝者已知。例如，化合物**XV** 中的一個羥基可以三級丁基二甲基矽基醚形式被保護且然後其他羥基可被轉化成相應之對

甲苯磺酸酯。然後可將所得化合物經由以四丁基氟化銨處理而環化以得式 **III** 化合物，其中 R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成氫呡環。另外，化合物 **XV** 中的兩個羥基均可轉化成碘基且所得化合物可接受過氧化苯甲醯基誘導性基團環化反應而得式 **III** 化合物，其中 R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成環丙基環。於化合物 **XV** 中使用羥基的差別保護及反應的進行其他反應順序可提供其中 R^2 及 R^3 已經差異化(例如 R^2 及 R^3 之一者為甲基且另一者為氟甲基或甲氧基甲基)的式 **III** 化合物。另外，化合物 **XV** 中的兩個羥基可均以適當氟化試劑處理以得其中 R^2 及 R^3 均為氟甲基之式 **III** 化合物。熟諳此藝者應理解的是，有許多合成方法可利用於將二醇 **XV** 轉化成式 **III** 化合物中許多變化的 R^2 及 R^3 基。所得式 **III** 化合物可根據本文所述之方法轉化成式 **I** 化合物。

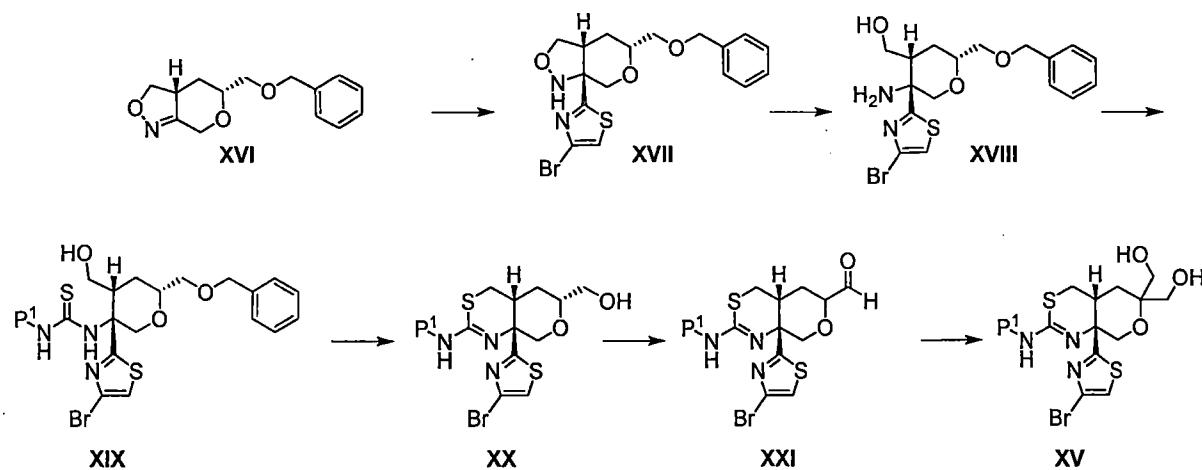
反應圖 7



反應圖 8 提及式 **XV** 化合物之製備，其中 P^1 為 Bz 或 Boc 。將噁唑啉 **XVI** (參見 C. R. Butler et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, 2678-2702) 經由加入適當金屬化之 2,4-二溴-1,3-噁唑(例如藉由以正丁基鋰處理而產生)及三氟化硼

合乙醚而轉換成式 XVII 之噁唑啶。式 XVIII 之胺基醇係經由將將化合物 XVII 以還原劑諸如但不限於六羰基鉑及硼氫化鈉還原而製得。然後式 XX 化合物係經由以適當異硫氰酸酯(諸如苯甲醯基異硫氰酸酯)處理，且接著使用對甲苯磺酸及甲氯基苯進行閉環及苄基脫保護而製得。氧化反應可使用 1,1,1-參(乙醯基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮(戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin periodinane))達成以得相應之式 XXI 乙醛。接著以甲醛及氫氧化鈉於 1,4-二噁烷及水中處理可得式 XV 化合物。式 XV 化合物可根據反應圖 7、3、2 及 1 轉化成式 I 化合物。

反應圖 8



實驗步驟

下面闡述本發明各種化合物之合成。在本發明範圍內之其他化合物可使用這些實例中闡述之方法單獨地或與技藝中一般已知之技術組合地製得。

實驗係於惰性氣氛(氮或氩)下進行，尤其在當其中使用氣或濕氣敏感試劑或中間體的情況時。市售溶劑及試劑通常使用而不必進一步純化。在適當情況下使用無水溶

劑，通常為來自 Acros Organics 之 AcroSeal®產品或來自 EMD Chemicals 之 DriSolv®產品。其他情況下，將市售溶劑通過裝填 4 埃分子篩的管柱直至得到下列水的 QC 標準：a) <100 ppm 之二氯甲烷、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺及四氫呋喃；b) <180 ppm 之甲醇、乙醇、1,4-二噁烷及二異丙胺。極敏感的反應方面，將溶劑以金屬鈉、氫化鈣或分子篩進一步處理，且於使用前蒸餾。產物在帶至進一步反應或提交以供生物學測試之前通常於真空下乾燥。質譜數據的報告得自液相層析-質譜術(LCMS)、大氣壓化學離子化(APCI)或氣相層析-質譜術(GCMS)的儀器配置。核磁共振(NMR)化學位移數據係參照所用氘化溶劑之殘峰值而以百萬分點(ppm, δ)表示。一些實例中，進行手性分離將本發明某些化合物的鏡像異構物分離(一些實例中，分離出之鏡像異構物根據其洗提次序而被指派為 ENT-1 及 ENT-2)。一些實例中，鏡像異構物的旋光度使用旋光計測量。根據其觀察到的旋光度數據(或其比旋光度數據)，順時針旋轉的鏡像異構物被指派為(+)-鏡像異構物，而逆時針旋轉的鏡像異構物被指派為(-)-鏡像異構物。消旋化合物以與結構相鄰存在的(+/-)表示；這些情況下，所指定的立體化學表示化合物取代基的相對(而非絕對)組態。

經由可偵測性中間體進行的反應通常在其之後跟隨著 LCMS，且在添加接續試劑之前令其持續進行至完全轉化。在合成其他實例或方法中的參考步驟方面，反應條件(反應時間及溫度)可多樣化。通常，反應之後跟隨著薄層

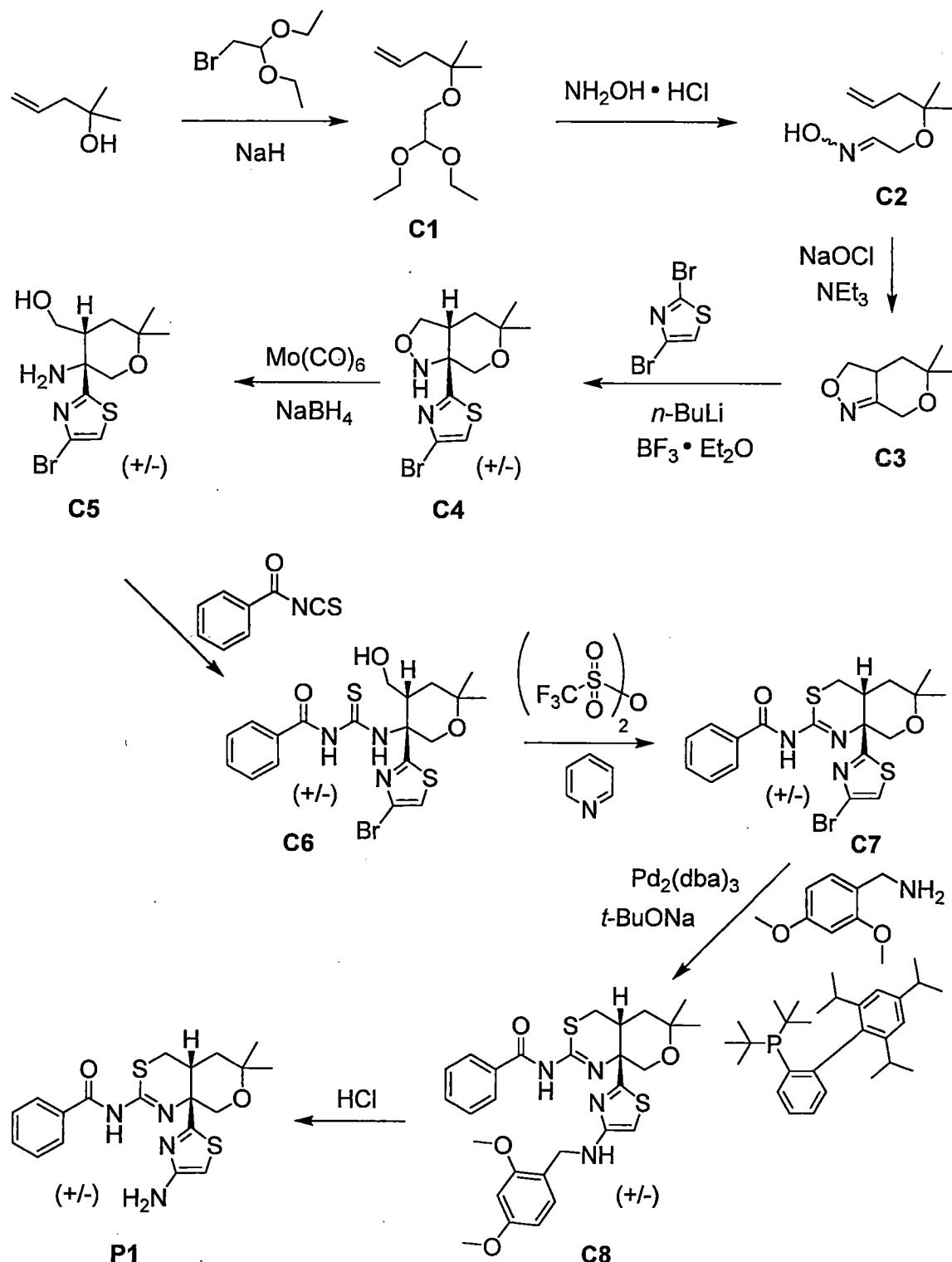
層析或質譜術，且當適當時進行逐步處理。純化作用可在實驗之間變化：通常，用於洗提液/梯度的溶劑及溶劑比值係選擇可提供適當 R_{fs} 或滯留時間者。這些製備例及實例中的所有起始材料均為市售或可藉技藝中或如同本文中所述之方法製得。

下列者為可能出現在本文所述實驗步驟中縮寫：

縮寫： b r = 寬峰； $CDCl_3$ = 氚核-氯仿； CD_3OD = 氚核-甲醇； d = 二重峰； dd = 雙二重峰； ddd = 雙雙雙二重峰； g = 克； h = 小時；HPLC = 高效能液相層析；Hz = 赫茲；L = 升；LCMS = 液相層析質譜術；min = 分鐘；m = 多重峰；M = 莫耳；MHz = 百萬赫茲；mmol = 毫莫耳； μmol = 微莫耳；mL = 毫升； μL = 微升；mol = 莫耳；NOE = 奧氏核效應(Nuclear Overhauser effect)；s = 單峰；tr = 三重峰；q = 四重峰。

製備例 P1

N-[順-8a-(4-胺基-1,3-噻唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺
(P1)



步驟 1. 4-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲基戊-1-烯(**C1**)之合成

2-甲基戊-4-烯-2-醇(89 g, 0.89 mol)逐滴加至氫化鈉(60%之礦油液; 107 g, 2.67 mol)之四氫呋喃(1.5 L)懸浮

液中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘，其後將 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(90%，292 g，1.33 mol)徐緩地加入。將反應混合物於迴流加熱 36 小時後，將其倒至冰水(2 L)中，再以乙酸乙酯(3×1 L)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×1.5 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。於氧化鋁上經由層析予以純化(洗提液：石油醚)，得黃色油狀產物。藉由 ^1H NMR，此材料含有顯著百分比之 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷；直接取此材料之一半至下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ 5.92-5.78 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.68 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.24 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H)。

步驟 2. *N*-羥基-2-[*(2*-甲基戊-4-烯-2-基)羥基]乙烷亞胺(**C2**)之合成

於室溫將羥胺鹽酸鹽(81.9 g, 1.18 mol)加至 **C1** (得自前一步驟；85.0 g, ≤ 445 mmol)之乙醇(1.4 L)及水(700 mL)溶液中。將反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時，其後將其以二氯甲烷(2×100 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×1 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 10%乙酸乙酯之石油醚液)，得無色油狀產物。藉由 ^1H NMR，此產物稍微不純，且由繞著肟所成幾何異構物之混合物所組成。產量：40.0 g, <254 mmol，2 步驟得 <57%。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃)，僅產物峰：δ [7.47 (t, J=5.4 Hz)及 6.88 (t, J=3.4 Hz)，共 1H]，5.90-5.76 (m, 1H)，5.09 (br s, 1H)，5.08-5.03 (m, 1H)，[4.31 (d, J=3.6 Hz)及 4.05 (d, J=5.5 Hz)，共 2H]，2.27 (d, J=7.2 Hz, 2H)，1.19 (s, 6H)。

步驟 3. 5,5-二甲基-3,3a,4,5-四氫-7H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑(C3)之合成

於室溫(~15°C)將三乙胺(1.93 g, 19.1 mmol)加至 C2 (40.0 g, 254 mmol)之二氯甲烷(1.2 L)溶液中。然後將水性次氯酸鈉溶液(5%，1.2 L)經由注射器徐緩地加入，同時保持內部反應溫度在 22°C 至 25°C 之間。添加完成後，將反應之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 10%乙酸乙酯之石油醚液)，得無色油狀產物。產量：18 g, 120 mmol, 47%。LCMS m/z 155.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (dd, J=9.9, 7.9 Hz, 1H)，4.52 (d, AB 四重峰的一半, J=14.0 Hz, 1H)，4.36 (br dd, ABX 圖案的一半, J=14.0, 0.8 Hz, 1H)，3.75 (dd, J=11.6, 7.8 Hz, 1H)，3.62-3.50 (m, 1H)，2.05 (dd, J=13.0, 6.3 Hz, 1H)，1.61 (dd, J=12, 12 Hz, 1H)，1.33 (s, 3H)，1.28 (s, 3H)。

步驟 4. 順-7a-(4-溴-1,3-𫫇唑-2-基)-5,5-二甲基六氫-

1H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑(C4)之合成

三氟化硼合乙醚(12.9 mL, 102 mmol)加至-70°C 之2,4-二溴-1,3-𫫇唑(26.0 g, 107 mmol)之甲苯(360 mL)及四氢呋喃(36 mL)溶液中。然後將正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液; 40 mL, 100 mmol)徐緩地加入，再於-70°C 連續攪拌30分鐘，其後將 C3 (12.8 g, 82.5 mmol) 之甲苯(40 mL)及四氢呋喃(4 mL)溶液逐滴加入。於-70°C 另 15 分鐘後，經由添加飽和水性氯化銨溶液(200 mL)令反應中止(於-70°C 靜置)。將所得混合物以乙酸乙酯(2×200 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×200 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 15%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色固狀產物。產量：9.8 g, 31 mmol, 38%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 4.10 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.47-3.35 (m, 1H), 1.76 (dd, J=14, 6.5 Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H, 假定；被水之峰線部分遮蔽)，1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

步驟 5. [rel-(4R,5R)-5-胺基-5-(4-溴-1,3-𫫇唑-2-基)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基]甲醇(C5)之合成

將六羰基鉑(5.71 g, 21.6 mmol)加至 C4 (13.8 g, 43.2 mmol)之乙腈(300 mL)及水(15 mL)溶液中，再將反應混合物於迴流加熱 1 小時。然後將其冷卻至 0°C，再以硼

氫化鈉(3.27 g, 86.4 mmol)分次處理。添加完成後，將反應混合物加溫至 60°C，再攪拌 1 小時，其後將其過濾。將濾液於減壓下濃縮，再將殘留物以甲醇(200 mL)處理。將此混合物再度於真空中濃縮，以甲醇(200 mL)再處理一次，且再度濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷(300 mL)中，接續地以水性氫氧化鈉溶液(1 M, 2×250 mL)及飽和水性氯化鈉溶液(2×300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得棕色固狀產物(13.9 g)，其係直接用於下一步驟中。

步驟 6. N-{{[rel-(3R,4R)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4-(羥甲基)-6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基]硫代胺基甲醯基}苯甲醯胺(C6)之合成}

將苯甲醯基異硫氰酸酯(9.18 g, 56.3 mmol)加至室溫(15°C)之 C5 (得自前一步驟；13.9 g, ≤43.2 mmol)之二氯甲烷(300 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌過夜。於真空中移除溶劑後，將殘留物由二氯甲烷/石油醚(5:1)中予以再結晶，得棕色固狀產物。產量：12.0 g, 24.8 mmol, 2 步驟得 57%。LCMS m/z 483.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.76 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.54 (br dd, $J=8.0$, 7.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.05 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.01 (dd,

$J=13.8$, 13.8 Hz , 1H) , 1.69 (dd , $J=14.1$, 3.7 Hz , 1H) , 1.39 (s , 3H) , 1.39 (s , 3H)。

步驟 7. N-[順-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C7**)之合成

將吡啶(100 mL)加至 **C6** (10.0 g , 20.6 mmol)之二氯甲烷(200 mL)溶液中，再將混合物冷卻至 -30°C 。將三氟甲磺酸酐(17.5 g , 62.0 mmol)徐緩地加入；添加完成後，將反應混合物於 10 分鐘期間加溫至 0°C ，然後倒至飽和水性氯化銨溶液(300 mL)中。將所得混合物以二氯甲烷(3×200 mL)萃取，再將結合之有機層接續地以水(3×200 mL)及飽和水性氯化鈉溶液(2×300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得黃色固狀產物。產量：9.0 g , 19 mmol , 92%。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 8.15-8.02 (m , 2H) , 7.59-7.51 (m , 1H) , 7.51-7.41 (m , 2H) , 7.23 (s , 1H) , 4.15 (d , $J=12$ Hz , 1H) , 3.71 (d , $J=12$ Hz , 1H) , 3.28-3.12 (m , 2H) , 2.62-2.52 (m , 1H) , 2.09-1.96 (m , 1H) , 1.6-1.48 (m , 1H , 假定；被水之峰線部分遮蔽) , 1.45 (s , 3H) , 1.32 (s , 3H)。

步驟 8. N-[順-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C8**)之合成

將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (1.12 g, 1.22 mmol)、二-三級丁基 [2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷 (1.56 g, 3.67 mmol)、及三級丁醇鈉 (2.90 g, 30.2 mmol)之 1,4-二噁烷 (100 mL)混合液於 95°C 浴中攪拌 12 分鐘直至內部反應溫度達到 87°C 至 88°C 為止。然後將 C7 (5.70 g, 12.2 mmol) 及 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (4.09 g, 24.5 mmol) 之 1,4-二噁烷 (100 mL) 溶液一次地加入，再將反應混合物於 88°C 至 92°C 之內部溫度攪拌 1.5 小時。於真空中移除溶劑後，將殘留物藉矽膠層析(梯度：15%至 50%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化，得黃色固狀產物。產量：4.40 g, 7.96 mmol, 65%。LCMS m/z 553.1 $[M+H]^+$ 。

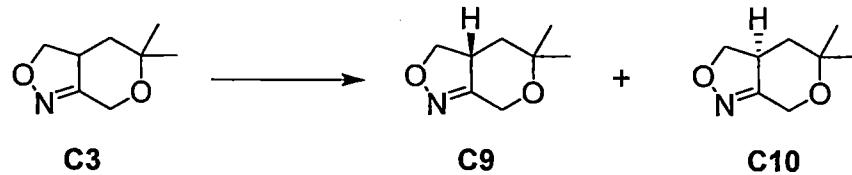
步驟 9. N-[順-8a-(4-胺基-1,3-噁唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺 (**P1**) 之合成

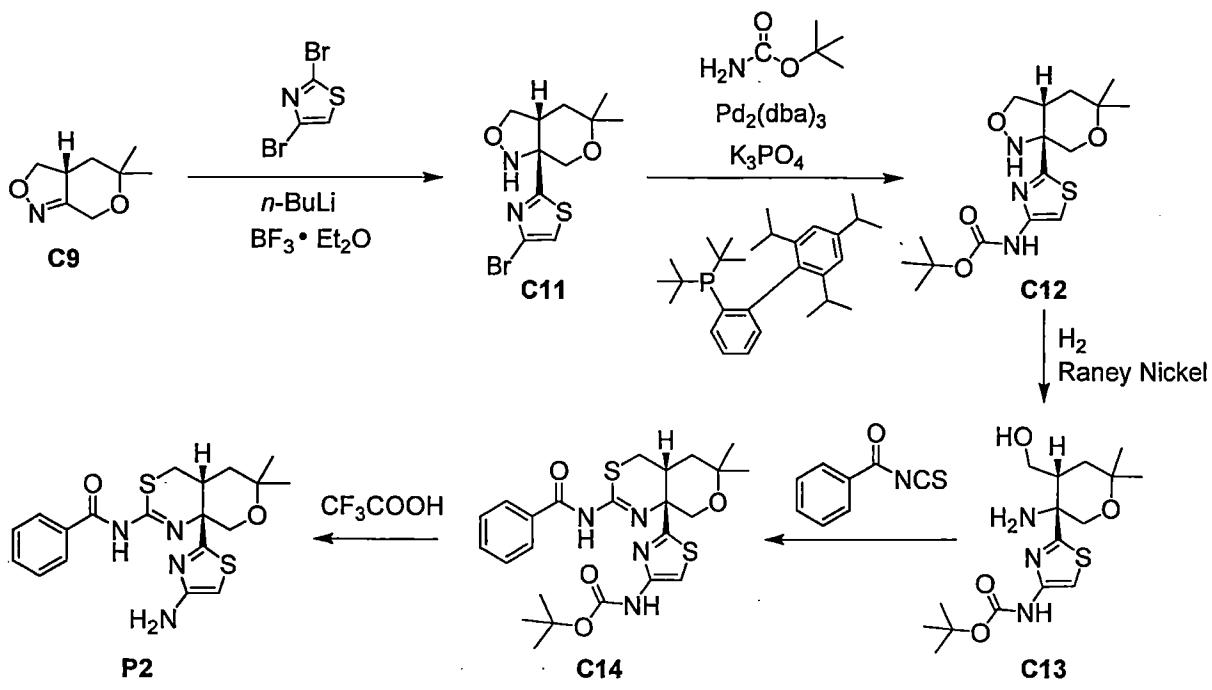
將濃鹽酸 (25 mL) 徐緩地加至 8°C 之 **C8** (4.40 g, 7.96 mmol) 之乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中；一旦添加完成後，將反應混合物加溫至室溫 (20°C)，再攪拌 4 小時。然後將其倒至水 (120 mL) 中，再以二氯甲烷 (3×150 mL) 萃取。將結合之有機層以水性鹽酸 (2.5 M, 3×50 mL) 萃取，再於 0°C 將結合之酸性水性層徐緩地倒至水性氫氧化鈉溶液 (5 M, 150 mL) 中。此導致最終 pH 大約為 11–12。將水性溶液以固體氯化鈉飽和，然後以二氯甲烷 (3×200 mL) 萃取。將這三個二氯甲烷層結合，再接續地以水性檸檬酸溶液 (4.5 重

量%， 2×80 mL)、飽和水性碳酸氫鈉溶液(200 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(200 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得黃色固狀產物。產量：2.5 g，6.2 mmol，78%。LCMS m/z 402.9 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.08 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.17 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.70 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 3.16 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=12.9$, 2.1 Hz, 1H), 2.04 (dd, $J=13$, 13 Hz, 1H), 1.49 (dd, $J=13.7$, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

製備例 P2

N-[*(4aR,8aR)*-8*a*-(4-胺基-1,3-噻唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺
(P2)





步驟 1. (*3aR*)-5,5-二甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-哌喃[3,4-*c*][1,2]𫫇唑(**C9**)與(*3aS*)-5,5-二甲基-3,3*a*,4,5-四氫-7*H*-哌喃[3,4-*c*][1,2]𫫇唑(**C10**)之分離

C3 (710 g)之分離成其組份鏡像異構物係經由超臨界流體層析法(管柱：Chiral Technologies Chiraldpak IC，10 μm ；流動相：7:3 二氯化碳/2-丙醇)進行。化合物 **C9** 為首先由管柱中洗提出之鏡像異構物，以棕色固狀形式分離出來。產量：270 g，分離得 38%。化合物 **C10** 為第二由管柱中洗提出之鏡像異構物，亦以棕色固狀形式分離出來。產量：270 g，分離得 38%。

所指定之這兩種產物的絕對立體化學係以下列為基礎來指派。化合物 **C9** 係用於 2 之合成中(注意 **P2** 用於下文實例 2 另一種合成法中)；此材料經由生物活性而與下文實例 1 及 2 之更有效鏡像異構物相關聯。有效鏡像異構物之絕對組態(且藉此 **C9**)以類似於 C. R. Butler et al., *J.*

Med. Chem. 2015, 58, 2678-2702、及 M. A. Brodney, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 3223-3252 所報告之工作指派。

C9 : LCMS m/z 155.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (dd, $J=9.9$, 7.9 Hz, 1H), 4.51 (d, AB 四重峰的一半, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, ABX 圖案的一半, $J=14.0$, 1.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=11.6$, 7.8 Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.05 (dd, $J=12.9$, 6.3 Hz, 1H), 1.60 (dd, $J=12.4$, 12.3 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

C10 : LCMS m/z 155.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, $J=10.0$, 7.8 Hz, 1H), 4.52 (d, AB 四重峰的一半, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, AB 四重峰的一半, $J=14.0$, 1.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=11.6$, 7.8 Hz, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 2.06 (dd, $J=12.8$, 6.3 Hz, 1H), 1.61 (dd, $J=12.3$, 12.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

步驟 2. (3aR,7aR)-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-5,5-二甲基六氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑(**C11**)之合成

將三氟化硼合乙醚(3.00 mL, 23.7 mmol)加至-65°C 之2,4-二溴-1,3-噻唑(5.63 g, 23.2 mmol)之甲苯(50 mL)漿液中。然後將正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液; 10 mL, 25 mmol)徐緩地加入，再令反應混合物於-65°C 攪拌 10 分鐘。將 **C9** (3.0 g, 19 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液逐滴加

入，再於 -65°C 連續攪拌 30 分鐘，其後經由加入飽和水性氯化銨溶液(150 mL)令反應中止，再將混合物加溫至 -10 °C 至 0°C。將水性層以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×100 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 10%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色固狀產物。產量：4.3 g，13 mmol，68%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.09 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 1.76 (dd, $J=14.0$, 6.6 Hz, 1H), 1.57 (br dd, $J=13$, 13 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

步驟 3. {2-[$(3aR,7aR)$ -5,5-二甲基四氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑-7a(7H)-基]-1,3-𫫇唑-4-基}胺基甲酸三級丁酯(C12)之合成

將 C11 (4.30 g, 13.5 mmol)、胺基甲酸三級丁酯(2.37 g, 20.2 mmol)、磷酸鉀(10 g, 47 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (2.47 g, 2.70 mmol)、及二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷(572 mg, 1.35 mmol)之甲苯(100 mL)混合液於 115°C 攪拌 18 小時。反應混合物冷卻至室溫後，將其通過矽藻土過濾；將濾墊以乙酸乙酯(200 mL)清洗，再將結合之濾液於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 25%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色泡沫狀產物。產量：2.95 g, 8.30 mmol, 61%。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃), 特徵峰: δ 7.24 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.03 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 1H), 1.72 (dd, ABX 圖案的一半, J=13.9, 6.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

步驟 4. {2-[*(3R,4R)-3-胺基-4-(羥甲基)-6,6-二甲基四氫-2H-哌喃-3-基]-1,3-噁唑-4-基}胺基甲酸三級丁酯(C13)之合成*

將雷氏鎳(1.94 g, 33.0 mmol)加至 **C12** (4.70 g, 13.2 mmol)之 2-丙醇(30 mL)及四氫呋喃(30 mL)溶液中。將所得混合物接受三次脫氣與充裝氫氣循環，然後於 50°C、於氫氣球下攪拌 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後，將其與使用 **C12** (2.0 g, 5.6 mmol)進行之類似反應混合物結合，再通過矽藻土墊過濾。將濾塊以乙酸乙酯(200 mL)清洗，再將結合之濾液於真空中濃縮，得黃色膠狀產物。產量：6.8 g, 19 mmol，定量。LCMS m/z 358.1 [M+H]⁺。

步驟 5. {2-[*(4aR,8aR)-2-(苯甲醯基胺基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}胺基甲酸三級丁酯(C14)之合成*

將苯甲醯基異硫氰酸酯(8.0 g, 49 mmol)一次地加至 **C13** (5.50 g, 15.4 mmol)之乙酸乙酯(80 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。然後將其徐緩地加溫至

90°C，再於彼溫攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於真空中濃縮，再於矽膠上進行兩次層析純化(管柱 #1 梯度：0%至 100%乙酸乙酯之石油醚液；管柱 #2 梯度：0%至 15%乙酸乙酯之石油醚液，其後 0%至 10%乙酸乙酯之二氯甲烷液)，得淺黃色固狀產物(2.7 g)。將混合之流份於矽膠上進行再層析(梯度：0%至 10%乙酸乙酯之二氯甲烷液)，得淺黃色固狀之額外產物(2.0 g)。結合產量：4.70 g，9.35 mmol，61%。LCMS m/z 525.2 [M+Na⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.08 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.45 (br dd, $J=7.8, 7.3$ Hz, 2H), 7.18 (br s, 1H), 4.11 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J=13.6, 13.4$ Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

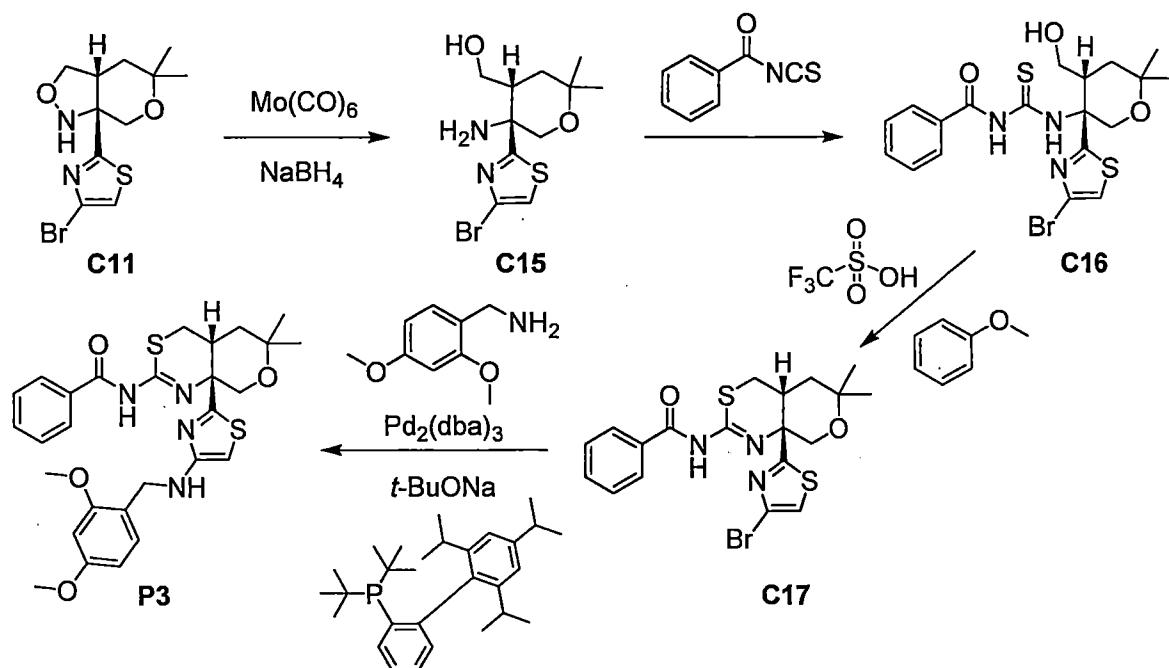
步驟 6. N-[*(4aR,8aR)-8a-(4-胺基-1,3-噁唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁并-2-基]苯甲醯胺(P2)之合成*

