



(21) 申請案號：103118874

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 29 日

(51) Int. Cl. :

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/5365 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30) 優先權：2013/06/18

美國

61/836,175

2013/09/13

美國

61/877,373

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

美國

(72) 發明人：格林 史帝芬 詹姆斯 GREEN, STEVEN JAMES (US)；漢柏 艾瑞克 詹姆斯

HEMBRE, ERIK JAMES (US)；莫高 達斯汀 詹姆斯 MERGOTT, DUSTIN JAMES

(US)；史源 SHI, YUAN (CN)；華森 布萊恩 摩根 WATSON, BRIAN MORGAN

(US)；溫爾洛斯基 萊納 賴瑞 二世 WINNEROSKI, LEONARD LARRY JR. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 83 頁

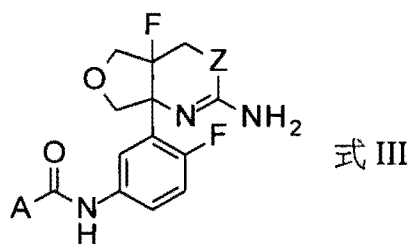
(54) 名稱

BACE 抑制劑

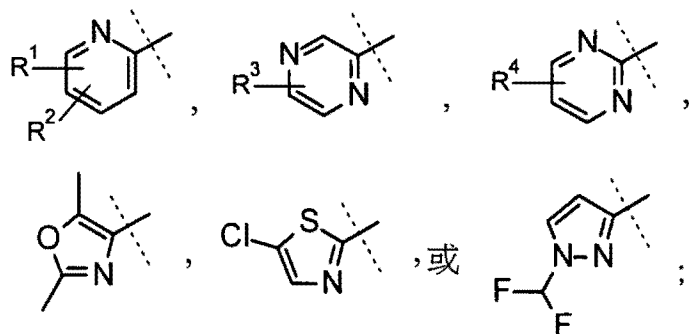
BACE INHIBITORS

(57) 摘要

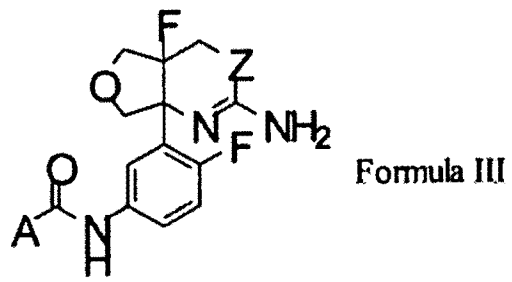
本發明提供式 III 化合物：



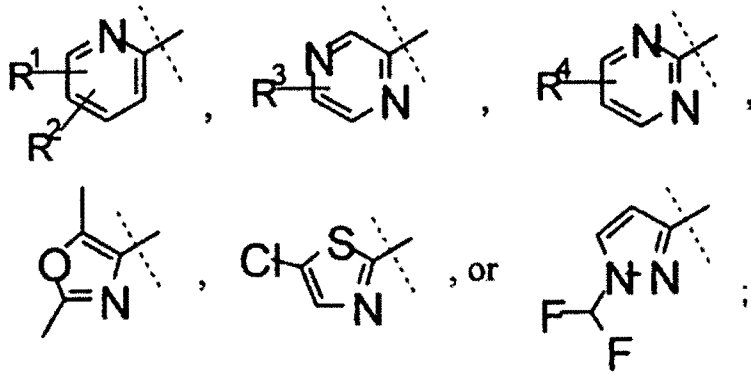
其中 A 係：

且 Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 係如本文所定義，或其醫藥上可接受之鹽。

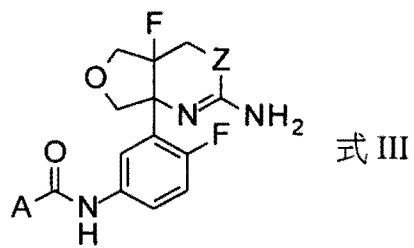
The present invention provides a compound of Formula III:



wherein A is:



and Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



## 發明摘要

※ 申請案號： 103 118874

※ 申請日： 103.5.29

C07D498/04 (2006.01)

※IPC 分類： A61K31/5365 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

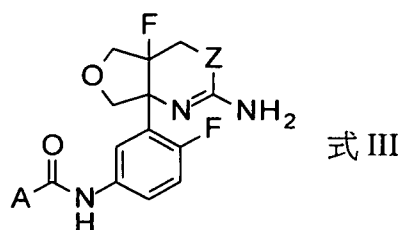
## 【發明名稱】

BACE抑制劑

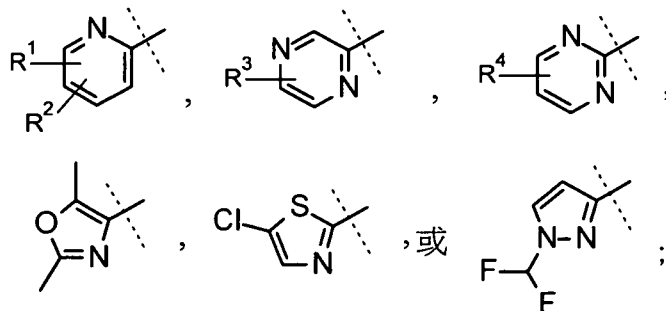
BACE INHIBITORS

## 【中文】

本發明提供式III化合物：



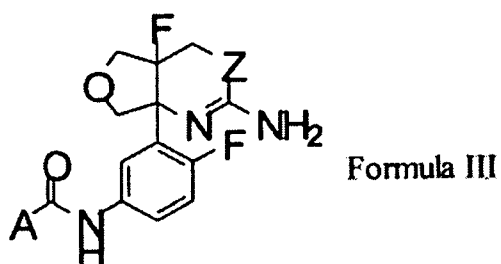
其中A係：



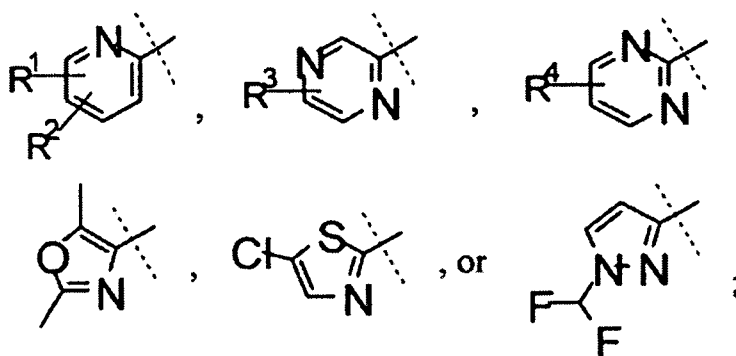
且 Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文所定義，或其醫藥上可接受之鹽。

## 【英文】

The present invention provides a compound of Formula III:



wherein A is:



and Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

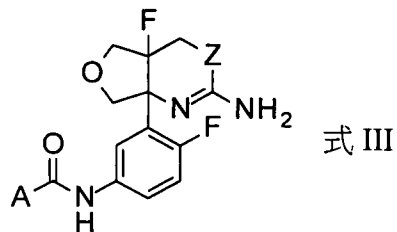
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：(無)。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

BACE抑制劑

BACE INHIBITORS

本發明係關於新穎BACE抑制劑、包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療生理病症之方法及可用於該等化合物之合成之中間體及方法。

本發明係在阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他涉及澱粉樣 $\beta$  (Abeta)肽(即澱粉樣前體蛋白(APP)之神經毒性及高度血小板凝集肽區段)之疾病及病症的治療領域。阿茲海默氏病係在世界範圍內侵襲數百萬患者之破壞性神經退化性病變。鑒於市場上目前批准之藥劑僅為患者提供瞬時症狀益處，阿茲海默氏病之治療存在明顯未滿足之需要。

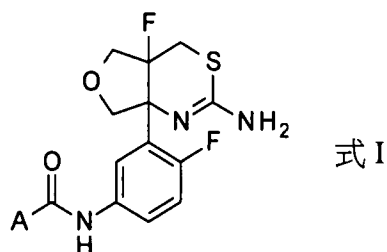
阿茲海默氏病之特徵在於Abeta在腦中之產生、聚結及沈積。已顯示完全或部分抑制 $\beta$ -分泌酶( $\beta$ -位點澱粉樣前體蛋白-裂解酶；BACE)對小鼠模型中斑相關及斑依賴性病狀具有顯著效應，此表明即使Abeta肽含量減少較少量亦可使得斑負荷及突觸缺陷長期顯著減小，由此尤其在阿茲海默氏病之治療中提供顯著治療性益處。

US 2012/0202804揭示稠合胺基二氫-噁嗪衍生物，其具有BACE抑制活性且進一步揭示為用於由Abeta肽引起之神經退化性疾病(例如阿茲海默氏型癡呆)之有用治療劑。US 8,158,620揭示稠合胺基二氫噁嗪衍生物，其具有BACE抑制活性且進一步揭示為用於由Abeta肽引起之神經退化性疾病(例如阿茲海默氏型癡呆)之有用治療劑。US 2012/0245155揭示稠合雜環化合物，其亦具有BACE抑制活性且進一

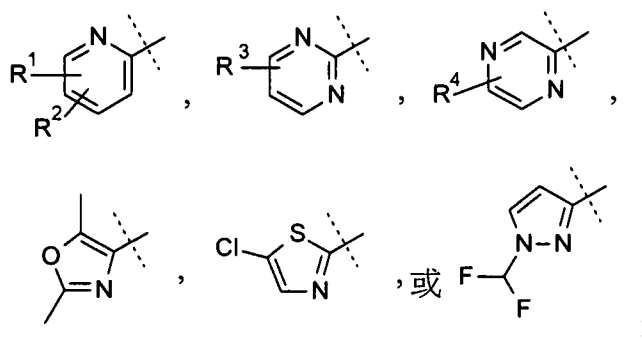
步揭示為可用於治療阿茲海默氏病。

期望中樞神經系統(CNS)穿透之BACE抑制劑提供用於Abeta肽調介之病症(例如阿茲海默氏病)的治療。本發明提供係BACE之抑制劑某些新穎化合物。另外，本發明提供某些穿透CNS之新穎化合物。本發明亦提供某些具有改良副作用概況之潛能的新穎化合物。

因此，本發明提供式I化合物：



其中A係：

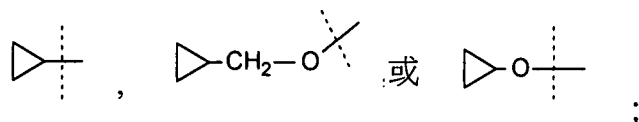


$R^1$ 係H、F、Cl、CN、 $OCH_2CF_3$ 或 $OCH_2CF_2CHF_2$ ；

$R^2$ 係H、 $CH_3$ 、F或Cl；

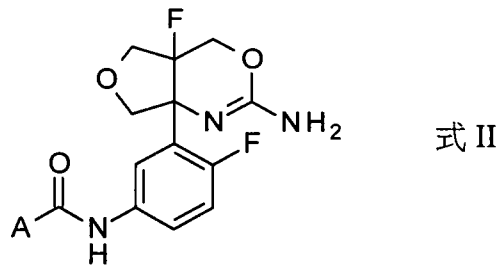
$R^3$ 係H、F或Cl；且

$R^4$ 係H、F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、

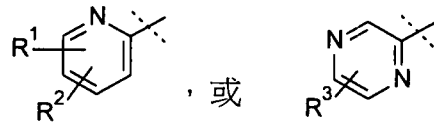


或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供式II化合物：



其中A係：



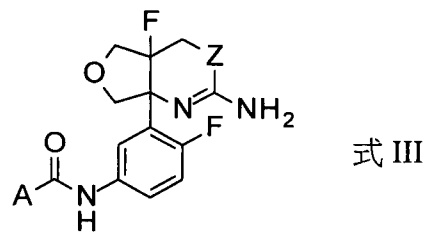
$R^1$ 係H、F、Cl、CN或 $OCH_2CF_3$ ；

$R^2$ 係H、F、Cl或 $CH_3$ ；且

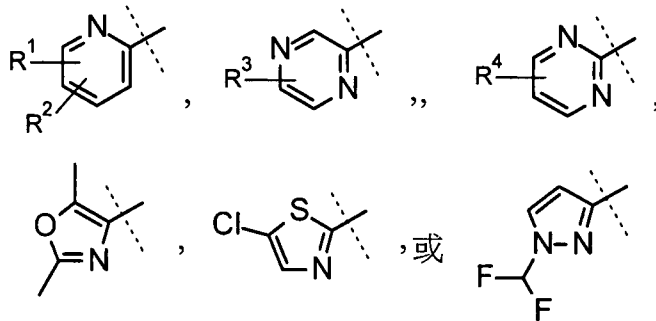
$R^3$ 係H、 $OCH_3$ 或 $OCH_2CF_3$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供式III化合物：

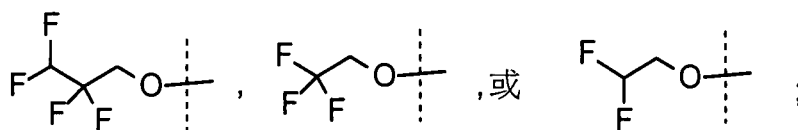


其中A係：



Z係O或S；

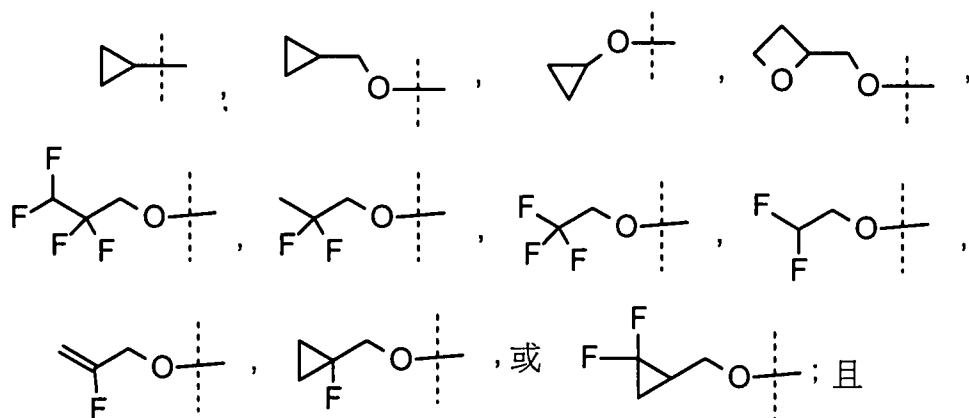
$R^1$ 係H、F、Cl、CN、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、



$R^2$ 係H、F、Cl或 $CH_3$ ；



$R^3$ 係H、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、C1-C3烷氧基、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、



$R^4$ 係H、F、Cl或 $OCH_3$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

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

本發明進一步提供預防患者之輕度認知缺損進展成阿茲海默氏病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明亦提供抑制患者之BACE之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明亦提供抑制BACE調介之澱粉樣前體蛋白裂解之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明進一步提供抑制Abeta肽產生之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽。

此外，本發明提供式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中，具體而言用於治療阿茲海默氏病或用於預防輕度認知缺損進展成阿茲海默氏病。甚至此外，本發明提供式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療阿茲海默氏病之藥劑。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包含式I、II或III化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在特定實施例中，該組合物進一步包含一或多種其他治療劑。本發明亦涵蓋用於式I、II或III化合物之合成之新穎中間體及方法。

基於臨床表現及隨時間流逝呈現輕度認知缺損之患者進展成阿茲海默氏癡呆，已將輕度認知缺損定義為與阿茲海默氏病相關之癡呆之潛在前驅期。(Morris等人, *Arch. Neurol.*, **58**, 397-405 (2001); Petersen等人, *Arch. Neurol.*, **56**, 303-308 (1999))。術語「預防輕度認知缺損進展成阿茲海默氏病」包括減緩、阻止或逆轉患者中輕度認知缺損至阿茲海默氏病之進展。

本文所用術語「治療」(「treating」或「to treat」)包括遏製、減緩、停止或逆轉現存症狀或病症之進展或嚴重程度。

本文所用術語「患者」係指人類。

本文所用術語「C1-C3烷氧基」係指甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基。

術語「抑制Abeta肽產生」用於意指降低患者中之Abeta肽之活體內含量。

本文所用術語「有效量」係指本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽在單一劑量或多個劑量投與患者時在診斷或治療下在患者中提供期望效應的量。

有效量可由熟習此項技術之主治診斷醫師利用習知技術並藉由觀察類似狀況下所獲得之結果容易地確定。在確定患者之有效量中，主治診斷醫師需考慮多個因素，包括(但不限於)患者之物種；其體型大小、年齡及一般健康狀況；所涉及之具體疾病或病症；疾病或病症之涉及程度或嚴重程度；個體患者之反應；所投與之特定化合物；投與方式；所投與製劑之生物利用度特性；所選劑量方案；伴隨藥物之

使用；及其他相關狀況。

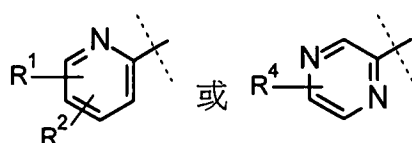
本發明化合物通常在較寬劑量範圍內有效。舉例而言，每天劑量通常在約0.01 mg/kg體重至約20 mg/kg體重之範圍內。在一些情形下，低於上述範圍下限之劑量值可能係過量的，而在其他情形下可採用更大劑量且副作用可接受，且因此上述劑量範圍並非意欲以任一方式限制本發明之範疇。

較佳地，將本發明化合物調配為藉由任一使得化合物生物可用之途徑(包含經口及非經腸途徑)投與之醫藥組合物。最佳地，該等組合物係經口投與。該等醫藥組合物及其製備製程在業內已眾所周知。(例如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy編輯，第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

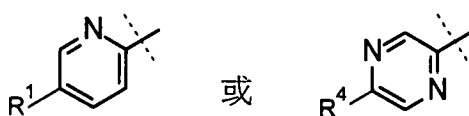
式I、I及III化合物或其醫藥上可接受之鹽尤其可用於本發明之治療方法，但某些基團、取代基及組態對於式I、I及III化合物而言係較佳的。下列段落闡述該等較佳基團、取代基及組態。應理解，該等優先適用於本發明之治療方法及新化合物二者。

因此，對於式I化合物或其醫藥上可接受之鹽：

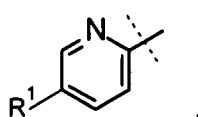
較佳地，A係：



進一步較佳地，A係：



尤佳地，A係：



較佳地，R<sup>1</sup>係CN或F，且CN尤佳。

較佳地， $R^2$ 係H。

尤佳地，在 $R^1$ 係CN或F時， $R^2$ 係H。

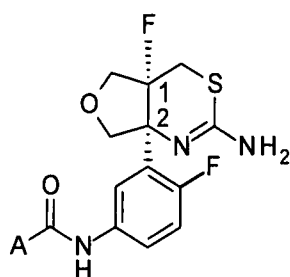
進一步尤佳地，在 $R^1$ 係CN時， $R^2$ 係H。

另外，較佳地， $R^3$ 係Cl。

亦較佳地， $R^4$ 係 $OCH_3$ 。

熟習此項技術者應瞭解，式I化合物包括含有兩個對掌性中心之核心，如下文方案A中所示：

#### 方案A



儘管本發明涵蓋所有個別對映異構物及非對映異構物、以及該等化合物之對映異構物之混合物(包括外消旋物)，但在標記為1及2之碳原子處具有如方案A中所闡釋之絕對組態之化合物係本發明之較佳化合物。

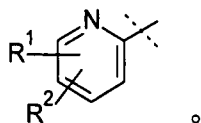
對於式II化合物或其醫藥上可接受之鹽：

較佳地， $R^1$ 係CN。

較佳地， $R^2$ 係H。

較佳地， $R^3$ 係 $OCH_3$ 。

進一步較佳地，A係：

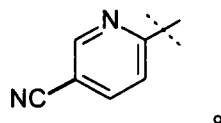


尤佳地，在 $R^1$ 係CN時， $R^2$ 係H。

進一步尤佳地，A係：

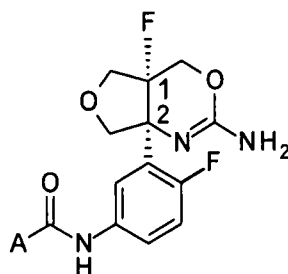


進一步尤佳地，A係：



熟習此項技術者應瞭解，式II化合物包括含有兩個對掌性中心之核心，如下文方案B中所示：

### 方案B

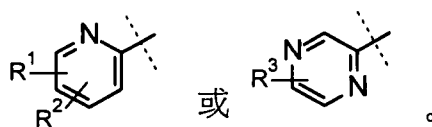


儘管本發明涵蓋所有個別對映異構物及非對映異構物、以及該等化合物之對映異構物之混合物(包括外消旋物)，但在標記為1及2之碳原子處具有如方案B中所闡釋之絕對組態之化合物係本發明之較佳化合物。

