



(21) 申請案號：102137331

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(51) Int. Cl. :            *C07D405/04 (2006.01)*            *C07D471/04 (2006.01)*  
                               *C07D471/10 (2006.01)*            *C07D487/04 (2006.01)*  
                               *C07D487/10 (2006.01)*            *C07D491/048(2006.01)*  
                               *C07D495/04 (2006.01)*            *A61K31/403 (2006.01)*  
                               *A61K31/407 (2006.01)*            *A61K31/437 (2006.01)*  
                               *A61K31/438 (2006.01)*            *A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2012/10/17            印度            3030/MUM/2012

(71) 申請人：卡地拉保健有限公司 (印度) CADILA HEALTHCARE LIMITED (IN)  
印度

(72) 發明人：德賽 蘭吉特 DESAI, RANJIT C. (US)；貝荷卡 拉傑許 BAHEKAR, RAJESH (IN)；傑達夫 普拉迪普 JADAV, PRADIP (IN)；葛斯瓦米 阿米特吉理 GOSWAMI, AMITGIRI (IN)；帕特爾 潘卡吉 PATEL, PANKAJ (IN)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

WO	2006/009886A1	WO	2007/087231A2
WO	2007/126745A2	WO	2009/025784A1
WO	2010/108268A1	WO	2011/147207A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：14 項            圖式數：0            共 131 頁

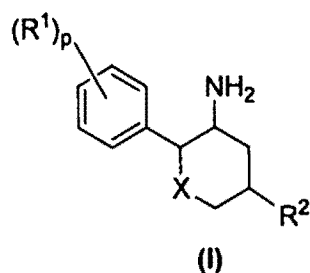
(54) 名稱

新穎之雜環化合物

NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

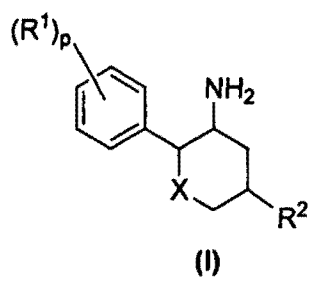
(57) 摘要

本發明關於通式(I)之新穎化合物，其互變異構物形式、其鏡像異構物、其非鏡像異構物、其醫藥上可接受之鹽類或其前藥，它們有用於治療或預防糖尿病(DM)、肥胖症和其他代謝性病變。本發明亦關於製造該等化合物之方法，及含有彼之醫藥組成物和彼之用途。

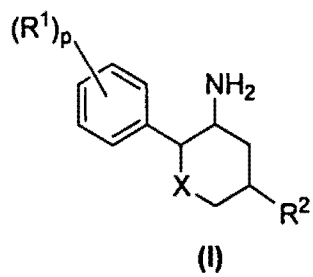


The present invention relates to novel compounds of the general formula (I) their tautomeric forms, their enantiomers, their diastereoisomers, their pharmaceutically accepted salts, or pro-drugs thereof, which are useful for the treatment or prevention of diabetes mellitus (DM), obesity and other metabolic disorders.

The invention also relates to process for the manufacture of said compounds, and pharmaceutical compositions containing them and their use.



式(I)



## 發明摘要

※申請案號：102137331

※申請日：102年10月16日

※IPC分類：

【發明名稱】(中文/英文)

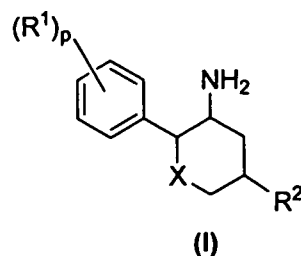
新穎之雜環化合物

Novel heterocyclic compounds

C07D 405/04 (2006.01)  
 C07D 471/04 (2006.01)  
 C07D 471/10 (2006.01)  
 C07D 487/04 (2006.01)  
 C07D 487/10 (2006.01)  
 C07D 491/048 (2006.01)  
 C07D 495/04 (2006.01)  
 A61K 31/403 (2006.01)  
 A61K 31/407 (2006.01)  
 A61K 31/437 (2006.01)  
 A61K 31/438 (2006.01)  
 A61P 3/10 (2006.01)

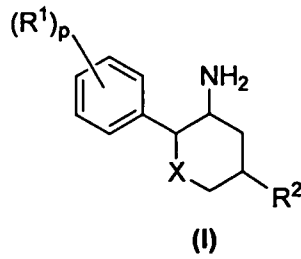
【中文】

本發明關於通式(I)之新穎化合物，其互變異構物形式、其鏡像異構物、其非鏡像異構物、其醫藥上可接受之鹽類或其前藥，它們有用於治療或預防糖尿病(DM)、肥胖症和其他代謝性病徵。本發明亦關於製造該等化合物之方法，及含有彼之醫藥組成物和彼之用途。



## 【 英文 】

The present invention relates to novel compounds of the general formula (I) their tautomeric forms, their enantiomers, their diastereoisomers, their pharmaceutically accepted salts, or pro-drugs thereof, which are useful for the treatment or prevention of diabetes mellitus (DM), obesity and other metabolic disorders. The invention also relates to process for the manufacture of said compounds, and pharmaceutical compositions containing them and their use.