將三氟乙酸(3 mL)加至 C14 (535 mg, 1.06 mmol)之二氯甲烷(4 mL)溶液中。將反應混合物於 45°C 攪拌 25 分鐘，其後將其以二氯甲烷(30 mL)稀釋，再於室溫倒至飽和水性碳酸氫鈉溶液(60 mL)中。將所得混合物攪拌 5 分鐘，再將水性相(pH 8)以二氯甲烷(3×30 mL)萃取。將結合

之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物以乙酸乙酯與二氯甲烷之混合物(1:1, 4 mL)處理，於室溫攪拌 10 分鐘，再於室溫靜置過夜。經由過濾法收集固狀物，得淺黃色固狀產物。產量：360 mg, 0.894 mmol, 84%。LCMS m/z 403.2 [M+H]⁺。

製備例 P3

N-[*(4aR,8aR)*-8*a*-{4-[*(2,4-*二甲氧基苯基)氨基]-1,3-噁唑-2-基}-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺(P3)



步驟 1. [*(4R,5R)*-5-氨基-5-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基]甲醇(C15)之合成

將六羰基鉑(98%, 16.8 g, 62.4 mmol)加至 C11 (39.76 g, 124.6 mmol)之乙腈及水混合物(20:1, 1 L)之溶液中。將反應混合物於已預熱之油浴(100°C)中加熱至迴

流 2 小時，其後將其冷卻至室溫，再於冰浴中冷卻。將硼氫化鈉(9.42 g, 249 mmol)分次加入，再於 0°C 連續攪拌 1 小時。然後將混合物通過矽藻土過濾，再將濾墊以二氯甲烷清洗三次；將結合之有機濾液以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將甲醇加至殘留物中後，將混合物於減壓下濃縮。重覆此甲醇處理及濃縮，再將所得材料溶於二氯甲烷中，再以 1 M 水性氫氧化鈉溶液清洗兩次，以飽和水性氯化鈉溶液清洗一次，再於真空中濃縮，得淡棕色固狀產物，其係直接用於下面步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 3.98 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=11.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=11.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.57 (dddd, $J=13.4, 3.8, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.6-2.2 (br s, 2H), 1.97 (dd, $J=13.8, 13.7$ Hz, 1H), 1.55 (dd, $J=13.9, 4.0$ Hz, 1H, 假定；被水之峰線部分遮蔽), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

步驟 2. $\text{N}-\{(3R,4R)-3-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-4-(羥甲基)-6,6-\text{二甲基四氫}-2\text{H}-\text{哌喃}-3-\text{基}\}\text{硫代胺基甲醯基}\}$ 苯甲醯胺(**C16**)之合成

將苯甲醯基異硫氰酸酯(16.7 mL, 124 mmol)加至 **C15** (得自前一步驟的材料； ≤ 124.6 mmol)之二氯甲烷(1.25 L)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物於真空中濃縮後，於矽膠上進行層析(梯度：0%至 100%乙

酸乙酯之庚烷液)，得淺黃色泡沫狀產物(40.6 g)。亦由管柱中復收稍微不純之 **C15** (8.0 g)。產量：40.6 g，84.3 mmol，2步驟得 68%。LCMS m/z 484.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.74 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.04 (d, J =12.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J =12.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J =5.9, 4.6 Hz, 2H), 2.63 (dddd, J =13, 4, 4, 4 Hz, 1H), 2.32 (t, J =6.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J =13.8, 13.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, J =14.1, 3.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

步驟 3. N-[(*4aR,8aR*)-8*a*-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C17**)之合成

將三氟甲磺酸(11.6 mL, 131 mmol)快速加至 **C16** (21.54 g, 44.46 mmol)之 1,2-二氯乙烷(300 mL)及甲氧基苯(14.5 mL, 133 mmol)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後將其以二氯甲烷稀釋，再經由加入 1 M 水性氫氧化鈉溶液予以鹼化。將水性層以二氯甲烷萃取三次，再將結合之二氯甲烷層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物於庚烷中研磨 30 分鐘，得白色固狀產物。產量：18.18 g, 39.06 mmol, 88%。LCMS m/z 466.3, 468.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15-7.95 (br m, 2H)，

7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 4.15 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.75 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=13.2$, 4.2 Hz, 1H), 2.67 (br dd, $J=13$, 2.5 Hz, 1H), 1.93 (dd, $J=13.4$, 13.3 Hz, 1H), 1.61 (dd, $J=13.7$, 4.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

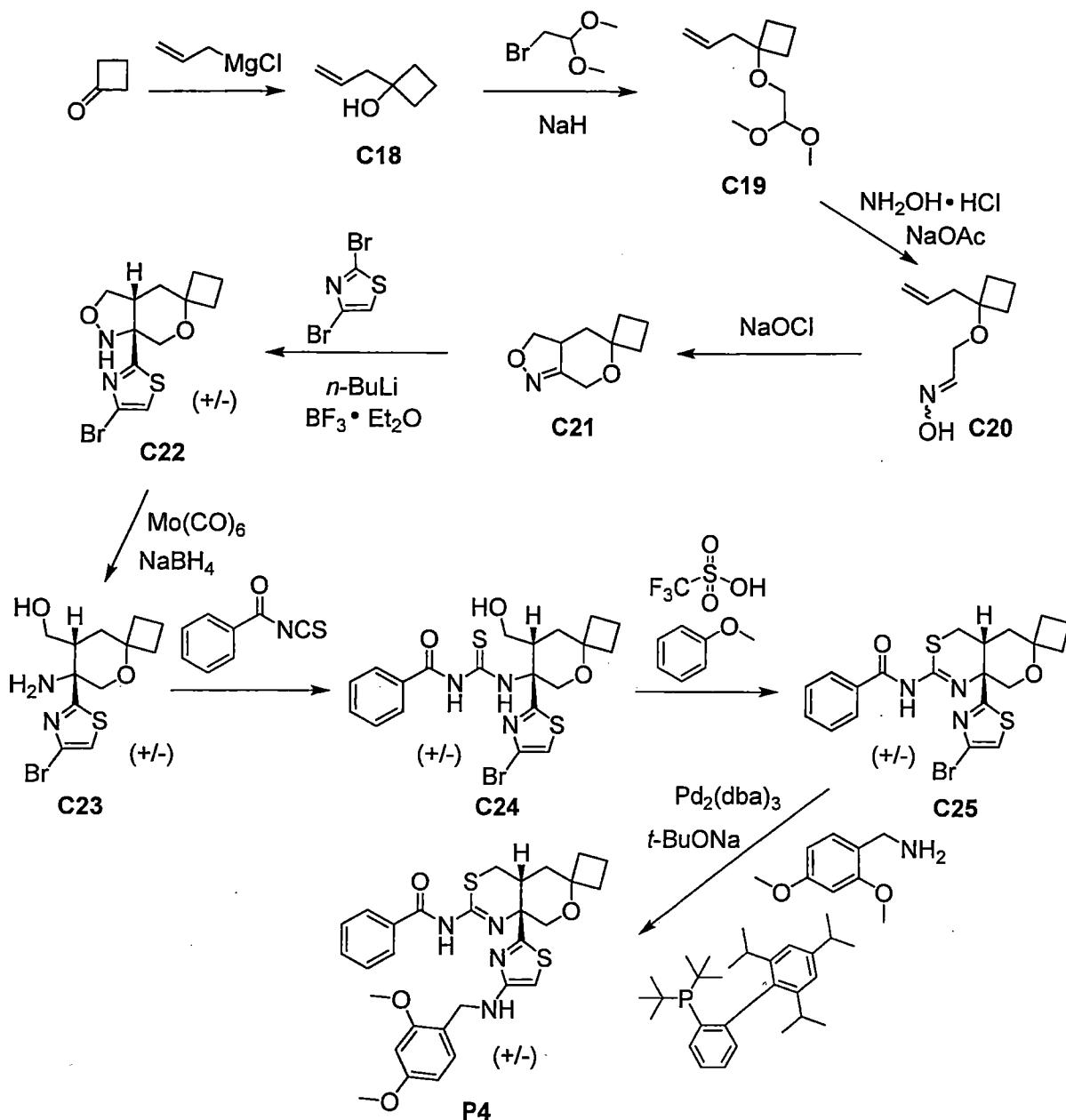
步驟 4. N-[$(4aR,8aR)$ -8a-{4-[$(2,4$ -二甲氧基苯基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-6,6-二甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺(P3)之合成

將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (96%, 2.07 g, 2.17 mmol)、二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷 (2.77 g, 6.52 mmol)、及三級丁醇鈉(10.5 g, 109 mmol)之 1,4-二噁烷(150 mL)混合液接受三次抽空其後氮填充之循環；將所得溶液於 85°C 至 90°C 之內部溫度(浴溫 100°C)加熱 5 分鐘。將 C17 (20.29 g, 43.50 mmol)及 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(11.1 mL, 73.9 mmol)之 1,4-二噁烷(48 mL)溶液加入，再將反應混合物於大約 90°C 之內部溫度加熱 10 分鐘，其後將其冷卻，再分配於飽和水性碳酸氫鈉溶液與二氯甲烷之間。將水性層以二氯甲烷萃取兩次，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(洗提液：1:1 乙酸乙酯/庚烷)，得琥珀色泡沫狀產物。藉由 1H NMR，此材料含有小量乙酸乙酯。產量：25.0 g，定

量。LCMS m/z 553.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰： δ 8.17 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.45 (dd, ABX 圖案的一半, $J=8.3$, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.17 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (dd, $J=12.9$, 4.2 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=12.9$, 2.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=13.5$, 13.4 Hz, 1H), 1.48 (dd, $J=13.8$, 4.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

製備例 P4

N-[順-8a'-{4-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁
啡]-2'-基]苯甲醯胺(P4)



步驟 1. 1-(丙-2-烯-1-基)環丁醇(**C18**)之合成

烯丙基氯化鎂(2.0 M 之四氫呋喃溶液；85.6 mL, 171 mmol)以逐滴方式加至 0°C 之環丁酮(6.00 g, 85.6 mmol)之四氫呋喃(60 mL)溶液中。將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，然後於室溫攪拌 1 小時，其後將飽和水性氯化銨溶液(150 mL)接著水性鹽酸(6 M, 25 mL)加入。將所得混合物以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，將結合之有機層以飽和水性碳酸氫鈉溶液(3×150 mL)清洗直至觀察到水性層為鹼性

pH 為止。將有機層以飽和水性氯化鈉溶液(150 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，於真空中濃縮，再吸附至矽膠上。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 60%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色油狀產物。產量：5.13 g，45.7 mmol，53%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94-5.83 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 2.39 (br d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H)。

步驟 2. 1-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-(丙-2-烯-1-基)環丁烷(**C19**)之合成

將 **C18** (5.13 g, 45.7 mmol)以逐滴方式加至氫化鈉(60%之礦油液；3.84 g, 96.0 mmol)之1,4-二噁烷(60 mL)懸浮液中。將反應混合物於室溫攪拌45分鐘後，將2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(10.8 mL, 91.4 mmol)徐緩地加入，再將反應混合物於100°C加熱16小時，其後將其冷卻，再倒至冰水(800 mL)中。將所得混合物以乙酸乙酯(3×150 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×200 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色油狀產物。產量：3.45 g, 17.2 mmol, 38%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.80 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.46 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.36 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.41 (br

d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H)。

步驟 3. N-羥基-2-{[1-(丙-2-烯-1-基)環丁基]氨基}乙烷亞胺(**C20**)之合成

將羥胺鹽酸鹽(1.72 g, 24.8 mmol)加至 **C19** (3.45 g, 17.2 mmol)之乙醇(28 mL)及水(5 mL)溶液中。將反應混合物加熱至 70°C 90 分鐘，其後將其冷卻至室溫，再以乙酸鈉(97%，2.91 g, 34.4 mmol)之水(5 mL)溶液處理。將所得混合於室溫攪拌 10 分鐘，再於真空中濃縮；將殘留物分配於二氯甲烷(100 mL)與水(150 mL)之間。將水性層以二氯甲烷(2×150 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得無色油狀產物。藉由 ^1H NMR，此材料經判斷為繞著肟所成幾何異構物的混合物。產量：2.72 g, 16.1 mmol, 94%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [7.49 (t, $J=5.6$ Hz) 及 6.90 (br t, $J=3$ Hz), 共 1H], 5.90-5.77 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), [4.23 (br d, $J=3.5$ Hz) 及 3.99 (d, $J=5.5$ Hz), 共 2H], 2.43 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H)。

步驟 4. 3 a' ,4'-二氫-3'H,7'H-螺[環丁烷-1,5'-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑] (**C21**)之合成

於 -10°C 之內部溫度將次氯酸鈉溶液(5.6–6%，21.2 mL，18 mmol)以逐滴方式以反應之內部溫度從未升至超過 0°C 的速率加至 **C20** (2.72 g，16.1 mmol)之二氯甲烷(76 mL)溶液中。添加完成後，將反應混合物於 -10°C 攪拌 3 小時，其後令其於 16 小時期間徐緩地加溫至室溫。將反應混合物以水(500 mL)稀釋，再將水性層以二氯甲烷(2×250 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再吸附至矽膠上。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色油狀產物。產量：2.06 g，12.3 mmol，76%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, J=10.2, 7.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=13.6, 1.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.40 (dd, J=12.9, 6.3 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 2H)。

步驟 5. 順-7a'-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)四氫-1'H,3'H-螺[環丁烷-1,5'-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑] (**C22**) 之合成

將三氟化硼合乙醚(1.85 mL，14.6 mmol)加至 -76°C (內部溫度)之 2,4-二溴-1,3-噻唑(3.78 g，15.6 mmol)之甲苯與四氫呋喃混合物(10:1，80 mL)之溶液中，其後將正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液；5.74 mL，14.4 mmol)逐滴加入。在這兩次添加期間將反應混合物之內部溫度均保持低於 -70°C。然

後將反應混合物於 -76°C (內部溫度)攪拌 30 分鐘，其後將 **C21** (2.0 g, 12.0 mmol)之甲苯與四氫呋喃混合物(10:1, 6 mL)之溶液加入。使用額外之甲苯 / 四氫呋喃(10:1, 6 mL)來潤洗 **C21** 燒瓶；將其亦加至反應混合物中。於 -76 °C 連續攪拌 1 小時，此時經由加入飽和水性氯化銨溶液(200 mL)令反應中止，然後令其加溫至室溫。將所得混合物分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(500 mL)之間；將有機層以飽和水性氯化鈉溶液(300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得黃色固狀產物。產量：3.32 g, 10.0 mmol, 83%。LCMS m/z 331.3, 333.2 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 3.96 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.31-2.09 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H)。

步驟 6. [rel-(7R,8R)-7-胺基-7-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-5-氧雜螺[3.5]壬-8-基]甲醇(**C23**)之合成

C22 轉化成 **C23** 係根據製備例 P3 由 **C11** 合成 **C15** 所述之步驟進行。產物以橙色固狀形式分離出來。產量：3.2 g, 9.6 mmol, 96%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰： δ 7.20 (s, 1H), 3.75 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=11.4$, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=11.4$, 3.9 Hz, 1H), 3.30 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H),

2.27-1.80 (m, 6H), 1.74-1.61 (m, 1H)。

步驟 7. N-{{[rel-(7R,8R)-7-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-8-(羥甲基)-5-氧雜螺[3.5]壬-7-基]硫代胺基甲醯基}苯甲醯胺 (**C24**) 之合成

將苯甲醯基異硫氰酸酯 (0.938 mL, 6.98 mmol) 加至 **C23** (2.2 g, 6.6 mmol) 之二氯甲烷 (100 mL) 溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，其後將其於真空中濃縮，得黃色固狀產物 (3.3 g)。此材料係直接用於下一步驟中。

步驟 8. N-[順-8a'-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺 (**C25**) 之合成

將三氟甲磺酸 (1.74 mL, 19.7 mmol) 快速地加至 **C24** (得自前一步驟, 3.3 g, ≤6.6 mmol) 及甲氧基苯 (2.17 mL, 20.0 mmol) 之 1,2-二氯乙烷 (44 mL) 混合液中。將反應混合物 於室溫攪拌 30 分鐘，其後將其以二氯甲烷 (100 mL) 稀釋，再以 1 M 水性氫氧化鈉溶液 (150 mL) 處理。將所得雙相混合物於室溫攪拌 15 分鐘，此時將水性層以二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取；將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液 (250 mL) 清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將所得黃色固狀物以庚烷 (15 mL) 研磨，得白色固狀產物 (1.08 g)。將研磨所得之濾液於減壓下濃縮，溶於二

氯甲烷與甲醇混合物(9:1)中，再吸附至矽膠上。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得灰白色固狀物，將其以庚烷研磨，得白色固狀之額外產物(0.77 g)。結合之產量：1.85 g，3.87 mmol，2 步驟得 59%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-7.88 (br s, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.82 (AB 四重峰，低磁場二重峰變寬，J_{AB}=11.6 Hz，Δν_{AB}=85.4 Hz，2H)，3.23-3.14 (m, 1H)，3.14-3.02 (m, 1H)，2.61 (br d，J=12.5 Hz，1H)，2.31-2.11 (m, 3H)，2.11-1.95 (m, 2H)，1.93-1.80 (m, 2H)，1.75-1.61 (m, 1H)。

步驟 9. N-[順-8a'-{4-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁啉]-2'-基]苯甲醯胺(P4)之合成

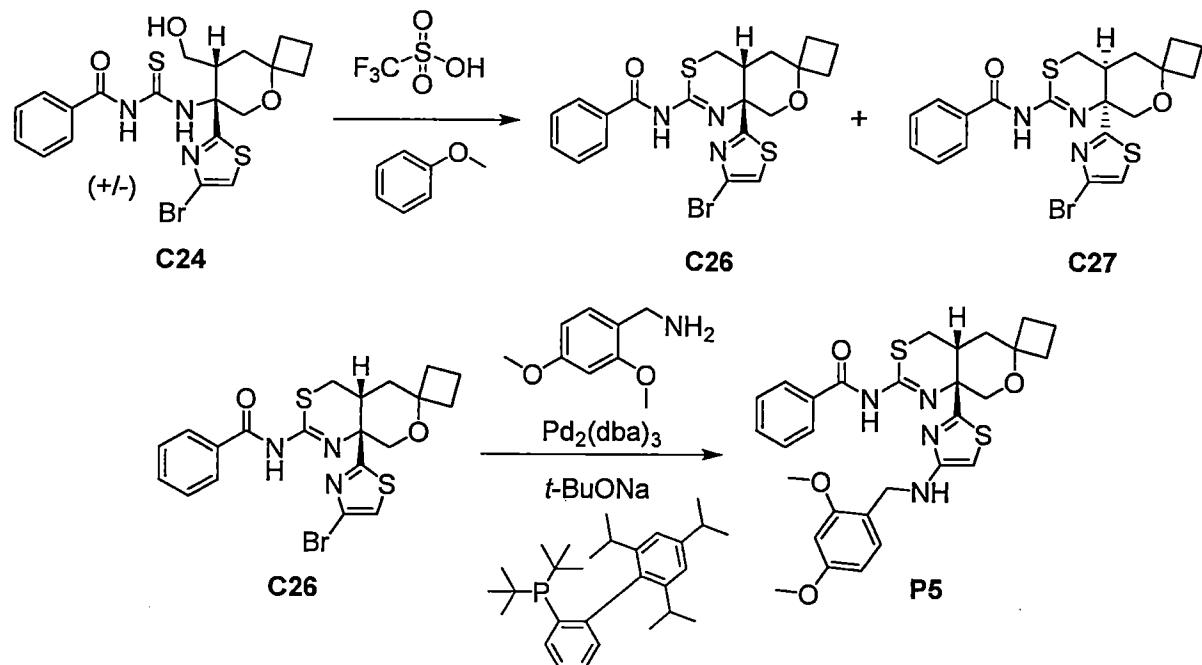
將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (96%，99.7 mg，0.105 mmol)、二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷 (0.133 g，0.313 mmol)、及三級丁醇鈉 (0.502 g，5.22 mmol)之混合物以氮沖洗兩次；然後將 1,4-二噁烷 (9.5 mL) 加入，再將所得溶液加熱至 85°C 之內部溫度 5 分鐘。然後將 C25 (1.00 g，2.09 mmol) 之 1,4-二噁烷 (5 mL) 溶液加入，亦將 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (0.534 mL，3.55 mmol) 加入，再將反應混合物於 85°C 之內部溫度加熱 10 分鐘。然後將其由油浴中移出且藉將反應燒瓶浸入水浴中

以快速地冷卻至室溫。將矽藻土(4 匙量)加至反應混合物中，其後將水(50 mL)加入，再將所得混合物使用二氯甲烷通過矽藻土墊過濾以轉移混合物。將濾墊以另外之二氯甲烷(3×100 mL)清洗；所得水性層顯現 pH 為 12。將濾液之有機層以水(2×300 mL)清洗直至水性清洗液經發現具有中性 pH 為止。於此時點，將有機層接續地以水性檸檬酸(5%， 2×300 mL)、飽和水性碳酸氫鈉溶液(2×300 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，再過濾。將濾液吸附至矽膠上，再於矽膠上進行層析[梯度：20%至 100% (5% 三乙胺之乙酸乙酯液)之庚烷液]，得橙色固狀產物。產量：651 mg，1.15 mmol，55%。LCMS m/z 565.5 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (br d, $J=7$ Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.45 (dd, ABX 圖案的一半, $J=8.2$, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.75-4.60 (br s, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.94 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 3.27 (br dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.56 (br dd, $J=13$, 2.5 Hz, 1H), 2.29-1.94 (m, 5H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H)。

製備例 P5

N-[$(4a'R,8a'R)-8a'$ -{4-[(2,4-二甲氨基苯基)胺基]-1,3-噁唑

-2-基}-4 a' ,5 $',8'$,8 a' -四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺(**P5**)



步驟 1. N-[(4 a' R,8 a' R)-8 a' -(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4 a' ,5 $',8'$,8 a' -四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺(**C26**)及 N-[(4 a' S,8 a' S)-8 a' -(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4 a' ,5 $',8'$,8 a' -四氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺(**C27**)之合成

將 **C24** (1.50 g, 3.02 mmol) 之 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 溶液以甲氧基苯 (0.984 mL, 9.05 mmol) 處理，其後將三氟甲磺酸 (0.791 mL, 8.93 mmol) 一次地加入。環繞著燒瓶底部形成膠狀固體，且必需要監控攪拌；最佳地係使用大的攪拌棒且以徐緩速率攪拌。令反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，其後將其以二氯甲烷 (100 mL) 稀釋，再以水性氫氧化鈉溶液 (1 M, 150 mL) 處理。將所得雙相溶液於室溫攪拌 15 分鐘，此時將水性層(其經發現顯現 pH 為 12)以二

氯甲烷(2×100 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(250 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物以庚烷(15 mL)研磨；將所得材料以庚烷(2×10 mL)清洗，得白色固狀消旋產物。產量：1.07 g，2.24 mmol，74%。消旋材料(**C25**)之 NMR： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14-7.99 (br s, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.82 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=11.8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=85.4$ Hz, 2H), 3.18 (br dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.31-1.95 (m, 5H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H)。

經由超臨界流體層析法(管柱：Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 μm ；流動相：4:1 二氧化碳/甲醇)將此消旋產物分離成其組份鏡像異構物。首先洗提出之鏡像異構物被指派為 **C26**；產量：348 mg，手性分離得 33%。第二洗提出之鏡像異構物被指派為 **C27**；產量：480 mg，手性分離得 45%。所指定之絕對立體化學係以 **C26** (經由 **P5**) 轉化成實例 6 為基礎來指派；此化合物之有效生物活性(參見表 2)與給定之結構一致(參見上文製備例 P2 之 **C9** 與 **C10** 之分離底下的討論)。

步驟 2. $\text{N}-[(4a'\text{R}, 8a'\text{R})-8a'-\{4-\{(2,4-\text{二甲氨基})\text{苯基}\}-1,3-\text{噁唑}-2-\text{基}\}-4a', 5', 8', 8a'-\text{四氫}-4'\text{H}-\text{螺}[\text{環丁烷}-1,6'-\text{哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噁啉}-2'-\text{基}]\text{苯甲醯胺}(\text{P5})$ 之合成

C26 轉化成 **P5** 組經由製備例 **P4** 由 **C25** 合成 **P4** 所述之方法達成。產物以橙色固狀形式分離出來。產量：361 mg，0.639 mmol，90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, AB 四重峰的一半, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, ABX 圖案的一半, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.74-4.60 (br s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.94 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=12.9, 4.1 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.56 (dd, J=12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.29-2.03 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H)。

製備例 **P6**、**P7**、**P8**、及 **P9**

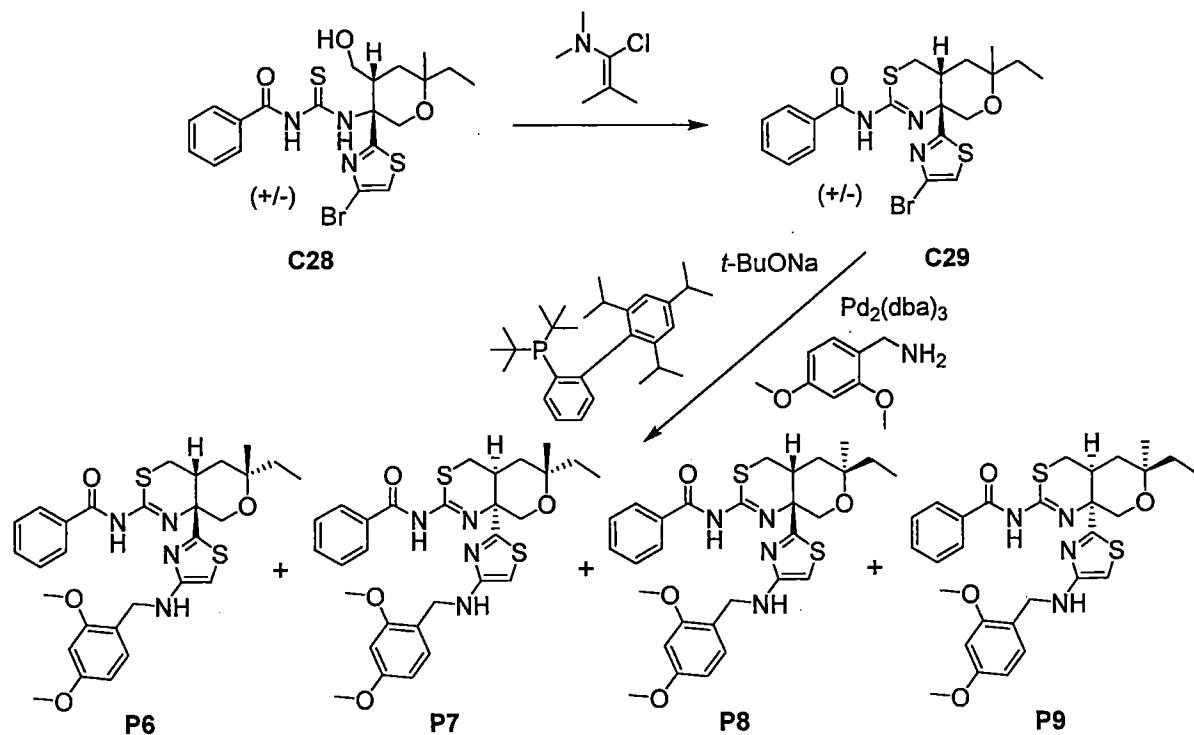
N-[*(4aR,6S,8aR)-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d]*] [1,3] 噁啉-2-基]苯甲醯胺 (**P6**)、

N-[*(4aS,6S,8aS)-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d]*] [1,3] 噎啉-2-基]苯甲醯胺 (**P7**)、

N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d]*] [1,3] 噎啉-2-基]苯甲醯胺 (**P8**)、及

N-[*(4aS,6R,8aS)-8a-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噁*

唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P9**)



步驟 1. **N-[順-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(C29)**之合成

將 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(197 mg, 1.47 mmol)以逐滴方式加至 **C28** [*rel*-N-{{[(3*R*,4*R*)-3-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-乙基-4-(羥甲基)-6-甲基四氫-2*H*-哌喃-3-基]硫代胺基甲醯基}苯甲醯胺；以類似於製備例 P1 中 **C6** 之樣式，藉於第一步驟中使用 3-甲基己-5-烯-3-醇及 1,1-二乙氧基-2-碘乙烷而非 2-甲基戊-4-烯-2-醇及 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷合成](245 mg, 0.492 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時後，將其分配於二氯甲烷與飽和水性碳酸氫鈉溶液之間。將有機層以飽和水

性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再吸附至矽膠上。於矽膠上進行層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物。藉由¹H NMR分析，此材料係由非鏡像異構物混合物所組成，且含有一些雜質。產量：145 mg，<0.302 mmol，<61%。LCMS *m/z* 482.0 (觀察到溴同位素圖案) [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵產物峰： δ 8.09 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), [4.13 (d, *J*=12.3 Hz)及 4.03 (d, *J*=12.3 Hz), 共 1H], 3.73-3.64 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), [1.37 (s)及 1.21 (s), 共 3H]。

步驟 2. N-[*(4aR,6S,8aR)-8a-{4-[*(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P6**)、N-[*(4aS,6S,8aS)-8a-{4-[*(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P7**)、N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-{4-[*(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P8**)、及 N-[*(4aS,6R,8aS)-8a-{4-[*(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噻唑-2-基}-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P9**)之合成****

C29 轉化成產物混合物係使用製備例 P4 中由**C25** 合

成 **P4** 所述之方法進行。將層析產物進行超臨界流體層析法(管柱：Phenomenex Lux Cellulose-3，5 μm；流動相：65:35 二氧化碳/(含 0.2% 氢氧化銨之甲醇)以將產物異構物分離。由超臨界流體層析法中洗提出之順序為：