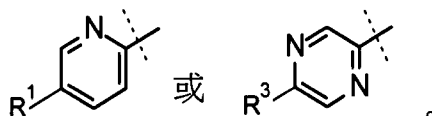
及其醫藥上可接受之鹽。

對於式III化合物或其醫藥上可接受之鹽：

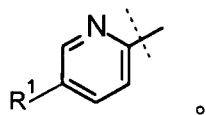
較佳地，A係：



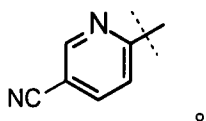
進一步較佳地，A係：



尤佳地，A係：



尤其最佳地，A係：

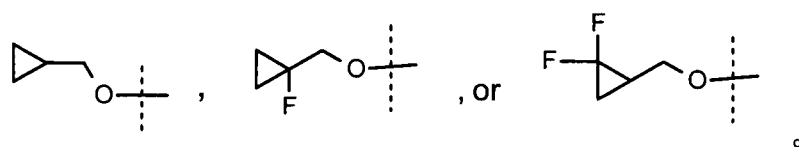


較佳地，R<sup>1</sup>係CN。

較佳地，R<sup>2</sup>係H。

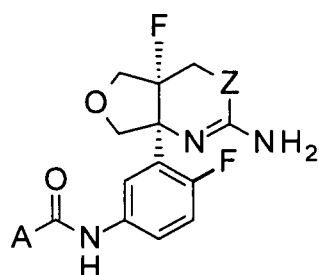
進一步較佳地，在R<sup>1</sup>係CN時，R<sup>2</sup>係H。

較佳地，R<sup>3</sup>係OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、



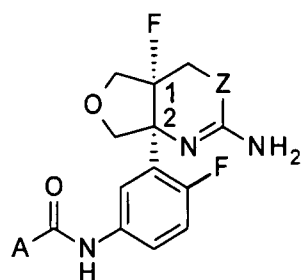
尤佳地，R<sup>3</sup>係OCH<sub>3</sub>。

較佳地，式III化合物在稠合環附近呈(順式)-組態，如下文所示：



另外，熟習此項技術者應瞭解，式III化合物包括含有兩個對掌性中心之核心，如下文方案C中所示：

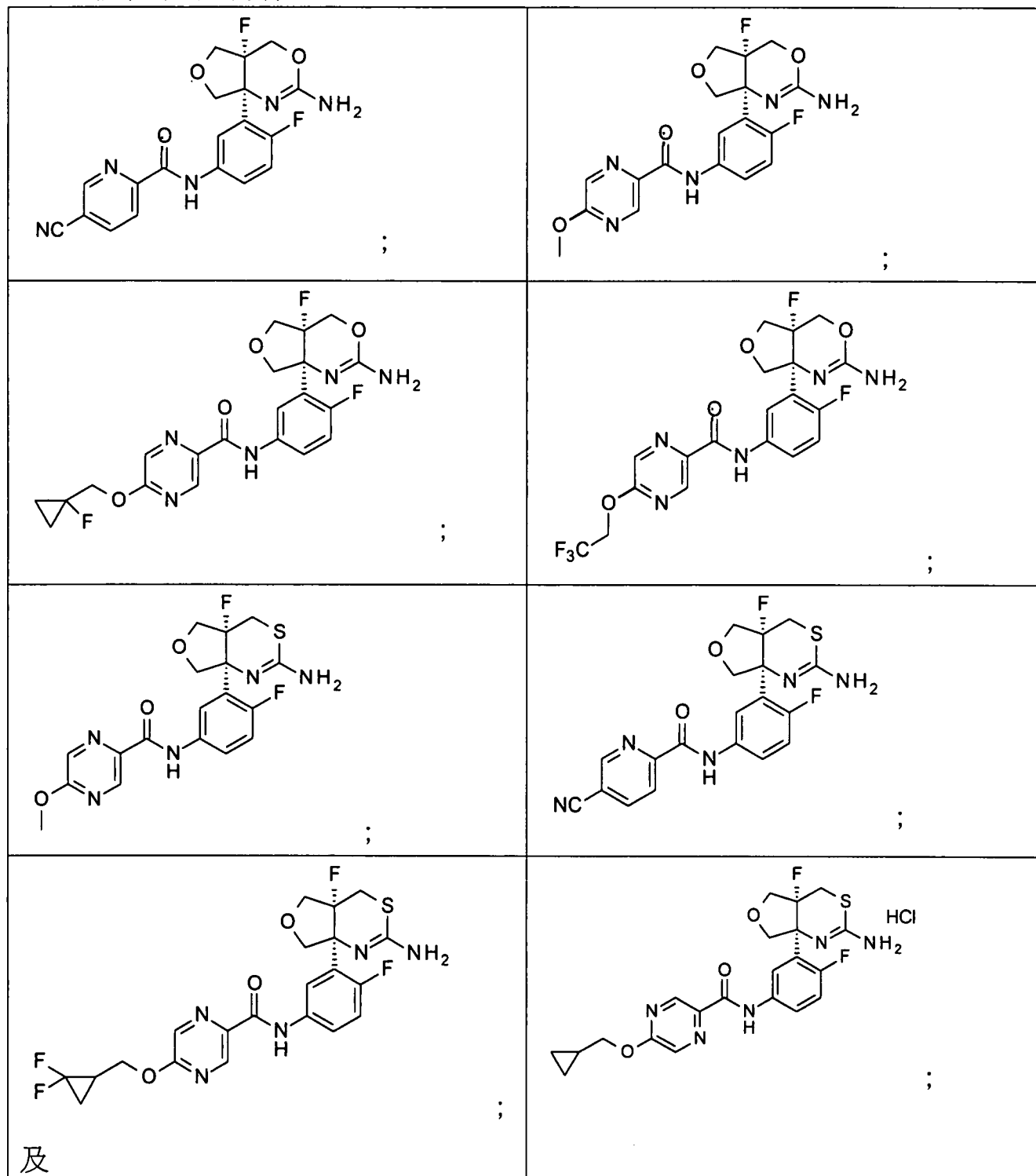
### 方案C



儘管本發明涵蓋所有個別對映異構物及非對映異構物、以及該

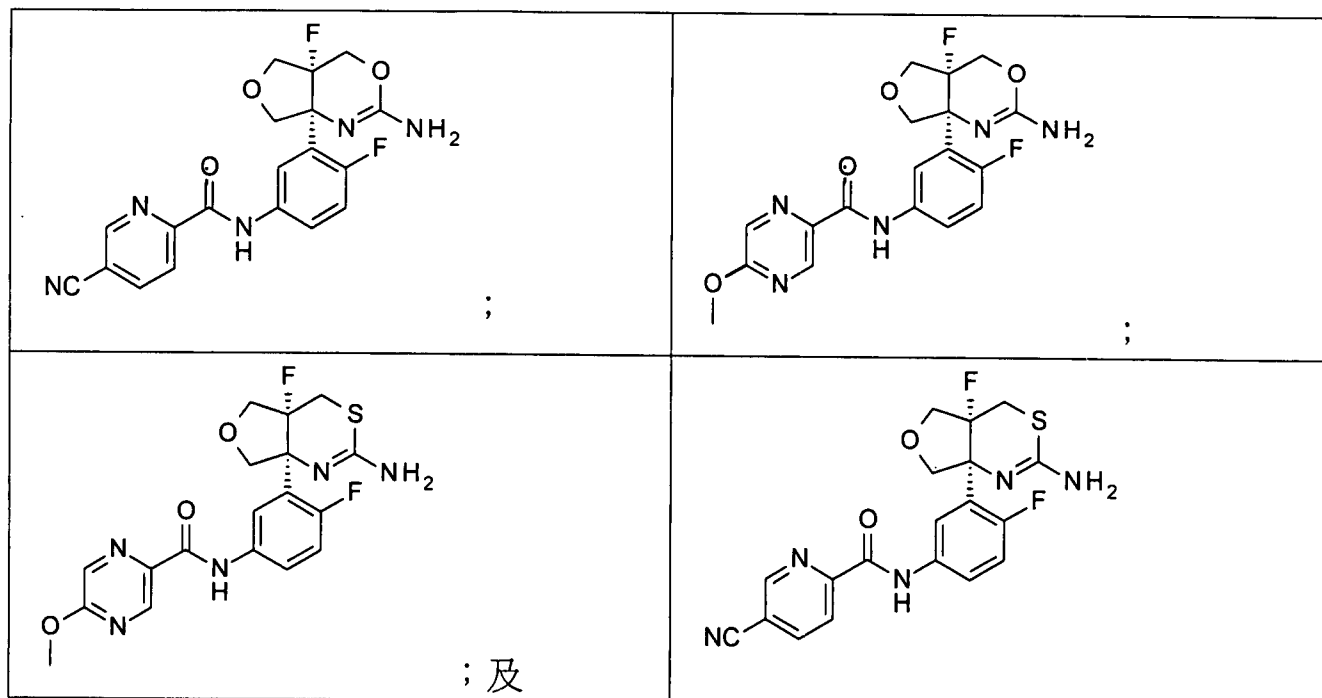
等化合物之對映異構物之混合物(包括外消旋物)，但在標記為1及2之碳原子處具有如方案C中所闡釋之絕對組態之化合物係本發明之較佳化合物。

較佳化合物係：



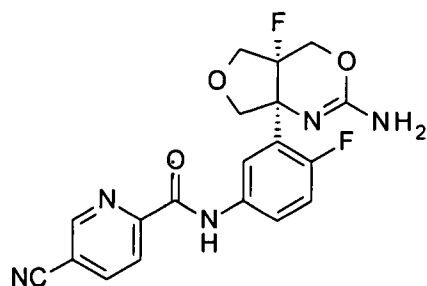
及其醫藥上可接受之鹽。

最佳化合物係：



及其醫藥上可接受之鹽。

尤佳者係：



及其醫藥上可接受之鹽。

更具體而言，以下化合物較佳：

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁  
 嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁  
 嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁  
 嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-[(1-氟環丙基)甲氧基]六氫吡嗪-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁  
 嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺；



N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]六氫吡嗪-2-甲醯胺；及

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(環丙基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

更佳化合物係

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺；

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺；及

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺；

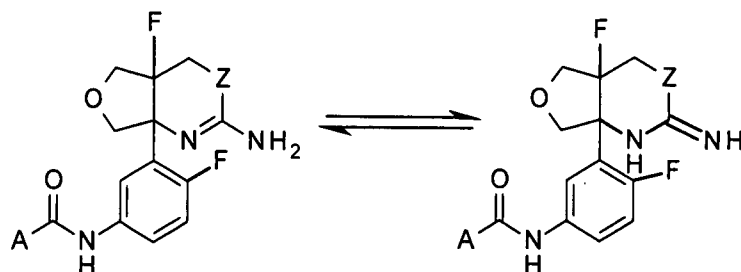
及其醫藥上可接受之鹽。

尤佳化合物係N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺，及其醫藥上可接受之鹽。

熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物可以互變異構形式存在，如方案D中所繪示。在本申請案中任一時刻提及本發明化合物之具體互變異構物中之一者時，應理解其涵蓋互變異構物形式及其所有

混合物。

### 方案D



為清楚起見，某些立體化學中心並未指定且某些取代基在以下方案中已被消除，且此並非意欲以任一方式限制該等方案之教示內容。此外，個別異構物、對映異構物及非對映異構物可由熟習此項技術者在式I、I及III化合物之合成之任一便利時刻藉由諸如選擇性結晶技術或對掌性層析等方法進行分離或拆分(例如，參見J. Jacques等人，「*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*」，John Wiley and Sons公司，1981，及E.L. Eliel及S.H. Wilen，「*Stereochemistry of Organic Compounds*」，Wiley-Interscience, 1994)。名稱「異構物1」及「異構物2」係指分別自對掌性層析第一次及第二次洗脫之化合物，且若在合成早期開始對掌性層析，則相同名稱適用於隨後中間體及實例。

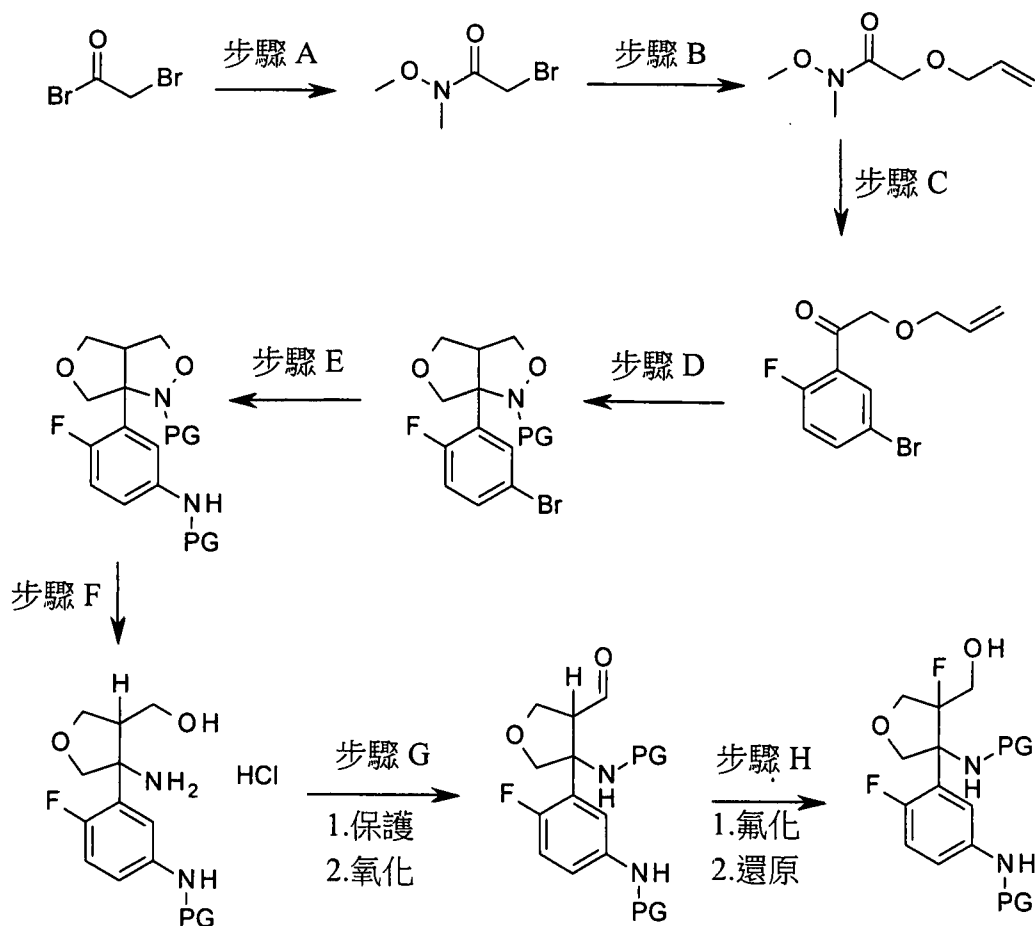
另外，闡述於以下方案中之某些中間體可含有一或多個氮保護基團。端視特定反應條件及欲實施之特定轉換而定，可變保護基團在每次出現時可相同或不同。保護及去保護條件已為熟習此項技術者所熟知且闡述於文獻中(例如，參見「*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*」，第4版，Peter G.M. Wuts及Theodora W. Greene, John Wiley and Sons公司，2007)。

某些縮寫係如下定義：「APP」係指澱粉樣前體蛋白；「CSF」係指腦脊髓液；「DCC」係指1,3-二環己基碳化二亞胺；「DIC」係指二異丙基碳化二亞胺；「DIPEA」係指二異丙基乙胺或N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺；「ACN」係指乙腈；「DMAP」係指二甲基胺基吡啶；

「DMEM」係指杜貝克改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's 培養基)；「DMF」係指二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲亞砜；「EDCI」係指1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；「ee」係指對映異構過量；「Ex」係指實例；「F12」係指漢姆氏F12培養基(Ham's F12 medium)；「FBS」係指胎牛血清；「FRET」係指螢光共振能量轉移；「HATU」係指六氟磷酸(二甲基胺基)-N,N-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲銨鹽；「HEK」係指人類胚胎腎；「HOAc」係指乙酸；「HOAt」係指1-羥基-7-偶氮苯并三唑；「HOBt」係指1-羥基苯并三唑 水合物；「HBTU」係指係指六氟磷酸2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘鹽；「HPLC」係指高效液相層析；「IC<sub>50</sub>」係指產生藥劑之最大可能抑制反應之50%之該藥劑之濃度；「min」係指分鐘(minute或minutes)；「MeOH」係指甲醇(methanol或methyl alcohol)；「MTBE」係指甲基第三丁基醚；「PDAPP」係指血小板源澱粉樣前體蛋白；「PG」係指保護基團；「Prep」係指製備；「PyBOP」係指六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶基-鎘鹽；「PyBrop」係指六氟磷酸溴-叁-吡咯啶基鎘鹽；「RFU」係指相對螢光單位；「SCX」係指強陽離子交換；「SFC」係指超臨界流體層析；且「THF」係指四氫呋喃。

本發明化合物或其鹽可藉由業內已知之多種程序製備，其中一些將在下文方案、製備及實例中予以闡釋。可將所述途徑中之每一者之特定合成步驟以不同方式組合或與來自不同方案之步驟結合來製備式I、II及III化合物或其鹽。下文方案中每一步驟之產物可藉由業內熟知之習用方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨及結晶。在下文方案中，除非另有說明，否則所有取代基均係如先前所定義。熟習此項技術者可容易地獲得試劑及起始材料。

## 方案1



在方案1之步驟A中，在業內熟知之條件下使用無機鹼(例如碳酸鉀)或有機鹼(例如二異丙基乙胺)用N,O-二甲基羥基醯胺鹽酸鹽處理溴乙醯基溴，以提供Weinreb醯胺。

在方案1之步驟B中，在業內熟知之條件下用烯丙醇及無機鹼(例如碳酸鉀)處理Weinreb醯胺，以提供烯丙基醚。舉例而言，於約30°C下經約3小時將Weinreb醯胺添加至約6當量至7當量烯丙醇及約2當量適宜鹼(例如碳酸鉀)中。於約30°C下將反應混合物攪拌約2小時，且添加適宜有機溶劑，例如甲苯。隨後將混合物冷卻至約0°C並過濾。用冷(約0°C)甲苯洗滌濾餅，且合併有機濾液並用硫酸氫鉀水溶液沖洗。隨後濃縮有機相並添加額外甲苯以移除水及過量烯丙醇。將有機物再次用水洗滌且隨後濃縮以移除大部分甲苯。最後蒸餾有機殘餘物以提供烯丙基醚。

在方案1之步驟C中，使用格氏試劑(Grignard reagent) (例如異丙

基氯化鎂)使4-溴-1-氟-2-碘苯與烯丙基醚反應以提供經取代之烯丙基氧基乙酮。舉例而言，於約0°C下在攪拌下向約0.95當量存於適宜有機溶劑(例如THF)中之4-溴-1-氟-2-碘苯中添加約1當量適宜格氏試劑(例如存於THF中之異丙基氯化鎂)。於約0°C下約60分鐘後，經約60分鐘添加約1當量存於適宜有機溶劑(例如THF)中之烯丙基醚。隨後於約0°C下用過量氯化銨水溶液驟冷反應物。在使混合物升溫至室溫時，在攪拌下向驟冷反應混合物中添加適宜有機溶劑(例如庚烷)。隨後分離各層並將有機層用水洗滌，並濃縮且添加庚烷以移除水及THF，從而提供烯丙基氧基乙酮。

在方案1之步驟D中，二環狀異噁唑可自烯丙基氧基乙酮藉由若干方法(例如使用2-步驟程序，其中使用羥基胺原位形成肟，且隨後環化成二環狀異噁唑啉(PG = H))來形成。或者，將經取代之羥基胺(例如1-苯基丙基羥基胺對甲苯磺酸鹽)用碳酸氫鉀處理，之後與四異丙醇鈦一起加熱，以原位產生硝酮中間體，其環化成氮保護之二環狀異噁唑。舉例而言，將適宜1-苯基丙基羥基胺對甲苯磺酸鹽(例如(R)-N-(1-苯基丙基)羥基胺對甲苯磺酸鹽)(參見Patel, I.; Smith, N.A.; Tyler, S. N. G. *Organic Process Research & Development* **2009**, *13*, 49-53)用約2.75當量碳酸氫鉀、水及適宜有機溶劑(例如MTBE)處理。分離各層並用氯化鈉水溶液洗滌有機層。向有機層中添加適宜有機溶劑，且藉由於約50°C下蒸餾移除大部分MTBE及水。於約50°C下向存於庚烷中之1-苯基丙基羥基胺中添加約1當量約20-25重量%烯丙基氧基乙酮存於庚烷中之溶液。隨後添加約1.5當量四異丙醇鈦並將混合物於約55°C至60°C下加熱約10小時(亦可使用乙醇鈦(IV))。隨後在業內熟知之條件(例如濃縮、冷卻及藉由過濾收集)下分離氮保護之二環狀異噁唑。