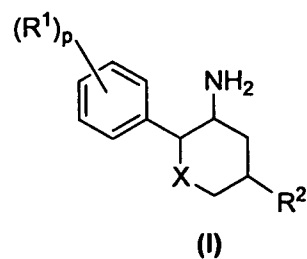


【代表圖】

【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)



# 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)

新穎之雜環化合物

Novel heterocyclic compounds

## 【技術領域】

本發明關於通式(I)之新穎化合物，其互變異構物形式、其鏡像異構物、其非鏡像異構物、其醫藥上可接受之鹽類或其前藥，它們有用於治療或預防糖尿病與其相關病症、肥胖症和其他代謝性病徵。本發明亦關於製造該等化合物之方法，及含有彼之醫藥組成物和彼之用途。

## 【先前技術】

代謝症候群(或症候群 X)為受生活方式、遺傳傾向和環境影響的相關病徵之集合(Lancet, 365, 1415, 2005; Diabetes, 41, 715, 1992)。肥胖症和糖尿病正突顯為 21 世紀的全球流行且成為全球主要的健康問題(Diabetic Medicine, 14, S7-S85, 1997; Nature Med., 12, 62-66, 2006; Diabetes Care, 27, 1047-1053, 2004)。糖尿病(DM)係指從多重致病因子所衍生之疾病且以禁食狀態或在口服葡萄糖耐受試驗期間投予葡萄糖之後升高之血漿葡萄糖水準(高血糖症)為特徵(Diabetes Care, 26, 3160-3167, 2003; Diabetes Care, 33, S62-S69, 2010)。

有兩種一般重新制定的糖尿病形式。在第 1 型或胰島素依賴型糖尿病 (IDDM) 中，病患係由於產生胰島素之胰臟  $\beta$ -細胞的自體免疫性破壞而產生很少或不產生胰島素 (胰島素缺乏)。第 1 型糖尿病大部分常發生在孩童中。在第 2 型糖尿病 (T2DM) 或非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM) 中，病患時常具有與非糖尿病對象相比而相同或升高的血漿胰島素水準 (Diabetes Care, 20, 1183-1197, 1997; Diabet Med., 15, 539-553, 1998)。大部分的糖尿病者經診斷為 T2DM 且該等之中 90% 為肥胖或過重 (Diabetologia, 42, 499-518, 1999; Nature, 414, 782-787, 2001)。

T2DM 為由涉及胰島素抗性及受損的胰島素分泌之雙重內分泌效應的複雜病態生理學引起的常見慢性及進行性疾病。異常的葡萄糖穩態與脂質、脂蛋白和脂蛋白元代謝的改變及其他的代謝性和血液動力學疾病有直接和間接兩種關聯。因此，患有 T2DM 之病患具有增加大血管和微血管併發症的風險，包括冠狀心臟疾病、中風、末稍血管疾病、高血壓、腎病變、神經病變和視網膜病變 (Diabetes Metab., 23(5), 454-455 1997; Diabet Med., 15(7), 539-53, 1998)。因此，葡萄糖穩態、脂質代謝及高血壓的治療控制在 T2DM 的臨床管理及治療中非常重要 (Med. J. Aust, 179(7), 379-383, 2003)。

T2DM 的治療通常以飲食及運動開始，接著以口服抗糖尿病單一療法 (N. Engl. J. Med., 344, 1343-1350, 2001; Diabetes Care, 20, 537-544, 1997)。目前的抗糖尿病療法

包括增加由胰臟分泌之胰島素量的化合物、降低從胃腸道吸收葡萄糖之速率的化合物及增加標的器官對胰島素之敏感性的化合物(Ann. Intern. Med., 147, 386-399, 2007 ; Clin.Ther., 29, 1236-1253, 2007)。習知的單一療法可於最初控制某些病患中的血液葡萄糖；然而其與高的繼發性衰竭率有關聯。

單劑療法對維持血糖控制的限制可藉由組合多重抗糖尿病藥來克服(Cardiovasc. Diabetol., 10, 12-62, 2013)。目前對糖尿病患者的治療包括各種口服抗高血糖劑；然而，幾乎一半的 T2DM 病患在一段時間後喪失對該等劑的反應，從而需要胰島素療法。而且，與現行抗高血糖劑有關聯的相反事件(諸如以胰島素的體重增加和低血糖症；以雙胍的乳酸中毒、噁心&腹瀉；以格列塔類(glitazones)的肝毒性和 CVS 風險)引起安全性顧慮(Drugs, 68(15), 2131-2162, 2008 ; Drugs, 65(3), 385-411, 2005 ; Diabetes Obes Metab., 9,799-812, 2007)。