P6：產量：60 mg，0.11 mmol，5%。

P7：產量：50 mg，88 μmol，4%。

P8：產量：90 mg，0.16 mmol，8%。

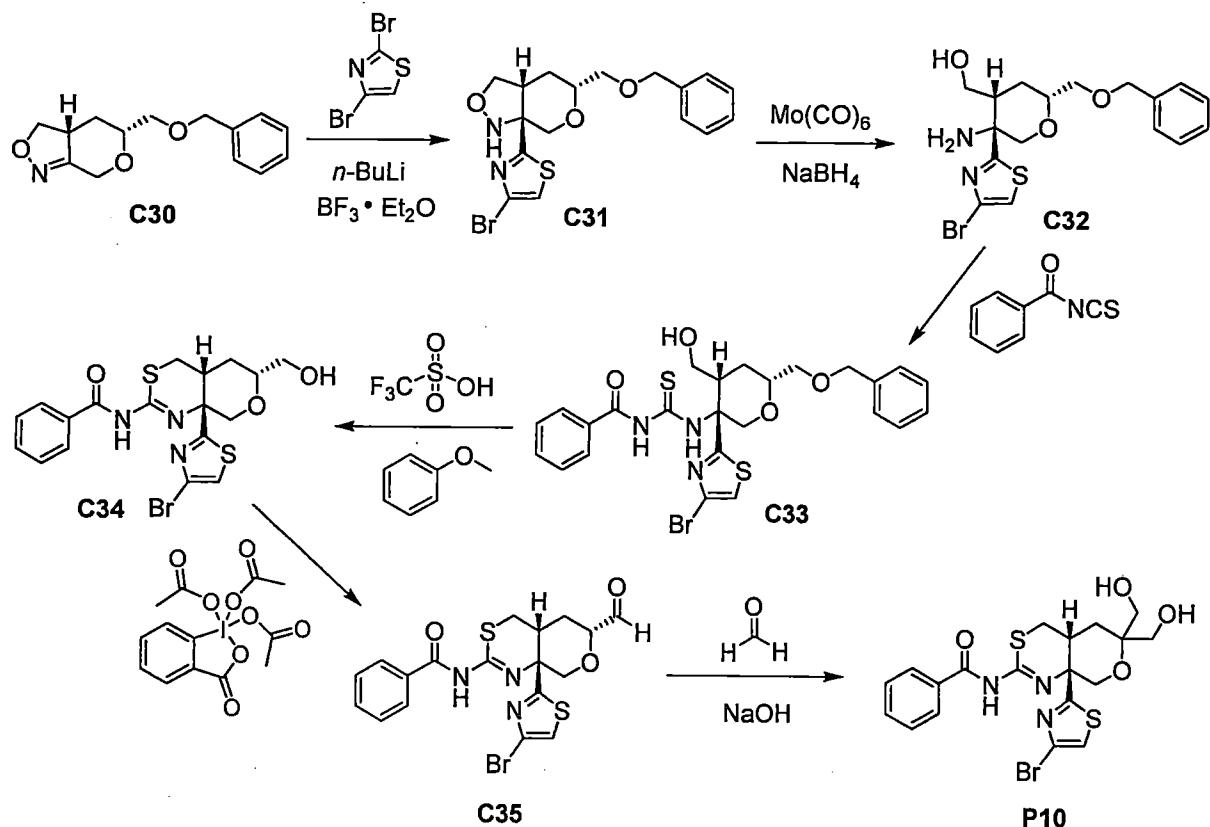
P9：產量：93 mg，0.16 mmol，8%。

所指定之絕對立體化學係於這些產物各自轉化成相應實例(亦即實例 8、26、27、及 28)後指派。參見實例 8 以供討論。

製備例 **P10**

N-[*(4aR,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6,6-雙(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺

(**P10**)



步驟 1. $(3aR,5R,7aR)\text{-}5\text{-[(莽基)甲基]-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)六氫-1H-哌喃}[3,4-c][1,2]\text{𫫇唑(C31)}$ 之合成

將三氟化硼合乙醚(28.6 mL, 226 mmol)加至-70°C 之 2,4-二溴-1,3-噁唑(57.5 g, 237 mmol)之甲苯(1 L)及四氫呋喃(100 mL)溶液中，其後將正丁基鋰(2.5 M 之己烷溶液；87.3 mL, 218 mmol)徐緩地加入。將反應混合物於-70°C攪拌 30 分鐘後，將 C30 [(3aR,5R)-5-[(苄氧基)甲基]-3,3a,4,5-四氫-7H-哌喃[3,4-c][1,2]噁唑；此材料係使用 C. R. Butler et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, 2678-2702 之方法製得] (45.0 g, 182 mmol)之甲苯(100 mL)及四氫呋喃(10 mL)溶液逐滴加入，再於-70°C 連續攪拌 40 分鐘。將飽和水性氯化銨溶液(200 mL)加至此-70°C 反應混合物中，然後令其於 16 小時期間加溫至室溫。將水性層以乙酸乙酯

(2×200 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×1 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮。將殘留物與使用 **C30** (30 g, 120 mmol 及 45.0 g, 182 mmol)進行之兩次類似反應所得之粗製產物結合，再經由於矽膠上進行層析(梯度：10%至 100%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化，得黃色固狀產物(100 g)。產量：100 g, 243 mmol, 50%。亦由管柱中分離出不純批次之產物：60 g，藉 ^1H NMR 測得為 60%純度，88 mmol。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 4.59 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=12.3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=10.7$ Hz, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.76 (br d, AB 四重峰的一半, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 1.88 (br dd, $J=13.5, 7$ Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H)。

步驟 2. [(2R,4R,5R)-5-胺基-2-[(苄氨基)甲基]-5-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)四氫-2H-哌喃-4-基]甲醇(**C32**)之合成

將六羰基鋁(11.6 g, 43.9 mmol)加至 **C31** (60 g，藉 ^1H NMR 測得為 60%純度，88 mmol)之乙腈(500 mL)及水(25 mL)溶液中。將反應混合物於迴流加熱二小時，然後冷卻至 0°C ，再以硼氫化鈉(6.62 g, 175 mmol)處理。將混合物於室溫攪拌 16 小時，其後將其過濾；將濾液於減壓下濃縮，溶於甲醇(500 mL)中，攪拌 10 分鐘，且再度濃縮一次。將殘留物再度溶於甲醇(500 mL)中，攪拌 10

分鐘，再濃縮。將所得材料溶於二氯甲烷(1.5 L)中，接續地以水性氫氧化鈉溶液(1 M，1.0 L)及飽和水性氯化鈉溶液(2×1 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得棕色固狀產物(36.2 g)。此材料係直接帶至下一步驟。

步驟 3. N-{{(3R,4R,6R)-6-[(苄氧基)甲基]-3-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3-基]硫代胺基甲醯基}苯甲醯胺(C33)之合成

將苯甲醯基異硫氰酸酯(15.7 g，96.2 mmol)加至 C32 (得自前一步驟， ≤ 88 mmol)之二氯甲烷(800 mL)溶液中，再將混合物於 20°C 攪拌 16 小時。然後將反應混合物於真空中濃縮，再將殘留物與使用 C31 (100 g，243 mmol)進行之類似二步驟反應順序所得之粗製產物結合。進行矽膠層析(梯度：15%至 100%乙酸乙酯之石油醚液)，得棕色固狀產物。產量：120 g，208 mmol，2 步驟得 63%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.72 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (br dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (br dd, J=8.0, 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 5.55 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.59 (AB 四重峰, J_{AB}=12.0 Hz, Δν_{AB}=19.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.67 (dd, ABX 圖案的一半, J=10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, ABX 圖案的一半, J=10.4, 4.3 Hz,

1H) , 2.52-2.43 (m , 1H) , 2.25-2.15 (br s , 1H) , 2.00-1.83 (m , 2H)。

步驟 4. N-[(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C34**)之合成

將 **C33** (80.0 g , 139 mmol)之 1,2-二氯乙烷(1.2 L)溶液以甲氧基苯(45 mL , 410 mmol)處理，再加熱至 60°C。將三氟甲磺酸(36 mL , 410 mmol)加入，再於 60°C 連續攪拌 1 小時。然後將反應混合物冷卻至 22°C，再分配於二氯甲烷(1 L)與飽和水性碳酸氫鈉溶液(1.5 L)之間；將有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×1 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：25%至 75% 乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色固狀產物。產量：45.5 g , 97.1 mmol , 70%。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.12-7.97 (m , 2H) , 7.57 (br dd , J=7.3 , 7.3 Hz , 1H) , 7.48 (br dd , J=7.8 , 7.2 Hz , 2H) , 7.25 (s , 1H) , 3.99 (AB 四重峰 , J_{AB}=11.7 Hz , Δν_{AB}=7.4 Hz , 2H) , 3.86-3.77 (m , 1H) , 3.70 (br dd , ABX 圖案的一半 , J=11.7 , 2.9 Hz , 1H) , 3.64 (dd , ABX 圖案的一半 , J=11.8 , 7.2 Hz , 1H) , 3.19-3.09 (m , 2H) , 2.67-2.60 (m , 1H) , 2.00-1.87 (m , 1H) , 1.65-1.55 (m , 1H , 假定；被水之峰線部分遮蔽)。

步驟 5. N-[$(4aR, 6R, 8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-甲醯基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C35**)之合成

將戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin periodinane)[1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮](34.9 g, 82.3 mmol)一次地加至 **C34** (35.0 g, 74.7 mmol)之二氯甲烷(750 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫(20°C)攪拌2小時。然後將二氯甲烷(600 mL)及飽和水性碳酸氫鈉溶液(600 mL)加入，再將所得混合物攪拌10分鐘。將水性層以二氯甲烷(2×300 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性硫代硫酸鈉溶液(400 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得淡棕色泡沫狀產物(46.9 g)。此材料藉由 ^1H NMR 測得為不純，且直接帶至下一步驟而不必另外純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，僅產物峰： δ 9.70 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.58 (br dd, $J=7.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (br dd, $J=7.8, 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 4.02 (d, AB 四重峰的一半, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 2H)。

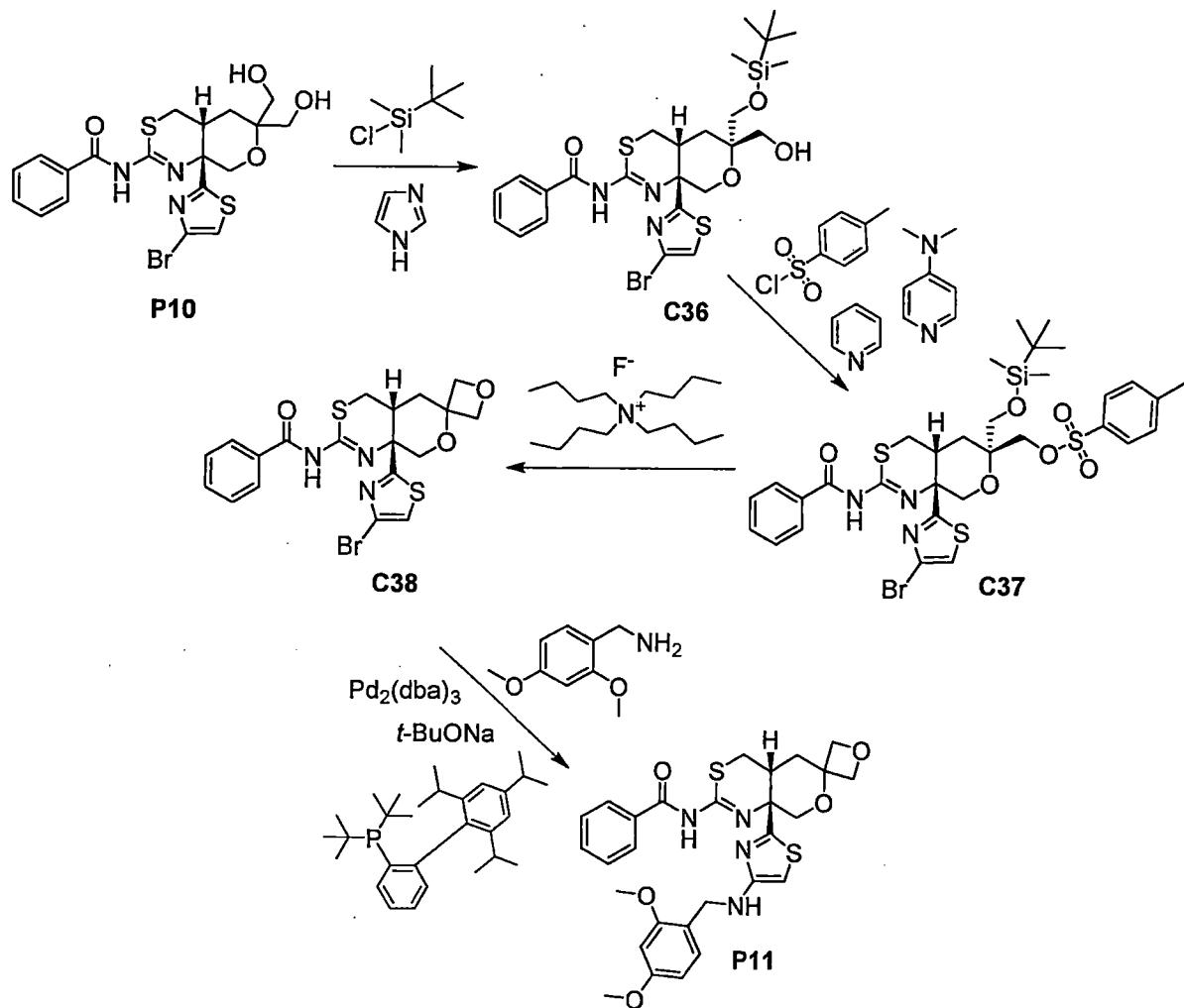
步驟 6. N-[$(4aR, 8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6,6-雙(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P10**)之合成

將 **C35** (得自前一步驟；46.9 g, ≤ 74.7 mmol)之 1,4-

二噁烷(235 mL)及水(165 mL)溶液冷卻至 0°C。將甲醛(37%之水溶液；44 mL，590 mmol)加入，其後將水性氫氧化鈉溶液(1 M，327 mL，327 mmol)加入，再於 0°C 連續攪拌 1 小時。然後令反應混合物加溫至室溫(18°C)，再於 18°C 攪拌 15 小時其後經由加入 1 M 水性鹽酸將其酸化至 pH 大約 4。將所得混合物分配於飽和水性氯化鈉溶液(400 mL)與二氯甲烷(400 mL)之間，再將水性層以二氯甲烷(2×200 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×150 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度，0%至 4%甲醇之二氯甲烷液)，得淺黃色固狀產物。產量：23.2 g，46.5 mmol，2 步驟得 62%。LCMS m/z 521.7 (觀察到溴同位素圖案) $[M+Na^+]$ 。
 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.56 (br dd, $J=7.4$, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (br dd, $J=7.8$, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.20 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.65 (AB 四重峰, $J_{AB}=11.5$ Hz, $\Delta \nu_{AB}=59.4$ Hz, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.02 (dd, $J=13.9$, 13.2 Hz, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H)。

製備例 P11

N-[(4a'R,8a'R)-8a'-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[氮呡-3,6'-哌喃[3,4-

d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺(**P11**)

步驟 1. $\text{N}-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-([三級丁基(二甲基矽基)氧基}]\text{甲基})-6-(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-\text{六氫哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]苯甲醯胺(**C36**)之合成$

將 **P10** (2.00 g, 4.01 mmol) 及 1*H*-咪唑 (0.546 g, 8.03 mmol) 之二氯甲烷 (40 mL) 溶液冷卻至 0°C，再將三級丁基 (二甲基) 氯矽烷 (1.21 g, 8.03 mmol) 之二氯甲烷 (20 mL) 溶液以逐滴方式加入。將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，然後無需移除冰浴地令其徐緩地加溫另一小時。然後將反應

混合物分配於二氯甲烷(100 mL)與水(100 mL)之間；將水性層以二氯甲烷(2×50 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(200 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。所指定之矽基化作用的區域選擇性化學(regiochemistry)係經由 C40(C40 係由 C36 合成，參見下文之製備例 P12)之 NOE 研究確立。產量：1.42 g，2.30 mmol，57%。LCMS m/z 614.4 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (br s, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 9H), 0.07 (d, $J=2.9$ Hz, 6H)。

步驟 2. 甲磺酸[(4 a R,6R,8 a R)-2-(苯甲醯基胺基)-8 a -(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-({[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4,4 a ,5,6,8,8 a -六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-6-基]甲酯(C37)之合成

將 C36 (94.3 mg, 0.154 mmol)溶於吡啶(1.9 mL)中，再接續地以 4-(二甲胺基)吡啶(5.41 mg, 44.3 μmol)及對甲苯磺醯氯(127 mg, 0.664 mmol)處理。30 分鐘後，將另外之對甲苯磺醯氯(127 mg, 0.664 mmol)加入，再於室溫連

續攪拌 16 小時。然後將反應混合物分配於水性硫酸氫鈉溶液(1 M, 150 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間；將水性層以二氯甲烷(2×50 mL)萃取，再將結合之有機層以水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物。產量：109 mg, 0.141 mmol, 92%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (br s, 2H), 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.54 (m, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.44 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.39 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 1H), 2.51 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟 3. N-[(4 a' R,8 a' R)-8 a' -(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-4 a' ,5',8',8 a' -四氫-4'H-螺[氧呡-3,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁啉]-2'-基]苯甲醯胺(**C38**)之合成

將 **C37** (165.0 mg, 0.205 mmol)及四丁基氟化銨(1.0 M 之四氫呋喃溶液；2.05 mL, 2.05 mmol)於 50°C 加熱 4 小時，然後於 70°C 加熱 3 天。將反應混合物分配於 5%水性碳酸氫鈉溶液(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間；將水性層以乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空

中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物。LCMS m/z 482.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。

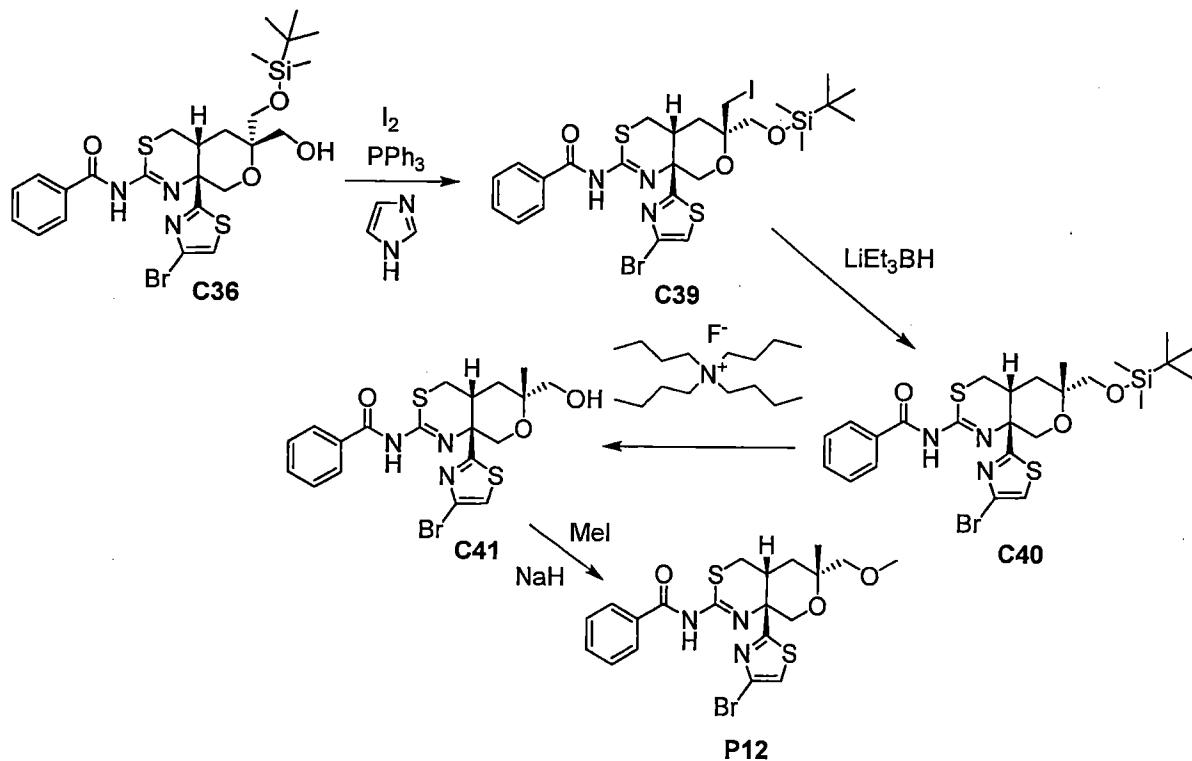
步驟 4. N-[$(4\alpha'R,8\alpha'R)$ - $8\alpha'$ -{4-[$(2,4$ -二甲氧基苯基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}- $4\alpha',5',8',8\alpha'$ -四氫-4'H-螺[氧化呡-3,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁啉]-2'-基]苯甲醯胺(**P11**)之合成

將裝有參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (11.4 mg, 12.5 μmol)、二-三級丁基[$2',4',6'$ -三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷 (16.4 mg, 38.7 μmol)、及三級丁醇鈉 (60.0 mg, 0.624 mmol)之燒瓶以氮沖洗三次，接著於每次沖洗後抽真空。將 1,4-二噁烷 (0.7 mL)加入，再將燒瓶以氮洗三次，接著於每次沖洗後抽真空。將反應混合物加熱至 95°C 5 分鐘，其後將 **C38** (120 mg, 0.250 mmol)及 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (63.8 μL , 0.425 mmol)之 1,4-二噁烷溶液加入，再於 95°C 連續加熱 15 分鐘。然後將反應混合物使用水浴冷卻至室溫。將矽藻土及水加入，再將所得混合物邊以二氯甲烷清洗地通過矽藻土墊過濾。將濾液之有機層以水清洗三次(直至水性清洗液顯現中性 pH 為止)，以 5% 水性檸檬酸溶液清洗兩次，以飽和水性碳酸氫鈉溶液清洗兩次、及以飽和水性氯化鈉溶液清洗一次。然後將其於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析[梯度：10% 至 100% (5% 三乙胺之乙酸乙酯液)之庚烷液]，得產物。產量：25 mg, 44.1 μmol , 18%。LCMS m/z 567.5

$[M + H^+]$ 。

製備例 P12

N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(P12)



步驟 1. N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-([三級丁基(二甲基矽基)氧基]甲基)-6-(碘甲基)-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(C39)之合成

將咪唑(96 mg, 1.4 mmol)、三苯膦(370, 1.4 mmol)及碘(179 mg, 0.71 mmol)加至 C36 (216 mg, 0.35 mmol)之四氫呋喃(12 mL)溶液中。將反應混合物於迴流加熱 2.5 小時，其後令其冷卻至接近室溫。然後將反應混合物分配

於飽和水性硫代硫酸鈉溶液(30 mL) 與乙醚(2×30 mL)之間；將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 75%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：188.3 mg，0.26 mmol，74%。LCMS m/z 724.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (br M, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.89 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.55 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.52 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.11 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J=14.2$, 4.1 Hz, 1H), 0.80 (s, 9H), -0.01 (d, $J=9.4$ Hz, 5H)。

步驟 2. N-[$(4aR,6R,8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-({[三級丁基(二甲基矽基]氧基}甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺(C40)之合成

將三乙基硼氫化鋰之四氫呋喃溶液(1.0 M, 2.5 mL, 2.5 mmol)逐滴加至 $0^\circ C$ 之 **C39** (180.5 mg, 0.25 mmol)之四氫呋喃(12 mL)溶液中。於添加完成時將冰浴移出，再令反應混合物於 20 分鐘期間加溫至室溫。然後將其於迴流加熱 1 小時，其後令其冷卻至室溫。小心加入飽和水性碳酸氫鈉溶液(25 mL)後，將混合物以乙醚(3×25 mL)萃取。將結合之乙醚層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中

濃縮；進行矽膠層析(梯度：0%至40%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色固狀產物。對此化合物之NOE研究證實指定之相對立體化學：四級甲基之照射提供於環稠合處之次甲基質子的信號增強。產量：117.1 mg，0.20 mmol，79%。LCMS m/z 598.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-8.23 (br M, 2H), 7.35-7.58 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.14 (d, J =11.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J =12.1 Hz, 1H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.56 (d, J =12.1 Hz, 1H), 1.91-2.16 (m, 1H), 1.48 (dd, J =14.1, 3.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.05-0.07 (m, 6H)。

步驟 3. N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(羥甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺(C41)之合成

將四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(1.0 M, 1.73 mL, 1.73 mmol)加至**C40** (344 mg, 0.58 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中。將反應混合物於室溫攪拌16小時，其後將其於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，得白色固狀產物。產量：286 mg, 0.58 mmol, 100%。LCMS m/z 484.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-8.12 (br M, 2H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.15 (d, J =12.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J =12.1 Hz, 1H), 3.41-3.56

(m, 2H), 3.27 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=13.0$, 4.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=12.8$, 1.7 Hz, 1H), 2.19-2.35 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (dd, $J=13.7$, 4.5 Hz, 1H)。

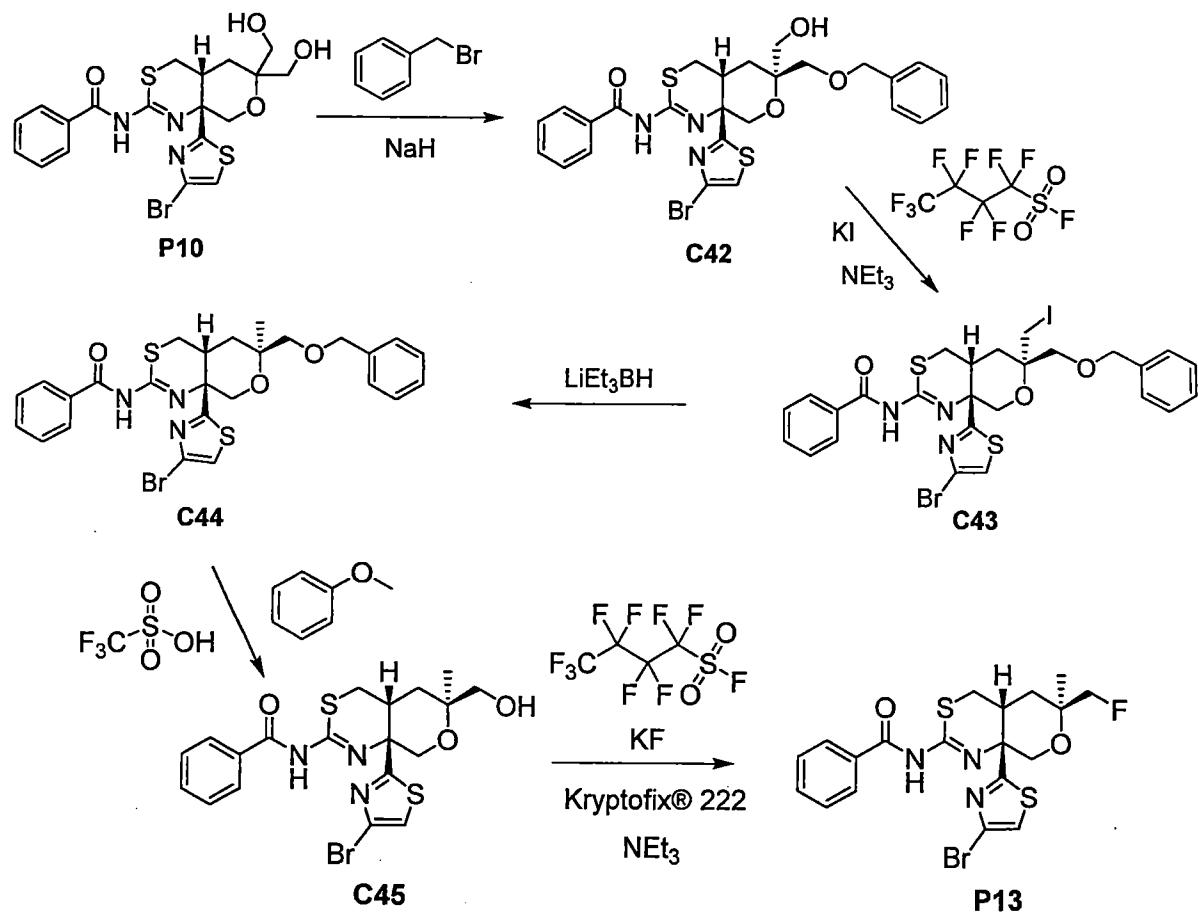
步驟 4. N-[$(4aR,6R,8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-(甲氨基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁唑-2-基]苯甲醯胺(P12)之合成

於 0°C 將 **C41** (34.8 mg, 72 μmol) 之四氫呋喃 (1 mL) 溶液逐滴加至氫化鈉 (60% 之礦油分散液; 8.7 mg, 0.22 mmol) 之四氫呋喃 (0.5 mL) 懸浮液中。將冰浴移出，再將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，其後將其冷卻至 0°C 。將碘甲烷 (6.7 μL , 0.11 mmol) 加入，再將冰浴移出；將反應混合物於室溫攪拌 2 小時，此時將另外的碘甲烷 (6.7 μL , 0.11 mmol) 加入。另 2.5 小時後，將反應混合物以飽和水性氯化銨溶液 (15 mL) 稀釋，再以乙醚 (3×15 mL) 萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析 (梯度：0% 至 70% 乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：25.6 mg, 52 μmol , 72%。LCMS m/z 498.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.99 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.02 (dd, $J=12.9$, 4.3 Hz, 1H),

2.42 (dd, $J=13.1$, 2.5 Hz, 1H), 1.89 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3 H)。

製備例 P13

N-[$(4aR,6S,8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺
(P13)



步驟 1. N-[$(4aR,6R,8aR)$ -6-[$(\text{苄}(\text{氟})\text{甲基})\text{甲基}$]-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(羥甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(C42)之合成

將氫化鈉(60%之礦油液；98 mg, 2.4 mmol)加至 P10 (0.611 g, 1.23 mmol)之四氫呋喃(17.5 mL)溶液中；將反

應混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後將其冷卻至 0°C。將溴化苄基(0.238 mL, 1.96 mmol)以逐滴方式加入，將冰浴移出，再將反應混合物於室溫攪拌直至藉 LCMS 分析觀察到起始材料完全消耗為止。將反應混合物分配於飽和水性氯化銨溶液(20 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間；將有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：20%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：0.207 g, 0.352 mmol, 29%。LCMS m/z 590.4 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ : 8.07 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.88 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.68 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=12.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J=13.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.73 (dd, $J=14.0, 4.3$ Hz, 1H)。

步驟 2. N-[(4aR,6S,8aR)-6-[(苄基)甲基]-8a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-(碘甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁并-2-基]苯甲醯胺(**C43**)之合成

將三乙胺(0.146 mL, 1.05 mmol)加至 **C42** (154 mg, 0.262 mmol)之乙腈(4.5 mL)溶液中，再將溶液冷卻至 0°C。將 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟(0.214 mL,