在方案1之步驟E中，將二環狀異噁唑轉化成氮保護之苯胺二環

狀異噁唑啉。舉例而言，將約1當量二環狀異噁唑啉與約4當量乙醯胺、約0.2當量適宜觸媒(例如碘化亞銅(I))、約0.7當量碘化鉀、約2當量磷酸三鉀及約0.8當量N,N-二甲基乙二胺在適宜有機溶劑(例如DMF)中合併。隨後將反應混合物於約110°C下加熱約4小時。使用業內熟知之技術及條件分離氮保護之苯胺二環狀異噁唑啉。舉例而言，將反應混合物冷卻至約30°C並分配在適宜有機溶劑(例如乙酸異丙基酯)與氯化銨水溶液之間。分離各層並將水層用乙酸異丙基酯進一步萃取。將有機萃取物合併，用氯化銨水溶液洗滌，並將有機層與適宜有機溶劑(例如二甲苯)混合。隨後蒸餾有機混合物以移除大部分乙酸異丙基酯及殘餘DMF。隨後將有機混合物冷卻至約0°C並藉由過濾收集所得固體氮保護之苯胺二環狀異噁唑啉。

在方案1之步驟F中，可打開氮保護之苯胺二環狀異噁唑啉環且亦在業內熟知之標準條件下使異噁唑啉氮去保護以提供胺基-羥基甲基-四氫呋喃。舉例而言，將約1當量氮保護之苯胺二環狀異噁唑啉環與約0.2當量氯化鋅及約20重量%載量之於丙醇/水混合物中製成漿液之水濕潤之硫化5%炭載鈀觸媒及約0.9當量HCl合併。於約50°C下在氫下於約300 kPa至400 kPa下將混合物加熱約16小時。隨後藉由過濾移除觸媒並用丙醇沖洗濾餅。隨後藉由共沸蒸餾且添加額外丙醇自濾液移除大部分水。添加額外存於水中之HCl (約0.1當量)並收集固體以提供胺基-羥基甲基-四氫呋喃。或者，可在氫化條件下使用存於HOAc中之粉末狀鋅或拉尼(Raney) Ni以打開異噁唑啉環。

在方案1之步驟G中，首先用適宜氮保護基團保護胺基-羥基甲基-四氫呋喃。隨後在業內熟知之條件下氧化羥基以提供醛。舉例而言，將胺基-羥基甲基-四氫呋喃與約2當量至3當量適宜有機鹼(例如三乙胺)及約1.2當量至1.4當量適宜氮保護基團試劑(例如二碳酸二-第三丁基酯)在適宜有機溶劑(例如THF)中合併。將反應物於約50°C下攪拌約

15小時至18小時且使用業內熟知之技術分離並純化所得氮保護之中間體。舉例而言，將反應物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物分配在10%檸檬酸與乙酸乙酯之間，用乙酸乙酯萃取，乾燥並濃縮，以提供氮保護之中間體。或者，將反應物冷卻至室溫，過濾，用乙酸乙酯洗滌固體，並在減壓下濃縮濾液。隨後藉由矽膠上層析用適宜洗脫劑(例如甲醇:二氯甲烷梯度0:10至1:10)洗脫來純化殘餘物，以提供步驟G之子步驟1之氮保護之中間體。隨後在步驟G之子步驟2中在熟習此項技術者熟知之條件下將氮保護之中間體氧化成醛。舉例而言，向適宜氧化劑(例如約1.7當量吡啶鎘氯鉻酸鹽)、4Å分子篩及約2.3當量乙酸銨存於二氯甲烷中之攪拌混合物中添加溶解於適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)中之上文直接製備之氮保護之中間體。將懸浮液於室溫下攪拌約35分鐘至約2小時。隨後使用業內熟知之技術分離並純化步驟G之子步驟2之所得醛化合物。舉例而言，在減壓下部分濃縮反應混合物，添加適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯)，並經由矽膠過濾混合物。用乙酸乙酯進一步沖洗矽膠，合併濾液，且隨後在減壓下濃縮，以提供醛。或者，向溶解於適宜有機溶劑(例如DMSO)中之上文直接製備之氮保護之中間體中添加2-碘醯基苯甲酸(IBX)並將混合物攪拌約18小時。將混合物添加至碳酸鈉水溶液中，添加MTBE並將混合物於室溫下攪拌約15分鐘，經由矽藻土過濾並收集有機層，且濃縮，以產生步驟G之子步驟2之醛化合物。

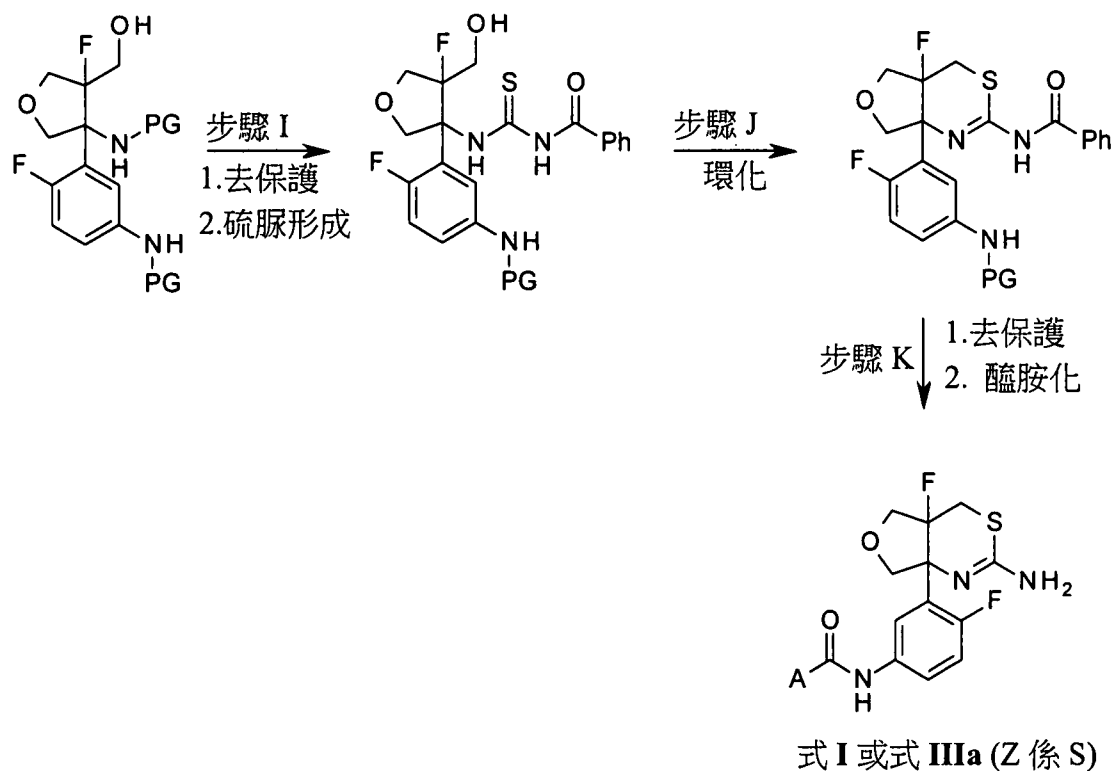
在方案1之步驟H之子步驟1中，使用1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎘二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)(亦稱作Selectfluor™)氟化步驟G之醛以提供氟化化合物，且隨後在子步驟2中還原醛以產生氟化一級醇。舉例而言，將醛溶解於適宜有機溶劑(例如THF)中並用約1.08當量適宜二級環狀胺(例如吡咯啉或D-(+)-脯胺酸)處理。將溶液於室溫下攪拌約5分鐘至10分鐘並用約1.15當量Selectfluor™處理，並將反應物攪拌

約2小時至3小時。隨後將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷並用適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯及二氯甲烷)萃取。將有機萃取物合併，經適宜乾燥劑(例如無水硫酸鎂或硫酸鈉)乾燥，過濾並在減壓下濃縮。或者，向醛存於2,2,2-三氟-乙醇中之溶液中添加約1.1當量D-(+)-脯胺酸，該2,2,2-三氟-乙醇在使用之前用碳酸鉀及3Å分子篩處理且經過過濾。亦可使用其他溶劑(例如甲醇、乙醇、THF及二氯甲烷)，其可產生不同非對映立體選擇性。添加3Å分子篩(500 mg)並反應混合物於室溫下攪拌約4小時。向混合物中添加約1.3當量Selectfluor™並將其攪拌約36小時。使用業內熟知之技術濃縮並純化混合物，以產生步驟H之子步驟1之未經還原之氟化產物。

在步驟H之子步驟2中，將殘餘物溶解於適宜有機溶劑(例如甲醇或乙醇)中，用1.07當量至1.4當量適宜還原劑(例如硼氫化鈉或四氫硼化鈉)處理，且隨後將反應物於室溫下攪拌約30分鐘至2小時。隨後將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷或蒸發成殘餘物，並用適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯及二氯甲烷)萃取。將有機萃取物合併，經適宜乾燥劑(例如無水硫酸鎂或硫酸鈉)乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供粗製氟化一級醇。隨後使用業內熟知之技術(例如利用適宜洗脫劑(例如0:10至1:10之甲醇:二氯甲烷梯度或乙酸乙酯/己烷(1:1)之矽膠上急驟層析)純化此粗物質，從而提供步驟H之純化氟化一級醇。熟習此項技術者已知可完成直接氟化之其他方法利用Selectfluor™ (即銅(I)雙亞胺複合物)及陰離子相轉移觸媒及N-羥基鄰苯二甲醯亞胺或N,N-二羥基均四酸亞醯胺及Selectfluor™。除Selectfluor™外，可使用之氟化試劑亦包括以下：三氟甲磺酸N-氟吡啶鎂及N-氟苯磺醯亞胺，其可產生不同非對映立體選擇性。

## 方案2





在方案2之步驟I中，在標準條件下使步驟H之氟化一級醇去保護，從而容許去保護之胺利用業內熟知之條件隨後轉化成硫脲。舉例而言，在子步驟1之去保護中，將氟化一級醇溶解於適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)中並用過量適宜酸(例如約15當量三氟乙酸)處理。將反應物於室溫下攪拌約2小時至3小時。隨後在減壓下濃縮反應物，與甲苯共沸。在子步驟2之硫脲形成中，隨後將殘餘物溶解於適宜有機溶劑(例如THF)中並用約1.1當量適宜有機胺(例如三乙胺)及約1.06當量異硫氰酸苯甲醯基酯處理。隨後將反應物於室溫下攪拌約16小時至18小時且隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷。隨後將所驟冷反應物用適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯及二氯甲烷)萃取。將有機萃取物合併，經適宜乾燥劑(例如無水硫酸鎂)乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供步驟I之粗製硫脲產物。隨後使用業內熟知之技術(例如利用適宜洗脫劑(例如0:10至1:10之甲醇:二氯甲烷梯度)之矽膠上急驟層析)純化此粗物質，從而提供純化硫脲。

在方案2之步驟J之環化中，在標準條件下將步驟I之硫脲環化成

經保護之二環狀胺基噻嗪。舉例而言，將硫脲溶解於適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)中並用約1.44當量1-氯-N,N,2-三甲基丙基胺處理。隨後將反應物於室溫下攪拌約3小時至4小時，且將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷。隨後將所驟冷反應物用適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)萃取。將有機萃取物合併，經適宜乾燥劑(例如無水硫酸鎂)乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供步驟J之粗製二環狀胺基噻嗪產物。隨後使用業內熟知之技術(例如利用適宜洗脫劑(例如0:1至1:0之乙酸乙酯:己烷梯度)之矽膠上急驟層析)純化粗物質，從而提供純化二環狀胺基噻嗪。

在方案2之步驟K中，在業內熟知之條件下在子步驟1中使步驟J之二環狀胺基噻嗪產物去保護，且隨後在子步驟2中，在業內熟知之條件下利用適宜芳基醯基氯(A-(C=O)-Cl)實施醯胺化(其中「A」係如本文所定義)，以提供式I或式IIIa化合物(Z係S)。舉例而言，將二環狀胺基噻嗪與約5.6當量O-甲基羥基胺鹽酸鹽及約5.9當量吡啶在適宜有機溶劑(例如乙醇)中合併，並於約50°C下加熱約16小時。隨後添加約25當量適宜酸(例如濃鹽酸)且將反應物於約50°C下再加熱24小時。隨後將反應物冷卻並在減壓下濃縮，以提供粗製去保護之二胺基化合物，隨後藉由業內熟知之技術(例如矽膠上急驟層析用適宜洗脫劑(例如存於甲醇中之7M氨/二氯甲烷梯度0:10至1:10)洗脫)對其進行純化，從而提供純化去保護之二胺基化合物。

或者，將步驟J之二環狀胺基噻嗪產物與約9.4當量O-甲基羥基胺鹽酸鹽及約9.9當量吡啶在適宜有機溶劑(例如乙醇)中合併，並於約50°C下加熱約18小時。隨後藉由(例如)使用SCX管柱利用適宜洗脫劑(例如存於甲醇中，之後存於甲醇中之7 M氨)直接純化反應物。隨後將純化物質溶解於適宜有機溶劑(例如乙醇)中，用約16當量適宜酸(例如濃鹽酸)處理並於50°C下加熱約23小時。隨後將反應物冷卻並在減壓下

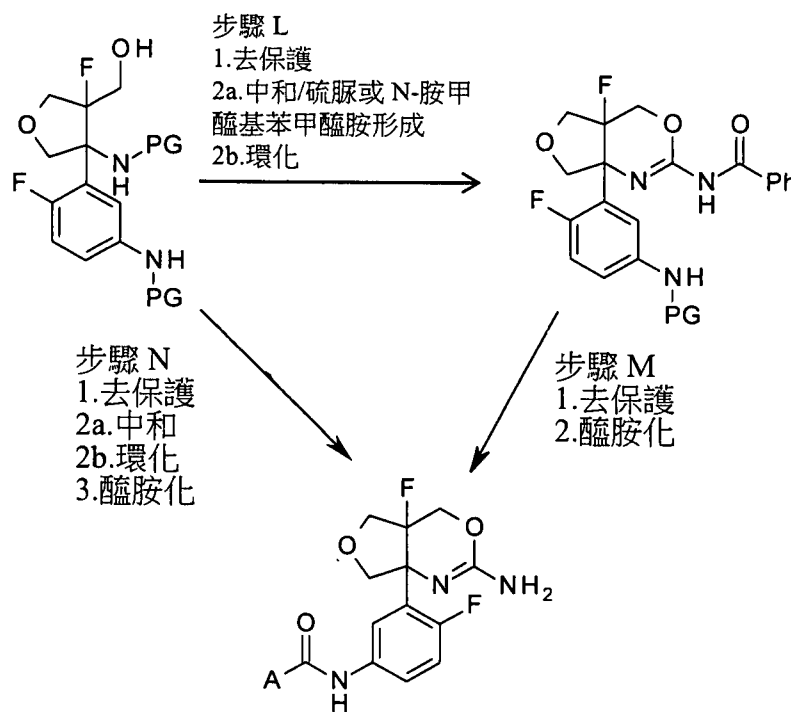
濃縮，以提供粗製去保護之二胺基化合物，可藉由業內熟知之技術(例如急驟層析或SCX管柱利用適宜洗脫劑(例如甲醇，之後存於甲醇中之7 M氨))對其進行純化。

隨後可在步驟K之子步驟2中在業內熟知之條件下使用(例如)芳基醯基氯使去保護之二胺基醯胺化，以提供式I或式IIIa化合物。舉例而言，向2.2當量存於適宜有機溶劑(例如乙腈)中之DMF中添加2當量草醯氯，且將反應物攪拌約10分鐘。向反應物中添加約2.05當量經適當取代之芳基甲酸(A-CO<sub>2</sub>H)，將其攪拌約30分鐘至60分鐘，從而產生約2當量相應芳基醯基氯。於約50°C下向上文製備之去保護之二胺基化合物存於乙醇:水(約1:1體積)中之溶液中逐滴添加約1當量至2當量新鮮製備之芳基醯基氯。將反應物於50°C下加熱約45分鐘至90分鐘。隨後使用業內熟知之技術及條件分離並純化所得式I或式IIIa化合物。舉例而言，將反應混合物與飽和碳酸氫鈉水溶液合併並用適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)萃取。(亦可將反應混合物直接裝載於SCX管柱上，純化，且隨後藉由矽膠進一步純化)。將有機層合併，用鹽水洗滌，且在減壓下濃縮，以提供式I或式IIIa之粗物質。隨後可藉由(例如)矽膠上急驟層析使用適宜洗脫劑(例如0:10至1:10之存於甲醇中之7M氨/二氯甲烷梯度)純化粗物質。可藉由反相急驟層析使用高解析度C18管柱用適宜洗脫劑(例如存於10 mM碳酸氫銨水溶液中之乙腈之5%至60%梯度與5%甲醇)洗脫進一步純化該經純化物質。隨後用4:1氯仿:異丙醇萃取含有產物之洗脫劑。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以提供呈游離鹼形式之進一步純化之式I或式IIIa化合物。

或者，熟習此項技術者應認識到，存在多種用於自羧酸及胺之反應形成醯胺之方法及試劑。舉例而言，在偶合試劑及胺鹼(例如DIPEA或三乙胺)存在下去保護之二胺基化合物與適當芳基甲酸(A-

CO<sub>2</sub>H)之反應將提供式I或式IIIa化合物。偶合試劑包括碳化二亞胺(例如DCC、DIC、EDCI)及芳族偶合試劑(例如HOBt及HOAt)。另外，可使用非親核陰離子之脲鎘或鎘鹽(例如HBTU、HATU、PyBOP及PyBrOP)替代更多傳統偶合試劑。可使用諸如DMAP等添加劑以增強反應並提供式I或式IIIa化合物。

### 方案3



式 II 或式 IIIb (Z 係 O)

在方案3之步驟L之子步驟1中，在標準條件下使氟化一級醇(於方案1之步驟H中製備)去保護，之後在子步驟2a及2b中進行中和、硫脲形成及環化，以提供經保護之二環狀胺基噁嗪。舉例而言，在子步驟1中，將氟化一級醇溶解於適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯或二氯甲烷)中並用過量適宜酸(例如鹽酸(4M，存於1,4-二噁烷)或三氟乙酸)處理。將反應物於室溫下攪拌約2小時至過夜。隨後利用業內熟知之技術(例如過濾)分離呈鹽形式之去保護之胺。或者對於子步驟1，於約0℃下向過量乙醯氯存於乙酸乙酯中之溶液中逐滴添加乙醇並攪拌約30分鐘。添加氟化一級醇(方案1，步驟H)並將反應物於室溫下攪拌過夜。隨後利用業內熟知之技術(例如過濾)分離去保護之胺。隨後，對

於子步驟2a之中和及硫脲形成，將去保護之胺鹽溶解於適宜有機溶劑(例如乙腈或四氫呋喃)中並用約1.1當量適宜有機胺(例如三乙胺)處理以中和胺，並添加約1.05當量異硫氰酸苯甲醯基酯以形成中間體硫脲。隨後將反應物於5°C下攪拌約1小時或加熱至約70°C並保持2小時。為在子步驟2b中環化並形成經保護之二環狀胺基噁嗪，添加約1.1當量三甲基矽基氯及DMSO並繼續攪拌約2小時。將反應物用磷酸氫二鉀(20%)驟冷以調節pH至7至8且使用業內熟知之技術分離產物以產生步驟L之經保護之二環狀胺基噁嗪產物。或者，可如上文針對步驟L之步驟2a所述用三乙胺中和胺鹽，並用胺基甲酸苯甲醯基酯處理以形成N-胺甲醯基苯甲醯胺中間體，隨後於約-78°C下將其用有機溶劑(例如二氯甲烷)中之二乙基胺基三氟化硫環化且經1小時升溫至約室溫。使用業內熟知之技術分離產物以產生步驟L之經保護之二環狀胺基噁嗪產物。

在方案3之步驟M中，首先完成經保護之二環狀胺基噁嗪之去保護且隨後在業內熟知之條件下使苯胺去保護，之後利用適宜芳基醯基氯-A使子步驟2中之苯胺醯胺化，其中「A」係如本文所定義，從而提供式II或式IIIb化合物(Z係O)。舉例而言，在步驟M之子步驟1中，向約1.1當量氫氧化鋰存於甲醇中之溶液中添加經保護之二環狀胺基噁嗪並加熱至40°C並保持約18小時以使二環狀胺基噁嗪上之胺基去保護。隨後在業內熟知之條件(例如酸性條件)下使用1 M鹽酸水溶液並加熱至90°C並保持約3小時使苯胺去保護。隨後將反應物冷卻，用乙酸乙酯稀釋，並分離水層並用氫氧化鈉水溶液處理以調節pH至約10。隨後將此混合物用乙酸乙酯萃取，並在減壓下濃縮，以提供去保護之粗製二胺基化合物。隨後藉由業內熟知之技術(例如矽膠上急驟層析用適宜洗脫劑(例如存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷梯度)洗脫)純化去保護之粗製二胺基化合物，以提供純化去保護之二胺基化合物。

隨後，在方案3之步驟M之子步驟2中，在業內熟知之條件下使用(例如)芳基醯基氯使去保護之二胺基化合物在苯胺氮處醯胺化，以提供式II或式IIIb化合物。舉例而言，向存於適宜有機溶劑(例如乙腈)中之約1.07當量芳基甲酸(A-CO<sub>2</sub>H)中添加約1當量草醯氯及催化量之DMF並將混合物攪拌約10分鐘。隨後將此混合物添加至去保護之二胺基化合物存於乙醇及水中之50°C溶液中並於約50°C下攪拌約10分鐘。隨後使用業內熟知之技術及條件分離並純化所得式II或式IIIb化合物。舉例而言，將反應混合物與飽和碳酸氫鈉水溶液合併並用適宜有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取。隨後可藉由(例如)矽膠上急驟層析使用適宜洗脫劑(例如存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷之梯度)純化粗物質，以提供呈游離鹼形式之式II或式IIIb化合物。

或者，在方案3之步驟N之子步驟1中，可如上文針對步驟L之子步驟1所述使方案1之步驟H之氟化一級醇去保護，在子步驟2a及2b中中和並環化而不首先保護胺，並在子步驟3中在業內熟知之條件下醯胺化。舉例而言可在業內熟知之酸性條件下使用過量適宜酸(例如鹽酸(4M，存於1,4-二噁烷中)或三氟乙酸)在子步驟1中使胺去保護。隨後利用業內熟知之技術(例如過濾)分離呈HCl鹽形式之去保護之胺。在子步驟2b中藉由將經保護之苯胺、羥基HCl胺溶解於適宜有機溶劑(例如二氯甲烷)中對其中和並用約1.2當量有機鹼(例如三乙胺)處理，攪拌約10分鐘，並濃縮。添加乙酸乙酯並將混合物加熱至40°C並保持約10分鐘，之後濃縮以確保完全中和。在子步驟2b中藉由向殘餘物中添加乙醇及溴化氰完成環化並將混合物加熱至約120°C並保持約4小時。在蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於水及1.0 M鹽酸中並用乙酸乙酯洗滌。將水性萃取物用濃鹽酸水溶液處理並於50°C下攪拌約48小時。將混合物冷卻，用氫氧化鈉水溶液將pH調節至鹼性並用乙酸乙酯萃取。可利用矽膠急驟層析用(例如)存於甲醇中之7 M氨及二氯甲烷之

梯度洗脫來完成粗製苯胺胺基二環狀噁嗪之純化。在步驟N之子步驟3中，可如上文步驟M之子步驟2中所述將此物質在苯胺胺處醯胺化，以產生式II或式IIIb化合物。

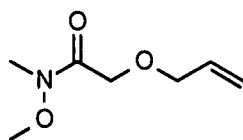
或者，熟習此項技術者應認識到，存在多種用於如前文所述在方案2下自羧酸與胺之反應形成醯胺之方法及試劑且亦可適於方案3。

式I、II及III化合物之醫藥上可接受之鹽(例如鹽酸鹽)可藉由式I、II或III (包括IIIa及IIIb)之適當游離鹼與適當醫藥上可接受之酸在適宜溶劑中在業內熟知之標準條件下反應來形成。另外，該等鹽之形成可在氮保護基團去保護時同時發生。該等鹽之形成已為業內眾所周知且瞭解。例如，參見Gould, P.L., 「Salt selection for basic drugs,」 *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986); Bastin, R.J. 等人 「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,」 *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000); 及 Berge, S.M. 等人, 「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977)。

以下製備及實例進一步闡釋本發明。

#### 製備1

##### 2-(烯丙基氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

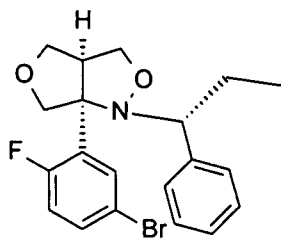


方案1之步驟A及B：於0°C下向N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.0當量)(體積係以mL/g此化合物表示)存於水(4 mL/g)、甲苯(4 mL/g)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15當量)之攪拌混合物中之溶液中添加溴乙醯基溴(1.06當量)。在經1小時升溫至室溫後，分離各層並用甲苯(2 mL/g)萃取水

層。濃縮合併之有機層，以產生含有約20%甲苯之中間體2-溴-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺。於30°C下經3小時向烯丙醇(6.3當量)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2當量)之混合物中添加2-溴-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺。於30°C下2小時後，添加甲苯(4 mL/g)，將混合物冷卻至0°C，並過濾。將濾餅用冷(0°C)甲苯(2.7 mL/g)沖洗並將合併之濾液用3重量% KHSO<sub>4</sub>存於水中之溶液(0.6 mL/g)洗滌。濃縮甲苯溶液，同時添加額外甲苯(11 mL/g)以移除水及烯丙醇。將濃縮甲苯溶液用水(0.5 g/g)洗滌，進一步濃縮以移除大部分甲苯，且隨後蒸餾，以產生標題化合物。LC-MS (m/z): 160 (M+H)。

## 製備2

(3a*S*,6a*S*)-6a-(5-溴-2-氟苯基)-1-((*R*)-1-苯基丙基)六氫吡喃并[3,4-*c*]異噁唑



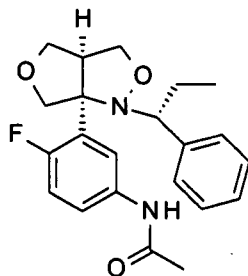
方案1之C及D：於0°C下向存於THF (4.6 mL/g)中之4-溴-1-氟-2-碘苯(0.95當量)中添加異丙基氯化鎂(1.0當量，20重量%，存於THF中)。於0°C下約60分鐘後，經約60分鐘添加2-(烯丙基氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.0當量) (此階段之體積係以mL/g此化合物表示)存於THF (2.2 mL/g)中之溶液。於0°C下將反應混合物在NH<sub>4</sub>Cl (4.3當量)存於水(5.8 mL/g)中之溶液中驟冷。添加庚烷(7.2 mL/g)，同時將混合物升溫至室溫，並分離各層。用水(7.2 mL/g)洗滌有機層。濃縮有機層，同時添加額外庚烷(4 mL/g)以移除水及THF。獲得呈存於庚烷中之溶液(約20重量%至25重量%)形式之中間體2-烯丙基氧基-1-(5-溴-2-氟-苯基)乙酮。



將(R)-N-(1-苯基丙基)脛基胺對甲苯磺酸鹽用KHCO<sub>3</sub> (2.75當量)、水(6.6 mL/g)及甲基第三丁基醚(6.8 mL/g)處理。分離各層並將有機層用25重量% NaCl (2.8 mL/g)存於水中之溶液洗滌。添加庚烷(12 mL/g)並藉由於約50°C下蒸餾移除大部分MTBE及水。於50°C下向(R)-N-(1-苯基丙基)脛基胺庚烷混合物中添加20重量%至25重量% 2-烯丙基氧基-1-(5-溴-2-氟-苯基)乙酮(1當量，此階段之體積係以mL/g此化合物表示)存於庚烷中之溶液。添加四異丙醇鈦(1.5當量)並將混合物於約55°C至60°C下加熱約10小時。於約35°C至50°C下濃縮混合物，同時添加額外庚烷(6 mL/g)。與60%之期望產物產率相比，在總體積係約5 mL/g時停止蒸餾。將混合物冷卻至-10°C，藉由過濾收集固體，用冷(-10°C)庚烷(1 mL/g)沖洗兩次並乾燥，以產生標題化合物。LC-MS (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br之*m/z*)：406/408 (M+H)。

### 製備3

N-(4-氟-3-((3a*S*,6a*S*)-1-((R)-1-苯基丙基)六氫吡喃并[3,4-*c*]異噁唑-6a-基)苯基)乙醯胺

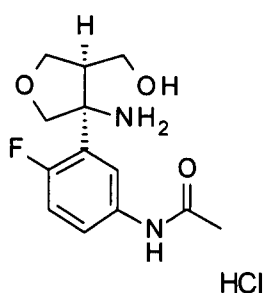


方案1之步驟E：將(3a*S*,6a*S*)-6a-(5-溴-2-氟苯基)-1-((R)-1-苯基丙基)六氫吡喃并[3,4-*c*]異噁唑(1.0當量，體積係以mL/g此化合物表示)、乙醯胺(4當量)、碘化亞銅(I) (0.2當量)、碘化鉀(0.7當量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.0當量)、*N,N*-二甲基乙二胺(0.8當量)及DMF (4 mL/g)之混合物於110°C下加熱約4小時。在冷卻至30°C後，將混合物分配在乙酸異丙基酯(3.7 mL/g)與10重量%存於水中之NH<sub>4</sub>Cl (5.7 mL/g)之間。分離各層並用乙酸異丙基酯(2 mL/g)萃取水層。將合併之有機層用10重量

%存於水中之 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL/g)洗滌兩次。將有機層與二甲苯(4.3 mL/g)混合，並在真空下蒸餾混合物以移除大部分乙酸異丙基酯及殘餘DMF。將混合物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ ，藉由過濾收集固體，用二甲苯(0.7 mL/g)沖洗兩次並乾燥，以產生標題化合物。LC-MS ( $m/z$ ): 385 (M+H)。

#### 製備4

N-(3-((3S,4R)-3-氨基-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基)-4-氟苯基)乙醯胺鹽酸鹽

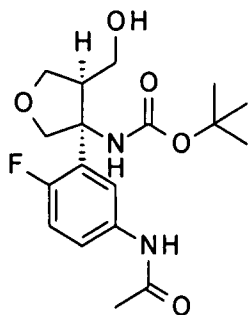


方案1之步驟F：將N-(4-氟-3-((3aS,6aS)-1-((R)-1-苯基丙基)六氫呋喃并[3,4-c]異噁唑-6a-基)苯基)乙醯胺(1.0當量，體積係以mL/g此化合物表示)、氯化鋅(0.2當量)及20重量%載量之水潤濕之硫化5% Pd/C觸媒的混合物於混合物1-丙醇(4 mL/g)、水(3.8 mL/g)及HCl (0.9當量，33重量%，存於水中)中製成漿液。將混合物於 $50^\circ\text{C}$ 下在氬壓力(約300 kPa至400 kPa)下加熱約16小時。於約 $50^\circ\text{C}$ 下藉由過濾移除觸媒並用1-丙醇(2.9 mL/g)沖洗濾餅。藉由共沸蒸餾使用額外1-丙醇(10.5 mL/g)自合併之濾液移除大部分水。向混合物中添加額外HCl (0.1當量，33重量%，存於水中)並藉由過濾收集固體，用1-丙醇(1 mL/g)沖洗兩次並乾燥，以產生標題化合物。LC-MS ( $m/z$ ): 269 (M+H)。

#### 製備5

N-[(3S,4R)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

#### 方法A



方案1之步驟G之子步驟1 (保護)：於50°C下將N-[3-[(3S,4R)-3-氨基-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(60.0 g, 197 mmol)、三乙胺(85.0 mL, 610 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(60.0 g, 272 mmol)存於四氫呋喃中之溶液中攪拌15.5小時。將反應物冷卻至環境溫度，過濾，用乙酸乙酯洗滌並在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析用甲醇/二氯甲烷(0:10)至甲醇/二氯甲烷(1:10)洗脫純化殘餘物，以產生標題化合物(71.0 g, 98%)。ES/MS (m/e): 269 (M-99)。

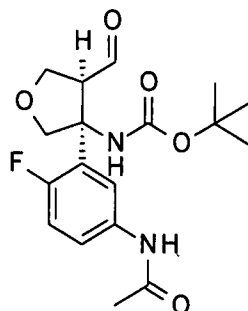
#### 方法B 製備5

向N-(3-((3S,4R)-3-氨基-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基)-4-氟苯基)乙醯胺鹽酸鹽(150 g, 492 mmol)及三乙胺(137 mL, 984 mmol)存於THF (1.2 L)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(130 g, 591 mmol)。於50°C下在氮下攪拌18小時後，將反應混合物逐漸冷卻至室溫並蒸發溶劑。將殘餘物分配在10%檸檬酸水溶液(500 mL)與乙酸乙酯(1 L)之間。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物，將其在真空下乾燥至恆定重量，以產生標題化合物(192 g, 95.3%)。ES/MS (m/z): 367(M+1), 267 (M-99); <sup>1</sup>H NMR (300.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.85-7.79 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J= 1.0 Hz, 7H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 3H), 2.15 (s, 5H), 2.05 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.36 (s, 13H), 1.31-1.26 (m, 3H)。

## 製備6

N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-甲醯基-四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

## 方法A



方案1之步驟G之子步驟2 (氧化)：將吡啶鎘氯鉻酸鹽(10.0 g, 45.5 mmol)、4Å分子篩(20.0 g)及乙酸銨(5.00g, 62.3 mmol)之混合物研磨成微細粉末並添加至二氯甲烷(150 mL)中。隨後添加N-[(3S,4R)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(10.0 g, 27.1 mmol)存於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。將所得懸浮液於環境溫度下攪拌35分鐘並在減壓下濃縮至約100 mL體積之二氯甲烷。隨後添加乙酸乙酯(200 mL)，並經由矽膠餅過濾所得混合物。將餅用乙酸乙酯洗滌，且在減壓下濃縮合併之濾液，以產生標題化合物(71.0 g, 98%)，其未經進一步純化即使用。ES/MS (m/e): 267 (M-99)。

## 方法B 製備6

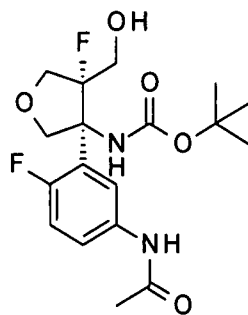
於室溫下向N-[(3S,4R)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(50.0 g, 129 mmol)存於DMSO (200 mL)中之溶液中逐份添加2-亞碘醯基苯甲酸(45% w/w, 88.3 g, 142 mmol)。於22°C下攪拌18小時後，將反應混合物添加至碳酸鈉水溶液(500 mL)中，保持溫度低於25°C。添加甲基-第三丁基醚(500 mL)並將混合物於室溫下攪拌15分鐘。經由矽藻土過濾混合物並分離有機層。

用甲基-第三丁基醚(2 × 100 mL)萃取水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。將殘餘物在真空下乾燥至恆定重量(46.0 g, 93.5%)。該材料未經進一步純化即使用。ES/MS (m/z): 267(M-99)。<sup>1</sup>H NMR (300.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.87 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 9.44 (t, J= 2.2 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.49-4.28 (m, 5H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.75 (td, J= 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.15 (d, J= 4.4 Hz, 6H), 1.63 (s, 4H), 1.36-1.31 (m, 18H), 1.19 (s, 11H)。

### 製備7

N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯

### 方法A



方案1之步驟H之子步驟1及2 (氟化及還原)：將N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-甲醯基-四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(9.0 g, 24.56)存於四氫呋喃(100 mL)中之溶液用吡咯啉(2.20 mL, 26.4 mmol)處理。將所得溶於環境溫度下攪拌7分鐘並用1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎗二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)(10.0 g, 28.2 mmol)處理。將反應物於環境溫度下攪拌160分鐘，隨後用碳酸氫鈉存於水中之飽和溶液驟冷，並連續用乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。將殘餘物溶解於甲醇(100 mL)中並向溶液中以單一份添加硼氫化鈉(1.00 g, 26.2

mmol)。將所得反應物於環境溫度下攪拌37分鐘，用碳酸氫鈉存於水中之飽和溶液驟冷，並連續用二氯甲烷及乙酸乙酯萃取。將有機層合併，乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由矽膠急驟層析用甲醇/二氯甲烷(0:10)至甲醇/二氯甲烷(1:10)洗脫來純化殘餘物，以產生標題化合物(2.70 g, 28%)。ES/MS (m/e): 287 (M-99)。

### 方法B 製備7

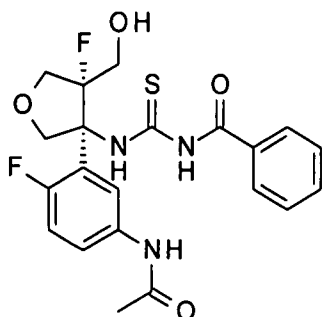
向N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-甲醯基-四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(2.00 g, 5.46 mmol)存於2,2,2-三氟-乙醇(16 mL，在使用之前用碳酸鉀及3Å分子篩處理並過濾)中之溶液中以單一份添加D-(+)-脯胺酸(691 mg, 6.00 mmol)。添加3Å分子篩(500 mg)並將反應混合物於室溫下攪拌4小時。向反應混合物中以單一份添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎗二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯) (2.51 g, 7.10 mmol)並將混合物於室溫下攪拌36小時。在真空下濃縮溶劑並將殘餘物分配在水(25 mL)與乙酸乙酯(25 mL)之間。添加碳酸氫鈉(7%水溶液)以調節pH=8並分離有機層。用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙醇(25 mL)中並添加四氫硼化鈉(289 mg, 7.64 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，在真空下蒸發溶劑並將殘餘物分配在水(30 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液。藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯/己烷(1:1)至乙酸乙酯洗脫來純化殘餘物，以產生白色發泡體狀標題化合物(1.50 g, 70.0%)。ES/MS (m/z): 287(M-99)。<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.99-7.89 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (dd, J= 9.0, 12.0 Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 2.14 (s, 4H), 1.71 (s, 3H)。

### 方法C 製備7

向N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-甲醯基-四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(95.6 g, 260.9 mmol)存於甲醇(956 mL)中之溶液中以單一份添加D-(+)-脯胺酸(36 g, 313.1 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌16小時。向反應混合物中以單一份添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氫鑰二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯) (120.1 g, 339.2 mmol)並將混合物於室溫下攪拌24小時。在真空下濃縮溶劑並將殘餘物分配在碳酸氫鈉(7%水溶液) (800 mL)與乙酸乙酯(600 mL)之間。用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙醇(956 mL)中並添加四氫硼化鈉(13.80 g, 365.2 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，在真空下蒸發溶劑並將殘餘物分配在水(500 mL)與乙酸乙酯(500 mL)之間。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯/己烷(1:1)至乙酸乙酯洗脫來純化殘餘物，以產生白色發泡體狀標題化合物(55g, 54%)。ES/MS (m/z): 287(M-99)。<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.99-7.89 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (dd, J= 9.0, 12.0 Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 2.14 (s, 4H), 1.71 (s, 3H)。

#### 製備8

N-[[[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲醯硫基]苯甲醯胺



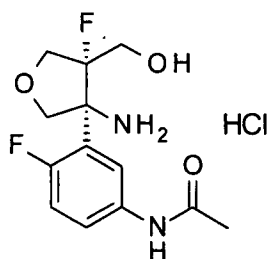
方案2之步驟I (去保護及硫脲形成)：將N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基

-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (2.70 g, 6.99 mmol)存於二氯甲烷(40 mL)及三氟乙酸(8.00 mL, 106 mmol)中之溶液於環境溫度下攪拌150分鐘。使反應物在減壓下濃縮並與甲苯共沸。將殘餘物溶解於四氫呋喃中並用三乙胺(1.10 mL, 7.89 mmol)及異硫氰酸苯甲醯基酯(1.00 mL, 7.41 mmol)處理。將反應物於環境溫度下攪拌16.5小時且隨後用碳酸氫鈉存於水中之飽和溶液驟冷，連續用乙酸乙酯萃取及二氯甲烷。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由矽膠急驟層析用甲醇/二氯甲烷(0:10)至甲醇/二氯甲烷(1:10)洗脫來純化殘餘物，以產生標題化合物(2.60 g, 83%)。ES/MS (m/e): 450 (M+1)。