1.22 mmol)以逐滴方式加入，再令反應混合物加溫至室溫。2.2 小時後，將碘化鉀(0.434 g, 2.61 mmol)加入，再反應混合物加熱至 45°C 16 小時。將另外之碘化鉀(100 mg, 0.60 mmol)加至反應混合物中，再於 52°C 連續加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，於減壓下濃縮，再分配於水(25 mL)與乙醚(30 mL)之間。將水性層以乙醚(30 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性硫代硫酸鈉溶液(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 60%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：0.126 g, 0.180 mmol, 69%。LCMS m/z 700.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ : 7.82-8.35 (m, 2H), 7.30-7.62 (m, 8H), 7.25 (s, 1H), 4.65 (d, $J=3.1$ Hz, 2H), 4.03-4.20 (m, 1H), 3.97 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.74-3.87 (m, 2H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.04-3.21 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H)。

步驟 3. N-[$(4aR,6S,8aR)$ -6-[$($ 苯 α 基) α 基]-8 a -(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-甲基-4,4 a ,5,6,8,8 a -六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁并-2-基]苯甲醯胺(C44)之合成

將三乙基硼氫化鋰(1 M 之四氫呋喃液, 1.95 mL, 1.95 mmol)加至 0°C 之 C43 (0.124 g, 0.178 mmol)之四氫呋喃(7.5 mL)溶液中。令反應混合物於 10 分鐘期間加溫至

室溫，然後於迴流加熱 5 小時。冷卻至室溫後，將其以甲醇(15 mL)處理，於迴流加熱 1 小時，再於真空中濃縮。進行矽膠管柱層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。NOE 的研究支持四級甲基位在分子的 α 面：彼甲基之照射未提供於環稠合處之次甲基質子的信號增強。產量：28 mg，49 μmol ，28%。LCMS m/z 574.4 (觀察到溴同位素圖案) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ 7.97-8.22 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=4.7$ Hz, 4H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.17-4.29 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.13 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.56 (br s, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)。

步驟 4. $\text{N}-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-(羥甲基)-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氫哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噻唑}-2-\text{基}]\text{苯甲醯胺}(\text{C45})$ 之合成

將甲氧基苯(30 μL , 0.27 mmol)加至 C44 (52 mg, 91 μmol)之 1,2-二氯乙烷(4 mL, 0.02 M)溶液中，再將反應混合物加熱至 60°C，其後將三氟甲磺酸(24 μL , 0.27 mmol)加入。於 60°C 連續加熱 1.5 小時，其後將反應混合物冷卻至室溫，再分配於二氯甲烷(20 mL)與飽和水性碳酸氫鈉溶液(15 mL)之間。將水性層以二氯甲烷(2×20 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空

中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：32 mg，66 μmol，73%。LCMS m/z 484.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ : 7.99-8.16 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.24 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.77 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.59 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.69-1.77 (br M, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。

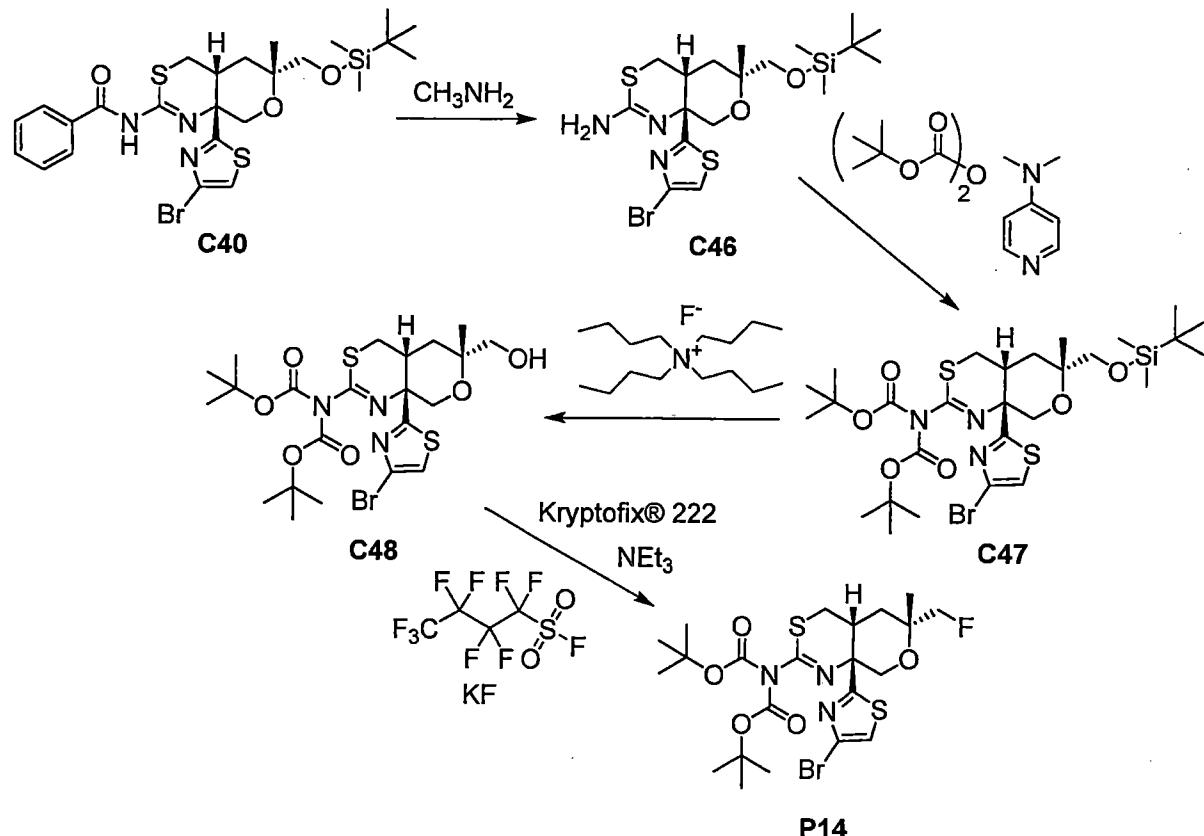
步驟 5. $N-[{(4aR,6S,8aR)-8a-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-(\text{氟甲基})-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a-\text{六氢哌喃}[3,4-d]}[1,3]\text{噻唑}-2-\text{基}]\text{苯甲醯胺(P13)}$ 之合成

將三乙胺 (91 μL , 0.66 mmol) 加至 **C45** (79 mg, 0.16 mmol) 之乙腈 (4 mL) 溶液中，其後將 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-礦醯氟 (0.101 mL, 0.57 mmol) 以逐滴方式加入，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將另外之 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-礦醯氟 (50 μL , 0.28 mmol) 加入，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將氟化鉀 (0.143 g, 2.46 mmol) 及 Kryptofix® 222 (4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環 [8.8.8]二十六烷；0.566 g, 1.47 mmol) 加至反應混合物，將其立即於真空中濃縮且再溶於四氫呋喃 (5 mL) 中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，

再加熱至 30°C 65 分鐘，其後將其以飽和水性碳酸氫鈉溶液(5 mL)及水(5 mL)稀釋。將水性層以乙醚(3×15 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：42 mg，87 μmol ，54%。LCMS m/z 486.2 (觀察到溴同位素圖案) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ : 7.79-8.17 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.47-4.68 (m, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 3.71 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.02-3.25 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)。

製備例 P14

$[(4aR,6R,8aR)-8a-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-(\text{氟甲基})-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a-\text{六氢哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P14)}$



步驟 1. (*4aR,6R,8aR*)-*8a*-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-({[三級丁基(二甲基矽基)矽基]氧基}甲基)-6-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻唑-2-胺(**C46**)之合成

將 **C40** (1.209 g, 2.026 mmol)、乙醇(10 mL)及甲胺溶液(33 重量%之乙醇液；10 mL)之混合物於室溫攪拌 6 小時，其後將其於真空中濃縮。經由矽膠層析(梯度：0% 至 100%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，得白色固狀產物。產量：895 mg, 1.82 mmol, 90%。LCMS *m/z* 494.3 (觀察到溴同位素圖案) [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.08 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.59 (dd, *J*=12.5, 2.7 Hz, 1H), 1.93 (t, *J*=13.5 Hz, 1H), 1.40-1.45 (m, 1H),

1.40 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟 2. [(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-({[三級丁基(二甲基矽基]氧基}甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(**C47**)之合成

將二碳酸二-三級丁酯(2.17 g, 9.94 mmol)其後 4-(二甲胺基)吡啶(662 mg, 5.42 mmol)加至 **C46** (890 mg, 1.81 mmol)之四氫呋喃(40 mL)混合液中。將反應混合物於室溫攪拌 3 小時，其後將其於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：1.188 g, 1.71 mmol, 95%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 4.04 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.34 (dd, J=12.9, 3.9 Hz, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.66 (dd, J=12.9, 2.7 Hz, 1H), 1.99 (t, J=13.5 Hz, 1H), 1.53 (s, 18H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟 3. [(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(羥甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(**C48**)之合成

將四丁基氟化銨溶液(1 M 之四氫呋喃液；4.26 mL, 4.26 mmol)加至 **C47** (1.18 g, 1.70 mmol)之四氫呋喃混合

液中。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時，於真空中濃縮，再經由矽膠層析進行兩次純化(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)；產物以白色固狀形式分離出來。產量：694 mg，1.20 mmol，70%。LCMS m/z 580.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 4.08 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.43-3.61 (m, 2H), 3.33 (dd, $J=12.9$, 3.9 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.66 (dd, $J=12.9$, 2.7 Hz, 1H), 2.45 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=8.0$, 4.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 18H), 1.38 (s, 3H)。

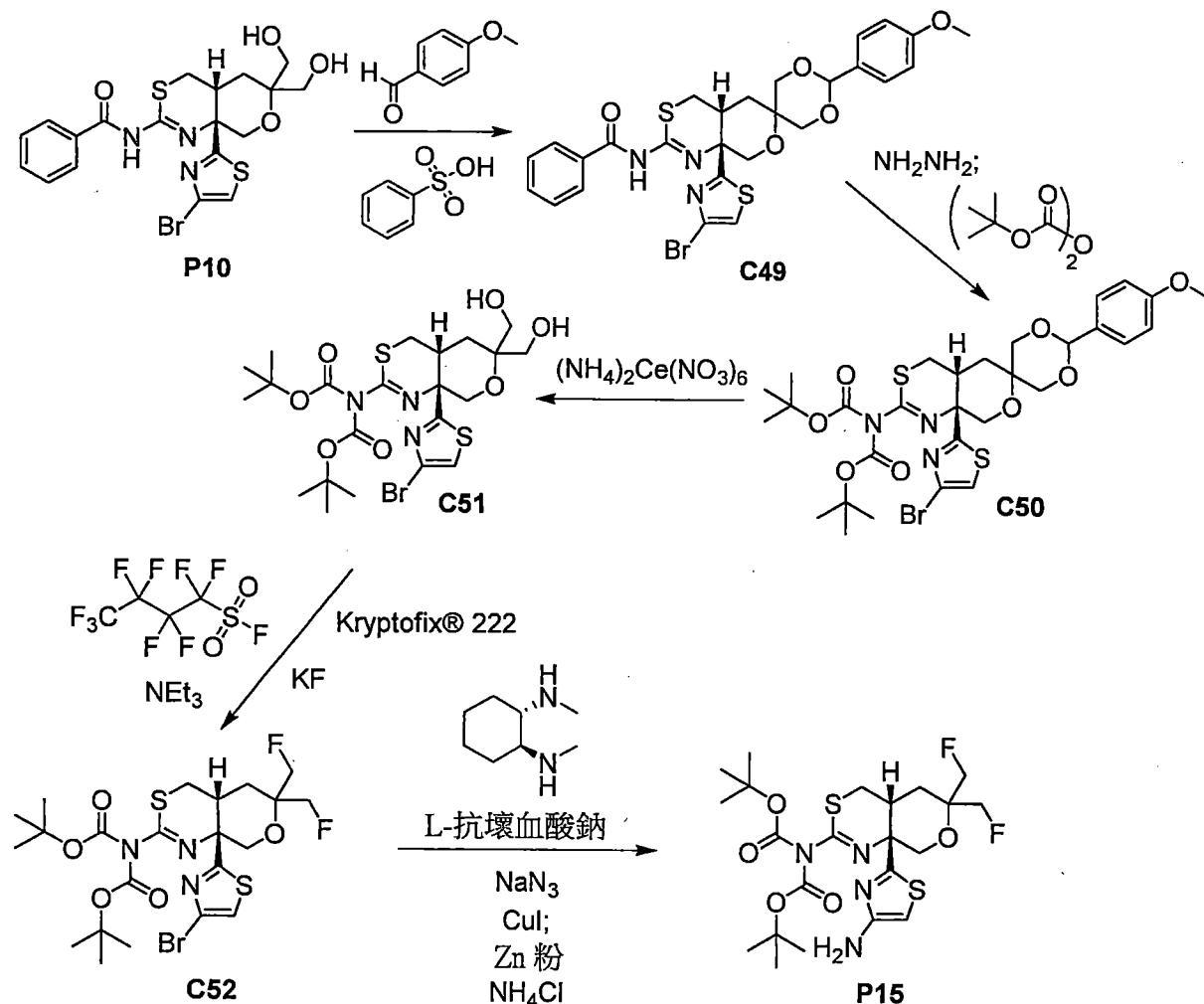
步驟 4. $[(4aR,6R,8aR)-8a-(4\text{-溴}-1,3\text{-噻唑}-2\text{-基})-6\text{-(氟甲基)}-6\text{-甲基}-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氫哌喃}[3,4-d][1,3]噻吩-2\text{-基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P14)}$ 之合成

將三乙胺 (64 μL , 0.46 mmol) 加至 **C48** (66 mg, 0.11 mmol) 之乙腈 (3 mL) 混合液中，其後將 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟 (70 μL , 0.40 mmol) 逐滴加入。將反應混合物於室溫攪拌 50 分鐘，此期間白色沈澱物形式。另 90 分鐘後，將混合物濃縮成白色固狀物。將此固狀物溶於四氫呋喃 (4 mL) 中，再以氟化鉀 (99.4 mg, 1.71 mmol) 其後 Kryptofix® 222 (438 mg, 1.14 mmol) 處理。將反應混合物於 55°C 攪拌 3 小時，然後於 65°C 攪拌另 1 小時 45 分鐘。然後令其冷卻至室溫，其後將飽和水性碳酸氫鈉溶液 (10 mL) 及水 (5 mL) 加入。將所得混合物以乙醚 (3×20 mL)

萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 55%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：55.2 mg，95 μmol，83%。LCMS m/z 582.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 4.16-4.39 (m, 2H), 3.87-4.08 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.53 (s, 18H), 1.51 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.42 (dd, $J=13.3, 4.3$ Hz, 1H)。

製備例 P15

$[(4aR,8aR)-8a-(4-\text{胺基}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6,6\text{-雙(氟甲基)}-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氫哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噻唑}-2-\text{基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P15)}$



步驟 1. N-[$(4a'R,8a'R)$ -8a'-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-(4-甲氧基苯基)-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[1,3-二噁烷-5,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]苯甲醯胺(**C49**)之合成

將 4-甲氧基苯甲醛 (0.29 mL, 2.39 mmol)、**P10** (0.298 g, 0.598 mmol)、硫酸鈉 (1.0 g) 及苯磺酸 (9.46 mg, 59.8 μ mol) 於甲苯 (30 mL) 中結合，再加熱至迴流。20 小時後，將反應混合物冷卻至周圍溫度，再分配於飽和水性碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 與乙酸乙酯 (50 mL) 之間。將水性層以乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。於矽膠上進行層析 (梯度：0% 至 80% 乙酸乙酯之

庚烷液)得兩種非鏡像異構物，將其分離以供特徵化之目的，然後再組合以進行接續之反應。主要非鏡像異構物：產量：0.216 g，0.350 mmol，59%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 7.86-8.24 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.82 (dd, $J=10.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=10.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.71-3.85 (m, 6H), 3.14-3.30 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=14.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H)。

次要非鏡像異構物：產量：57 mg, 92 μmol , 15%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 8.05 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.97 (dd, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=11.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.73-3.87 (m, 5H), 3.04-3.26 (m, 2H), 2.57 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.42 (dd, $J=13.9, 4.1$ Hz, 1H)。

步驟 2. [(4 a' R,8 a' R)-8 a' -(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-(4-甲氧基苯基)-4 a' ,5',8',8 a' -四氫-4'H-螺[1,3-二噁烷-5,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-2'-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(**C50**)之合成

將單水合肼(0.235 mL, 3.10 mmol)加至 **C49** (0.273

g，0.443 mmol)之乙醇(6.7 mL)及二氯甲烷(8.7 mL)之混合液中，再將反應混合物攪拌3小時。於真空中濃縮得白色固狀物，將其懸浮於乙腈(8 mL)中，再以4-(二甲胺基)吡啶(10 mg)及二碳酸二-三級丁酯(0.30 g，1.37 mmol)處理。15分鐘後，微細之白色固狀物由溶液中沈澱出；將其經由過濾法收集，得不可分離非鏡像異構物混合物形式之產物(1.00 : 0.16)。產量：0.119 g，0.167 mmol，38%。LCMS m/z 714.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵峰： δ 7.43 (m, 2.3H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (m, 2.3H), 5.51-5.48 (m, 0.16H), 5.43 (s, 1H), 4.76-4.83 (m, 1.2H), 4.08-4.03 (m, 1.2H), 3.97 (m, 2.2H), 3.90 (d, 2.2H), 3.84-3.73 (m, 5.8H), 3.36-3.29 (m, 1.2H), 3.27-3.18 (m, 1.2H), 2.79-2.70 (m, 1.2H), 2.48-2.38 (m, 1.2H), 2.23-2.10 (m, 1.2H), 1.56 (s, 2.8H), 1.53 (s, 18H)。

步驟 3. $[(4aR,8aR)-8a-(4\text{-溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6,6\text{-雙}(\text{羥甲基})-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氫哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(C51)$ 之合成

將硝酸鉑銨(0.445 g，0.811 mmol)加至0°C之C50(119 mg，0.167 mmol)之乙腈(3.4 mL)及水(0.34 mL)溶液中。令反應混合物加溫至室溫，再攪拌30分鐘，其後將其以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，再以飽和水性碳酸氫鈉溶液(40 mL)然後以水(100 mL)處理。將所得混合物以乙酸乙酯

(2×40 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)，得黏滯油狀產物。產量：73 mg，0.123 mmol，74%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 7.22 (s, 1H), 4.20 (dd, $J=11.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (dd, $J=11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J=13.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=13.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.28 (t, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.54 (s, 18H), 1.47 (m, 1H)。

步驟 4.. [(4aR,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6,6-雙(氟甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(C52)之合成

將三乙胺(0.169 mL, 1.21 mmol)及 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟(0.187 mL, 1.06 mmol)接續地加至 0°C 之 C51 (90 mg, 0.15 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。3 小時後，LCMS 顯示相當於雙磺酸酯中間體的中間體形成。 $\{m/z 1159.8$ (觀察到溴同位素圖案) $[\text{M}+\text{H}]^+\}$ 。此時，將氟化鉀(0.132 g, 2.27 mmol)及 Kryptofix® 222 (0.582 g, 1.51 mmol) 加至反應混合物中，然後將其於 55°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻，再以水性碳酸氫鈉溶液(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將水性層以乙酸乙酯(3×25 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶

液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 60%乙酸乙酯之庚烷液)，得黃色膠狀產物。產量：35 mg，58 μmol，39%。LCMS *m/z* 600.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰： δ 7.23 (s, 1H), 4.96-4.24 (m, 4H), 4.11-3.91 (m, 2H), 3.32 (dd, *J*=12.9, 3.9 Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 18H)。

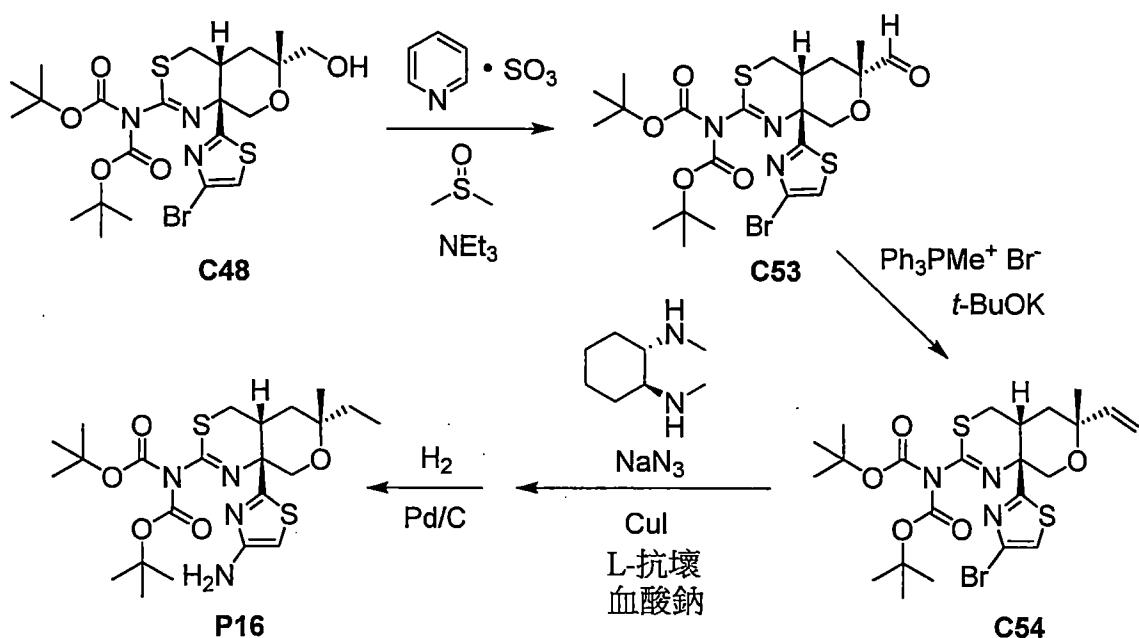
步驟 5. $[(4aR,8aR)-8a-(4-\text{胺基}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6,6\text{-雙}(\text{氟甲基})-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氫哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]$ 亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P15)之合成

將 C52 (35 mg, 58 μmol) 及反-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺 (10 mg, 70 μmol) 之乙醇 (1 mL) 溶液以疊氮化鈉 (36 mg, 0.56 mmol)，再以 L-抗壞血酸鈉 (6 mg, 30 μmol) 之水 (0.15 mL) 溶液處理。將反應混合物於高真空下簡短抽空，然後再填充氮 (3 次循環)。接著將其於氮下、於周圍溫度攪拌 15 分鐘，其後將碘化亞銅(I) (5 mg, 30 μmol) 加入。將所得藍色溶液加熱至 70°C 20 分鐘，其後將反應混合物由熱中移出，再分配於飽和水性碳酸氫鈉溶液 (25 mL)、水 (25 mL)、與乙酸乙酯 (25 mL) 之間。將水性層以乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將乙醇 (2.0 mL)、水 (0.30 mL)、氯化銨 (10 mg, 0.187 mmol) 及鋅粉 (10 mg, 0.15

mmol)加至此殘留物中。將所得懸浮液加熱至 60°C 25 分鐘，此時將其冷卻，再如上述地逐步處理。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：7 mg，13 μmol，20%。LCMS m/z 535.4 [M+H]⁺。

製備例 P16

$[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-\text{氨基}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-\text{乙基}-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氢哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P16)}$



步驟 1. $[(4aR,6R,8aR)-8a-(4-\text{溴}-1,3-\text{噻唑}-2-\text{基})-6-\text{甲醯基}-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a\text{-六氢哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噻吩}-2-\text{基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(C53)}\text{之合成}$

將 C48 (485 mg, 0.838 mmol) 之二氯甲烷 (15 mL) 溶液以三乙胺 (0.7 mL, 5 mmol) 及二甲亞碸 (0.71 mL, 10 mmol) 處理，再冷卻至 0°C。然後將吡啶-三氧化硫錯合物

(820 mg, 5.0 mmol)加入，再將反應混合物於室溫攪拌 18 小時，其後以飽和水性氯化銨溶液(30 mL)及水(15 mL)令反應中止，再以二氯甲烷(20 mL)稀釋。將水性層以二氯甲烷(2×40 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 95%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：267 mg, 0.463 mmol, 55%。LCMS m/z 578.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.35 (dd, $J=12.9$, 3.9 Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=12.9$, 2.7 Hz, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.49-1.55 (m, 21H), 1.48 (d, $J=4.29$ Hz, 1H)。

步驟 2. [(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-甲醯基-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(**C54**)之合成

將三級丁醇鉀(1.0 M 之四氫呋喃溶液；0.77 mL, 0.77 mmol)逐滴加至甲基三苯基溴化鎳(338 mg, 0.926 mmol)之四氫呋喃(10 mL)懸浮液中，再將反應混合物於室溫攪拌 15 分鐘，其後冷卻至 0°C。將 **C53** (178 mg, 0.309 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液逐滴加入，再於室溫連續攪拌 2 小時。然後經由加入飽和水性氯化銨溶液(10 mL)及水(5 mL)令反應中止，再將混合物以乙醚(3×15 mL)

萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮；進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：141 mg，0.245 mmol，79%。LCMS m/z 576.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 5.91-6.03 (m, 1H), 5.21-5.33 (m, 1H), 5.07 (dd, $J=10.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.68 (dd, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.07-2.26 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 3H), 1.52 (s, 18H), 1.48-1.51 (m, 1H)。

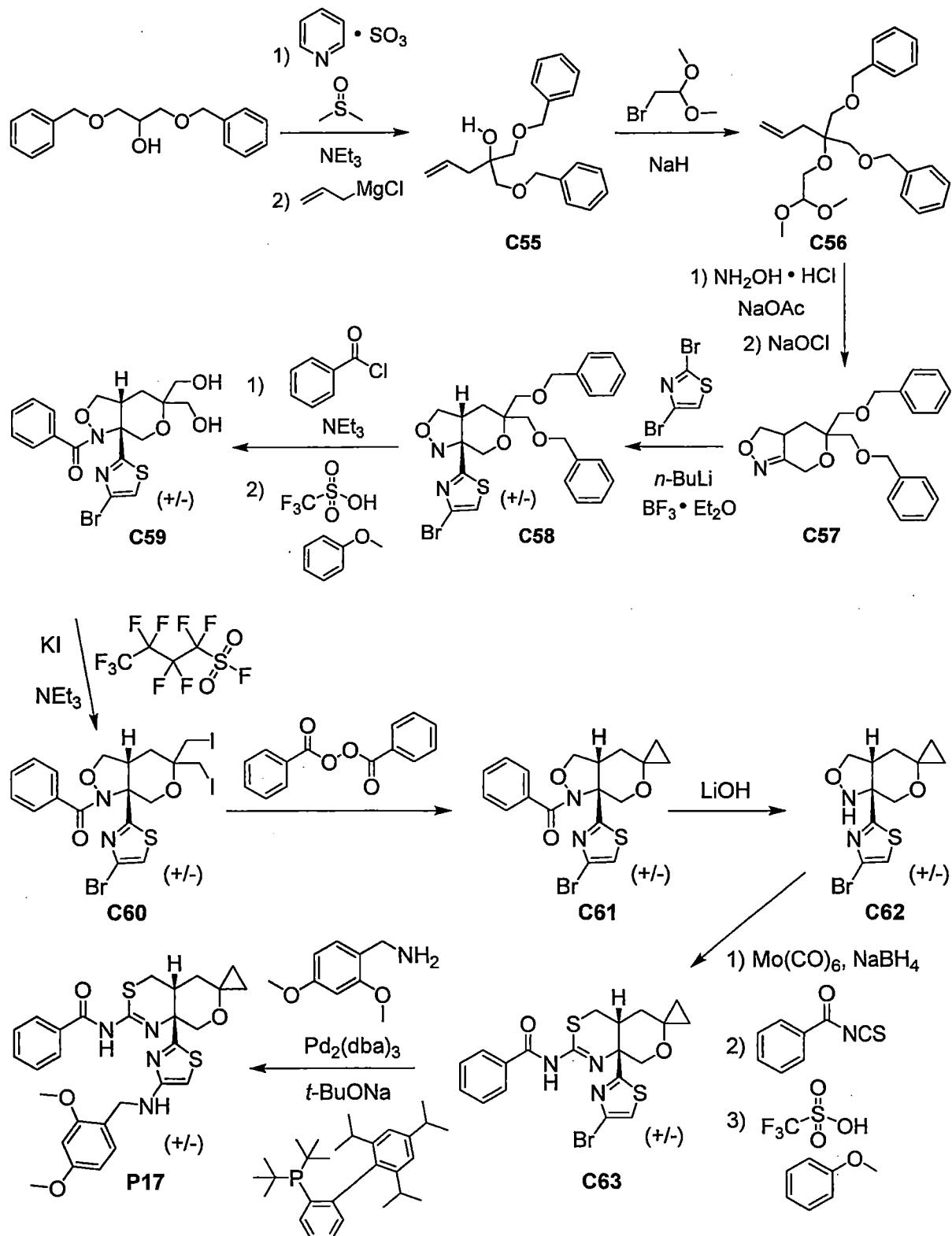
步驟 3. $[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-\text{胺基}-1,3-\text{噁唑}-2-\text{基})-6-\text{乙基}-6-\text{甲基}-4,4a,5,6,8,8a-\text{六氫哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噁啡}-2-\text{基}]\text{亞胺基二碳酸二-三級丁酯(P16)}$ 之合成

將化合物 C54 (137 mg, 0.238 mmol)溶於乙醇與水之混合物(6:1, 3 mL, 其已以氬噴灑)中；然後將反- N,N' -二甲基環己-1,2-二胺(41 mg, 0.28 mmol)其後疊氮化鈉(147 mg, 2.27 mmol)及 L-抗壞血酸鈉(24.1 mg, 0.119 mmol)加入。將所得混合物於真空中沖洗且再填充氮(三次循環)，然後將反應混合物於室溫攪拌 15 分鐘。將碘化亞銅(I)(22.7 mg, 0.119 mmol)加入，再將所得藍色溶液加熱至 70°C 4 小時，其後將其冷卻至室溫，於真空中濃縮，再以半飽和水性碳酸氫鈉溶液(20 mL)處理。將水性層以乙酸

乙酯(2×25 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。將殘留物(130 mg)溶於甲醇(10 mL)中，再以10%鉑/碳(50 mg)處理。將反應混合物以75 psi 氮加壓再抽空(三次循環)，然後置於50 psi 氣下再抽空(三次循環)。然後將其於50 psi 氣下攪拌7小時。將10% 鉑/碳(100 mg)加入，再將反應混合物於65 psi 氣下攪拌18小時，其後將其通過矽藻土過濾，再將濾液於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：43 mg，84 μmol，35%。LCMS m/z 513.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (s, 1H), 3.87-4.00 (m, 3H), 3.78 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J=12.9$, 3.9 Hz, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.52 (dd, $J=12.7$, 2.5 Hz, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 3H), 1.41-1.47 (m, 18H), 1.25-1.31 (m, 3H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

製備例 P17

N-[順-8a'-{4-[(2,4-二甲氧基苄基)氨基]-1,3-噁唑-2-基}-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁啉]-2'-基]苯甲醯胺(P17)