### 製備9

N-[3-[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽

方法A



方案3之步驟L及步驟N之子步驟1 (去保護)：於0°C下向乙醯氫 (9.36 mL, 131 mmol)存於乙酸乙酯(127 mL)中之溶液中逐滴添加乙醇 (8.61 mL, 148 mmol)。於0°C下攪拌30 min後，添加N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(12.7 g, 32.8 mmol)且隨後將反應混合物逐漸升溫至室溫並再攪拌18小時。藉由過濾收集白色固體並在減壓下乾燥至恆定重量，以產生標題化合物(11.0 g ; 99.0%)。ES/MS (m/z): 287(M-35)。<sup>1</sup>H NMR (300.16 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 7.85-7.83 (m,



1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 3H), 4.48-4.33 (m, 3H), 4.12-3.97 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.05 (s, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.59 (s, 1H)。

#### 方法B 製備9

向N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 2.59 mmol)存於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(4 M, 存於1,4-二噁烷中, 1.95 mL, 7.80 mmol)並將混合物於室溫下攪拌過夜。過濾混合物並將白色沈澱用乙酸乙酯(10 ml)洗滌以獲得白色固體狀標題化合物(800 mg, 96.0%)。ES/MS (m/z): 287 (M+1)。

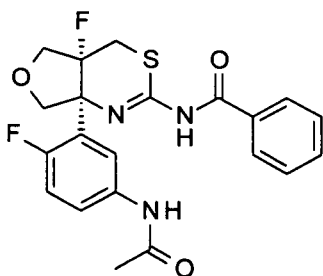
#### 方法C 製備9

向N-[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲酸第三丁基酯(56 g, 144.9 mmol)存於異丙醇(225 mL)中之溶液中逐滴添加存於異丙醇中之6 M鹽酸(100 ml, 600 mmol)。於22°C下攪拌16小時後, 將反應物用己烷(350 mL)稀釋並再攪拌30分鐘。藉由過濾收集白色固體並在減壓下乾燥至恆定重量, 以產生標題化合物(36.5 g, 78%)。ES/MS (m/z): 287(M-35)。<sup>1</sup>H NMR (300.16 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 3H), 4.48-4.33 (m, 3H), 4.12-3.97 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.05 (s, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.59 (s, 1H)。

#### 製備10

N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺

#### 方法A



方案2之步驟J (環化)：將N-[[[(3S,4S)-3-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]胺基甲醯硫基]苯甲醯胺(2.60 g, 5.78 mmol)及1-氯-N,N,2-三甲基丙基胺(1.10 mL, 8.31 mmol)存於二氯甲烷(50 mL)中之溶液於環境溫度下攪拌190分鐘。將反應物用碳酸氫鈉存於水中之飽和溶液驟冷並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生殘餘物。藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯/己烷(0:1)至乙酸乙酯/己烷(1:0)洗脫來純化殘餘物，以產生標題化合物(1.36 g, 54%)。ES/MS (m/e): 432.0 (M+1)。

#### 方法B 製備10

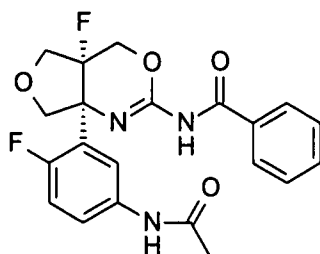
將N-[3-[[[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(14.5 g, 40.44 mmol)存於THF (290 mL)中之溶液用三乙胺(5.64 mL, 40.44 mmol)處理並將混合物攪拌15分鐘且隨後冷卻至5°C。添加異硫氰酸苯甲醯基酯(6 mL, 44.48 mmol)並經3小時將反應物升溫至室溫。添加1,1'-羰基二咪唑(7.21 g, 44.48 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌16小時，且隨後回流72小時。將反應混合物冷卻至22°C且隨後倒入水(150 mL)及MTBE (200 mL)中。分離有機層，並用MTBE (2 × 100 mL)洗滌水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發成殘餘物。藉由矽膠層析用二氯甲烷/乙酸乙酯(1/1)洗脫來純化殘餘物，以產生白色發泡體狀固體狀標題化合物(10.5 g, 60%)。ES/MS (m/e): 328.0 (M+1)。

#### 製備11

N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃

## 并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-基]苯甲醯胺

## 方法A



方案3之步驟L之子步驟2a及b (中和、硫脲形成及環化)：於5°C下在氮下向N-[3-[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(4.00 g, 12.4 mmol)存於乙腈(40 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.90 mL, 13.6 mmol)。在攪拌30 min後，逐滴添加異硫氰酸苯甲醯基酯(1.76 mL, 13.0 mmol)。將所得混合物於5°C下攪拌1小時。添加三甲基矽基氯(1.73 mL, 13.6 mmol)及DMSO (968  $\mu$ L, 13.6 mmol)並將混合物於5°C下攪拌2小時。將反應混合物倒入磷酸氫二鉀水溶液(20%, 150 mL)中以達到pH 7至8且攪拌30 min。添加乙酸乙酯(50 mL)並經由矽藻土過濾混合物。分離有機層並用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。將有機層合併，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液並藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯/己烷(60%)至乙酸乙酯/己烷(90%)洗脫來純化殘餘物，以產生白色固體狀標題化合物(3.50 g, 68.0%)。ES/MS (m/z): 416 (M+1)。

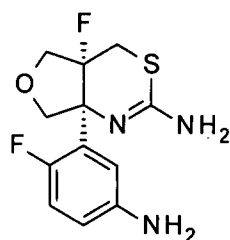
## 方法B 製備11

方案3之步驟L之子步驟2a及b (中和、N-胺甲醯基苯甲醯胺形成及環化)：將N-[3-[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(12 g, 37.19 mmol)、三乙胺(5.7 mL, 41 mmol)及N-胺基甲酸苯甲醯基苯基酯(9.9 g, 41 mmol)之混合物溶解於THF (240 mL)中並將混合物於70°C下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯(500 mL)萃取，用水(250 mL)、鹽水(250 mL)洗滌，

經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以產生中間體硫脲。(LCMS (m/z): 434 (M+H)。將粗物質溶解於二氯甲烷(240 mL)中並冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ 。添加二乙基胺基三氟化硫(5.9 mL, 45 mmol)，移除乾冰冷卻浴並使混合物升溫至室溫並攪拌1小時。將混合物用二氯甲烷(500 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)洗滌。將混合物經由矽藻土過濾並用鹽水(250 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾燥。利用矽膠層析用二氯甲烷及甲醇(99:1)至(95:5)之梯度洗脫來純化殘餘物。對混合部分重複純化，以產生標題化合物(13.5 g, 87%)。LCMS (m/z): 415.8 (M+H)。

### 製備12

(4aR,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺



### 方法A

方案2之步驟K之子步驟1 (去保護)：將N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(2.36 g, 3.15 mmol)、O-甲基羥基胺鹽酸鹽(1.50 g, 17.6 mmol)及吡啶(1.50 mL, 18.6 mmol)存於乙醇(30 mL)中之溶液加熱至  $50^\circ\text{C}$  並保持16小時。隨後添加濃鹽酸(6.00 mL, 79.2 mmol)，並再繼續加熱24小時。將反應物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(0/10)至存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(1/10)洗脫來純化殘餘物，以產生標題化合物(800 mg, 89%)。ES/MS (m/e): 286.0 (M+1)。

## 方法B

方案2之步驟K之子步驟1 (去保護)：將N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(1.20 g, 2.50 mmol)、O-甲基羥基胺鹽酸鹽(1.50 g, 23.5 mmol)及吡啶(2.00 mL, 24.7 mmol)存於乙醇(25 mL)中之溶液加熱至50°C並保持18小時。隨後藉由SCX管柱使用甲醇、之後存於甲醇中之7 M氨作為洗脫劑直接純化反應物，以產生殘餘物。將殘餘物溶解於乙醇(15 mL)及鹽酸(3.00 mL, 39.6 mmol)中，並於50°C下加熱23小時。將反應物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮。藉由SCX管柱於甲醇中、之後於存於甲醇中之7 M氨中純化殘餘物，以產生標題化合物(640 mg, 90%)。ES/MS (m/e): 286.0 (M+1)。

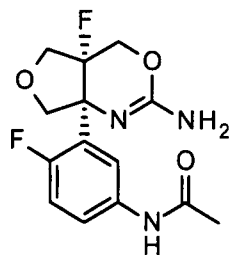
## 方法C 製備12

將N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-基]苯甲醯胺(2.15 g, 2.49 mmol)、氫氧化鋰(179 mg, 7.47 mmol)存於甲醇(25 mL)中之溶液加熱至50°C並保持16小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫並蒸發溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯(15 mL)及水(20 mL)稀釋並添加2M檸檬酸水溶液以調節pH至1。分離水層並用NaOH 50% w/w水溶液中中和直至pH=10。將反應混合物用乙酸乙酯(2 × 15 mL)洗滌並將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，並過濾。蒸發濾液，以產生標題化合物(850 mg, 89%)。粗物質未經進一步純化即使用。ES/MS (m/e): 286.0 (M+1)。

## 製備13

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]乙醯胺

## 方法A



方案3之步驟M之子步驟1 (去保護)：向氫氧化鋰(225mg, 9.27 mmol)存於甲醇(35 mL)中之溶液中添加N-[(4aR,7aS)-7a-(5-乙醯胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-基]苯甲醯胺(3.50 g, 8.43 mmol)並將混合物於40°C下攪拌18小時。蒸發溶劑並將殘餘物分配在乙酸乙酯(50 mL)與水(30 mL)之間。用乙酸乙酯萃取水層併合併有機層。用鹽酸水溶液(0.1 M, 50 mL)洗滌有機溶液。隨後用氫氧化鈉水溶液(2.0 M)處理水層直至pH=10且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取兩次。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液，以得到白色發泡體狀標題化合物(1.9 g, 72%)。ES/MS (m/z): 312(M+1)。

#### 方法B 製備13

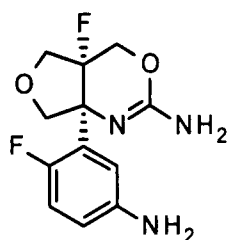
方案3之步驟N之子步驟2a及2b (中和及環化)：將N-[3-[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫咪喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(8 g, 24.8 mmol)存於THF (80 mL)中之溶液用[苯甲醯基(苯氧基羰基)胺基]鉀(7.62, 27.3 mmol)處理並將混合物加熱回流3小時。冷卻反應物並蒸發溶劑。將殘餘物分配在水(50 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間並棄去水層。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。蒸發濾液並將殘餘物在真空下乾燥至恆定重量。將粗物質溶解於二氯甲烷(120 mL)中且隨後在氮氣氛下冷卻至-35°C。添加二乙基胺基三氟化硫(3.94 mL, 29.75 mmol)，保持內部溫度於-35°C下。將混合物於此溫度下攪拌1小時且隨後升溫至22°C並保持2小時。將反應物倒入磷酸氫二鉀水溶液(200 mL)及二氯甲烷(50 mL)中。分離有機層，用鹽水洗

滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。蒸發濾液並在真空下乾燥至恆定重量。將此粗物質溶解於甲醇(80 mL)中並添加氫氧化鋰(783 mg, 32.2 mmol)。在16小時期間於50°C下加熱混合物。蒸發甲醇並將殘餘物分配在水(50 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。分離有機層並將水層用額外乙酸乙酯(100 mL)洗滌。將有機層合併並用鹽酸0.5 M (2 × 30 mL)洗滌。合併水層並添加氫氧化鈉以調節pH=10，且將水性混合物用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液蒸發至乾燥並將殘餘物在真空下乾燥至恆定重量，以產生標題化合物(5.5 g；3個步驟71%整體產率)。ES/MS (m/z): 312(M+1)。

#### 製備14

(4aR,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-胺

#### 方法A



方案3之步驟M之子步驟1 (去保護)：向鹽酸水溶液(1.0 M, 10 ml)中添加N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]乙醯胺(800 mg, 2.57 mmol)並將所得溶液於90°C下加熱3小時。將反應物冷卻至22°C並用乙酸乙酯(5 mL)洗滌。分離水層並用氫氧化鈉水溶液(1.0 M)處理直至pH=10並用乙酸乙酯(2 × 5 mL萃取)。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液，以得到標題化合物(650 mg, 2.34 mmol)。ES/MS (m/z): 270 (M+1)。

#### 方法B 製備14

方案3之步驟N之子步驟2a及b (中和及環化)：向N-[3-[(3S,4S)-3-胺基-4-氟-4-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]-4-氟-苯基]乙醯胺鹽酸鹽(600 mg, 1.85 mmol)存於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.32 mL, 2.3 mmol)。將混合物於室溫下攪拌10分鐘並濃縮。向殘餘物中添加乙酸乙酯(10 mL)，並將混合物加熱至40°C並持續10分鐘。過濾混合物並濃縮濾液並添加至40 mL螺帽容器中。添加無水乙醇(12 mL)及溴化氰(305 mg, 2.79 mmol)，並將混合物加熱至120°C並保持4小時。將溶劑蒸發至乾燥。添加水(20 mL)及鹽酸水溶液(1.0 M, 20 mL)。將所得混合物用乙酸乙酯(40 mL)洗滌。將水層用濃鹽酸水溶液(3.2 mL)處理並於50°C下攪拌48小時。將混合物冷卻至室溫並使用氫氧化鈉水溶液(2.0 M)將pH調節至鹼性。隨後用乙酸乙酯(200 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠急驟層析用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(98:2)至存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(90:10)之梯度洗脫來純化殘餘物，以產生白色固體狀標題化合物(175 mg, 35%)。ES/MS (m/z): 270 (M+1)。

#### 方法C 製備14

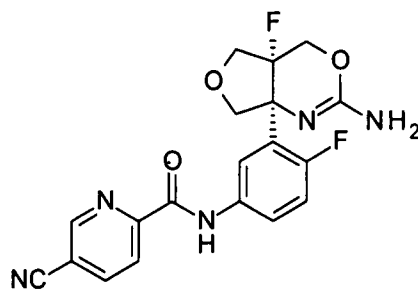
向鹽酸水溶液(1.0 M, 218 ml)中添加N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]乙醯胺(17 g, 54.6 mmol)並將所得溶液於90°C下加熱3小時。將反應物冷卻至5°C並添加50% w/w氫氧化鈉水溶液以調節pH=10。用乙酸乙酯(3 × 100 mL)洗滌混合物。分離有機層，經硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液，以產生白色固體狀標題化合物(13.4 g, 91%)。ES/MS (m/z): 270 (M+1)。

#### 製備15

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氟基-吡啶-2-甲醯胺



## 方法A



方案3之步驟M之子步驟2或步驟N之子步驟3 (醯胺化)：向5-氰基吡啶-2-甲酸(310 mg, 2.00 mmol)存於乙腈(10 mL)中之漿液中添加二甲基甲醯胺(20  $\mu$ L, 0.26 mmol)及草醯氯(162  $\mu$ L, 1.87 mmol)並於室溫下攪拌約10分鐘。隨後將此混合物以單一份添加至(4aR,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-胺(500 mg, 1.86 mmol)存於乙醇(5 mL)及水(5 mL)中之50 $^{\circ}$ C溶液中並將溫度維持於50 $^{\circ}$ C下。將反應混合物攪拌約10分鐘並用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷。隨後用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠急驟層析用存於二氯甲烷中之0%至10% MeOH之梯度洗脫對其進行純化並使用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(5/95)之梯度純化兩次，以產生標題化合物(470 mg, 63%)。ES/MS (m/z): 400 (M+1)。

## 方法B 製備15

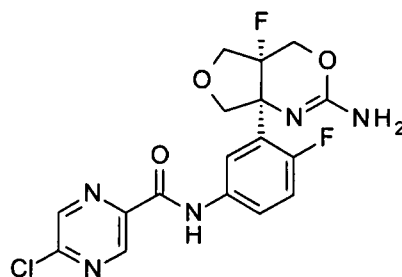
向(4aR,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-胺(11.6 g, 41.8 mmol)存於水(81 mL)與乙醇(116 mL)之混合物中之溶液中添加存於水中之1M鹽酸(41.7 mL, 41.7 mmol)。

一次性添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(8.41g, 43.8 mmol)及5-氰基吡啶-2-甲酸(6.5 g, 43.8 mmol)並將反應物於室溫下攪拌3小時。添加額外1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二

亞胺鹽酸鹽(10 mg, 52.16  $\mu\text{mol}$ )並將混合物攪拌30分鐘。於50°C下加熱反應混合物並溶解所有固體。逐滴添加存於水中之1 M氫氧化鈉(45.97 mL, 45.97 mmol)，保持溫度於50°C下並調節pH至11。將反應物冷卻至室溫並藉由過濾收集白色固體並用水洗滌。將固體在真空下乾燥至恆定重量且隨後藉由矽膠層析用二氯甲烷/甲醇(95:5)之混合物洗脫來純化，以產生白色固體狀標題化合物(7.5 g, 45%)。ES/MS (m/z): 400 (M+1)。

### 製備 16

N-[3-[(4aR,7aS)-2-氨基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-六氫吡嗪-2-甲醯胺

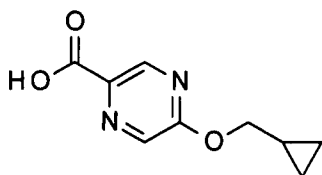


方案3之步驟M之子步驟2或步驟N之子步驟3 (醯胺化)：將5-氯六氫吡嗪-2-甲酸(1.53 g, 9.66 mmol)存於乙腈(15 mL, 283 mmol)中之混合物用DMF (115  $\mu\text{L}$ , 1.49 mmol)及草醯氯(970  $\mu\text{L}$ , 11.1 mmol)處理。將混合物於環境溫度下在氮下攪拌20分鐘。在單獨燒瓶中添加(4aR,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-胺(2.00 g, 7.43 mmol)、乙醇(7.4 mL)、水(7.4 mL)並將混合物於50°C下加熱。向上文製備之溶液中添加醯氯並將反應混合物於50°C下攪拌20分鐘。將反應物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，並用水(40 mL)及飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(40 mL)洗滌。將水性洗滌物合併並用乙酸乙酯(100 mL)萃取。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合併之有機層並在真空中移除溶劑，以產生粗產物。藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯洗脫來純化粗產物，以產生標題產物(2.85 g, 94%)。ES/MS (m/e): 410

(M+1)

製備 17

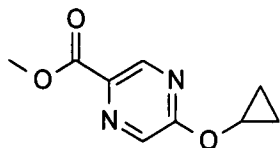
## 5-(環丙基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲酸



將5-氯六氫吡嗪-2-甲酸(1.00 g, 6.31 mmol)、環丙基甲醇(1.00 mL, 12.4 mmol)及第三丁醇鉀(2.00 g, 17.8 mmol)存於二甲基甲醯胺(20.0 mL)中之溶液於100°C下加熱3小時。將反應物冷卻至室溫，用1 M鹽酸驟冷。將混合物用乙酸乙酯及異丙醇/氯仿(1/10)萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生淺灰色固體狀標題化合物(1.10g, 90%)。此酸未經進一步純化即直接使用。

製備 18

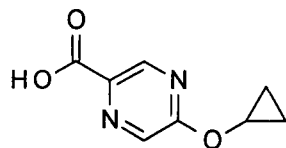
## 5-(環丙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸甲基酯



向5-氯六氫吡嗪-2-甲酸甲基酯(1.0 g, 5.79 mmol)及碳酸鉀(1.60 g, 11.59 mmol)存於二甲基甲醯胺(11.6 mL)中之懸浮液中添加環丙醇(542  $\mu$ L, 8.69 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌15小時，隨後於50°C下攪拌24小時。將反應物冷卻至環境溫度，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取(3次)。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生褐色油狀物。藉由矽膠急驟層析用乙酸乙酯/己烷(0:100)至乙酸乙酯/己烷(35:65)洗脫來純化粗產物，以產生標題化合物(610 mg, 54%)。ES/MS (m/e): 195.0 (M+1)。

製備 19

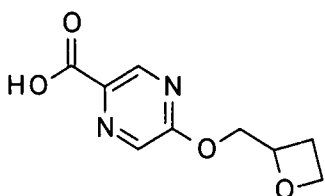
## 5-(環丙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸



向5-(環丙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸甲基酯(610 mg, 3.14 mmol)存於四氫呋喃(10 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(264 mg, 6.28 mmol)。將反應混合物於50°C下攪拌1小時，冷卻至環境溫度，用水稀釋，藉由緩慢添加1 M HCl使pH = 2，並用二氯甲烷萃取(4次)。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生標題化合物(550 mg, 97%)。ES/MS (m/e): 181.0 (M+1)。