步驟 1. 1-(苄氧基)-2-(苯氧基甲基)戊-4-烯-2-醇
(**C55**)之合成

將吡啶-三氧化硫錯合物(51.3 g ， 316 mmol)加至 0°C 之 1,3-雙(苄氧基)丙-2-醇(20.0 g ， 73.4 mmol)、三乙胺

(49.8 mL, 358 mmol)、及二甲亞礦(25.0 mL, 352 mmol)之二氯甲烷(77 mL)溶液中。令所得溶液加溫至室溫，再攪拌 2 小時。然後將反應混合物分配於乙酸乙酯(250 mL)與水(500 mL)之間；將有機層接續地以水性鹽酸(2 M, 2×250 mL)、水(2×200 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗。然後將其於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得橙色油狀之中間體 1,3-雙(苄氧基)丙-2-酮(20.8 g, 77.0 mmol)。將此材料溶於四氫呋喃(77 mL)中，再冷卻至 0°C；將烯丙基氯化鎂(2.0 M 之四氫呋喃溶液, 38.5 mL, 77.0 mmol)徐緩地加至此溶液中。令反應混合物加溫至室溫，再於室溫攪拌 16 小時，其後經由徐緩加入水性鹽酸(1 M, 500 mL)令反應中止。將所得雙相溶液以乙醚(3×200 mL)萃取。將結合之有機以水(2×150 mL)清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色油狀產物。產量：17.0 g, 54.4 mmol, 74%。LCMS m/z 335.4 [M+Na⁺]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵產物峰： δ 7.27-7.38 (m, 10H), 5.78-5.93 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.39-3.52 (m, 4H), 2.36 (dt, $J=7.4, 1.1$ Hz, 2H)。

步驟 2. ({2-[(苄氧基)甲基]-2-(2,2-二甲氧基乙氧基)戊-4-烯-1-基}氧基)苯 (**C56**) 之合成

將 **C55** (16.0 g, 51.2 mmol)以逐滴方式加至氯化鈉

(60%之礦油分散液，4.30 g，108 mmol)之 1,4-二噁烷(68 mL)懸浮液中。完全加入後，將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘，其後將 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(12.1 mL，102 mmol)徐緩地加入。將反應混合物加熱至 100°C 4 天，然後冷卻至室溫，再倒至冰水(1 L)中。將水性層以乙酸乙酯(3×250 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 20%乙酸乙酯之庚烷液)，得黃色油狀產物。產量：11.6 g，29 mmol，57%。LCMS m/z 423.5 [$M+Na^+$]。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ 7.26-7.35 (m, 10H), 5.75-5.90 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.44 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.46-3.55 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 2.35-2.40 (m, 2H)。

步驟 3. 5,5-雙[(苄氨基)甲基]-3,3a,4,5-四氫-7H-哌喃[3,4-c][1,2]噁唑(C57)之合成

將羥胺鹽酸鹽(2.89 g, 41.6 mmol)加至 C56 (11.6 g, 28.9 mmol)之乙醇(56 mL)及水(10 mL)溶液中。將反應混合物加熱至 70°C 2.5 小時，其後將其冷卻至室溫。將乙酸鈉(4.89 g, 57.8 mmol)及水(10 mL)加入，再令反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。然後將其於減壓下濃縮以移除乙醇，再將殘留物分配於二氯甲烷(100 mL)與水(150 mL)之間。將水性層以二氯甲烷(2×150 mL)萃取，再將結合之有

機層以飽和水性氯化鈉溶液(300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得無色油狀中間體 2-(1-(苄氧基)-2-[(苄氧基)甲基]戊-4-烯-2-基}氨基)-N-羥基乙烷亞胺(12.5 g)。將此材料溶於二氯甲烷(160 mL)中，冷卻至-10°C (內部溫度，冰-甲醇浴)，再以水性次氯酸鈉溶液(5.65-6%，44.9 mL，37.5 mmol)以逐滴方式處理，以使反應混合物的溫度在整個添加期間不超過 0°C。將反應混合物於-10°C攪拌 3 小時，然後令其加溫至室溫，再攪拌 16 小時，其後將其以水(500 mL)稀釋，再將水性層以二氯甲烷(2×250 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得無色油狀產物。產量：8.91 g，24.2 mmol，71%。LCMS m/z 368.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵產物峰： δ 7.27-7.39 (m, 10H), 4.52-4.63 (m, 6H), 4.44-4.50 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.51 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J=13.2$, 6.7 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J=13.3$, 11.9 Hz, 1H)。

步驟 4. 順-5,5-雙[(苄氧基)甲基]-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)六氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑(C58)之合成

C57 轉化成 **C58** 條使用製備例 P4 中由 **C21** 合成 **C22** 所述之方法達成。產物以黃色油狀形式分離出來。產量：

9.80 g, 18.4 mmol, 76%。LCMS m/z 533.3 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ : 7.27-7.38 (m, 10H), 7.19 (s, 1H), 4.51-4.62 (m, 4H), 4.08 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 3.37-3.66 (m, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=14.6$, 6.7 Hz, 1H), 1.68 (dd, $J=14.5$, 11.2 Hz, 1H)。

步驟 5. [順-7a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-5,5-雙(羥甲基)六氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]噁唑-1-基](苯基)甲酮(**C59**)之合成

將苯甲醯氯 (0.961 mL, 8.28 mmol) 加至 0°C 之 **C58** (2.20 g, 4.14 mmol) 及三乙胺 (1.15 mL, 8.28 mmol) 之四氫呋喃 (41 mL) 溶液中。令反應混合物加溫至室溫，再攪拌 16 小時，其後將其分配於乙酸乙酯 (150 mL) 與水 (150 mL) 之間。將有機層接續地以水 (2×150 mL) 及以飽和水性氯化鈉溶液 (300 mL) 清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析 (梯度：0% 至 50% 乙酸乙酯之庚烷液)，得淡黃色油狀中間體 [順-5,5-雙[(苄氧基)甲基]-7a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)六氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]噁唑-1-基](苯基)甲酮 (2.44 g, 3.84 mmol)。將此材料溶於 1,2-二氯乙烷 (26 mL) 中，再以甲氧基苯 (2.08 mL, 19.2 mmol) 其後三氟甲磺酸 (1.67 mL, 19.2 mmol) 處理。將反應混合物於室溫攪拌 15 分鐘，此時將水性氫氧化鈉溶液 (1 M, 100

mL)其後二氯甲烷(100 mL)加入。將所得混合物於室溫強烈攪拌 10 分鐘。然後將水性層以二氯甲烷(2×150 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：40%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：1.27 g，2.79 mmol，73%。LCMS m/z 457.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵產物峰： δ 7.78-7.85 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.81 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=8.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.64-3.90 (m, 5H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.94 (dd, $J=8.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H)。

步驟 6. [順-7a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-5,5-雙(碘甲基)六氫-1H-哌喃[3,4-c][1,2]𫫇唑-1-基](苯基)甲酮(C60)之合成

將三乙胺(3.76 mL, 27.0 mmol)加至 0°C 之 C59 (3.07 g, 6.74 mmol)之乙腈(135 mL)溶液中，其後將1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟(4.15 mL, 23.6 mmol)逐滴加入。一旦添加完成後，令反應混合物加溫至室溫，再攪拌 3 小時。然後將碘化鉀(11.2 g, 67.4 mmol)加入，再將反應混合物加熱至 45°C 16 小時，其後將其於真空中濃縮，再分配於乙醚(300 mL)與水(500 mL)之間。將

水性層以乙醚(2×150 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性硫代硫酸鈉溶液(200 mL)及以飽和水性氯化鈉溶液(300 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：3.88 g，5.75 mmol，85%。LCMS m/z 677.0 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ : 7.78-7.83 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H, 假定；被溶劑峰部分遮蔽)，4.66 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.43-4.51 (m, 2H), 3.93 (dd, $J=8.2$, 2.3 Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 4H), 3.45-3.51 (m, 1H), 2.39 (dd, $J=14.5$, 5.5 Hz, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H)。

步驟 7. [順-7 a' -(4-溴-1,3-噻唑-2-基)四氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,5'-哌喃[3,4-c][1,2]噁唑]-1'-基](苯基)甲酮(C61)之合成

將過氧化苯甲醯基(2.87 g, 11.8 mmol)加至於微波小玻璃瓶中的 C60 (4.00 g, 5.92 mmol)之苯(40 mL)溶液中。將小玻璃瓶加蓋，以氮沖洗兩次，再於微波反應器中加熱至 105°C 2 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷(100 mL)稀釋，再以飽和水性碳酸氫鈉溶液(2×100 mL)清洗。將結合之水性層以二氯甲烷(2×50 mL)萃取，再將合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 50%乙酸乙酯之庚烷

液)，得白色固狀產物。產量：1.78 g，4.22 mmol，71%。LCMS m/z 423.2 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ : 7.81-7.87 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 4.91 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=7.8$, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=7.8$, 3.9 Hz, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 2.18 (ddd, $J=13.9$, 8.8, 1.2 Hz, 1H), 1.76 (dd, $J=13.9$, 6.5 Hz, 1H), 0.85-0.92 (m, 2H, 被庚烷峰部分遮蔽)，0.52-0.62 (m, 2H)。

步驟 8. 順- $7\alpha'$ - $(4$ -溴- $1,3$ -噁唑- 2 -基)四氫- $1'H,3'H$ -螺 [環丙烷- $1,5'$ -哌喃 $[3,4-c][1,2]$ 噁唑] (**C62**)之合成

將氫氧化鋰單水合物(22.4 g, 507 mmol)加至 **C61** (1.78 g, 4.22 mmol)之乙醇(125 mL)及水(76 mL)溶液中。將反應混合物於迴流加熱 24 小時，其後將其冷卻至室溫，以飽和水性碳酸氫鈉溶液(100 mL)稀釋，再以二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得結晶固狀產物。產量：1.06 g, 3.34 mmol, 79%。LCMS m/z 319.1 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ : 7.22 (s, 1H), 6.35-6.61 (br s, 1H), 4.03 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.21 (d, $J=12.5$ Hz, 1H)，

1.38-1.49 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 1H), 0.80-0.87 (m, 1H), 0.53-0.66 (m, 2H)。

步驟 9. N-[順-8a'-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻唑]-2'-基]苯甲醯胺(C63)之合成

將 **C62** (1.00 g, 3.15 mmol) 及六羰基鉬 (0.425 g, 1.58 mmol) 之乙腈 (17 mL) 及水 (1 mL) 混合液加熱至 90°C 2 小時，其後將其冷卻至 0°C，再以硼氫化鈉 (0.477 g, 12.6 mmol) 處理。反應混合物於 0°C 攪拌 1.5 小時後，將其通過矽藻土墊過濾。將濾墊以二氯甲烷 (3×100 mL) 清洗，再將結合之濾液以飽和水性氯化鈉溶液 (300 mL) 清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物溶於甲醇 (50 mL) 中，攪拌 10 分鐘，再於減壓下濃縮；將此過程再重覆兩次。將殘留物與二氯甲烷 (100 mL) 及水性氫氧化鈉溶液 (1 M, 100 mL) 混合，再將此雙相溶液於室溫強烈攪拌 15 分鐘。將有機層以水性氫氧化鈉溶液 (1 M, 100 mL) 及以飽和水性氯化鈉溶液 (100 mL) 清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得無色油狀中間體 [*rel*-(6*R*,7*R*)-6-氨基-6-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-4-氧雜螺[2.5]辛-7-基]甲醇 (0.96 g)。將此材料溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，再以苯甲醯基異硫氰酸酯 (0.424 mL, 3.16 mmol) 處理；將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，其後將其於真空中濃縮，得黃色固狀物 (1.45 g)。將此材料溶於 1,2-二氯乙烷 (30

mL)中，再以甲氧基苯(0.979 mL, 9.02 mmol)其後三氟甲磺酸(0.787 mL, 9.02 mmol)處理。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘，其後將其以二氯甲烷(100 mL)稀釋，再以水性氫氧化鈉溶液(1 M, 250 mL)鹼化。令此雙相溶液室溫攪拌 15 分鐘，此時將水性層以二氯甲烷(2×100 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(250 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 70%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：0.984 g, 2.12 mmol, 67%。LCMS m/z 466.1 (觀察到溴同位素圖案) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵產物峰： δ : 8.05 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.02 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.61 (dd, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.09 (dd, $J=13.7, 4.7$ Hz, 1H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.78-0.89 (m, 1H), 0.59-0.69 (m, 1H), 0.48-0.58 (m, 1H)。

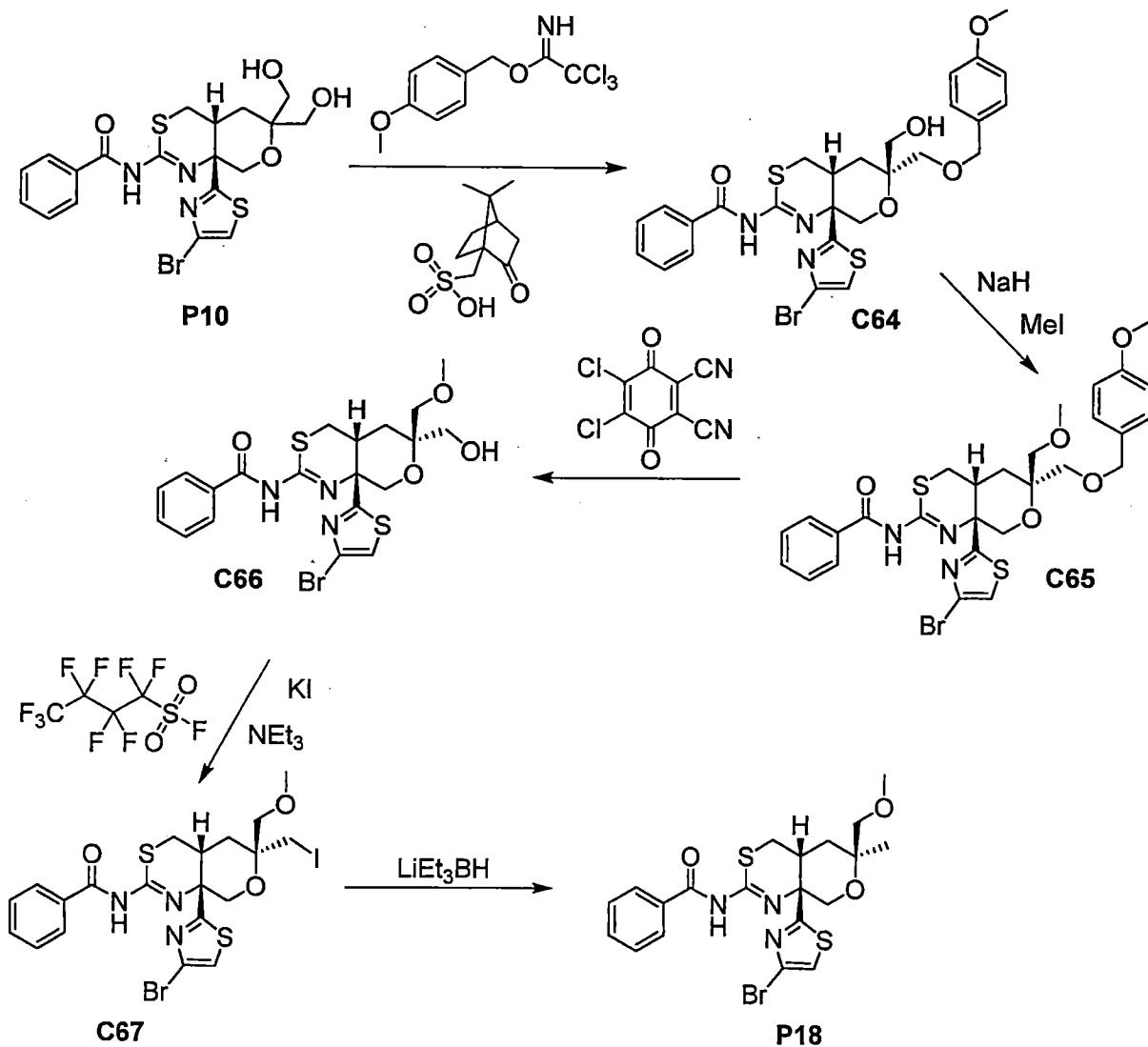
步驟 10. N-[順-8a'-{4-[(2,4-二甲氧基苯基)胺基]-1,3-噁唑-2-基}-4a',5',8',8a'-四氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噁啉]-2'-基]苯甲醯胺(P17)之合成

將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.101 g, 0.106 mmol)、二-三級丁基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷(0.135 g, 0.318 mmol)、及三級丁醇鈉(0.509 g, 5.29 mmol)之混合

物以氮沖洗兩次。將 1,4-二噁烷(9.6 mL)加入，再將反應混合物加熱至 85°C (內部) 5 分鐘。然後將 **C63** (0.98 g, 2.12 mmol)及 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.541 mL, 3.60 mmol)之 1,4-二噁烷(9.6 mL)溶液加至反應混合物中，再於 85°C(內部)連續加熱 25 分鐘。使用水浴將反應混合物快速地冷卻至室溫，以水(30 mL)及矽藻土處理，再通過矽藻土墊過濾。將濾墊以二氯甲烷(3×100 mL)清洗，再將結合濾液之有機層接續地以水(2×300 mL)、水性檸檬酸溶液(5%， 2×300 mL)、飽和水性碳酸氫鈉溶液(2×300 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(500 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析[梯度：20%至 100% (5% 三乙胺之乙酸乙酯液)之庚烷液]，得橙色固狀產物。產量：0.577 g，1.05 mmol，50%。LCMS m/z 551.4 [$M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)，特徵產物峰： δ 8.14 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.42-6.49 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.62-4.77 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.78-3.85 (m, 7H), 3.25 (dd, $J=12.9$, 3.9 Hz, 1H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (dd, $J=12.7$, 2.9 Hz, 1H), 1.06 (dd, $J=13.7$, 4.7 Hz, 1H), 0.95-1.03 (m, 1H), 0.83 (s, 1H), 0.60-0.67 (m, 1H), 0.47-0.54 (m, 1H)。

製備例 P18

N-[*(4aR,6S,8aR)*-8*a*-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(甲氨基甲基)-6-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**P18**)



步驟 1. N-[*(4aR,6S,8aR)*-8*a*-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(羥甲基)-6-{[(4-甲氨基苄基)氨基]甲基}-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氢哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺(**C64**)之合成

將(7,7-二甲基-2-側氨基雙環[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸(樟腦磺酸；9.3 mg, 0.04 mmol)加至 **P10** (200 mg, 0.40 mmol)及4-甲氨基苄基-2,2,2-三氯乙醯亞胺酯(162 mg, 0.56 mmol)之二氯甲烷(15 mL)混合液中。於室溫攪拌 5

小時後，將反應混合物以和水性碳酸氫鈉溶液(15 mL)稀釋，再以乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮；進行矽膠層析(梯度：0%至100%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：96 mg，0.16 mmol 39%。LCMS m/z 620.2 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 6.79-6.87 (m, 2H), 4.40-4.57 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.77 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=12.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J=13.9, 4.5$ Hz, 1H)。

步驟 2. N-[*(4aR,6S,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-{[(4-甲氧基苄基)氧基]甲基}-6-(甲氧基甲基)-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]苯甲醯胺 (**C65**) 之合成

於 0°C 將 **C64** (438 mg, 0.71 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液逐滴加至正攪拌之氫化鈉 (60% 之礦油分散液, 70.8 mg, 1.77 mmol) 之四氫呋喃 (10 mL) 懸浮液中。將冰浴移除，再將混合物於室溫攪拌 20 分鐘，其後將其冷卻至 0°C。將碘甲烷 (66.1 μL, 1.06 mmol) 加入，再將冰浴移除。反應混合物於室溫攪拌 3 小時後，將其以飽和水性氯

化銨溶液(25 mL)及水(10 mL)稀釋。將所得混合物以乙醚(3×35 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 90%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：356 mg，0.563 mmol，80%。LCMS m/z 634.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (br s, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 3H), 6.61-6.65 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.03 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.22 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=9.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=12.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J=12.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J=13.7$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J=14.1, 4.7$ Hz, 1H)。

步驟 3. N-[*(4aR,6R,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)-6-(羥甲基)-6-(甲氧基甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺(C66)之合成*

將 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(151 mg, 0.65 mmol)加至 C65 (343 mg, 0.54 mmol) 之二氯甲烷與水混合物(19:1, 15 mL)之混合液中。2.2 小時後，將反應混合物以二氯甲烷(30 mL)稀釋，再通過矽藻土過濾。將濾液於真空中濃縮，再進行矽膠層析(梯度：0%至 95%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：242 mg, 0.47 mmol,

87%。LCMS m/z 514.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (br s, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=12.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J=13.9, 4.1$ Hz, 1H)。

步驟 4. N-[*(4aR,6S,8aR)-8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(碘甲基)-6-(甲氨基甲基)-4,4a,5,6,8,8a-*六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺(C67)之合成

將 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯氟(0.326 mL, 1.85 mmol)逐滴加至三乙胺(295 μL, 2.12 mmol)及 C66 (271 mg, 0.53 mmol)之乙腈(7.5 mL)溶液中。反應混合物於室溫攪拌 70 分鐘後，將碘化鉀(878 mg, 5.29 mmol)加入，再將反應混合物於 45°C 加熱 16 小時。冷卻至室溫後，將其以水(30 mL)稀釋，再以乙醚(3×30 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性硫代硫酸鈉溶液(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：200 mg, 0.32 mmol, 61%。LCMS m/z 624.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (br s, 2H), 7.45-7.62 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.74-3.90 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 2H)，

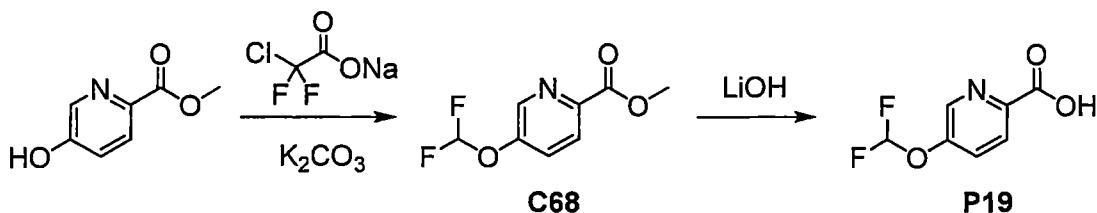
3.14-3.27 (m, 2H), 2.63 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.91 (dd, $J=13.3, 3.5$ Hz, 1H)。

步驟 5. N-[$(4aR, 6S, 8aR)$ -8a-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻唑-2-基]苯甲醯胺(**P18**)之合成

將三乙基硼氫化鋰之四氫呋喃溶液(1.0 M, 3.46 mL, 3.46 mmol)逐滴加至 0°C 之 **C67** (196 mg, 0.32 mmol)之四氫呋喃(6 mL)溶液中。添加完成後將冰浴移除，再將令反應混合物於 10 分鐘期間加溫至室溫。然後將反應混合物於迴流加熱 5.5 小時，其後令其冷卻至室溫，再小心地以飽和水性碳酸氫鈉溶液(25 mL)稀釋。將所得混合物以乙酸乙酯(3×25 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物溶於甲醇中，再於迴流加熱 1.2 小時，令其冷卻至周圍溫度，然後於減壓下濃縮。經由矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)予以純化，得無色固狀產物。產量：52.2 mg, 0.11 mmol, 33%。LCMS m/z 498.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-8.25 (br M, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.10-4.30 (br M, 1H), 3.73 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.10-3.31 (m, 2H), 2.58 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.74 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H)。

製備例 P19

5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸(P19)



步驟 1. 5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸甲酯(C68)之合成

將碳酸鉀(45.1 g, 326 mmol)加至 5-羥基吡啶-2-羧酸甲酯(20 g, 130 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(500 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 0.5 小時。將氯(二氟)乙酸鈉(63.7 g, 418 mmol)引入，再將所得混合物於 100°C 加熱 5 小時，其後將其分配於飽和水性氯化鈉溶液(300 mL)與乙酸乙酯(300 mL)之間。將水性層以乙酸乙酯(3×200 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×200 mL)清洗，乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(洗提液：5:1 石油醚 / 乙酸乙酯)，得淺黃色油狀產物。產量：17 g, 84 mmol, 65%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

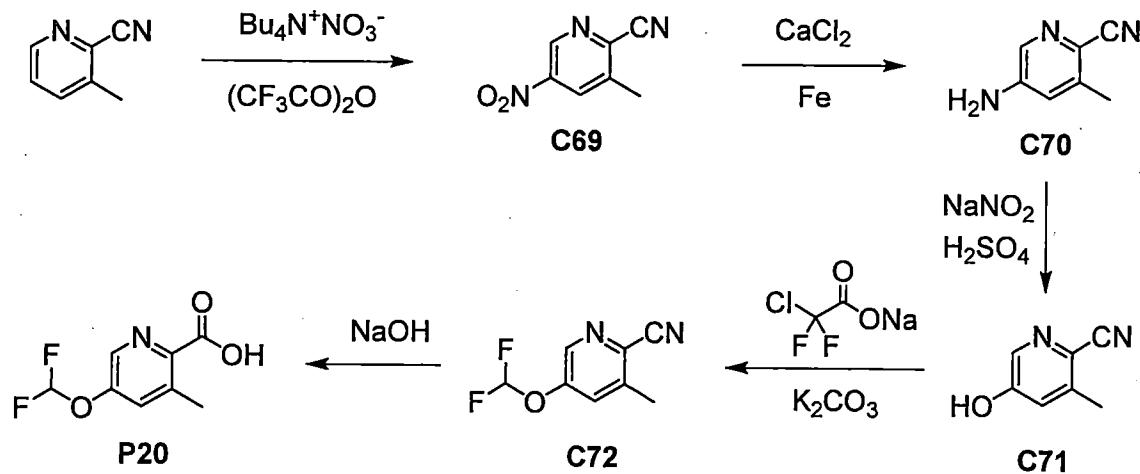
步驟 2. 5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸(P19)之合成

將 **C68** (17 g, 84 mmol)之四氫呋喃(100 mL)及水(50 mL)溶液冷卻至 0°C，再以氫氧化鋰 (6.0 g, 250 mmol)處

理。反應混合物於室溫攪拌 2 小時後，將其以 1 M 水性鹽酸酸化至 pH 3。將水性層以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(100 mL)清洗，乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得白色固狀產物。產量：13 g，69 mmol，82%。LCMS m/z 189.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=8.6$, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (t, $J_{HF}=71.5$ Hz, 1H)。

製備例 P20

5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-羧酸(P20)



步驟 1. 3-甲基-5-硝基吡啶-2-甲腈(C69)之合成

將 3-甲基吡啶-2-甲腈(128 g, 1.08 mol)及四丁基硝酸銨(363 g, 1.19 mol)之三級丁基甲基醚(1.3 L)混合液冷卻至 4°C。將三氟乙酸酐(171 mL, 1.21 mol)加入，再令反應混合物於室溫攪拌 60 小時。然後藉加入 20% 水性氫氧化鈉溶液將其調整至 pH 大約 7，再以二氯甲烷(3×1 L)萃取。將結合之有機層乾燥，過濾，再於真空中濃縮；經由

矽膠層析(梯度：0%至 10%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化，得黃色固狀產物。產量：70 g，0.43 mmol，40%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31-9.36 (m, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)。

步驟 2. 5-胺基-3-甲基吡啶-2-甲腈(**C70**)之合成

將氯化鈣(13.6 g, 123 mmol)其後鐵粉(123 g, 2.20 mol)加至 **C69** (40.0 g, 245 mmol) 之乙醇(630 mL)及水(70 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物過濾後，將濾液於真空中濃縮，再將殘留物藉於矽膠上進行層析(梯度：10%至 50%乙酸乙酯之石油醚液)予以純化。產物以黃色固狀形式獲得。產量：20.0 g, 150 mmol, 61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.07-4.19 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

步驟 3. 5-羥基-3-甲基吡啶-2-甲腈(**C71**)之合成

將亞硝酸鈉(1.6 M 含 10.3 g 亞硝酸鈉之水性溶液，149 mmol)徐緩地加至 0°C 之 **C70** (18.0 g, 135 mmol)之水(243 mL)及濃硫酸(67.5 mL)中。將反應混合物加溫至室溫，然後於 100°C 攪拌 3 小時，其後將其冷卻，再以乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。將結合之有機層以水(2×75 mL)及飽和水性氯化鈉溶液(2×75 mL)清洗，乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得黃色固狀產物。產量：16 g, 120 mmol，

89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.08 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

步驟 4. 5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲腈(**C72**)之合成

將 **C71** (5.70 g, 42.5 mmol)、氯二氟乙酸鈉(13.0 g, 85.3 mmol)、及碳酸鉀(17.6 g, 127 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(175 mL)混合液於 100°C 攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物以乙酸乙酯(400 mL)稀釋，再接續地以飽和水性氯化銨溶液(3×200 mL)及飽和水性氯化鈉溶液(3×200 mL)清洗。將結合之水性層以乙酸乙酯(200 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：5%至 15%乙酸乙酯之石油醚液)，得無色油狀產物。產量：3.9 g, 21 mmol, 49%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (br d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.64 (t, *J*_{HF}=71.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

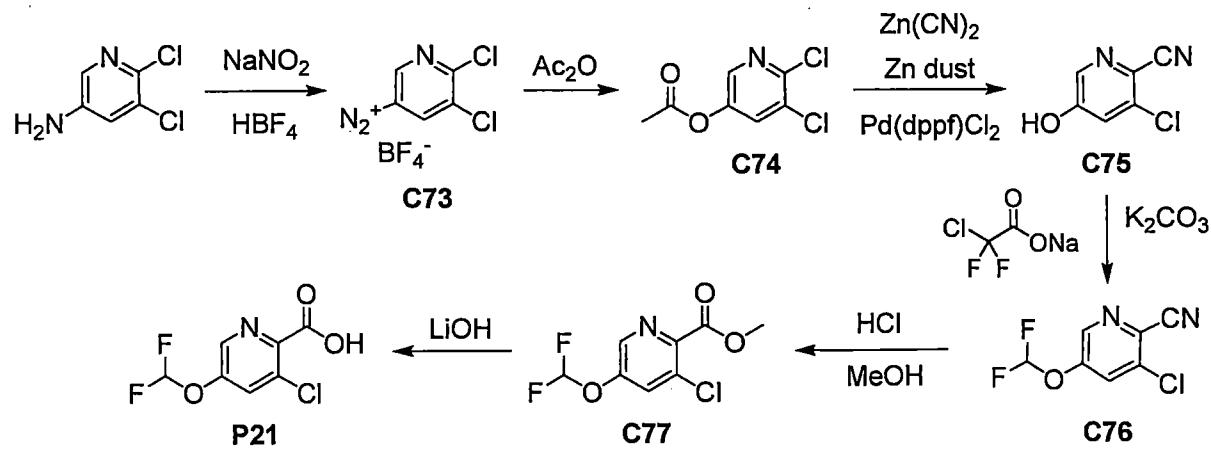
步驟 5. 5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-羧酸(**P20**)之合成