#### 製備20

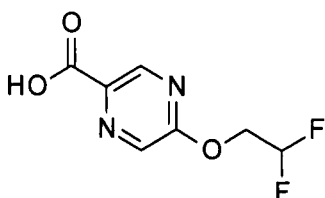
##### 5-(氧雜環丁-2-基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲酸



在微波小瓶中添加5-氯六氫吡嗪-2-甲酸(100.0 mg, 0.631 mmol)、二甲基甲醯胺(5 mL)、氧雜環丁-2-基甲醇(83.4 mg, 0.946 mmol)及第三丁醇鉀(176.9 mg, 1.58 mmol)。觀察到小的放熱。於室溫下1分鐘後，將小瓶密封並在微波中將混合物於120°C下加熱30分鐘。隨後用NH<sub>4</sub>Cl水溶液驟冷反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。將所得殘餘物在2-丙醇中研磨。在減壓下濃縮濾液，以產生乳膏固體狀標題化合物固體(0.294g, 99%)，且其未經進一步純化即使用。ES/MS (m/e): 211.0 (M+1), 208.8 (M-H)。

#### 製備21

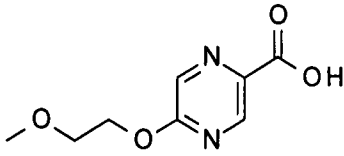
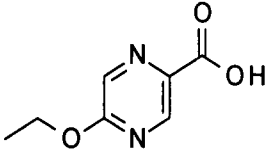
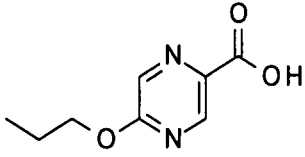
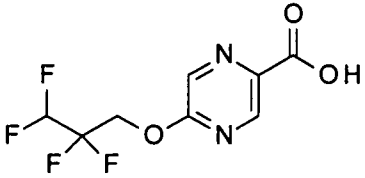
##### 5-(2,2-二氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸

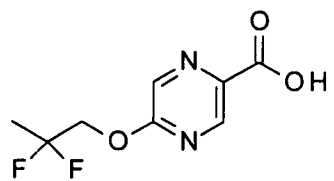
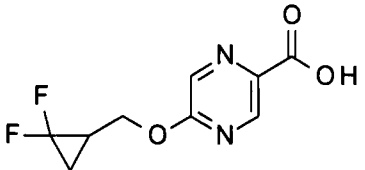


向5-氯六氫吡嗪-2-甲酸(1.00 g, 6.31 mmol)及二氟乙醇(2.59 g, 31.54 mmol)存於DMF (20 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(4.25 g, 37.84 mmol)並將混合物於100°C下加熱2小時。將反應物冷卻至室溫並在氮下攪拌過夜。將反應物用1 M HCl (30 mL)驟冷並用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以產生粗產物。藉由矽膠急驟層析用存於二氯甲烷中之0.5%至10%甲醇之梯度洗脫來純化粗產物並與二甲苯共沸以移除殘餘DMF，以產生標題產物(1.18 g, 91%)。ES/MS (m/e): 205.0 (M+1)。

表1中之以下化合物係以基本上類似於製備21中所述之方法之方式使用適當醇來製備。

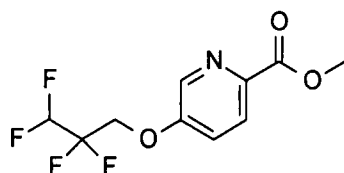
表1

| 製備編號 | 化學名稱                       | 結構   | ES/MS (m/z) (M+1) |
|------|----------------------------|--|-------------------|
| 22   | 5-(2-甲氧基乙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸      |  | 199.0             |
| 23   | 5-乙氧基六氫吡嗪-2-甲酸             |  | 169.0             |
| 24   | 5-丙氧基六氫吡嗪-2-甲酸             |  | 183.0             |
| 25   | 5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸 |  | 255.0             |

| 製備<br>編號 | 化學名稱                            | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|---------------------------------|--|-------------------------|
| 26       | 5-(2,2-二氟丙氧基)六氫吡嗪-2-<br>甲酸      |  | 219.0                   |
| 27       | 5-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]六<br>氫吡嗪-2-甲酸 |  | 231.0                   |

## 製備 28

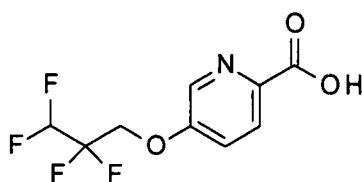
## 5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯



將5-羥基吡啶-2-甲酸甲基酯(0.903 g, 5.90 mmol)懸浮於丙酮(7 mL)及DMF (7 mL)中。一次性添加325目碳酸鉀(2.44 g, 17.69 mmol)並於室溫下在氮下攪拌1.5小時。逐滴添加三氟甲磺酸2,2,3,3-四氟丙基酯(2.02 g, 7.67 mmol)並將混合物攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯及飽和NH<sub>4</sub>Cl稀釋並用乙酸乙酯萃取(3次)。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中移除溶劑。藉由矽膠急驟層析用存於二氯甲烷中之0%至20%乙酸乙酯之梯度洗脫來純化粗產物，以產生標題化合物(1.047 g, 66%)。ES/MS (m/e): 268.0 (M+1)。

## 製備 29

## 5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸

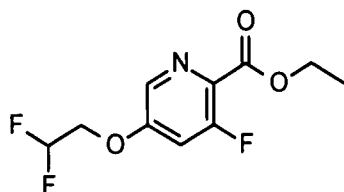


向5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(1.047 mg, 3.92

mmol)存於THF (7 mL)及水(7 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(469 mg, 19.6 mmol)。將反應混合物於60°C下攪拌1小時，冷卻至環境溫度，用1 M HCl (20 mL)驟冷，用鹽水稀釋並用二氯甲烷萃取(3次)。將有機層合併，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以產生標題化合物(921 mg, 93%)。ES/MS (m/e): 254.0 (M+1)。

### 製備30

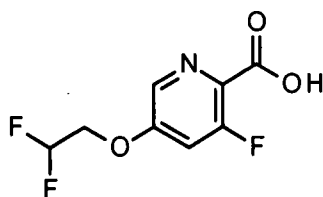
#### 5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-吡啶-2-甲酸乙基酯



將3,5-二氟吡啶-2-甲酸乙基酯(0.98g, 5.24 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中。添加二氟乙醇(430  $\mu$ L, 6.81 mmol)，之後添加碳酸鉀(1.83 g, 13.09 mmol)。將溶液於室溫下攪拌2天，隨後過濾並濃縮濾液。經由矽膠層析用0%至25%至50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脫來純化粗物質，以產生標題化合物(242mg, 18%)。ES/MS (m/e): 250.0 (M+1)。

### 製備31

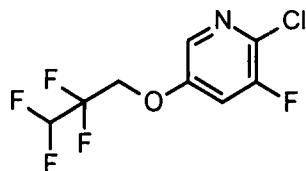
#### 5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-吡啶-2-甲酸



向5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-吡啶-2-甲酸乙基酯(242 mg, 0.97 mmol)存於THF (10 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 M，存於水中，2.43 mL, 4.86 mmol)。將反應物於室溫下攪拌5天。藉由添加存於二噁烷(1.25 mL, 5 mmol)中之4 M HCl使反應物驟冷並濃縮溶液，以產生粗製標題化合物(493 mg, 229%)。ES/MS (m/e): 222.0 (M+1)。

### 製備32

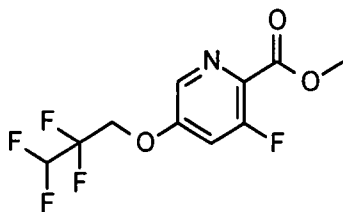
## 2-氯-3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶



將6-氯-5-氟-吡啶-3-醇(300 mg, 2.03 mmol)溶解於DMF (10 mL)中。添加碳酸鉀(562 mg, 4.07 mmol)，之後添加三氟甲磺酸2,2,3,3-四氟丙基酯(591mg, 2.24 mmol) (關於此試劑之製備，參見US2013/143900之實例1)。將反應物於室溫下攪拌18小時，隨後使其於室溫下靜置4天。將反應物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及乙酸乙酯稀釋。分離各層且用乙酸乙酯(2×)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌並濃縮。經由矽膠層析使用0%至10%乙酸乙酯/己烷梯度來純化粗物質，以產生標題化合物(440 mg, 83%)。ES/MS (m/e): 262.0 (M+1)。

## 製備33

## 3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯

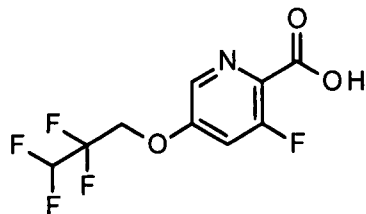


向含有乙酸鈣(II) (0.04g, 0.18 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.12g, 0.21 mmol)之Parr高壓釜中添加2-氯-3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶(440 mg, 1.68 mmol)。添加乙腈(9 mL)，之後添加甲醇(6 mL)。添加三乙胺(0.6 mL, 4.3 mmol)並將高壓釜密封，用N<sub>2</sub>吹掃，用CO吹掃，且隨後用100 psi CO加壓並於100°C下加熱18小時。濃縮溶液以產生粗產物，經由矽膠層析使用0%至25%乙酸乙酯/己烷梯度對其進行純化，以產生標題化合物(430 mg, 90%)。ES/MS (m/e): 286.0 (M+1)。

## 製備34



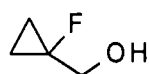
## 3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸



向3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(430 mg, 0.151 mmol)存於THF (15 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 M, 存於水中, 2 mL, 4.0 mmol)。將反應物於室溫下攪拌18小時。藉由添加存於二噁烷(1.25 mL, 5 mmol)中之4 M HCl使反應物驟冷並濃縮溶液, 以產生粗製標題化合物(476 mg, 99%)。ES/MS (m/e): 222.0 (M+1)。

## 製備35

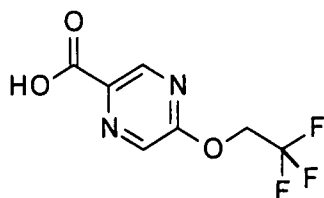
## (1-氟環丙基)甲醇



經10分鐘將1-氟-環丙烷甲酸(0.78 g, 7.49 mmol)存於THF (8 mL)中之0°C溶液用1 M硼烷-四氫吡喃複合物(8.99 mL, 8.99 mmol)逐滴處理。將反應物升溫至室溫並在氮下攪拌18分鐘。添加額外1 M硼烷-四氫吡喃複合物(3.75 mL, 3.75 mmol)並將反應物攪拌2小時。將反應物用水驟冷(觀察到放熱), 之後用1 N HCl (25 mL)驟冷。用乙酸乙酯萃取混合物並分離。用乙酸乙酯萃取水層(2次)併合併有機層。將合併之有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾並在真空中移除溶劑, 以產生標題產物(0.848 g, 100%)。

## 製備36

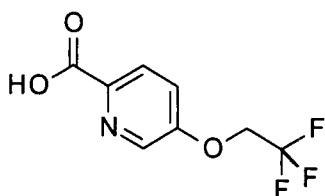
## 5-(2,2,2-三氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲酸



在氮氣氛下向5-氯六氫吡嗪-2-甲酸甲基酯(25 g, 144.87 mmol)存於DMF (250 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(47.2 g, 144.8 mmol)及2,2,2-三氟-乙醇(15.7 mL, 217.3 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌72小時。將混合物傾倒於水(1 L)上並藉由過濾收集灰褐色固體。將固體用水洗滌並在真空下乾燥至恆定重量。將乾燥粗物質自水(200 mL)與異丙醇(40 ml)之混合物重結晶兩次，以得到中間體灰色乳膏固體狀5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(15 g, 93%)且未經進一步純化即使用。將中間體5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(5 g, 21.17 mmol)存於甲醇(50 mL)及1M氫氧化鈉水溶液(42.3 mL, 42.3 mmol)中之溶液於室溫下攪拌2小時。添加35% w/w鹽酸以調節pH至2。蒸發甲醇並藉由過濾分離灰色乳膏固體。將固體用水洗滌並在真空下乾燥，以產生標題化合物(3 g, 51%)。ES/MS (m/z): 223.1 (M+1)。

### 製備37

#### 5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸

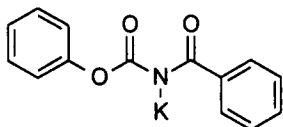


經2小時向5-羥基吡啶-2-甲酸甲基酯(10.1 g, 65.95 mmol)及碳酸鈉(42.9 g, 131.9 mmol)存於DMF (1 L)中之溶液中添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(22.96 g, 98.93 mmol)存於20 ml DMF中之溶液。將反應物於室溫下攪拌4小時且隨後傾倒於水(1 L)上並再攪拌1小時。藉由過濾收集褐色固體並用額外水洗滌。將固體乾燥至恆定重量，以產生5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯之中間體化合物(10.3 g 66%)，其未經進一步純化即使用。向5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(4.5 g, 19.1 mmol)存於甲醇(45 mL)中之溶液中添加1M氫氧化鈉溶液(38.2 ml, 38.2 mmol)並將反應物於室溫下攪拌2小時。用35%

w/w HCl調節反應混合物之pH以調節pH=1且隨後藉由過濾分離所得固體。將固體用水洗滌且隨後在真空下乾燥，以產生標題化合物(3 g, 70%)。ES/MS (m/z): 222.1 (M+1)。

### 製備38

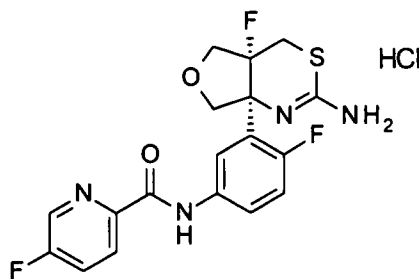
[苯甲醯基(苯氧基羰基)胺基]鉀



在氮氣氛下向苯甲醯胺(20.36 g, 168 mmol)、碳酸二-苯基酯(30 g, 140 mmol)存於四氫呋喃(450 mL)中之溶液中添加1.5 M第三丁醇鉀溶液(113.8 mL, 182 mmol)。將反應物於20°C下攪拌16小時。藉由過濾收集淺粉色固體並在減壓下乾燥至恆定重量，以產生標題化合物(29 g; 74%)。<sup>1</sup>H NMR (300.16 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.77-6.67 (m, 3H)。

### 實例1

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

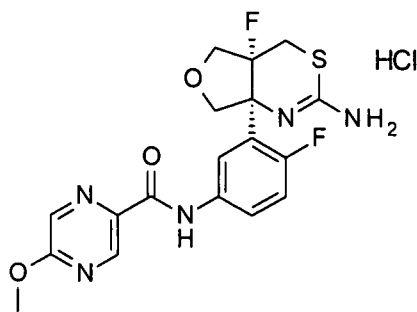


方案2之步驟K之子步驟2 (醯胺化)：向二甲基甲醯胺(180 μL, 2.33 mmol)存於乙腈(10 mL)中之溶液中添加草醯氯(180 μL, 2.07 mmol)，且將所得反應物攪拌10 min。向所得溶液中添加5-氟吡啶-2-甲酸(300 mg, 2.13 mmol)。將所得反應物再攪拌40分鐘，且隨後經由注射器移出5.0 mL此溶液並於50°C下逐滴添加至(4aR,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺(330 mg,

1.04 mmol)存於乙醇(6.0 mL)及水(6.0 mL)中之溶液中。將所得溶液於50°C下加熱50分鐘，之後藉由SCX管柱(甲醇，隨後存於甲醇中之7 M 氨)純化，以產生殘餘物，藉由矽膠急驟層析用存於甲醇中之7 M 氨/二氯甲烷(0/10)至存於甲醇中之7 M 氨/二氯甲烷(1/10)洗脫再次對其純化，以產生殘餘物，藉由HPLC使用高解析度C18管柱(Waters X-Bridge OBD 30 × 75 mm, 5 μm粒徑)用乙腈之15%至40%梯度(10 mM 碳酸氫銨水溶液與5%甲醇)洗脫對其進一步純化。將含有洗脫劑之產物在減壓下濃縮至約100 mL且隨後凍乾，以產生呈期望產物之游離鹼形式之白色殘餘物。將此物質溶解於2 mL二氯甲烷/甲醇(1/1)中並用存於醚中之1 M HCl (360 μL, 0.36 mmol)處理。濃縮試樣以產生標題化合物(177 mg, 38%)。ES/MS (m/e): 409.0 (M+1)。

## 實例2

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽

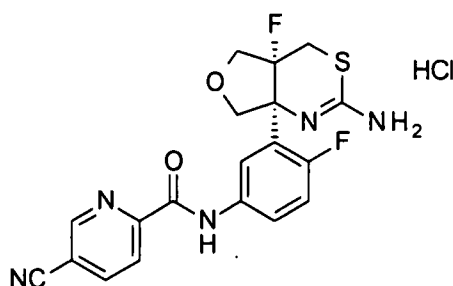


方案2之步驟K (醯胺形成)：向5-甲氧基六氫吡嗪-2-甲酸(225 mg, 1.46 mmol)及二甲基甲醯胺(113 μL, 1.46 mmol)存於乙腈(6 mL)中之漿液中添加草醯氯(127 μL, 1.46 mmol)。將所得反應物攪拌90 min。於50°C下將此溶液逐滴添加至(4aR,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺(320 mg, 1.12 mmol)存於乙醇(5.5 mL)及水(5.5 mL)中之溶液中。將所得溶液於50°C下加熱5小時。將反應物倒入含有200 mL NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)之分液漏斗中。用二

氯甲烷(3 × 200 mL)萃取試樣。將有機層合併，用鹽水洗滌並濃縮。藉由矽膠急驟層析用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(0/10)至存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(1/10)洗脫來純化粗產物。藉由反相急驟層析使用150 g高解析度C18管柱並用(10 mM碳酸氫銨水溶液與5% MeOH)中之ACN之5%至60%梯度洗脫進一步純化此物質。分離含有洗脫劑之產物並用4:1氯仿:異丙醇溶液(3 × 50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，以產生期望化合物之游離鹼。將此物質溶解於二氯甲烷(15 mL)中並用存於二噁烷中之4 M HCl (900 μL, 3.6 mmol)處理。濃縮試樣以產生標題化合物(160 mg, 31.2%)。ES/MS (m/e): 422.0 (M+1)。

### 實例3

N-[3-[(4aR,7aS)-2-氨基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

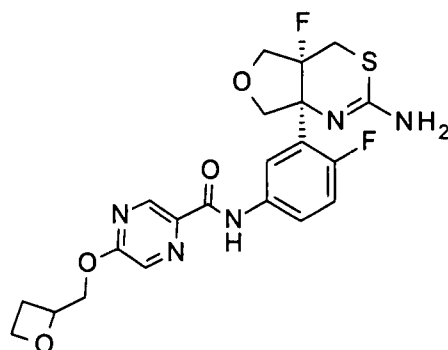


方案2之步驟K (醯胺形成)：向二甲基甲醯胺(60.0 μL, 776 μmol)存於乙腈(4.0 mL)中之溶液中添加草醯氯(60.0 μL, 692 μmol)，並將所得反應物攪拌16 min。向所得溶液中添加5-氰基吡啶-2-甲酸(106 mg, 715 μmol)。將反應物攪拌33分鐘，並經由注射器移出2.0 mL此溶液並於50°C下逐滴添加至(4aR,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺(110 mg, 347 μmol)存於乙醇(2.0 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中。將所得溶液於50°C下加熱44分鐘，之後藉由SCX管柱(甲醇至存於甲醇中之7 M氨)純化以產生殘餘物，藉由矽

膠急驟層析用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(0/10)至存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(1/10)洗脫再次對其純化，以產生呈期望產物之游離鹼形式之殘餘物(120 mg, 83%)。將此物質溶解於5 mL二氯甲烷/甲醇(1/1)中並用存於醚中之1 M HCl (300  $\mu$ L, 0.30 mmol)處理。濃縮試樣以產生標題化合物(128 mg, 81.6%)。ES/MS (m/e): 416.1 (M+1)。

#### 實例4

N-[3-[(4aR,7aS)-2-氨基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(氧雜環丁-2-基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺



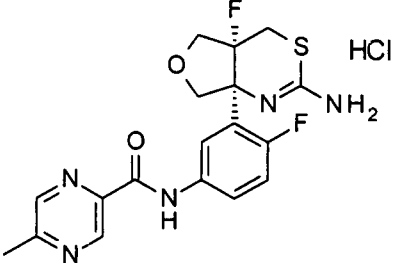
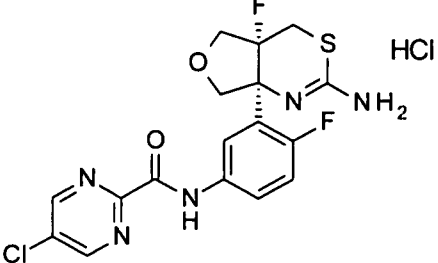
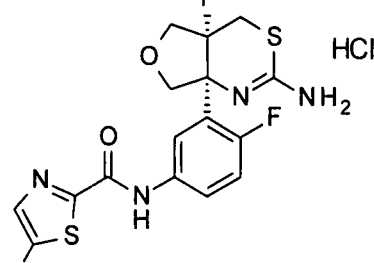
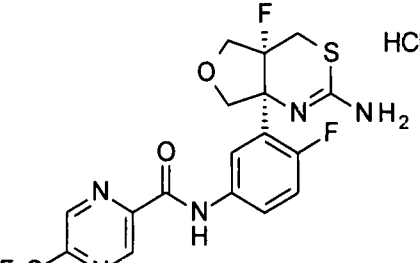
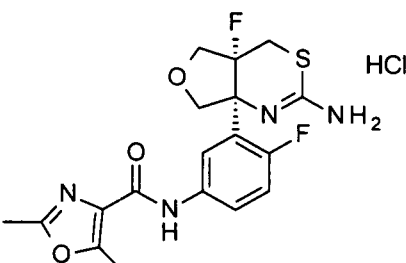
向含有(4aR,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-2-胺(81.2 mg, 0.285 mmol)、5-(氧雜環丁-2-基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲酸(140 mg, 0.300 mmol)及無水二氯甲烷(10 mL)之混合物之微波小瓶中添加1-丙烷膦酸環酞存於乙酸乙酯(8.90  $\mu$ L, 1.50 mmol)中之50 wt%溶液。將小瓶密封並將混合物於室溫下攪拌過夜。隨後將混合物分配在水與二氯甲烷之間並經由相分離柱分離各層。合併有機物並在減壓下蒸發溶劑。將所得油狀物溶解於甲醇中，過濾並藉由製備型 HPLC (Phenomenex Gemini 10  $\mu$ m 50\*150mm C-18) (CH<sub>3</sub>CN與水與10 mM碳酸氫銨，經10分鐘10%至100% CH<sub>3</sub>CN，120 ml/min) (1次注射)純化。將帶有產物之部分在離心蒸發器中濃縮至乾燥過夜，以產生白色固體狀標題化合物(40 mg, 28%)。ES/MS (m/e): 478.2 (M+1)。

表2中之以下化合物係以基本上類似於實例1至3中所述之方法之

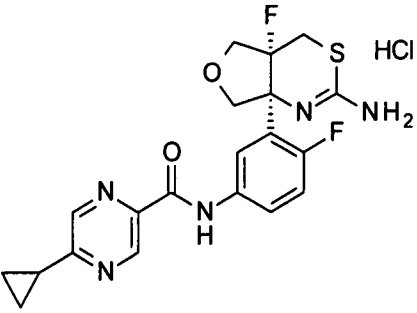
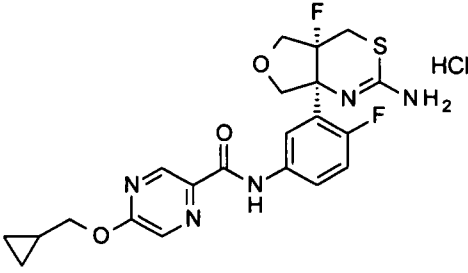
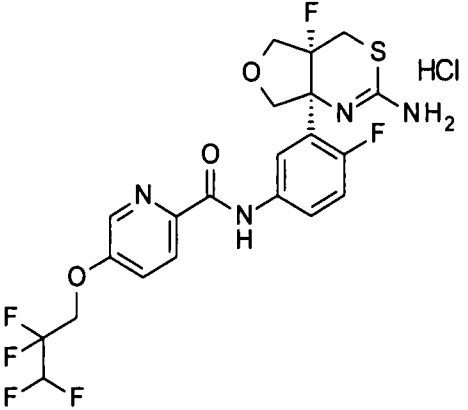
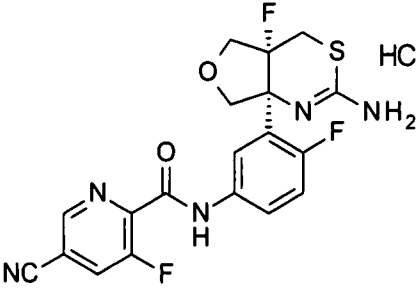
方式利用適當取代之羧酸用於醯胺形成反應來製備。實例1至3及表2中所示之實例中之每一者皆可製備為游離鹼或醫藥上可接受之鹽(例如HCl鹽)，如實例3中所述。

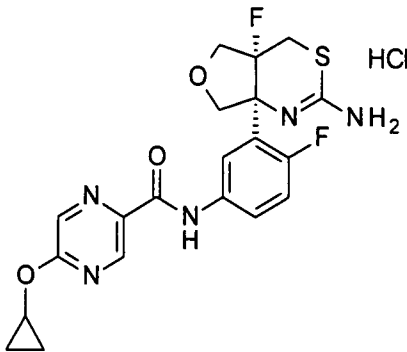
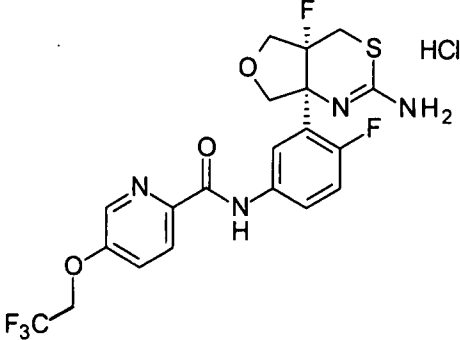
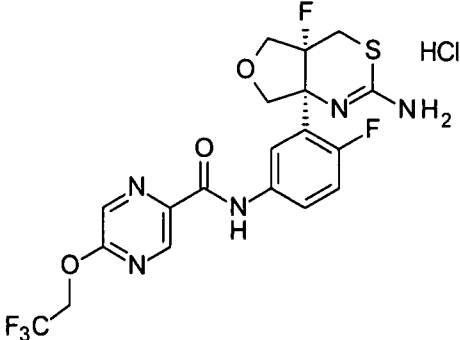
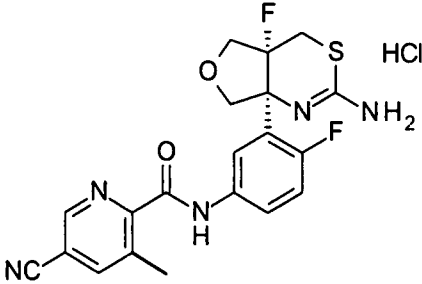
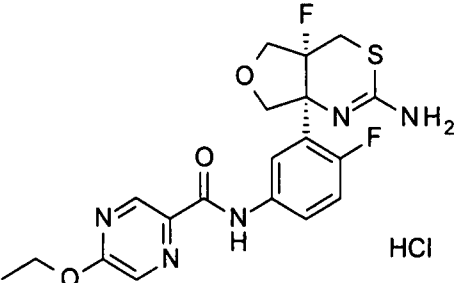
表2

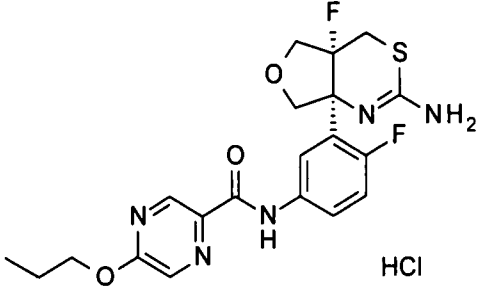
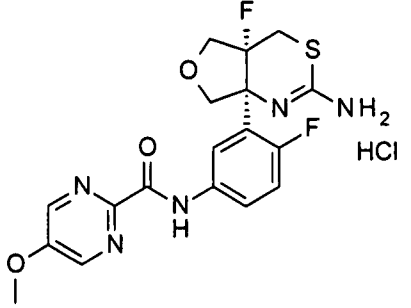
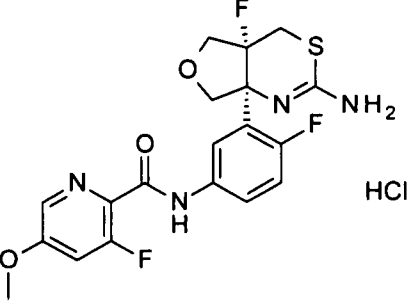
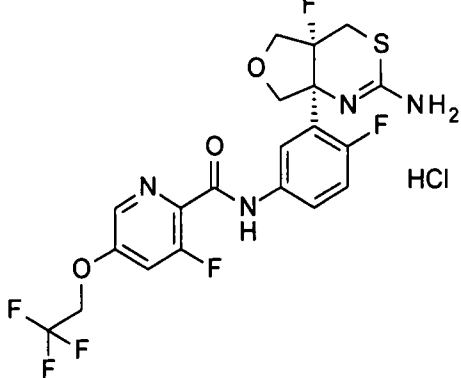
| 實例編號 | 化學名稱   | 結構 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|------|--|----|-------------------------|
| 5    | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽      |    | 425.0                   |
| 6    | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3,5-二氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |    | 427.0                   |
| 7    | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-1-(二氟甲基)吡唑-3-甲醯胺鹽酸鹽  |    | 430.0                   |
| 8    | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |    | 450.0                   |

| 實例<br>編號 | 化學名稱  | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|---|--|-------------------------|
| 9        | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽    |    | 406.0                   |
| 10       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-嘧啶-2-甲醯胺鹽酸鹽       |    | 426.0                   |
| 11       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-噻唑-2-甲醯胺鹽酸鹽       |   | 431.0                   |
| 12       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(三氟甲基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 460.0                   |
| 13       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-2,5-二甲基-噁唑-4-甲醯胺鹽酸鹽   |  | 409.0                   |



| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
| 14       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-環丙基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽          |    | 433.0                   |
| 15       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(環丙基甲氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽      |   | 463.0                   |
| 16       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 521.0                   |
| 17       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-3-氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽         |  | 434.0                   |

| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
| 18       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(環丙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽        |    | 449.0                   |
| 19       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |   | 489.0                   |
| 20       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 490.2                   |
| 21       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽        |  | 430.0                   |
| 22       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-乙氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽          |  | 536.0                   |

| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
| 23       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-丙氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽            |    | 450.0                   |
| 24       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽              |    | 422.2                   |
| 25       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-甲氧基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽          |   | 439.0                   |
| 26       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 507.2                   |

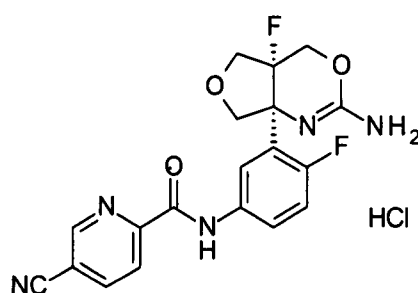
| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|----|-------------------------|
| 27       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |    | 539.0                   |
| 28       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2-二氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽       |    | 472.1                   |
| 29       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽          |    | 465.2                   |
| 30       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2-甲氧基乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽        |    | 466.0                   |

| 實例<br>編號 | 化學名稱  | 結構 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|---|----|-------------------------|
| 31       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽  |    | 522.2                   |
| 32       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |    | 498.2                   |
| 33       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2-二氟丙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽      |    | 486.2                   |

## 實例34

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噻嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

## 方法A



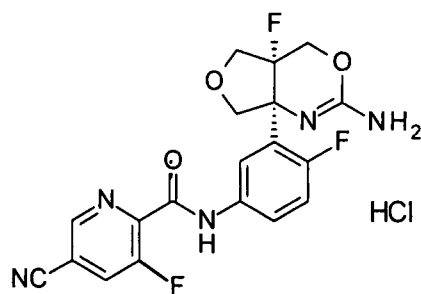
將游離鹼N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺(458 mg, 1.15 mmol, 於製備15中製備)溶解於二氯甲烷(3 mL)及甲醇(3 mL)中。添加鹽酸(4 M, 存於1,4-二噁烷中, 380  $\mu$ L, 1.52 mmol)。將溶液蒸發至乾燥, 以提供淺黃色固體狀標題化合物(380 mg, 76%)。ES/MS (m/z): 400 (M+1)。

#### 方法B 實例34

向N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺(9.1 g, 22.7 mmol)存於甲醇(182 mL)中之溶液中添加存於異丙醇中之1.2 M鹽酸溶液(18.9 mL, 22.7 mmol)。將混合物攪拌15分鐘。蒸發溶劑, 以產生白色結晶固體狀標題化合物(9.8 g, 99%)。ES/MS (m/z): 400 (M+1)。

#### 實例35

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-3-氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽

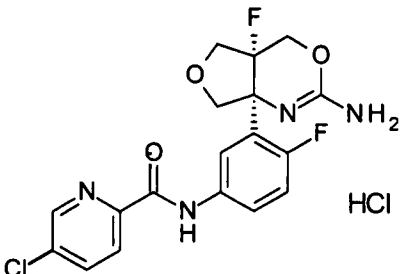
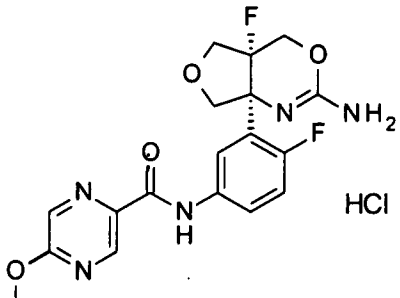


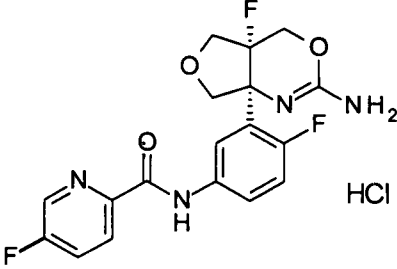
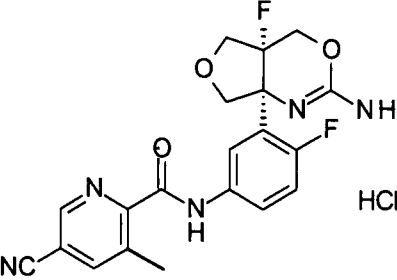
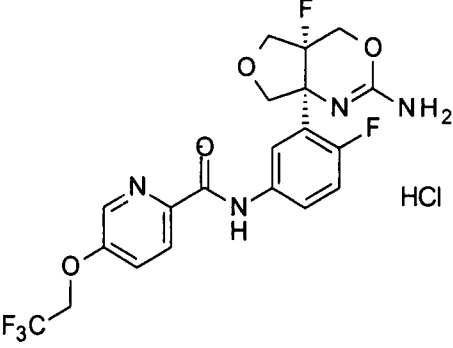
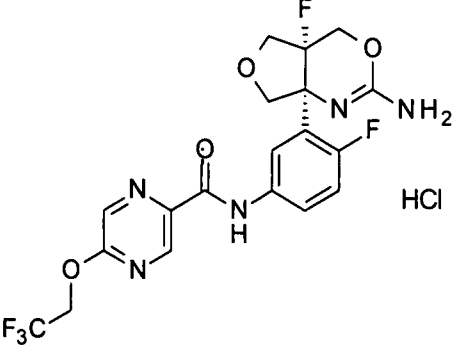
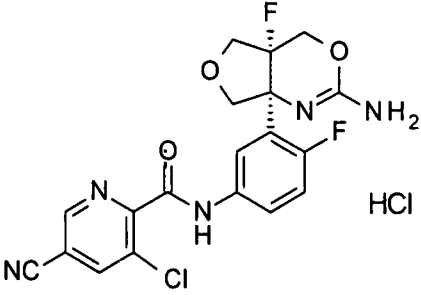
方案3之步驟M之子步驟2 (醯胺化): 向乙腈(3.7 mL)中添加二甲基甲醯胺(10  $\mu$ L, 0.14 mmol)及草醯氯(119  $\mu$ L, 1.38 mmol)並於室溫下攪拌10分鐘。添加5-氰基-3-氟-吡啶-2-甲酸(213 mg, 1.28 mmol)並將混合物再攪拌10分鐘。隨後將此混合物以單一份添加至(4aR,7aS)-7a-(5-胺基-2-氟-苯基)-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-2-胺(247 mg, 0.917 mmol)存於乙醇(3.7 mL)及水(3.7 mL)中之加熱至55 $^{\circ}$ C

之溶液中。將反應混合物攪拌1.5小時且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用½飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。用乙酸乙酯萃水層取，並將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠急驟層析用存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(1/99)至存於甲醇中之7 M氨/二氯甲烷(10/90)之梯度洗脫對其進行純化，以產生標題化合物之游離鹼(328 mg, 0.786 mmol)。將游離鹼溶解於二氯甲烷(5 mL)及甲醇(0.2 mL)中，並用鹽酸(1 M，存於二乙醚中，865  $\mu$ L, 0.865 mmol)處理並在減壓下濃縮。向殘餘物中添加二乙醚(3 mL)並濃縮並將此重複第二次，以產生標題化合物(349 mg, 0.769 mmol, 83.8%)。ES/MS (m/z): 418.0 (M+1)。

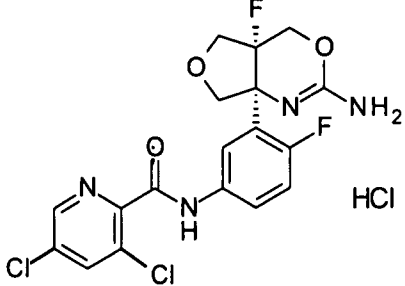
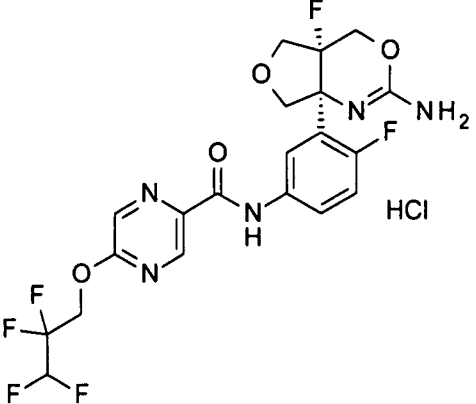
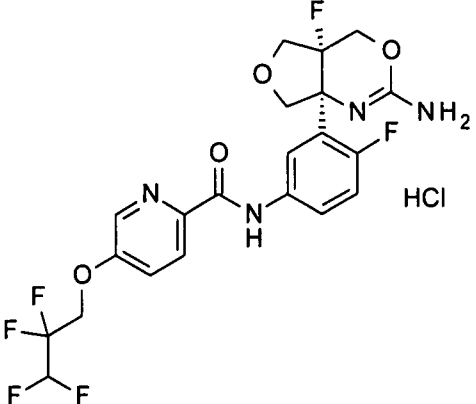
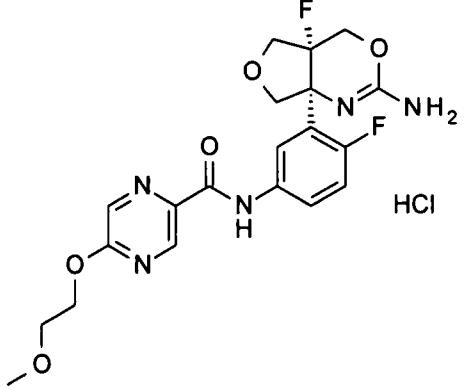
表3中列舉之以下化合物係以基本上類似於實例35中所述之方法之方式在醯胺形成反應中利用適當取代之羧酸來製備。另外，HCl鹽係自相應游離鹼以類似於實例35中所述之方法之方式製備。