將水性氫氧化鈉溶液(1 M, 124 mL, 124 mmol)加至 **C72** (7.60 g, 41.3 mmol)之乙醇(200 mL)溶液中，再將反應混合物於 70°C 攪拌 16 小時。然後將其以三級丁基甲基醚(200 mL)稀釋，再以水(2×100 mL)清洗。將結合之水性

層以三級丁基甲基醚(100 mL)清洗，以 1 M 水性鹽酸酸化至 pH 2，再以三級丁基甲基醚(2×200 mL)萃取。將結合之有機萃取物於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得白色固狀產物。產量：6.6 g，32 mmol，77%。LCMS m/z 203.7 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (br d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.06 (t, $J_{HF}=72.7$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。

製備例 P21

3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸(P21)



步驟 1. 5,6-二氯吡啶-3-重氮四氟硼酸鹽(C73)之合成

將亞硝酸鈉(6.67 g, 96.6 mmol)之水(90 mL)溶液以逐滴方式加至 0°C 之 5,6-二氯吡啶-3-胺(15 g, 92 mmol)之四氟硼酸(~ 45%之水液；150 mL)溶液中，此期間有重氮鹽沈澱。添加完成後，將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。然後將其過濾；將濾塊以石油醚(3×200 mL)清洗，得淺紅色固狀產物(25.8 g)。此材料係直接用於下一步驟中。

步驟 2. 乙酸 5,6-二氯吡啶-3-酯(**C74**)之合成

將化合物 **C73** (得自前一步驟；25.8 g, ≤92 mmol)溶於乙酸酐(75 mL)中，再徐緩地加溫至 70°C。當氮停止放出時，於 70°C 連續攪拌 1 小時，其後將溶劑蒸發。將殘留物溶於三級丁基甲基醚(100 mL)中，再以水(4×40 mL)清洗。將結合之水性層以另外之三級丁基甲基醚(3×50 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(5×20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 25%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色油狀產物。產量：9.7 g, 47 mmol, 2 步驟得 51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。

步驟 3. 3-氯-5-羥基吡啶-2-甲腈(**C75**)之合成

將氰化鋅(2.6 g, 22 mmol)、鋅粉(145 mg, 2.21 mmol)、及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鉑(II)(1.72 g, 2.35 mmol)加至室溫之 **C74** (9.7 g, 47 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(60 mL)溶液中。將反應混合物於 140°C 攪拌 13 小時，其後將其以三級丁基甲基醚(200 mL)及水(150 mL)稀釋，再通過矽藻土墊過濾。將濾液之水性層以另外之三級丁基甲基醚(3×50 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(8×50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得棕色固狀產物。產量：6.8 g, 44

mmol，94%。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)。

步驟 4. 3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲腈(**C76**)之合成

將 **C75** (6.8 g, 44 mmol)、氯(二氟)乙酸鈉(20 g, 180 mmol)及碳酸鉀(36.5 g, 264 mmol)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(70 mL)混合液於 100°C 攪拌 40 分鐘(直至未見到氣體放出為止)。將反應混合物以三級丁基甲基醚(200 mL)及水(150 mL)稀釋，再將水性層以另外之三級丁基甲基醚(3×100 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(8×50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 20%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色油狀產物。產量：5.55 g, 27.1 mmol, 62%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52-8.45 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 6.68 (t, $J_{\text{HF}}=70.8$ Hz, 1H)。

步驟 5. 3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸甲酯(**C77**)之合成

將化合物 **C76** (4.82 g, 23.6 mmol)溶於氯化氫之甲醇溶液(4 M; 75 mL)中，再將反應混合物於 60°C 攪拌 13 小時。然後將其以水(50 mL)稀釋，再於室溫攪拌 30 分鐘。將混合物於減壓下濃縮，再將殘留之水性相經由加入飽和水性碳酸氫鈉溶液(200 mL)中和，然後以乙酸乙酯(3×60

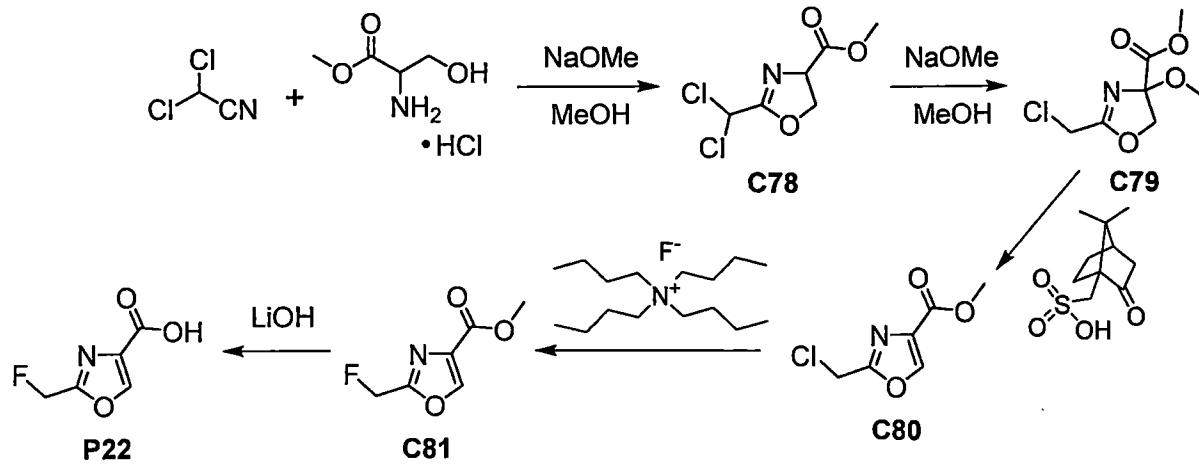
mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將所得材料與使用 **C76** (500 mg, 2.4 mmol)進行之類似反應所得之粗製產物結合，再將混合物進行矽膠層析(梯度：0%至20%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色油狀產物，其於室溫靜置後固化。產量：3.4 g, 14 mmol, 54%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.43 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 6.64 (t, J_{HF}=71.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

步驟 6. 3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸(**P21**)之合成

將氫氧化鋰單水合物(279 mg, 6.31 mmol)加至 **C77** (1.0 g, 4.2 mmol)之四氫呋喃(40 mL)及水(20 mL)溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 3 小時，其後將其於真空中濃縮，再將殘留之水性相經由加入 2 M 水性鹽酸調整至 pH 2–3。將所得混合物以乙酸乙酯(7×20 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得淺黃色固狀產物。產量：720 mg, 3.22 mmol, 77%。LCMS m/z 222.0 (觀察到氯同位素圖案) [M-H⁺]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J_{HF}=72.8 Hz, 1H)。

製備例 **P22**

2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-羧酸(**P22**)



步驟 1. 2-(二氯甲基)-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-4-羧酸甲酯(**C78**)之合成

將二氯乙腈(215 g, 1.96 mol)之甲醇(200 mL)溶液逐滴加至-5°C之甲醇鈉(15.4 g, 0.285 mol)之甲醇(500 mL)溶液中。然後將2-氨基-3-羥基丙酸甲酯，鹽酸鹽(382 g, 2.45 mol)之甲醇(300 mL)溶液加至此-5°C反應混合物，接著令其於室溫攪拌16小時。將二氯甲烷(1 L)及水(800 mL)加入，再將水性層以二氯甲烷(1 L)萃取；將結合之有機層於真空中濃縮，得黃色油狀產物，其係用於下一步驟中而不必進一步純化。產量：300 g, 1.4 mol, 71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (s, 1H), 4.90 (dd, J=10.8, 8.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=8.8, 8.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=10.8, 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

步驟 2. 2-(氯甲基)-4-甲氧基-4,5-二氫-1,3-𫫇唑-4-羧酸甲酯(**C79**)之合成

將**C78**(205 g, 0.967 mol)之甲醇(700 mL)溶液以足以保持反應混合物低於10°C的速率逐滴加至已冷卻之甲

醇鈉(52.2 g, 0.966 mol)之甲醇(300 mL)溶液中。然後將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，其後將其以二氯甲烷(1 L)及水(800 mL)稀釋。將水性層以二氯甲烷(2×500 mL)萃取，再將結合之有機層於真空中濃縮，得黃色油狀產物。此材料係用於下一步驟中而不必進一步純化。產量：200 g, 0.96 mol, 99%。

步驟 3. 2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-羧酸甲酯(C80)之合成

將(7,7-二甲基-2-側氨基雙環[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸(樟腦磺酸, 45.9 g, 0.198 mol)加至 C79 (193 g, 0.930 mol)之甲苯(700 mL)溶液中，再將反應混合物於 70°C 加熱 1 小時。將水(1 L)加入，再將混合物以乙酸乙酯(2×1 L)萃取；將結合之有機層接續地以水性碳酸鉀溶液(10%, 500 mL)、水(800 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(0.8 L)清洗，乾燥，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：5%至 25% 乙酸乙酯之石油醚液)，得白色固狀產物。產量：55 g, 0.31 mol, 33%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

步驟 4. 2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-羧酸甲酯(C81)之合成

將四丁基氟化銨(357 g, 1.36 mol)加至 C80 (40 g, 0.23 mol)之乙腈(1 L)懸浮液中，再反應混合物於 25°C 攪

拌 16 小時。於真空中移除溶劑後，將殘留物以水(1 L)稀釋，再以乙酸乙酯(4×1 L)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：17%至 23%乙酸乙酯之石油醚液)，得黃色固狀產物。產量：8.7 g，55 mmol，24%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J_{\text{HF}}=47.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)。

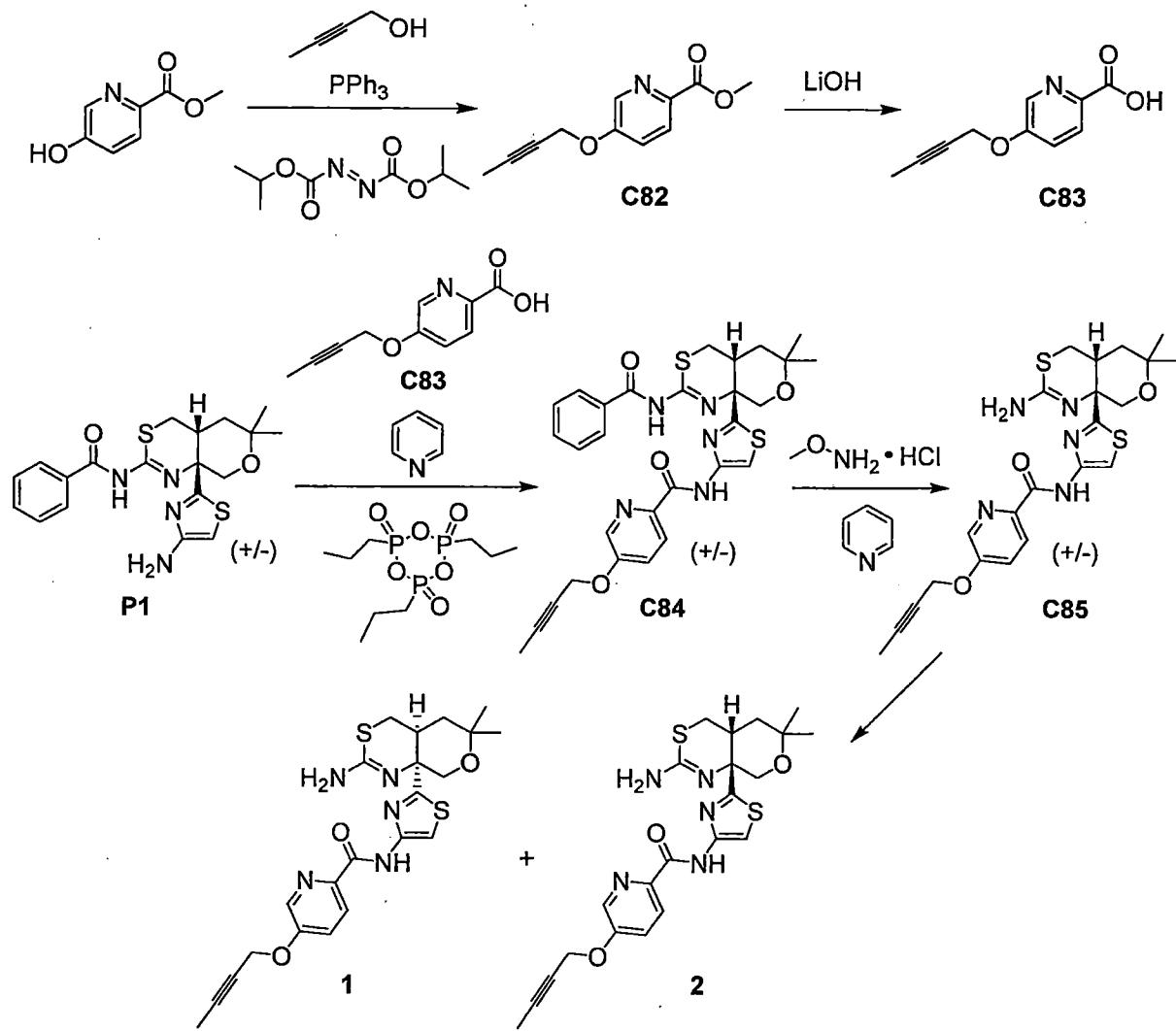
步驟 5. 2-(氟甲基)-1,3-噁唑-4-羧酸(**P22**)之合成

將氫氧化鋰 (5.42 g, 226 mmol)之甲醇與水混合物 (1:1, 500 mL)之溶液加至 **C81** (18 g, 110 mmol)之四氫呋喃(150 mL)溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時，其後將其於真空中濃縮。將殘留物溶於水(500 mL)中後，藉加入 2 M 水性鹽酸將其酸化直至達到 pH 2 為止。然後將水性層以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得黃色固狀產物。產量：13 g，90 mmol，82%。LCMS m/z 144.0 [$\text{M}-\text{H}^+$]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 5.47 (d, $J_{\text{HF}}=47$ Hz, 2H)。

實例 1 及 2

$\text{N-}\{2-\left[(4aS,8aS)-2-\text{胺基}-6,6-\text{二甲基}-4,4a,5,6-\text{四氫哌喃}[3,4-d][1,3]\text{噁唑}-8a(8\text{H})-\text{基}\right]-1,3-\text{噁唑}-4-\text{基}\}-5-\left(\text{丁}-2-\text{炔}-1-\text{基氨基}\right)\text{吡啶}-2-\text{甲醯胺(1)}$ 及 $\text{N-}\{2-\left[(4aR,8aR)-2-\text{胺基}-$

6,6-二甲基-4,4 α ,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8 α (8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺(2)



步驟 1. 5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-羧酸甲酯(C82)之合成

將 5-羥基吡啶-2-羧酸甲酯(1.30 g, 8.49 mmol)、三苯
膦(3.34 g, 12.7 mmol)、及偶氮二羧酸二異丙酯(2.50
mL, 12.7 mmol)加至 0°C 之丁-2-炔-1-醇(0.645 mL, 8.62
mmol)之四氫呋喃(30 mL)溶液中。然後將反應混合物加溫
至室溫(18°C)，再攪拌 48 小時，其後將其於真空中濃
縮。進行矽膠層析(梯度：15%至 50%乙酸乙酯之石油醚

液)，得黃色固狀產物。產量：1.1 g，5.4 mmol，64%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.77 (q, J=2.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.86 (t, J=2.3 Hz, 3H)。

步驟 2. 5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-羧酸(C83)之合成

將氫氧化鋰單水合物(975 mg, 23.2 mmol)之水(7 mL)溶液逐滴加至室溫(15°C)之 C82 (1.59 g, 7.75 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後經由加入 2 M 水性鹽酸將其酸化至 pH 2，再以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(2×100 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮，得黃色固狀產物。產量：1.0 g，5.2 mmol，67%。LCMS *m/z* 192.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.87 (q, J=2.3 Hz, 2H), 1.84 (t, J=2.3 Hz, 3H)。

步驟 3. N-{2-[順-2-(苯甲醯基胺基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺(C84)之合成

將吡啶(114 mg, 1.44 mmol)及 2,4,6-三丙基-

1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜咼 2,4,6-三氧化物(50%之乙酸乙酯溶液；690 mg，1.08 mmol)加至 **P1** (150 mg，0.37 mmol)及 **C83** (87 mg，0.46 mmol)之乙酸乙酯(20 mL)混合液中。將反應混合物於 40°C 攪拌 16 小時，其後將其於減壓下濃縮，得黃色油狀產物，其係直接用於下一步驟中而不必額外純化。LCMS m/z 576.1 [M+H]⁺。

步驟 4. N-{2-[順-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻咐-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)吡啶-2-甲醯胺(**C85**)之合成

將 **C84** (得自前一步驟； ≤ 0.37 mmol)、甲氨基胺鹽酸鹽(301 mg，3.60 mmol)、及吡啶(2.85 g，36.0 mmol)之乙醇(25 mL)混合液於 60°C 攪拌 16 小時。然後將反應混合物於真空中濃縮，再藉逆相 HPLC(管柱：Phenomenex Gemini C18，8 μm；流動相 A：水性氨，pH 10；流動相 B：乙腈；梯度：36%至 56% B)予以純化，得白色固狀產物。產量：69 mg，0.15 mmol，2 步驟得 40%。LCMS m/z 472.1 [M+H]⁺。

步驟 5. N-{2-[(4aS,8aS)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻咐-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)吡啶-2-甲醯胺(**1**) 與 N-{2-[(4aR,8aR)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻咐-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)

基)吡啶-2-甲醯胺(2)之分離

使用超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD， $10\text{ }\mu\text{m}$ ；流動相：55:45 二氧化碳/(含0.1%氫氧化銨之乙醇)]經由兩次分離將消旋 **C85** (得自前一步驟，69 mg) 分離成其組份鏡像異構物。首先洗提出之鏡像異構物為 **1**，以白色固狀物形式分離出來。產量：19 mg，由超臨界流體層析法得 28%。LCMS m/z 472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (br s, 1H), 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$, 2.6 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.10 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.55 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.6$, 13.3 Hz, 1H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.5$, 4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。

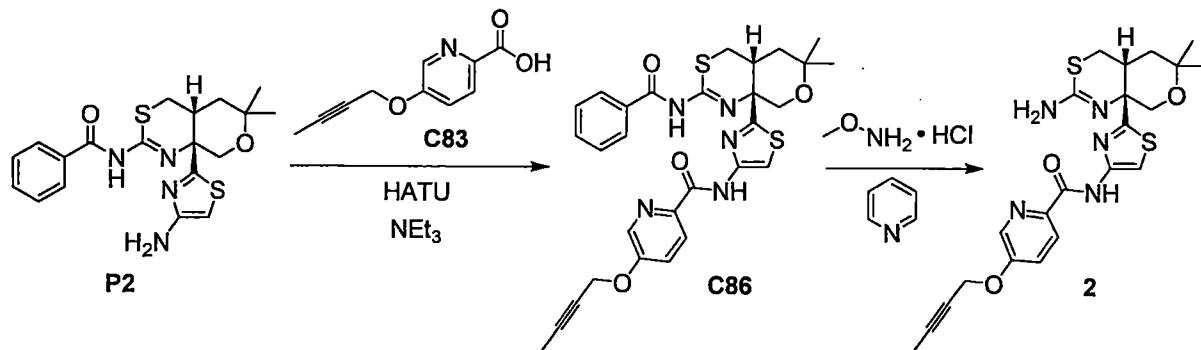
第二洗提出之鏡像異構物為 **2**，亦以白色固狀物形式獲得。產量：21 mg，由超臨界流體層析法得 30%。LCMS m/z 472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (br s, 1H), 8.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.10 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.55 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.3$, 13.3 Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 3H), 1.46 (s,

3H), 1.38 (dd, $J=13$, 3.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。

較有效鏡像異構物 **2** (參見 2)之絕對組態以類似於 C. R. Butler et al., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2678-2702、及 M. A. Brodney, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3223-3252 所報告之工作指派。其指派絕對立體化學之基本原理適用在所有本文所得之鏡像異構物配對。

實例 2 之另一種合成法

N-{2-[$(4aR,8aR)$ -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)吡啶-2-甲醯胺(**2**)



步驟 1. N-{2-[$(4aR,8aR)$ -2-(苯甲醯基胺基)-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)吡啶-2-甲醯胺(**C86**)之合成
於室溫 ($\sim 17^\circ\text{C}$) 將 O -(7-氨基雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU; 92 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(32 mg, 0.32 mmol)加至 **C83** (40 mg, 0.21 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中。反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘後，將 **P2** (86%純度; 80 mg, 0.17 mmol) 一次加

入，再於 25°C 連續攪拌 18 小時。將反應混合物與使用 **P2** (20 mg 86%純度；43 μmol) 進行類似反應所得之材料結合，再將所得溶液以二氯甲烷(50 mL)稀釋，再以飽和水性氯化鈉溶液(2×30 mL)清洗。將結合之水性層以二氯甲烷(30 mL)萃取；將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得黃色固狀產物。此材料乃直接帶至下一步驟中而不必額外純化。LCMS m/z 576.1 [M+H]⁺。

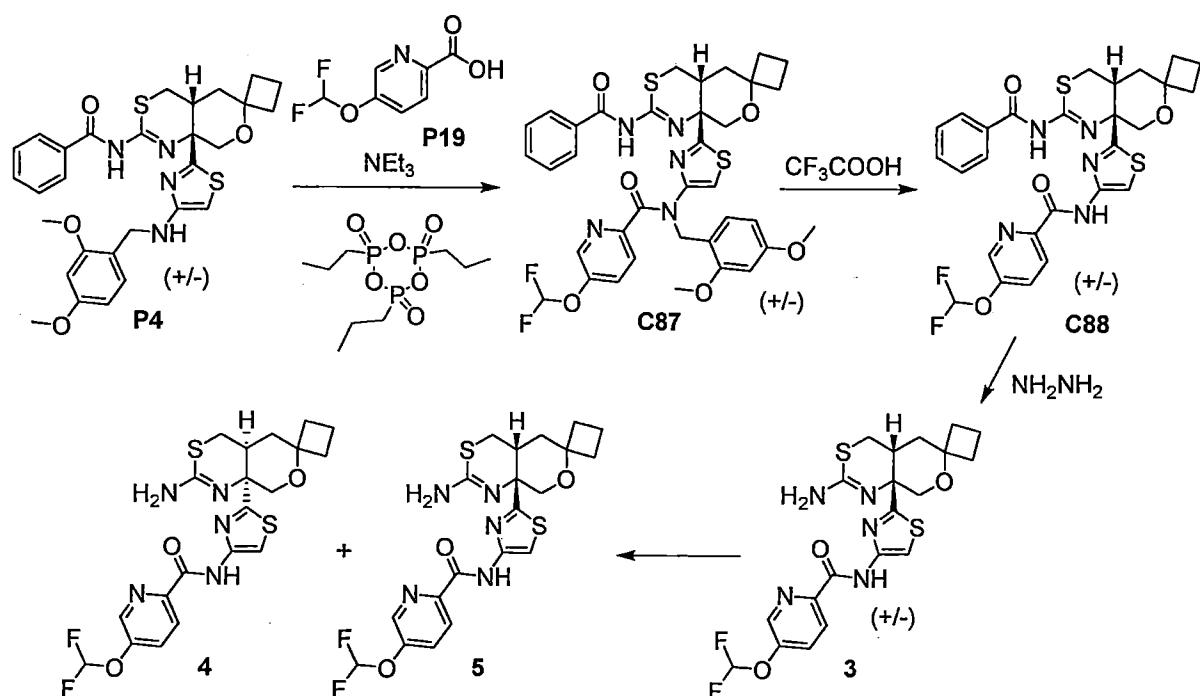
步驟 2. N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8*a*(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氨基)吡啶-2-甲醯胺(2)之合成

將甲氨基胺鹽酸鹽(179 mg, 2.14 mmol)及吡啶(1.69 g, 21.4 mmol)加至 **C86** (得自前一步驟；≤0.21 mmol)之乙醇(25 mL)懸浮液中，再將反應混合物於 60°C 攪拌 12 小時。將反應混合物於真空中濃縮後，將殘留物經由逆相 HPLC(管柱：Phenomenex Gemini C18, 5 μm；流動相 A：0.05%氨之水液；流動相 B：乙腈；梯度：42%至 62% B)予以純化，得灰白色固狀產物。產量：63 mg, 0.13 mmol，2步驟得 62%。LCMS m/z 472.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (br s, 1H), 8.35 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.9-4.3 (br s, 2H), 4.79 (br q, *J*=2 Hz, 2H), 4.10 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.73 (d,

J=11.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.54 (dd, *J*=12.4, 2.5 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J*=13.4, 13.4 Hz, 1H), 1.88 (t, *J*=2.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, *J*=13.4, 4.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。

實例 3、4、及 5

N-{2-[順-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(3)、N-{2-[(4a'S,8a'S)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(4)、及 N-{2-[(4a'R,8a'R)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(5)



步驟 1. N-{2-[順-2'-(苯甲醯基胺基)-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2-甲醯胺(C87)之合成

將三乙胺(0.295 mL, 2.12 mmol)加至 **P19** (0.161 g, 0.851 mmol)之乙酸乙酯(1 mL)混合液中。將所得溶液以2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜噠 2,4,6-三氧化物(50%之乙酸乙酯溶液；3.48 mL, 5.85 mmol)處理，再將反應混合物於 65°C 加熱 20 分鐘。然後將化合物 **P4** (300 mg, 0.531 mmol)加入，再於 65°C 連續攪拌 16 小時。反應混合物冷卻至室溫後，將其以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，再以水(2×150 mL)清洗。然後將有機層接續地以飽和水性碳酸氫鈉溶液(250 mL；所得水性清洗液經發現顯現 pH 為 8)及飽和水性氯化鈉溶液(250 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得黃色固狀產物。產量：248 mg, 0.337 mmol, 63%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰： δ 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.59 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 6.47-6.35 (m, 2H), 5.25-5.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 2.46 (br d, $J=13$ Hz, 1H)。

步驟 2. N-{2-[順-2'-(苯甲醯基胺基)-4a',5'-二氫-

4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(**C88**)之合成

將三氟乙酸(1.3 mL, 17 mmol)加至 **C87** (247 mg, 0.336 mmol)之二氯甲烷(17 mL)溶液中，再令反應混合物於室溫攪拌 16 小時，其後將其分配於水性碳酸氫鈉溶液(100 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。將水性層以二氯甲烷(2×50 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液(150 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，再過濾。將濾液吸附至矽膠上，再進行矽膠層析(梯度：0%至 80%乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：158 mg, 0.270 mmol, 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (br s, 1H), 8.50 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.66 (t, J_{HF}=71.9 Hz, 1H), 3.85 (AB 四重峰，高磁場雙峰變寬，J_{AB}=12.1 Hz, Δν_{AB}=81 Hz, 2H), 3.22 (dd, J=12.5, 4 Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13, 2 Hz, 1H), 2.32-1.97 (m, 5H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H)。

步驟 3. N-{2-[順-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(**3**)之合成

將乙醇(0.158 mL, 2.71 mmol)其後單水合肼(0.143

mL, 2.95 mmol) 加至 **C88** (158 mg, 0.270 mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，再令反應混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將其於減壓下濃縮，溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，再於加入少量甲醇及乙酸乙酯後吸附至矽膠上。進行矽膠層析 (梯度：0% 至 10% 甲醇之二氯甲烷液) 得白色固狀物，將其以二氯甲烷 (5 mL) 研磨，以二氯甲烷 (2×3 mL) 清洗後，得白色固狀產物 (40 mg)。將研磨所得之濾液於真空中濃縮，再以二氯甲烷 (3 mL) 研磨，得另外之白色固狀產物。結合產量：75 mg, 0.16 mmol, 59%。LCMS m/z 482.3 [$M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (dd, $J=2.7$, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.6$, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 3.83 (AB 四重峰，高磁場雙峰變寬， $J_{AB}=11.4$ Hz， $\Delta\nu_{AB}=43$ Hz，2H), 3.22 (dd, $J=12.6$, 4.1 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 2.33-2.14 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.75 (dd, $J=13.4$, 4.0 Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H)。

步驟 4. $N\{-2-[(4a'S, 8a'S)-2'-\text{胺基}-4a', 5'\text{-二氫}-4'H-\text{螺}[\text{環丁烷}-1, 6'\text{-哌喃}[3, 4-\text{d}][1, 3]\text{噻吩}]-8a'(8'H)\text{-基}\}-1, 3\text{-噻唑}-4\text{-基}\}-5\text{-}(二氟甲氧基)\text{吡啶}-2\text{-甲醯胺(4)}$ 與 $N\{-2-[(4a'R, 8a'R)-2'\text{-胺基}-4a', 5'\text{-二氫}-4'H-\text{螺}[\text{環丁烷}-1, 6'\text{-哌喃}[3, 4-\text{d}][1, 3]\text{噻吩}]-8a'(8'H)\text{-基}\}-1, 3\text{-噻唑}-4\text{-基}\}-5\text{-}(二氟甲$

氨基)吡啶-2-甲醯胺(5)之分離

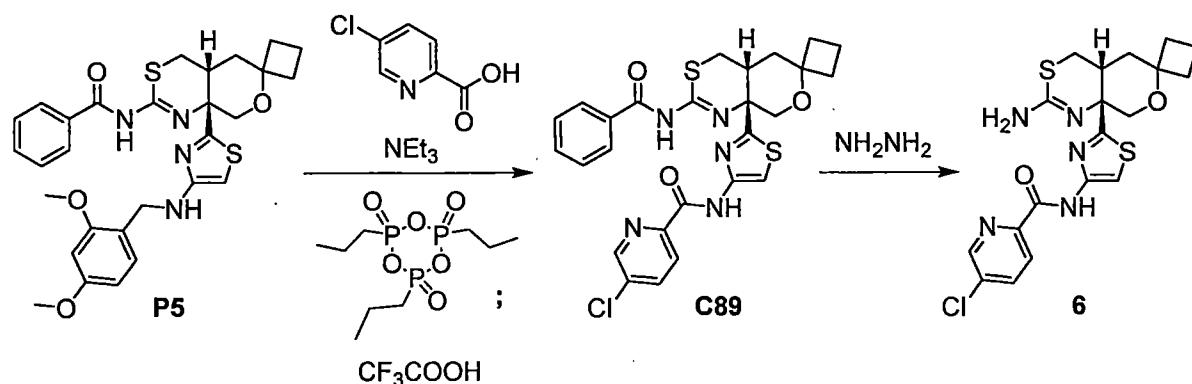
經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralcel OJ-H， $5\text{ }\mu\text{m}$ ；流動相：9:1 二氧化碳/(含 0.2% 氢氧化銨之甲醇)]將消旋物 3 (得自前一步驟，75 mg)分離成其組份鏡像異構物。首先洗提出之鏡像異構物為 4。產量：21 mg，由超臨界流體層析法得 28%。LCMS m/z 482.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (dd, $J=2.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.6$, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{\text{HF}}=71.9$ Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=12.7$, 4.2 Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66 (br d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 3H), 2.09-1.75 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 1H)。

第二洗提出之鏡像異構物為 5。產量：14 mg，由超臨界流體層析法得 19%。LCMS m/z 482.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (dd, $J=2.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.6$, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{\text{HF}}=72.0$ Hz, 1H), 3.84 (AB 四重峰，高磁場雙峰變寬， $J_{\text{AB}}=11.4$ Hz， $\Delta\nu_{\text{AB}}=35$ Hz，2H)，3.23 (dd, $J=12.5$, 4.0 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=12.7$, 2.4 Hz, 1H), 2.34-2.14 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.76 (dd, $J=13.5$, 3.8 Hz, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H)。

較有效鏡像異構物 5(參見 2)之絕對組態以類似於 C. R. Butler et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, 2678-2702、及 M. A. Brodney, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 3223-3252 所報告之工作指派。相同之基本原理用於指派所有接下來之鏡像異構物分離配對的絕對立體化學。

實例 6

N-{2-[$(4a'R,8a'R)$ -2'-胺基-4 a' ,5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8 a' (8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(6)



步驟 1. N-{2-[$(4a'R,8a'R)$ -2'-(苯甲醯基胺基)-4 a' ,5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8 a' (8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(C89)之合成

將三乙胺(98 μ L, 0.70 mmol)加至 5-氯吡啶-2-羧酸(44.6 mg, 0.283 mmol)之乙酸乙酯(5 mL)混合液中。將所得溶液以 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧化雜三磷雜噠 2,4,6-三氧化物(50%之乙酸乙酯溶液；0.169 mL, 0.284 mmol)處理，再將反應混合物於 65°C 加熱 20 分鐘，其後將 P5

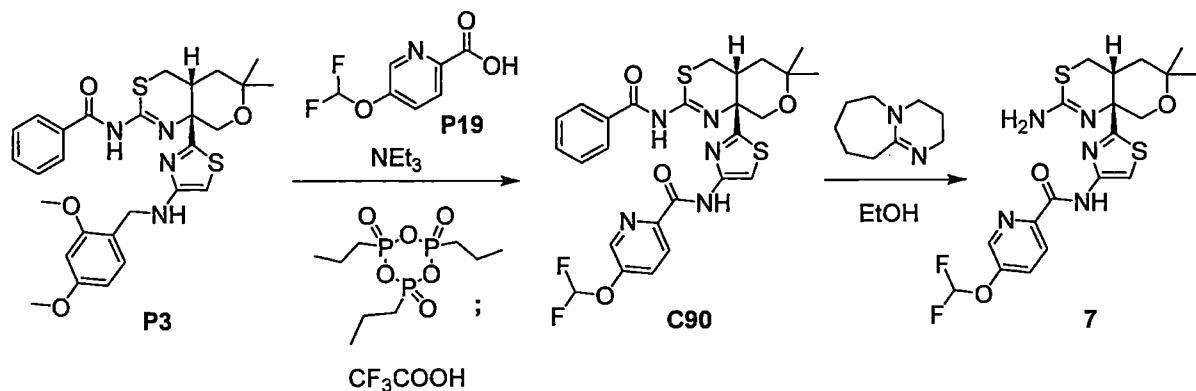
(100 mg, 0.177 mmol)加入，再於 65°C 連續攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，再接續地以水(2×150 mL)、飽和水性碳酸氫鈉溶液(250 mL)、及飽和水性氯化鈉溶液(250 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷(3 mL)中，再以三氟乙酸(0.68 mL, 8.8 mmol)處理。反應混合物於室溫攪拌 16 小時後，將二氯甲烷(100 mL)加入，再將所得溶液以飽和水性碳酸氫鈉溶液(350 mL)處理。將有機層以飽和水性氯化鈉溶液(250 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。於矽膠上進行層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得黃色固狀產物。產量：61.2 mg, 0.110 mmol, 62%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (br s, 1H), 8.60 (dd, $J=2.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=8.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.91 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (br dd, $J=7.7, 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=11.9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=80.9$ Hz, 2H), 3.22 (dd, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=13.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.32-1.97 (m, 5H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 1H)。

步驟 2. N-{2-[$(4a'\text{R}, 8a'\text{R})$ -2'-胺基-4a', 5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1, 6'-哌喃[3, 4-d][1, 3]噁唑]-8a'(8'H)-基]-1, 3-噁唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺(6)之合成

C89 轉化成 **6** 係根據實例 3、4、及 5 中供由 **C88** 合成 **3** 所述之步驟進行，此情況下，將得自矽膠層析純化的材料以乙醚(5 mL)研磨，得白色固狀產物。產量：26 mg，58 μmol，53%。LCMS *m/z* 450.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (br s, 1H), 8.59 (dd, *J*=2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.59-4.47 (br s, 2H), 3.80 (AB 四重峰, *J*_{AB}=11.2 Hz, Δ*v*_{AB}=61.7 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J*=12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.59 (dd, *J*=12.5, 2.7 Hz, 1H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.73 (dd, *J*=13.3, 4.1 Hz, 1H)。

實例 7

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-8*a*(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(7)



步驟 1. N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-(苯甲醯基胺基)-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-8*a*(8H)-基]-1,3-

噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(**C90**)之合成

將三乙胺(7.0 mL, 50 mmol)加至 **P19** (3.83 g, 20.3 mmol)之乙酸乙酯(63 mL)混合液中。將 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧化雜三磷雜噠 2,4,6-三氧化物(50%之乙酸乙酯溶液；30.2 mL, 50.7 mmol)加至所得溶液中，再將反應混合物於 65°C 加熱 20 分鐘。將 **P3** (7.0 g, 13 mmol)之乙酸乙酯(25 mL)溶液加入，再將反應混合物於 65°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，再接續地以水(兩次)、飽和水性碳酸氫鈉溶液(直至所得水性清洗液達 pH 8 為止)、及飽和水性氯化鈉溶液清洗。然後將其於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮；將所得固狀物溶於二氯甲烷(700 mL)中，以三氟乙酸(49 mL, 640 mmol)處理，再令其於室溫攪拌過夜。然後將反應混合物以二氯甲烷稀釋，再經由加入 1 M 水性氫氧化鈉溶液鹼化。將水性層以二氯甲烷萃取兩次，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於減壓下濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得殘留物，將其於含小量乙酸乙酯之庚烷中研磨一小時。產物以黃色固狀形式獲得。產量：3.70 g, 6.45 mmol, 50%。LCMS m/z 574.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)，特徵峰： δ 12.50-12.35 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.50 (dd, J =2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J =8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.69 (dd, J =8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.61-7.40 (br M, 3H), 6.66 (t, J_{HF} =71.9

Hz, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.76 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

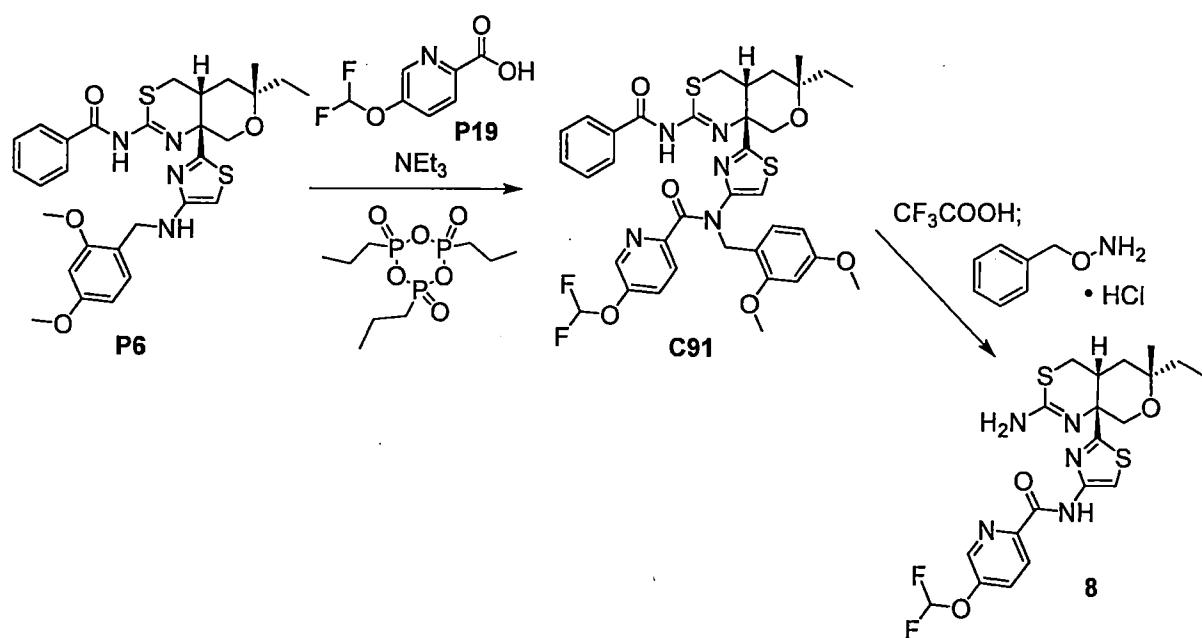
步驟 2. N-{2-[$(4\alpha R, 8\alpha R)$ -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁唑-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(7)之合成

將 **C90** (3.70 g, 6.45 mmol) 及 1,8 二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (95%, 1.02 mL, 6.48 mmol) 之甲醇 (104 mL) 混合液加熱至 70°C。將另外之甲醇 (500 mL) 及二氯甲烷 (100 mL) 加入以使試劑充分溶解，再將反應混合物於 70°C 攪拌過夜。反應混合物冷卻後，將其加至乙酸乙酯中，再將混合物接續地以水性碳酸氫鈉溶液及飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析 (梯度：0% 至 5% 甲醇之二氯甲烷液)，其後於含小量二氯甲烷之庚烷中研磨，得白色固狀產物。此材料經由粉末 X 光繞射法證實為晶狀。產量：2.15 g, 4.58 mmol, 71%。LCMS m/z 470.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (dd, $J=2.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=8.7$, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.10 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12.5$,

4.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=13, 4, 4, 3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=12.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.3, 13.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。

實例 8

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



步驟 1. N-{2-[$(4aR, 6S, 8aR)$ -2-(苯甲醯基胺基)-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-2-甲醯胺(C91)之合成

將 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧化雜三磷雜噠 2,4,6-三氧化物(50%之乙酸乙酯溶液, 0.25 mL, 0.42 mmol)加至 P19 (32.0 mg, 0.169 mmol)及三乙胺(59 μL, 0.42 mmol)

之乙酸乙酯(0.2 mL)混合液中。將反應混合物加熱至 60°C 20 分鐘，其後將 **P6** (60.0 mg, 0.106 mmol)加入，再於 60°C 連續攪拌 1 小時。然後將反應混合物以乙酸乙酯及水稀釋。將水性層以乙酸乙酯萃取兩次，再將結合之有機層以飽和水性碳酸氫鈉溶液清洗兩次及以飽和水性氯化鈉溶液清洗一次，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。LCMS m/z 738.5 [M+H]⁺。將此殘留物於矽膠上進行層析(梯度：0%至 60%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物(77 mg)，其係直接帶至下一步驟。

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

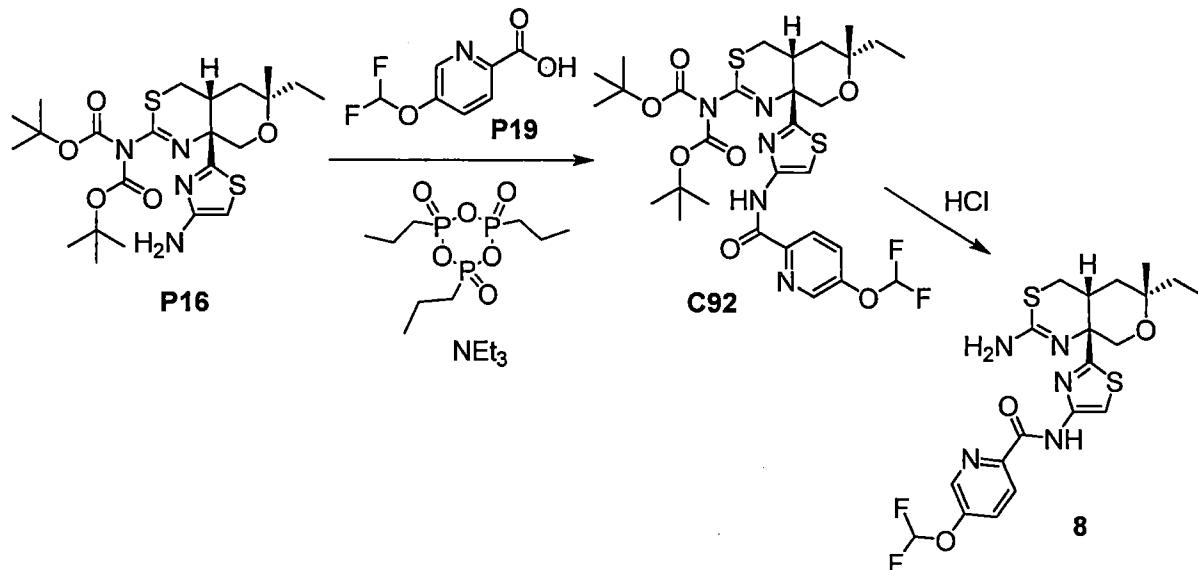
將三氟乙酸(0.2 mL)加至 **C91** (得自前一步驟；77 mg, 0.10 mmol)之二氯甲烷(0.5 mL)溶液中，再將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將其於減壓下濃縮，再將殘留物分配於乙酸乙酯與飽和水性碳酸氫鈉溶液之間。將水性層以乙酸乙酯萃取三次，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將所得材料(60 mg)溶於乙醇(1 mL)中，以吡啶(0.16 mL)及 *O*-苄基羥胺鹽酸鹽(155 mg, 0.970 mmol)處理，再於 50°C 加熱 3 小時。將反應混合物於真空中濃縮後，將殘留物分配於乙醚與 0.25 M 水性鹽酸之間。將水性層以乙醚清洗六次，其後經由徐緩加入 1 M 水性氫氧化鈉溶液將其調整 pH 至大約 12。然後將水性層以二氯甲烷萃取三次，再將結合之二氯甲烷萃

取物於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 50%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物。產量：17.4 mg，36 μmol，2 步驟得 34%。LCMS m/z 484.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 5.0-4.2 (v br s, 2H), 4.08 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.5$, 4.2 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, $J=13.3$, 13.2 Hz, 1H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (dd, $J=13.4$, 4.2 Hz, 1H), 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

8 及其於實例 26、27、及 28 中之異構物的絕對及相對立體化學係以下文實例 8 之另一種合成法中進行之 **8** 的立體選擇合成法、NMR 工作、及這些化合物之生物活性為基礎進行指派。由 ¹H NMR 光譜中，**8** 及 **28** 彼此為鏡像異構物；**26** 及 **27** 亦彼此為鏡像異構物。此資訊連同下文實例 8 之立體選擇合成法提供帶有 **8** 及 **28** 之甲基及乙基的四級中心之組態指派。四種化合物的生物活性檢查(見表 2)連同考量剩餘之立體化學可能性，提供 **26** 及 **27** 於環稠合及四級中心的絕對組態(參見上文製備例 P2 中之 **C9** 與 **C10** 之分離的討論)。

實例 8 之另一種合成法

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



步驟 1. {*(4aR,6S,8aR)*-8*a*-[4-({[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]羧基}胺基)-1,3-噻唑-2-基]-6-乙基-6-甲基-4,4*a*,5,6,8,8*a*-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基}亞胺基二碳酸二-三級丁酯(C92)之合成

將 P19 (18.1 mg, 95.7 μmol)、三乙胺 (44.5 μL, 0.319 mmol)、及 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧化雜三磷雜噠 2,4,6-三氧化物 (50% 之乙酸乙酯溶液；190 μL, 0.319 mmol) 之乙酸乙酯 (1 mL) 混合液於 55°C 加熱 20 分鐘。然後令反應混合物冷卻至 45°C，其後將 P16 (41 mg, 80 μmol) 加入，再於 45°C 連續加熱 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，將其分配於乙酸乙酯 (15 mL) 與飽和水性碳酸氫鈉溶液 (10 mL) 之間。然後將水性層以乙酸乙酯 (15 mL) 萃取，再將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。於矽膠上進行層析 (梯度：0% 至 90% 乙酸乙酯

之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：26.4 mg，38.6 μmol ，48%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (br s, 1H), 8.50 (br d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.32 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{\text{HF}}=72.0$ Hz, 1H), 3.97 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=11.7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=60.3$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J=12.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.63 (dd, $J=12.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=13.4, 13.4$ Hz, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.54 (s, 18H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

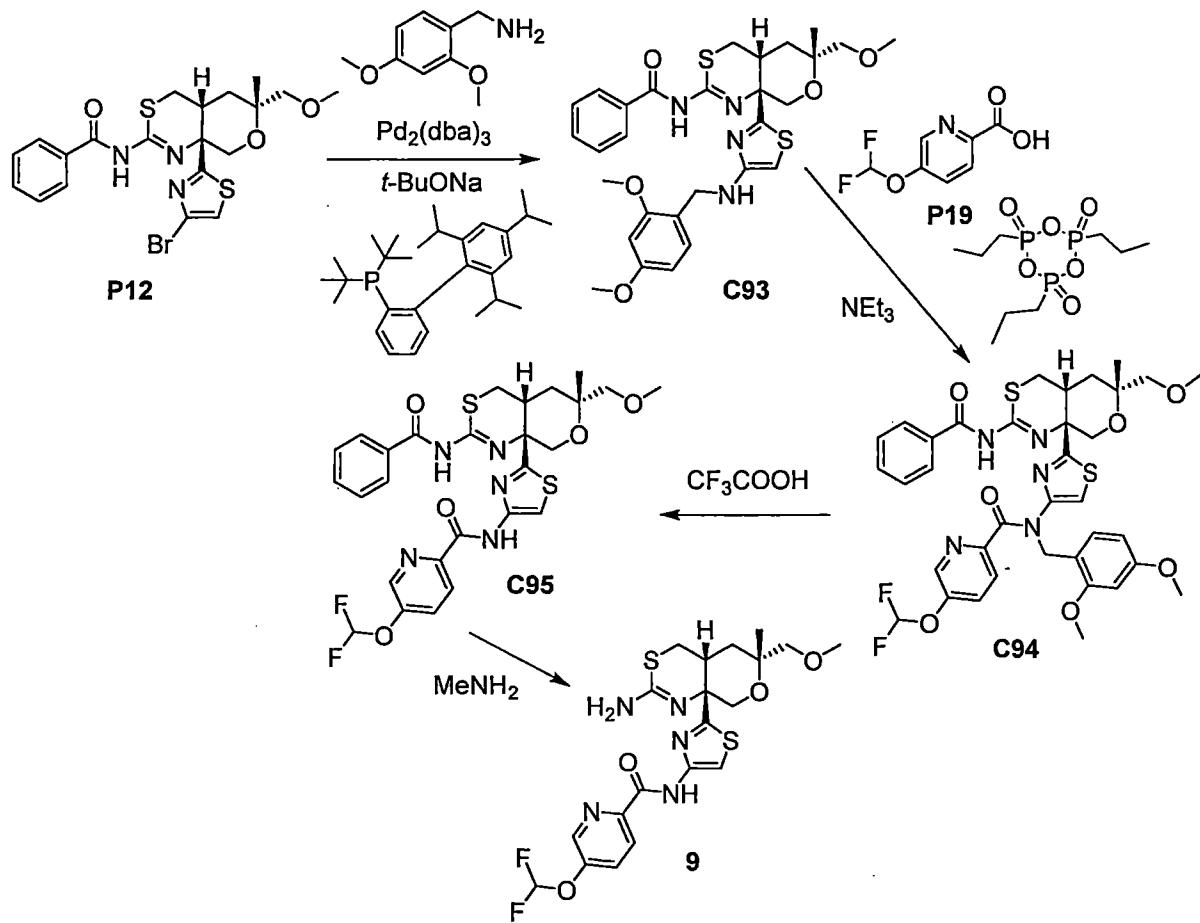
步驟 2. N-{2-[$(4aR, 6S, 8aR)$ -2-胺基-6-乙基-6-甲基-4, 4a, 5, 6-四氫哌喃[3, 4-d][1, 3]噻吩-8a(8H)-基]-1, 3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(8)之合成

將 C92 (26 mg, 38 μmol) 及氯化氫之 1,4-二噁烷溶液 (4 M, 1 mL) 的混合物於 51°C 攪拌 7 小時。反應混合物冷卻至室溫後，將其於真空中濃縮，再將殘留物以水性碳酸氫鈉溶液 (5 mL) 處理，再以乙酸乙酯 (4×7.5 mL) 萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析 (梯度：0% 至 100% 乙酸乙酯之庚烷液)，得白色固狀產物。產量：15.8 mg, 32.6 μmol , 86%。LCMS m/z 484.3 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (dd,

$J=8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 5.0-4.2 (v br s, 2H), 4.08 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=12.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J=13.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (dd, $J=13.3, 4.1$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

實例 9

N-{2-[$(4aR,6R,8aR)$ -2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(9)



步驟 1. N-[$(4\alpha R, 6R, 8\alpha R)$ - 8α -{4-[$(2,4$ -二甲氧基苯基)氨基]-1,3-噁唑-2-基}-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4 α ,5,6,8,8 α -六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啉-2-基]苯甲醯胺(C93)之合成

將參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (4.7 mg, 5.1 μmol)、二-三級丁基[$2',4',6'$ -三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷(95%, 6.7 mg, 15 μmol)、及三級丁醇鈉(22 mg, 0.23 mmol)之混合物於三次抽空其後填充氬之循環中沖洗。將 1,4-二噁烷(1.0 mL, 已噴灑氬)加入，再將反應混合物於 85°C 攪拌 10 分鐘。然後將 P12 (50 mg, 0.10 mmol) 及 1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(27 μL , 0.18 mmol)之 1,4-二噁烷(1.0 mL, 已噴灑氬)溶液加入，再於 95°C 連續加熱 30 分鐘。反應混合物冷卻至幾近室溫後，將其倒至飽和水性碳酸氫鈉溶液(7 mL)中，再以乙酸乙酯(3×7 mL)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮；進行矽膠層析(梯度：10%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)，得淡橙白色固狀產物。產量：37.8 mg, 64.8 μmol , 65%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.07 (br s, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, AB 四重峰的一半, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.45 (dd, ABX 圖案的一半, $J=8.2$, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.68 (br t, $J=6$ Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (AB 四重峰, $J_{AB}=9.4$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=27.4$ Hz, 2H),

3.31-3.24 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.9$, 2.5 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)。

步驟 2. N-{2-[$(4aR,6R,8aR)$ -2-(苯甲醯基胺基)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2-甲醯胺(**C94**)之合成

C93 轉化成 **C94** 係使用實例 3、4 及 5 中供由 **P4** 合成 **C87** 所述之步驟達成。產物以黃-橙-白色固狀物形式分離出來。產量：27 mg, 36 μmol , 57%。LCMS m/z 754.5 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (br dd, $J=8$, 7 Hz, 2H), 6.57 (t, $J_{\text{HF}}=71.9$ Hz, 1H), 6.47-6.35 (m, 2H), 5.28-5.03 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=9.4$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=22.3$ Hz, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=12.9$, 2.4 Hz, 1H), 1.97 (dd, $J=13$, 13 Hz, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.35 (br s, 3H)。

步驟 3. N-{2-[$(4aR,6R,8aR)$ -2-(苯甲醯基胺基)-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(**C95**)之合成

將 **C94** (27 mg, 36 μmol)、二氯甲烷(250 μL)、及三

氟乙酸(69 μL , 0.90 mmol)之混合物於室溫攪拌 2.5 小時，其後將反應混合物於減壓下濃縮，以飽和水性碳酸氫鈉溶液(4 mL)稀釋，再以乙酸乙酯(4×5 mL)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，得殘留物 (23 mg)，其係直接帶至下一步驟。LCMS m/z 604.5 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 8.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.03 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.7$, 2.6 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.44 (br dd, $J=8$, 7 Hz, 2H), 6.66 (t, $J_{\text{HF}}=72.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=9.6$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=18.3$ Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.45 (s, 3H)。

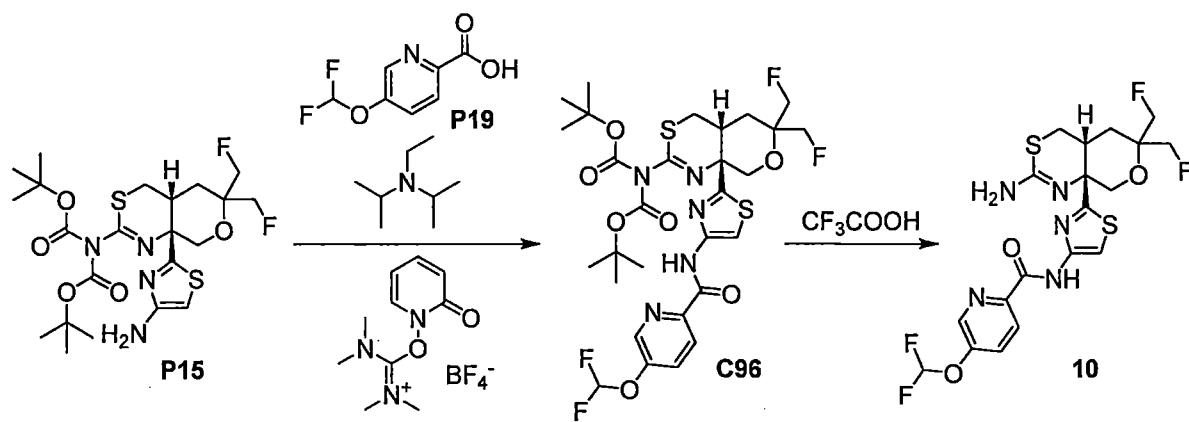
步驟 4.. N-{2-[$(4aR,6R,8aR)$ -2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噁唑-8a(8H)-基]-1,3-噁唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(9)之合成

將 C95 (得自前一步驟；23 mg, $\leq 36 \mu\text{mol}$) 及甲胺(33%之乙醇溶液；0.4 mL)之乙醇(0.4 mL)溶液於室溫攪拌過夜。於真空中移除溶劑得固狀物，將其於矽膠上進行層析(梯度：20%至 100%乙酸乙酯之庚烷液)。產物以白色固狀物形式分離出來。產量：14 mg, 28 μmol , 2 步驟得 78%。LCMS m/z 500.4 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 10.40 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (t, $J_{\text{HF}}=72.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=9.3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=18.4$ Hz, 2H), 3.22 (dd, $J=12.5$, 4.1 Hz, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=12.5$, 2.7 Hz, 1H), 1.98 (dd, $J=13.4$, 13.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4$, 4.1 Hz, 1H)。

實例 10

N-{2-[$(4aR,8aR)$ -2-胺基-6,6-雙(氟甲基)-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(**10**)



步驟 1. [$(4aR,8aR)$ -8a-{4-({[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1,3-噻唑-2-基]-6,6-雙(氟甲基)-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯(**C96**)之合成

將 **P19** (2.48 mg, 13.1 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(4.3

μL 25 μmol)、及 2-[2-側氨基-1($2H$)-吡啶基]-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽(TPTU；4.28 mg，14.4 μmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(100 μL)混合液攪拌 20 分鐘，其後將另外之 TPTU (0.1 當量)加入。另 10 分鐘後，將 **P15** (7 mg，0.01 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(114 μL)溶液一次地加至反應混合物，再連續攪拌 24 小時。然後將水性碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯加入，再將水性層以乙酸乙酯萃取兩次。將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮；進行矽膠層析兩次(管柱 #1 梯度：0%至 100%乙酸乙酯之庚烷液；管柱 #2 梯度：0%至 50%乙酸乙酯之庚烷液)，得產物。產量：2 mg，3 μmol ，30%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (br s, 1H), 8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{\text{HF}}=72.0$ Hz, 1H), 4.98-4.72 (m, 2H), 4.55-4.27 (m, 2H), 4.05 (AB 四重峰, $J_{\text{AB}}=11.7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}=49.3$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J=13.0$, 3.9 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=12.9$, 2.7 Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.55 (s, 18H)。

步驟 2. $\text{N}-\{2-\left[(4aR,8aR)-2-\text{胺基}-6,6\text{-雙(氟甲基)}-4,4a,5,6\text{-四氫哌喃}[3,4-\text{d}][1,3]\text{噁唑}-8a(8\text{H})-\text{基}\right]-1,3\text{-噁唑}-4\text{-基}\}-5\text{-(二氟甲氧基)}\text{吡啶}-2\text{-甲醯胺}(\mathbf{10})$ 之合成

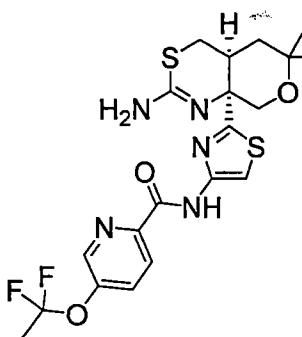
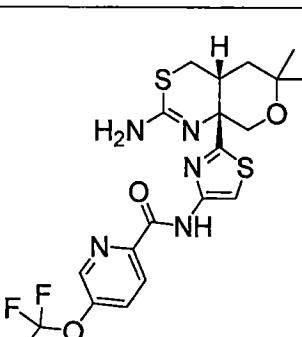
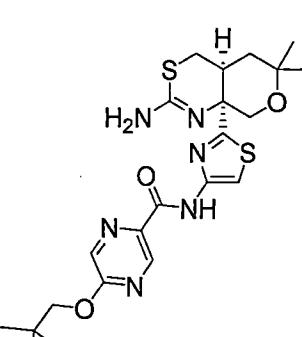
將三氟乙酸(0.1 mL)逐滴加至 0°C 之 **C96** (2 mg, 3

μmol)之二氯甲烷(0.4 mL)溶液中。將冷卻浴移除，再將反應混合物 1.25 小時，其後將 10%水性碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷加入。將水性層以二氯甲烷(3×25 mL)萃取，再將結合之有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。進行矽膠層析(梯度：0%至 10% 甲醇之二氯甲烷液)，得產物。產量：0.5 mg，0.9 μmol ，30%。LCMS m/z 506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)，特徵峰： δ 10.43 (br s, 1H), 8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.32 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 6.67 (t, $J_{\text{HF}}=71.9$ Hz, 1H), 4.98-4.71 (m, 2H), 4.52-4.23 (m, 3H), 3.34 (dd, $J=13$, 4 Hz, 1H), 2.79 (br d, $J=13$ Hz, 1H)。

表 1. 實例 11-41 之製備方法、結構、及物理化學性質。

實例 號碼	製備方法; 非市售起始 材料	結構	^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ ; 質譜, 觀察到的離子 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ (除非另有 指定)
11	實例 1 及 $2^{1,2}$; P1		9.36 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (t, $J_{\text{HF}}=60.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.75-4.52 (br s, 2H), 4.07 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.54 (br dd, $J=12.4, 2$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.2, 13.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (dd, $J=13.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 442.9
12	實例 1 及 $2^{1,2}$; P1		9.36 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (t, $J_{\text{HF}}=60.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.75-4.51 (br s, 2H), 4.07 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.54 (br dd, $J=12.4, 2$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.3, 13.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 442.9