表3

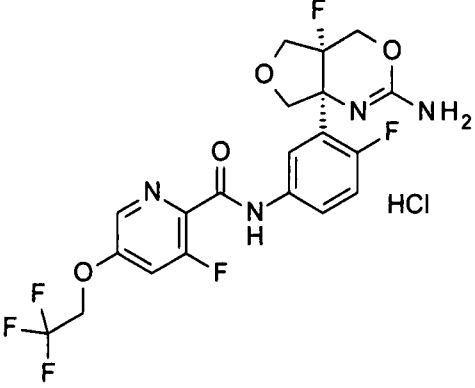
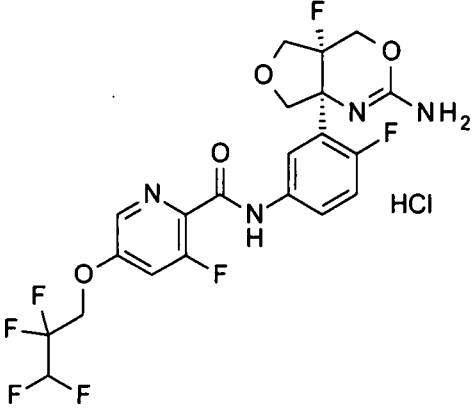
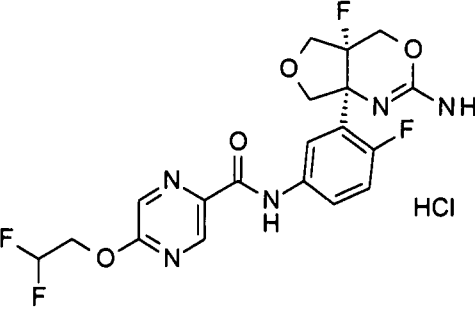
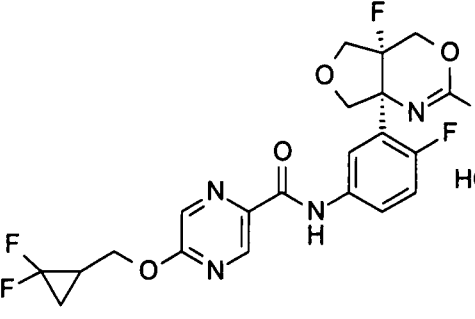
| 實例編號 | 化學名稱  | 結構   | ES/MS (m/z) (M+1) |
|------|---|--|-------------------|
| 36   | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽<br>(相應游離鹼係於製備16中製備) |  | 409.1             |
| 37   | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-甲氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽                 |  | 406.0             |

| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
| 38       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽              |    | 393.1                   |
| 39       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽        |    | 414.1                   |
| 40       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |   | 473.4                   |
| 41       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 474.4                   |
| 42       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽         |  | 434.1                   |
| 43       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-   |  | 443.0                   |



| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
|          | 5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3,5-二氯-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽                                       |    |                         |
| 44       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |   | 506.1                   |
| 45       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |  | 505.2                   |
| 46       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2-甲氧基乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽      |  | 450.2                   |

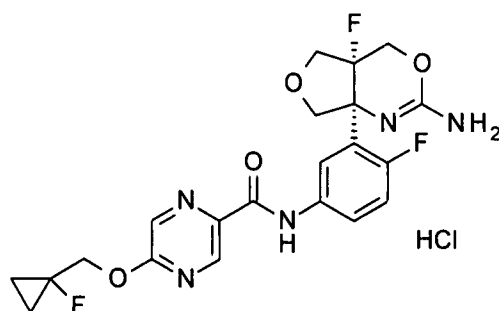
| 實例<br>編號 | 化學名稱  | 結構 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|---|----|-------------------------|
| 47       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-甲氧基-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |    | 423.0                   |
| 48       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-丙氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽     |    | 434.2                   |
| 49       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |    | 449.0                   |
| 50       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-乙氧基-六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽     |    | 420.0                   |

| 實例<br>編號 | 化學名稱   | 結構   | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|----------|--|--|-------------------------|
| 51       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽   |    | 491.1                   |
| 52       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-3-氟-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |   | 523.0                   |
| 53       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2-二氟乙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽       |  | 456.0                   |
| 54       | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽  |  | 482.1                   |

| 實例編號 | 化學名稱  | 結構 | ES/MS<br>(m/z)<br>(M+1) |
|------|---|----|-------------------------|
| 55   | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2-二氟丙氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽    |    | 470.0                   |
| 56   | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2,2-二氟乙氧基)-3-氟-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 |    | 473.1                   |

## 實例57

N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-[(1-氟環丙基)甲氧基]六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽,

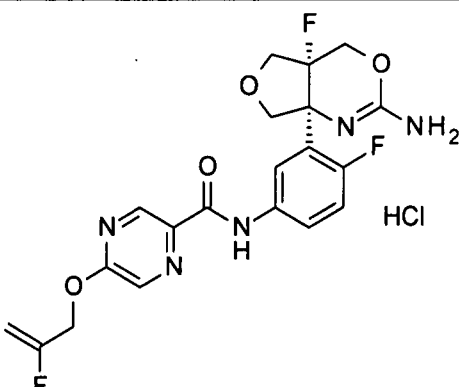


將N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氯-六氫吡嗪-2-甲醯胺(110 mg, 268.  $\mu\text{mol}$ )、(1-氟環丙基)甲醇(73 mg, 805  $\mu\text{mol}$ )及碳酸鉀(111 mg, 805.31  $\mu\text{mol}$ )在微波小瓶中合併。添加乙腈(3 mL)並將反應混合物於150°C下在微波反應器中加熱1.5小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並將有機層用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液及水洗滌。將合併之水層用乙酸乙酯萃取

兩次，用MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中移除溶劑，以產生粗產物。藉由矽膠急驟層析用存於二氯甲烷中之0%至3% (7 N NH<sub>3</sub>-甲醇)洗脫來純化粗產物，以產生標題產物之游離鹼(37 mg, 30%)。將游離鹼溶解於二氯甲烷(2 mL)中並用鹽酸(1 M，存於二乙醚中，80 μL，80 μmol)處理，並在減壓下濃縮，以產生標題產物(39 mg, 29%)。ES/MS (m/e): 464 (M+1)

表4中所示之以下化合物係以基本上類似於實例57中所述之方法之方式利用2-氟丙-2-烯-1-醇來製備。另外，HCl鹽係自相應游離鹼以類似於實例35中所述之方法之方式製備。

表4

| 實例編號 | 化學名稱  | 結構   | ES/MS (m/z) (M+1) |
|------|---|--|-------------------|
| 58   | N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-咪喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-(2-氟烯丙基氧基)六氫吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽 |  | 450.0             |

#### 活體外分析程序：

對於活體外酶及細胞分析，在DMSO中製備測試化合物以構成10 mM儲存溶液。在實施活體外酶及全細胞分析之前，在96孔圓底板中將儲存溶液在DMSO中連續稀釋以獲得10點稀釋曲線，其中最終化合物濃度在10 μM至0.05 nM範圍內。

#### 活體外蛋白酶抑制分析：

*hu*BACE1:Fc之表現及純化。

藉由 RT-PCR 自總腦 cDNA 選殖人類 BACE1 (登錄號：

AF190725)。將對應於胺基酸序列號1至460之核苷酸序列插入編碼人類 IgG<sub>1</sub> (Fc) 多肽之 cDNA 中 (Vassar 等人, *Science*, 286, 735-742 (1999))。將 BACE1(1-460) 及人類 Fc 之此融合蛋白 (稱作 *huBACE1:Fc*) 構築至 pJB02 載體中。將人類 BACE1(1-460):Fc (*huBACE1:Fc*) 在 HEK293 細胞中瞬時表現。將每一構築體之 250  $\mu$ g cDNA 與 Fugene 6 混合並添加至 1 升 HEK293 細胞中。在轉染後 4 天, 收穫條件培養基用於純化。藉由蛋白質 A 層析純化 *huBACE1:Fc*。將酶以小的等份儲存於  $-80^{\circ}\text{C}$  下。(參見 Yang 等人 *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004))

### BACE1 FRET 分析

如上文所述製備測試化合物之連續稀釋物。將化合物在  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  緩衝液中進一步稀釋 20 $\times$ 。向每一孔中在含有反應混合物 (25  $\mu$ L 50 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 4.6)、1 mM TRITON® X-100、1 mg/mL 牛血清白蛋白及 15  $\mu$ M FRET 受質) 之相應低蛋白結合黑板之 A 至 H 列上添加 10  $\mu$ L 每一稀釋物 (參見 Yang 等人, *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004))。將內容物在板振盪器上充分混合 10 分鐘。向含有受質及測試化合物之板中添加 15  $\mu$ L 存於  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  緩衝液中之 200 pM 人類 BACE1(1-460):Fc (參見 Vasser 等人, *Science*, 286, 735-741 (1999)) 以起始反應。在板振盪器上簡單混合後, 於激發波長 355 nm 及發射波長 460 nm 下記錄 0 時刻時混合物之 RFU。將反應板用鋁箔覆蓋並在加濕暗爐中於室溫下保持 16 h 至 24 h。利用時刻 0 時使用之相同激發及發射設定記錄培育結束時之 RFU。時刻 0 及培育結束時 RFU 之差異代表在化合物處理下 BACE1 之活性。以 RFU 差異對抑制劑濃度繪圖且利用 4 參數對數方程擬合曲線以獲得  $\text{IC}_{50}$  值。(May 等人, *Journal of Neuroscience*, 31, 16507-16516 (2011))。

基本上如上文所述測試本文實例 1 至 58 之化合物且其對於 BACE1 呈現低於約 1  $\mu$ M 之  $\text{IC}_{50}$ , 且實例 1、2、3、34 及 57 之化合物呈現以下

活性，如表5中所示。

表5

| 實例編號 | BACE1 IC <sub>50</sub> (nM) |
|------|-----------------------------|
| 1    | 15.6 (± 3.78 , n=14)        |
| 2    | 13.2 (± 2.70 , n=7)         |
| 3    | 6.66 (± 0.538 , n=4)        |
| 34   | 45.0 (± 13.0 , n=5)         |
| 57   | 25.7 (± 2.12 , n=2)         |

平均值± SEM；SEM =平均值之標準誤差

此數據證實，實例1至58之化合物在活體外抑制純化重組BACE1酶活性。

### PDAPP原代神經元分析

亦在自PDAPP轉基因胚胎小鼠生成之原代神經元培養物中運行確認全細胞分析(May等人, *Journal of Neuroscience*, **31**, 16507-16516 (2011))。自胚胎期第16天PDAPP胚胎製備原代皮質神經元並在96孔板中培養(15 × 10<sup>4</sup>個細胞/孔，存於DMEM/F12 (1:1)與10% FBS中)。在活體外2天後，將培養基用含有B27補充劑及2 μM (最後) Ara-C (Sigma, C1768)之不含血清之DMEM/F12 (1:1)更換。在活體外第5天，在存在/不存在期望濃度之抑制劑(稀釋於DMSO中)下將神經元於37°C下培育24 h。在培育結束時，藉由(例如) Abeta肽1-40及1-42之分析藉由特定夾心式ELISA分析條件培養基中β-分泌酶活性之證據。為量測Abeta之該等特定亞型，使用單株2G3作為Abeta 1-40之捕獲抗體，且使用單株21F12作為Abeta 1-42之捕獲抗體。Abeta 1-40及Abeta 1-42 ELISA皆使用生物素化3D6作為報告抗體(關於抗體之說明，參見Johnson-Wood 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA***94**, 1550-1555 (1997))。在化合物處理後條件培養基中所釋放之Abeta之濃度對應於

在該等條件下BACE1之活性。繪製10點抑制曲線且利用4參數對數方程擬合以獲得Abeta降低效應之IC<sub>50</sub>值。基本上如上文所述測試以下所例示化合物且其呈現Abeta降低效應之以下活性：

表6

| 實例 | PDAPP神經元A-beta<br>(1-40) ELISA<br>IC <sub>50</sub> (nM) | PDAPP神經元A-beta<br>(1-42) ELISA<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----|---|---|
| 1  | 83.3 (± 36.3, n=4)                                      | 76.8 (± 44.8, n=4)                                      |
| 2  | 29.5 (± 18.4, n=3)                                      | 21.9 (± 11.7, n=2)                                      |
| 3  | 20.2 (± 2.32, n=4)                                      | 16.3 (± 11.3, n=4)                                      |
| 34 | 49.9 (± 5.61, n=3)                                      | 36.5 (± 7.41, n=3)                                      |
| 57 | 186   | 182   |

平均值 ± SEM；SEM = 平均值之標準誤差

此數據證實表6之化合物抑制全細胞中之Abeta產生。

### β-分泌酶之活體內抑制

可使用若干動物模型(包括小鼠、豚鼠、狗及猴)來篩選在化合物處理後之活體內β-分泌酶活性抑制。本發明中所使用之動物可為野生型、轉基因或基因敲除動物。舉例而言，PDAPP小鼠模型(如Games等人，*Nature* **373**, 523-527 (1995)中所闡述製得)及其他非轉基因或基因敲除動物可用於分析在存在抑制化合物下Abeta及sAPPbeta產生之活體內抑制。通常，經由經口、皮下、靜脈內、進食或其他投與途徑向2個月齡PDAPP小鼠、基因敲除小鼠或非轉基因動物投與調配於媒劑中之化合物，該等媒劑係(例如)玉米油、β-環糊精、磷酸鹽緩衝液、PHARMASOLVE®或其他適宜媒劑。在投與化合物後1至24小時，將動物處死，且取出腦用於分析Abeta 1-x。如本文所用「Abeta 1-x」係指以殘餘物1開始且以大於殘基28之C末端結束之Abeta物種之和。此檢測大多數Abeta物種且經常稱作「總Abeta」。藉由夾心式



ELISA使用單株266作為捕獲抗體及生物素化3D6作為報告抗體量測總Abeta肽(Abeta 1-x)含量。(參見May等人, *Journal of Neuroscience*, **31**, 16507-16516 (2011))。

對於急性研究，投與化合物或適當媒劑且在投藥後約3小時處死動物。自所選動物獲得腦組織且分析Abeta 1-x之存在。在長期投藥後，亦可分析在化合物處理後較老APP轉基因動物之腦組織之 $\beta$ -澱粉樣斑之量。

與媒劑處理對照或零時刻對照相比，投與抑制化合物之動物(PDAPP或其他APP轉基因或非基因小鼠)可證實於腦組織中之Abeta減少。舉例而言，與媒劑處理小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與30 mg/kg經口劑量之實例1化合物之後3小時，Abeta 1-x肽含量減少約37% (在腦海馬迴中)及約48% (在腦皮質中)， $p < 0.01$ 。對於實例2而言，與媒劑處理小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與10 mg/kg經口劑量之後3小時，Abeta 1-x肽含量減少約40% (在腦海馬迴中)及約45% (在腦皮質中)， $p < 0.01$ 。與媒劑處理小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與實例2之30 mg/kg經口劑量之後3小時，Abeta 1-x肽含量減少約52% (在腦海馬迴中)及約54% (在腦皮質中)， $p < 0.01$ 。對於實例3而言，與媒劑處理小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與10 mg/kg經口劑量之後3小時，Abeta 1-x肽含量減少約34% (在腦海馬迴中)及約46% (在腦皮質中)， $p < 0.01$ 。對於實例34而言，與媒劑處理小鼠相比，在向幼小雌性PDAPP小鼠投與10 mg/kg經口劑量之實例34化合物之後3小時，Abeta 1-x肽含量減少約26% ( $p < 0.05$ ，在腦海馬迴中)及約36%及24% (在腦皮質中， $n=2$ 且 $p < 0.01$ )。

考慮到實例1、2、3及34在活體外對於BACE酶之活性，該等Abeta降低效應與活體內之BACE抑制一致，且進一步證實實例1、2、3及34之CNS穿透。

該等研究顯示，本發明化合物抑制BACE且由此可用於降低Abeta含量。

**【圖式簡單說明】**

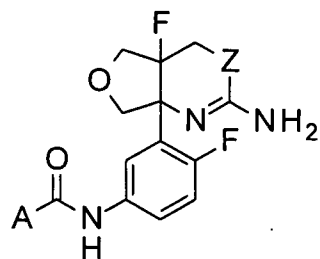
無

**【符號說明】**

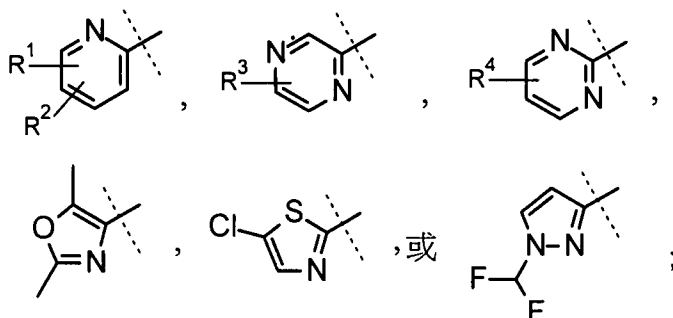
無

## 申請專利範圍

1. 一種式III化合物，

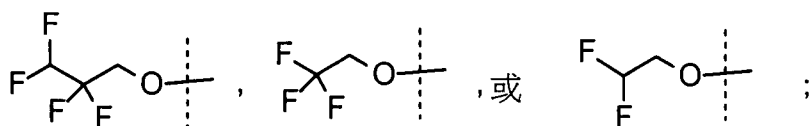


其中A係：



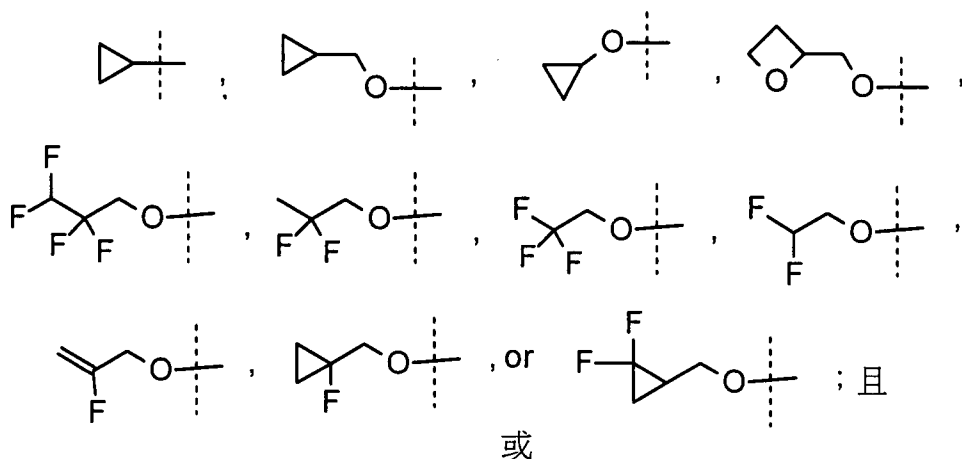
Z係O或S；

R<sup>1</sup>係H、F、Cl、CN、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、



R<sup>2</sup>係H、F、Cl或CH<sub>3</sub>；

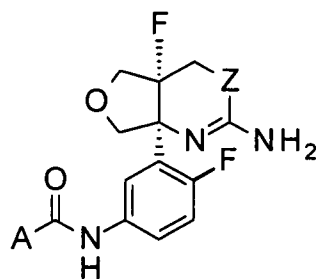
R<sup>3</sup>係H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C1-C3烷氧基、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、



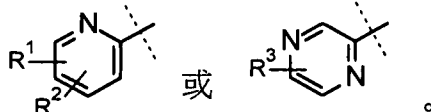
R<sup>4</sup>係H、F、Cl或OCH<sub>3</sub>；

或其醫藥上可接受之鹽。

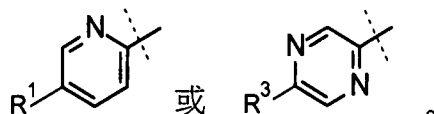
2. 如請求項1之化合物或鹽，其呈(順式)-組態：



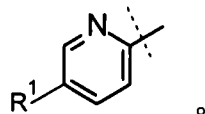
3. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係：



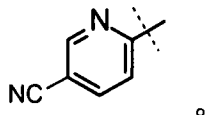
4. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係：



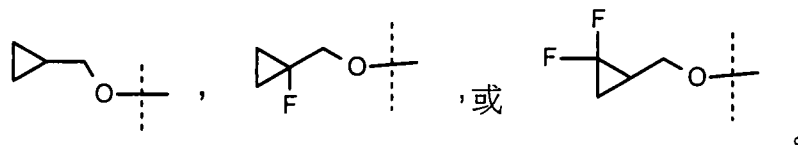
5. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係：



6. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中A係：



7. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中R<sup>3</sup>係OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、



8. 如請求項1或2之化合物或鹽，其中R<sup>3</sup>係OCH<sub>3</sub>。

9. 如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中Z係O。

10. 如請求項1至8中任一項之化合物或鹽，其中Z係S。

11. 如請求項1之化合物或鹽，其係N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡

啖-2-甲醯胺。

12. 如請求項11之化合物，其係N-[3-[(4aR,7aS)-2-胺基-4a-氟-5,7-二氫-4H-呋喃并[3,4-d][1,3]噁嗪-7a-基]-4-氟-苯基]-5-氰基-吡啖-2-甲醯胺。
13. 如請求項1、2、11及12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。
14. 如請求項1、2、11及12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。
15. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療阿茲海默氏病的藥劑。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。