13	實例 1 及 2 ^{3,4} ; P1		10.11 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (t, $J_{HF}=71.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.55 (d, $J=11$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); 470.9
14	實例 1 及 2 ^{3,4} ; P1		10.11 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, $J_{HF}=71.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.55 (br d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.4, 13.3$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 470.9
15	實例 1 及 2 ⁵ ; P1、 P19		10.40 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.90-4.35 (br s, 2H), 4.09 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.54 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.6, 13.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 469.9

16	實例 1 及 2 ^{6,7} ; P1		10.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J=8 Hz, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 4.85-4.43 (br s, 2H), 4.09 (d, J=11 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11 Hz, 1H), 3.20 (br d, J=11 Hz, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.54 (d, J=12 Hz, 1H), 2.12-1.89 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H); 483.9
17	實例 1 及 2 ^{6,7} ; P1		10.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 5.0-4.3 (br s, 2H), 4.09 (d, J=11 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11 Hz, 1H), 3.20 (br d, J=12 Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.54 (d, J=12 Hz, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.32 (s, 3H); 483.9
18	實例 1 及 2 ^{1,8,9} ; P1		10.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.80-4.42 (br s, 2H), 4.62 (t, J _{HF} =11.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.20 (br d, J=12 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.55 (br d, J=12 Hz, 1H), 1.96 (dd, J=13, 13 Hz, 1H), 1.79 (t, J _{HF} =18.7 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (br d, J=13 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); 499.0

19	實例 1 及 2 ^{1,8,9} ; P1		10.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.8-4.5 (br s, 2H), 4.62 (t, $J_{HF}=11.9$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12, 3$ Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.55 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J_{HF}=18.6$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13, 3$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); 499.0
20	實例 1 及 2 ^{1,10,11} ; P1		10.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.09 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.54 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13, 3.5$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); 472.9
21	實例 1 及 2 ^{1,10,11} ; P1		10.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.08 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.76 (br d, $J=12$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.55 (br d, $J=13$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.90 (br s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); 472.9

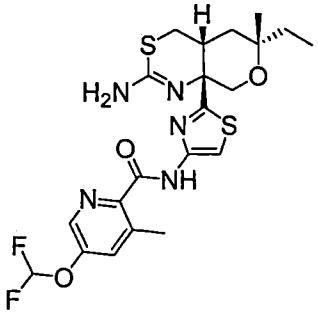
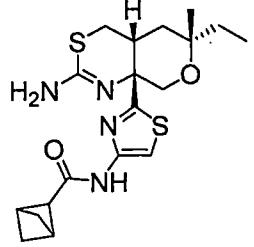
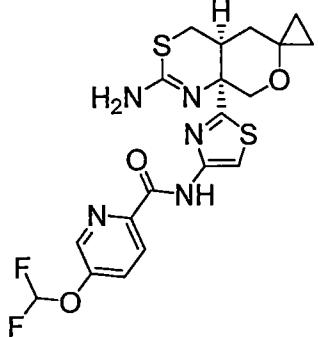
22	實例 1 及 2 ^{1,12} ; P1、 P22		9.39 (br s, 1H), 8.37 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.45 (d, $J_{HF}=47.1$ Hz, 2H), 4.77-4.55 (br s, 2H), 4.06 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.4, 13.4$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 425.9
23	實例 1 及 2 ^{1,12} ; P1、 P22		9.39 (br s, 1H), 8.37 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.45 (d, $J_{HF}=47.2$ Hz, 2H), 4.78-4.59 (br s, 2H), 4.06 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.4, 13.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (dd, $J=13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 425.9
24	實例 7; P3、P20		10.57 (br s, 1H), 8.35 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.63 (t, $J_{HF}=72.2$ Hz, 1H), 4.58-4.50 (br s, 2H), 4.10 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=12.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); 484.3

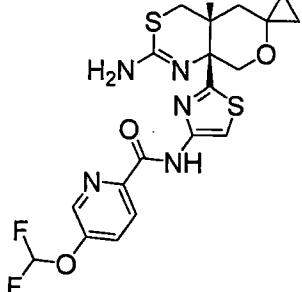
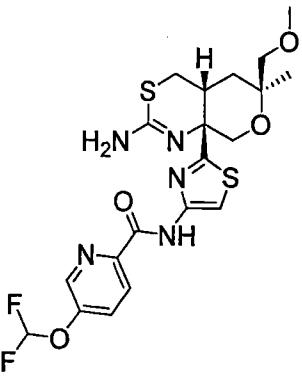
25	實例 1 及 2^{13} ; P1、 P20		10.58 (br s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.64 (t, $J_{HF}=72.1$ Hz, 1H), 4.87-4.40 (v br s, 2H), 4.10 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=13.3, 13.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.5, 4$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H); 484.0
26	實例 8; P7、P19		10.39 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 4.91-4.42 (br s, 2H), 3.98 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=12.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.93 (dd, $J=13.4,$ 13.4 Hz, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=13.6, 4.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 484.4
27	實例 8; P8、P19		10.40 (br s, 1H), 8.49 (br d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 4.85-4.50 (br s, 2H), 3.98 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=12.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.93 (dd, $J=13.4,$ 13.4 Hz, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=13.6, 4.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 484.2

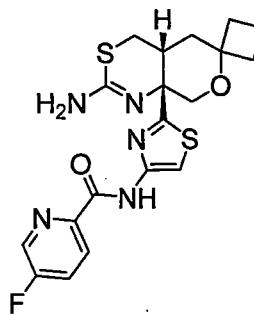
28	實例 8; P9、P19		稍微不純；特徵產物峰 product peaks: 10.41 (br s, 1H), 8.50 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=12 Hz, 1H), 3.26 (dd, J=12.4, 4.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=12.6, 2.6 Hz, 1H), 1.90 (dd, J=13, 13 Hz, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (dd, J=13, 4 Hz, 1H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 3H); 484.4
29	實例 8; P11、P19		10.38 (br s, 1H), 8.48 (dd, J=2.7, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (br dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.87 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.84 (AB 四重峰, $J_{AB}=11.5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=20.6$ Hz, 2H), 3.21 (dd, J=12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.65 (dd, J=12.7, 2.7 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.10 (dd, ABX 圖案的一半, J=13.6, 4.3 Hz, 1H); 484.2

30	實例 1 及 2; P2、P21		10.35 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J_{HF}=71.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=12.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J=13.4, 13.3$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (dd, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 504.1 (觀察到氯同位素圖案)
31	實例 1 及 2; P2		8.85 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.90-4.43 (br s, 2H), 4.04 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=11$ Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.53 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J=12.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J_{HF}=22.1$ Hz, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.4-1.3 (m, 1H), 1.31 (s, 3H); 387.0
32	實例 1 及 2; P2		9.18 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.06 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=12.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=13.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (dd, $J=13.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 399.0
33	實例 1 及 2; P2		7.99 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.03 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.94 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H); 393.0

34	實例 9; P13、P19		10.39 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 4.96-4.38 (v br s, 2H), 4.68 (雙 AB 四重峰, $J_{HF}=47$ Hz, $J_{AB}=9.6$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=10$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=12.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J=13.7, 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J=14, 4$ Hz, 1H), 1.32 (br s, 3H); 488.3
35	實例 8 ¹⁴ 之 另一種合成 法; P14、 P19		10.40 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.9-4.4 (v br s, 2H), 4.27 (雙 AB 四重峰, $J_{HF}=47.5$ Hz, $J_{AB}=9$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=10.5$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=12.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.58 (br d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J=13, 13$ Hz, 1H), 1.51 (br s, 3H), 1.42-1.34 (m, 1H); 488.3

36	實例 8 之另 一種合成 法; P16、 P20		10.57 (br s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.63 (t, $J_{HF}=72.2$ Hz, 1H), 4.80-4.35 (v br s, 2H), 4.08 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (dd, $J=12.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=13.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.68- 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (dd, $J=13.3, 4.1$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 498.4
37	實例 8 之另 一種合成 法; P16		7.96 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.80-4.27 (v br s, 2H), 4.02 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.53 (dd, $J=12.4,$ 2.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.89 (dd, $J=13.3, 13.3$ Hz, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (dd, $J=13.3,$ 4.2 Hz, 1H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 407.4
38	實例 3、 4、及 5 ¹⁵ ; P17、P19		10.42 (br s, 1H), 8.48 (br d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.32 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=72.0$ Hz, 1H), 4.63-4.49 (br s, 2H), 3.90 (AB 四重峰, $J_{AB}=10.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=50.6$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J=12.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=12.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.66-0.58 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 1H); 468.3 ¹⁶

39	實例 3、 4、及 5 ¹⁵ ; P17、P19		10.42 (br s, 1H), 8.48 (br d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.66-4.50 (br s, 2H), 3.90 (AB 四重峰, $J_{AB}=10.7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=50.6$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J=12.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=12.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 1H); 468.3 ¹⁶
40	實例 9; P18、P19		10.40 (br s, 1H), 8.50 (br d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.33 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (br dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J_{HF}=71.9$ Hz, 1H), 4.77-4.45 (br s, 2H), 4.11 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=12.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=13.6, 13.6$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J=13.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H); 500.4

41	實例 6; P5		10.37 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.6, 8.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.76-4.35 (br s, 2H), 3.80 (AB 四重峰, 高磁場雙峰變寬, $J_{AB}=11.3$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=57.1$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J=12.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=12.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.32-2.14 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.74 (dd, $J=13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H); 434.3
----	----------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1. 於此情況中，最終之脫保護係使用單水合肼而非甲氧基胺鹽酸鹽進行。

2. 實例 11 及 12 係由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD, 10 μm ；流動相：7:3 二氧化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之乙醇)]分離出來。然後將個別鏡像異構物使用逆相 HPLC(管柱：Phenomenex Gemini C18, 10 μm ；流動相 A：水性氨，pH 10；流動相 B：乙腈；梯度：26%至 46% B)予以純化。由超臨界流體層析法中首先洗提出之鏡像異構物為實例 11；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 12。供此及所有接下來之鏡像異構物分離配對用之較有效鏡像異構物的絕對組態(參見表 2)係以類似於 C. R. Butler et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, 2678-2702、及 M. A. Brodney, *J. Med. Chem.* 2015, 58, 3223-3252 所報告之工作指派。

3. 必要之 5-(二氟甲氧基)吡啶-2-羧酸係由 5-羥基吡

咜-2-羧酸甲酯使用製備例 P20 中用於將 C71 轉化成 P20 所述之一般步驟合成。

4. 實例 13 及 14 緣由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：65:35 二氣化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之甲醇)]分離出來。由超臨界流體層析法中首先洗提出之鏡像異構物為實例 13；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 14。

5. 實例 15 緣由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：65:35 二氣化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之甲醇)]分離出來。實例 15 為首先洗提出之鏡像異構物；第二洗提出之鏡像異構物與實例 7 相同。

6. 5-羥基吡啶-2-羧腈與 2-溴-1,1-二氟乙烯之氫氧化鉀媒介性反應可得 5-(2-溴-1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-羧腈，將其接受氯化氫之甲醇液的作用，得 5-(2-溴-1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-羧酸甲酯。於鈀/碳上經由氫化反應達成溴化物之還原性移除；接著以氫氧化鋰進行酯水解反應，得必要之 5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-羧酸。

7. 實例 16 及 17 緣由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：65:35 二氣化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之甲醇)]分離出來。首先洗提出之鏡像異構物為實例 16；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 17。

8. 將 5-氯咜-2-羧酸甲酯與碳酸銨及 2,2-二氟丙-1-

醇反應，得 5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-羧酸甲酯；以氫氧化鋰進行酯水解反應，得必要之 5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-羧酸。

9. 實例 18 及 19 經由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：7:3 二氧化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之乙醇)]分離出來。首先洗提出之鏡像異構物為實例 18；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 19。

10. 將 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯與丁-2-炔-1-醇及三級丁醇鉀反應，其後以氫氧化鋰進行酯水解反應，得必要之 5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-羧酸。

11. 實例 20 及 21 經由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：7:3 二氧化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之乙醇)]分離出來。首先洗提出之鏡像異構物為實例 20；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 21。

12. 實例 22 及 23 經由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiraldpak AD，10 μm；流動相：7:3 二氧化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之乙醇)]分離出來。然後將個別鏡像異構物使用逆相 HPLC(管柱：Phenomenex Gemini C18，10 μm；流動相 A：水性氨，pH 10；流動相 B：乙腈；梯度：22% 至 42% B)予以純化。由超臨界流體層析法首先洗提出之鏡像異構物為實例 22；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 23。

13. 實例 25 細由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralpak AD， $5\text{ }\mu\text{m}$ ；流動相：7:3 二氧化碳/(含 0.1% 氢氧化銨之乙醇)]分離出來。實例 25 為首先洗提出之鏡像異構物；第二洗提出之鏡像異構物與實例 24 相同。

14. **P14** 轉化成必要之 [(4aR,6R,8aR)-8a-(4-胺基-1,3-噁唑-2-基)-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6,8,8a-六氫哌喃[3,4-d][1,3]噁啡-2-基]亞胺基二碳酸二-三級丁酯係使用製備例 P15 中由 **C52** 合成 **P15** 所述之方法達成。

15. 實例 38 及 39 細由相應之消旋材料經由超臨界流體層析法[管柱：Chiral Technologies Chiralpak AS-H， $5\text{ }\mu\text{m}$ ；流動相：85:15 二氧化碳/(含 0.2% 氢氧化銨之甲醇)]分離出來。然後將各個鏡像異構物個別地經由矽膠層析(梯度：0%至 10% 甲醇之二氯甲烷液)予以純化。由超臨界流體層析法中首先洗提出之鏡像異構物為實例 38；較晚洗提出之鏡像異構物為實例 39。

16. 此 LCMS 數據來自最終反應之粗製產物；主要組份顯現 m/z 468.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

生物分析法

BACE1 無細胞分析法： β -分泌酶(BACE)為與在阿滋海默氏症患者的類澱粉斑中發現的類澱粉 β 肽之產生有關的酵素之一。此分析法係測量 β -分泌酶當其裂解非天然肽時之抑制作用。

使用可被具有 N 端生物素之 β -分泌酶裂解且藉於 Cys 殘基共價連接至 Oregon Green 使呈現螢光的合成 APP 基質來分析 β -分泌酶於抑制性化合物之存在或缺乏下的活性。此基質為生物素-GLTNIKTEEISEISY^EVEFR-C[Oregon Green]KK-OH。BACE1 酵素為來自已轉染可溶性 BACE 建構(BACE1 δ TM96His)的 CHO-K1 細胞之條件培養基的親合力純化材料。將化合物以 $\frac{1}{2}$ log 劑量反應曲線由 100 μM 之最高濃度連同 BACE1 酵素及生物素化之螢光肽於 384 孔式黑色盤(Thermo Scientific #4318)中培育。BACE1 於 30 μL 分析緩衝液[100 mM 乙酸鈉，pH 4.5 (以乙酸使成 pH4.5)、及 0.001% Tween-20]反應量中之最終濃度為 0.1 nM 且肽基質之最終濃度為 150 nM。將盤覆蓋再於 37 °C 培育 3 小時。加入 30 μL 1.5 μM 鏈親和素(Streptavidin)(Pierce, #21125)令反應停止。於室溫培育 10 分鐘後，將盤於 PerkinElmer EnVision 上判讀偏極化螢光(Ex485 nm/ Em530 nm)。 β -分泌酶之活性藉由當基質被酵素裂解時所發生的偏極化螢光變化進行偵測。於化合物抑制劑存在下之培育證實合成 APP 基質之 β -分泌酶酵素裂解的特定抑制作用。

表 2. 實例 1-41 之生物活性及 IUPAC 名

實例號碼	BACE1 無細胞 分析法 IC_{50} (μM) ^a	IUPAC 名
1	31.0	<i>N</i> -{2-[<i>(4aS,8aS)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺
2	0.088 ^b	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺
3	0.252	<i>N</i> -{2-[順-2'-胺基-4 <i>a'</i> ,5'-二氫-4 <i>H</i> -螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8 <i>a'</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
4	>21.1	<i>N</i> -{2-[<i>(4a'S,8a'S)</i> -2'-胺基-4 <i>a'</i> ,5'-二氫-4 <i>H</i> -螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8 <i>a'</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
5	0.138 ^b	<i>N</i> -{2-[<i>(4a'R,8a'R)</i> -2'-胺基-4 <i>a'</i> ,5'-二氫-4 <i>H</i> -螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8 <i>a'</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
6	0.088	<i>N</i> -{2-[<i>(4a'R,8a'R)</i> -2'-胺基-4 <i>a'</i> ,5'-二氫-4 <i>H</i> -螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8 <i>a'</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲醯胺
7	0.116 ^b	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
8	0.041	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,6S,8aR)</i> -2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
9	0.105	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,6R,8aR)</i> -2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺

10	0.565	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-雙(氟甲基)-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
11	6.96	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
12	0.022	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲醯胺
13	7.95	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
14	0.167	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
15	22.2	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
16	28.5	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺
17	0.416	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺
18	61.7	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺
19	0.421	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺
20	15.5	<i>N</i> -{2-[(4a <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺

21	0.041	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺
22	15.1	<i>N</i> -{2-[<i>(4aS,8aS)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-甲醯胺
23	0.017	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(氟甲基)-1,3-𫫇唑-4-甲醯胺
24	0.047 ^b	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
25	14.8	<i>N</i> -{2-[<i>(4aS,8aS)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
26	0.406	<i>N</i> -{2-[<i>(4aS,6S,8aS)</i> -2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
27	1.83	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,6R,8aR)</i> -2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
28	14.8	<i>N</i> -{2-[<i>(4aS,6R,8aS)</i> -2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
29	0.675	<i>N</i> -{2-[<i>(4a'R,8a'R)</i> -2'-胺基-4a',5'-二氢-4'H-螺[氧呌-3,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8a'(<i>8'H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
30	0.059	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
31	0.911	<i>N</i> -{2-[<i>(4aR,8aR)</i> -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(<i>8H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-氟-2-甲基丙醯胺

32	1.69	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺
33	0.734 ^c	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺
34	0.194	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
35	0.176	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
36	0.060	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺
37	0.177	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-2-甲醯胺
38	34.5	<i>N</i> -{2-[(4a' <i>S</i> ,8a' <i>S</i>)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
39	0.314	<i>N</i> -{2-[(4a' <i>R</i> ,8a' <i>R</i>)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
40	2.08	<i>N</i> -{2-[(4a <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-2-胺基-6-(甲氧基甲基)-6-甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩-8a(8 <i>H</i>)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺
41	0.714	<i>N</i> -{2-[(4a' <i>R</i> ,8a' <i>R</i>)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4- <i>d</i>][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺

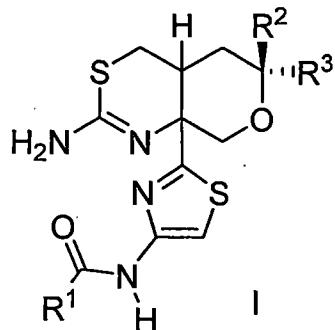
a. 除非另有指定，否則所報告之 IC₅₀ 值為 2 至 4 次測定的幾何平均值。

b. 所報告之 IC₅₀ 值為 ≥5 次測定的幾何平均值。

c. IC₅₀ 值得自單一測定。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



其中

R^1 選自由以下所組成之群組：

隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基；

隨意地經一至三個 R^4 取代之 C_{5-9} 雙環烷基；及

具有一至四個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子的 5 至 6 員雜芳基，其中至少一個雜原子為 N 且其中該 N 隨意地經 R^5 取代；且其中該 5 至 6 員雜芳基於碳上隨意地經一至三個 R^4 取代；

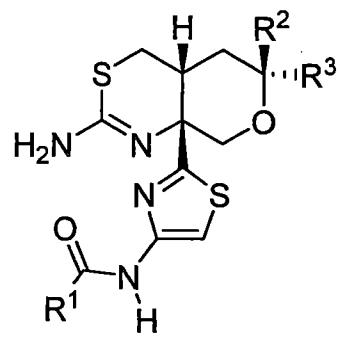
R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代；或者 R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 4 至 6 員雜環烷基環，其各自隨意地且獨立地經一至三個氟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 烯氧基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6}

環烷基-C₁₋₆烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆烯氧基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆炔氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷氧基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自隨意地經一至三個獨立地選自氟基、氯基、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取代；且

R⁵為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基；其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜環烷基-C₁₋₆烷基各自隨意地經一至三個獨立地選自氟基、氯基、羥基、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之取代基取代；或者R⁴及R⁵可一起為C₃₋₅伸烷基；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

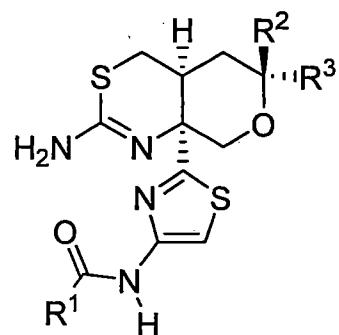
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式Ia



Ia ;

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 Ib



Ib

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 1、2 及 3 項中任一項之化合物，其中

R^1 為選自由以下所組成之群組的 5 賓雜芳基：吡唑基及噁唑基；各自隨意地於碳上經一至二個 R^4 取代；且其中該吡唑基於 N 上經 R^5 取代；

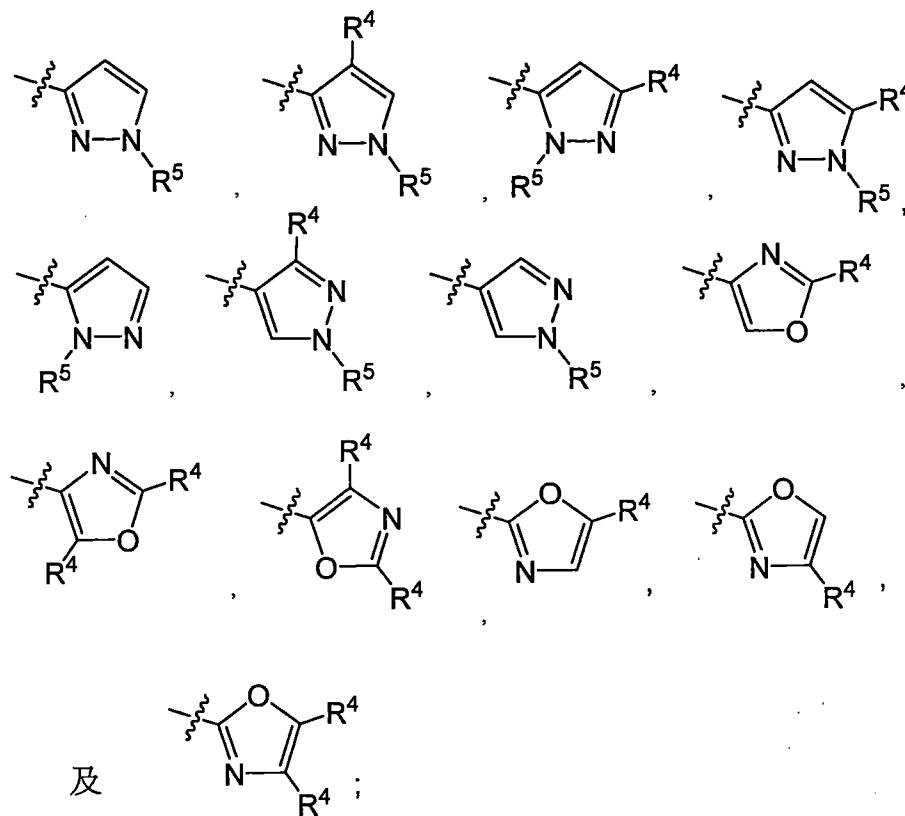
R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、及 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基；其

中該 C_{1-3} 烷基隨意地經一至三個氟基取代；且

R^5 為 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{1-3} 烷基隨意地經一至三個氟基取代；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^1 選自由以下所組成之群組：



R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氯基、甲基、乙基、異丙基、異丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基及甲氧基甲基；且

R^5 為甲基、乙基、異丙基、二氟甲基、環丙基或環丁基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受

之鹽。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中
 R^1 選自由以下所組成之群組：



R^2 及 R^3 各自為甲基；

R^4 為氟甲基；且

R^5 為二氟甲基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

7. 根據申請專利範圍第 1、2 及 3 項中任一項之化合物，其中

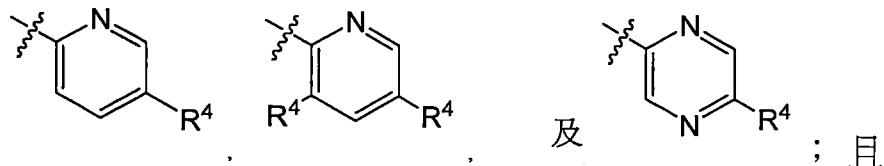
R^1 為選自由以下所組成之群組的 6 員雜芳基：吡啶基及吡阱基；各自隨意地於碳上經一至二個 R^4 取代；且

R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{3-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基隨意地經一至三個氟基取代；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中

R^1 選自由以下所組成之群組：

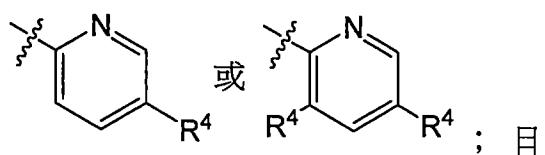


R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氟基、氯基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氨基、氟甲氨基、二氟甲氨基、1,1-二氟乙氨基、三氟甲氨基、二氟丙氨基及丁炔氨基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

R^1 為



；且

R^4 於每次出現時獨立地選自由以下所組成之群組：氯基、氟基、甲基、丁-2-炔氨基、二氟甲氨基及 1,1-二氟乙氨基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下所組成之群組：甲基、氟甲基、甲氨基甲基、乙基及環丙基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

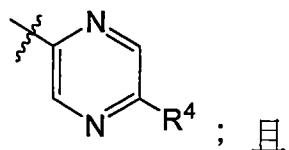
11. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

R^2 及 R^3 連同彼等所連接之碳一起形成環丙基、環丁基或氧呡基環；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受

之鹽。

12. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中
 R^1 為



R^4 選自由以下所組成之群組：二氟甲氧基、2,2-二氟丙氧基及丁-2-炔氧基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中
 R^2 及 R^3 各自為甲基；
 或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

14. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中
 R^1 為 C_{5-9} 雙環烷基；
 或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中
 R^1 為雙環[1.1.1]戊-1-基或雙環[1.1.1]戊-2-基；且
 R^2 及 R^3 各自獨立地為甲基或乙基；
 或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

16. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中
 R^1 為隨意地經一至三個氟基或 C_{1-3} 烷氧基取代之 C_{1-6}

烷基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中

R^1 為 2-氟丙-2-基或 2-甲氧基丙-2-基；且

R^2 及 R^3 各自為甲基；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

18. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自由以下所組成之群組：

N -{2-[(4aS,8aS)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻咿-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4aR,8aR)-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻咿-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[順-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻咿]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a'S,8a'S)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻咿]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N -{2-[(4a'R,8a'R)-2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻咿]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二

氟甲氨基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-氨基-4*a'*,5'-二氢-4'H-螺[环丁烷-1,6'-哌喃[3,4-*d*] [1,3]噻吩]-8*a'*(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氯吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-氨基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氨基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-氨基-6-乙基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*] [1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氨基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-氨基-6-(甲氨基甲基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氨基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-氨基-6,6-双(氟甲基)-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氨基)吡啶-2-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-氨基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-氨基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-氨基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氨基)吡

咁-2-甲醯胺：

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡咁-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(1,1-二氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡咁-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(2,2-二氟丙氧基)吡咁-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-基氧基)吡咁-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻咁-8a(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(丁-2-炔-1-

基 氧 基) 吡 啉 -2- 甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺 基 -6,6-二 甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-2-(氟 甲 基)-1,3-𫫇 咥 -4-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺 基 -6,6-二 甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-2-(氟 甲 基)-1,3-𫫇 咥 -4-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺 基 -6,6-二 甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲 氧 基)-3-甲 基 吡 呓 -2-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aS,8aS)*-2-胺 基 -6,6-二 甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲 氧 基)-3-甲 基 吡 呓 -2-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aS,6S,8aS)*-2-胺 基 -6-乙 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲 氧 基) 吡 呓 -2-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺 基 -6-乙 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲 氧 基) 吡 呓 -2-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4aS,6R,8aS)*-2-胺 基 -6-乙 基 -6-甲 基 -4,4a,5,6-四 氢 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉 -8a(8H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲 氧 基) 吡 呓 -2-甲 醤 胺 ;

N-{2-[*(4a'R,8a'R)*-2'-胺 基 -4a',5'-二 氢 -4'H-螺 [氧 呕 -3,6'- 呲 喹 [3,4-d][1,3]噻 啉]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻 咥 -4-基 }-5-(二 氟 甲

氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-3-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-氟-2-甲基丙醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺；

N-{2-[*(4aR,8aR)*-2-胺基-6,6-二甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6R,8aR)*-2-胺基-6-(氟甲基)-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)-3-甲基吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[*(4aR,6S,8aR)*-2-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4*a*,5,6-四氢哌喃[3,4-*d*][1,3]噻吩-8*a*(8*H*)-基]-1,3-噻唑-4-基}雙環[1.1.1]

戊烷-2-甲醯胺；

N-{2-[$(4a'S,8a'S)$ -2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

N-{2-[$(4a'R,8a'R)$ -2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丙烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；

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

N-{2-[$(4a'R,8a'R)$ -2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-氟吡啶-2-甲醯胺；

或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

19. 一種化合物 *N*-{2-[$(4a'R,8a'R)$ -2'-胺基-4a',5'-二氫-4'H-螺[環丁烷-1,6'-哌喃[3,4-d][1,3]噻吩]-8a'(8'H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

20. 一種化合物 *N*-{2-[$(4aR,8aR)$ -2-胺基-6,6-二甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

21. 一種化合物 *N*-{2-[$(4aR,6S,8aR)$ -2-胺基-6-乙基-6-

甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。

22. 一種化合物 $N\{-2\}[(4aR,6R,8aR)-2\text{-胺基-6-(甲氧基甲基)}-6\text{-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

23. 一種化合物 $N\{-2\}[(4aS,6S,8aS)-2\text{-胺基-6-乙基-6-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

24. 一種化合物 $N\{-2\}[(4aR,6R,8aR)-2\text{-胺基-6-(氟甲基)}-6\text{-甲基-4,4a,5,6-四氫哌喃[3,4-d][1,3]噻吩-8a(8H)-基]-1,3-噻唑-4-基}-5-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺；或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽。$

25. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或載體。

26. 一種根據申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於製造藥劑之用途，該藥劑用於抑制有此抑制需求之患者的類澱粉- β 蛋白之製造。

27. 一種根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於抑制有此抑制需求之患者的 β 部位類澱粉前驅蛋白裂解酶 1(BACE1) 之用途。

28. 一種根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於治療有此治療需求之患者的神經退化性疾病之用途。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之用途，其中該神經退化性疾病為阿滋海默氏症。

30. 一種根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受之鹽於治療有此治療需求之患者的糖尿病之用途。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之用途，其中該糖尿病為第二型糖尿病。