因此，大部分的 T2DM 病患需要藥物學干預與健康的生活方式一起，該藥物學干預主要由口服抗糖尿病藥與皮下胰島素注射的組合所組成(Clin Ther., 29, 1236-1253, 2007)。儘管致力於開發新的抗糖尿病藥，但是僅三種口服降血糖劑(磺醯脲類、雙胍類和胰島素敏感劑類)可用於治療 T2DM。除了腸促胰島素療法以外，大部分可用的包括胰島素之抗高血糖劑促使體重增加，其進一步加重與肥胖症有關聯的心血管風險和胰島素抗性(Diabetes Care, 27,



1535-1540, 2004 ; *Ann. Intern. Med.*, 147, 386-399, 2007)。因此，對開發可與現行療法相配合且防止與糖尿病有關聯的繼發性併發症進展之用於血糖控制的新穎藥劑有迫切的需求。

儘管如此的疾病流行比例，但是 10 位糖尿病治療患者中僅 4 位符合治療目標，迫使臨床醫師從一種藥劑的初始治療移到以多重口服療法以及胰島素的更積極干預。於是，在目前的方案中不斷地要求能治療糖尿病與其合併症的新型治療劑。

二肽醯肽酶(Dipeptidyl peptidase)-IV (DPP-IV)為絲胺酸蛋白酶，其選擇性地從葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)及似升糖激素肽(Glucagon-Like Peptide)(GLP-1)的前末端基位置分裂 N-端二肽，因此使該等失活(*Diabetes Obes Metab.*, 10, 376-387, 2008 ; *Diabetes Care*, 30, 1979-1987, 2007)。GLP-1 為腸 L-細胞回應食物攝取所分泌之腸促胰島素激素。活性 GLP-1 刺激胰島素分泌，抑制升糖激素釋出及減緩胃排空，此共同促成患有 T2DM 之病患中有效的葡萄糖穩態。DPPIV 活性的抑制使內源性 GLP-1 的作用期間延長，從而展現 GLP-1 之所有的有利屬性(*Lancet*, 368, 1696-1705, 2006 ; *Horm Metab Res.*, 36(11-12), 867-76, 2004)。

DPP-IV 抑制劑提供許多超越現行糖尿病療法的潛在優勢，包括降低低血糖症、體重增加及胰臟  $\beta$ -細胞可能再生與分化的風險(*Handbook Exp Pharmacol.*, 203, 53-74,

2011 ; Curr Med Res Opin., 23(4), 919-31, 2007) 。 因為經 GLP-1 媒介之葡萄糖穩態的該等多重好處，所以使生物可利用之口服 DPP-IV 抑制劑已發展為有希望治療 T2DM 的治療劑 (Am. J. Ther., 15(5), 484-91, 2008) 。

已廣泛地討論及檢閱用於治療 T2DM 的 DPP-IV 抑制劑之治療潛力 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 12, 87-100, 2003 ; Exp. Opin. Ther. Patents, 13, 499-510, 2003 ; Exp. Opin. Investig. Drugs, 13, 1091-1102, 2004 ; Curr. Opin. Drug Discovery Development, 11, 512-532, 2008 及 Trends in Molecular Medicine, 14, 161-168, 2008) 。 各種 DPPIV 抑制劑 ( 諸如 維達列汀 (Vildagliptin)(Galvus) 、 沙克列汀 (Saxagliptin)(Onglyza) 、 阿格列汀 (Alogliptin)(Nesina) 、 利拉利汀 (Linagliptin)(Tradjenta) 和 西他列汀 (Sitagliptin)(Januvia)) 在臨床上用於治療 T2DM 。

專利申請案 WO 97/40832 ; WO 98/19998 ; WO 01/68603 ; WO 02/38541 ; WO 02/076450 ; WO 03/000180 ; WO 03/000181 ; WO 03/024942 ; WO 03/033524 ; WO 03/035057 ; WO 03/035067 ; WO 03/037327 ; WO 03/074500 ; WO 03/082817 ; WO 04/007468 ; WO 04/018467 ; WO 04/026822 ; WO 04/032836 ; WO 04/037181 ; WO 04/041795 ; WO 04/043940 ; WO 04/046106 ; WO 04/050022 ; WO 04/058266 ; WO 04/064778 ; WO 04/069162 ; WO 04/071454 ; WO 06/039325 ; WO 07/024993 ; WO

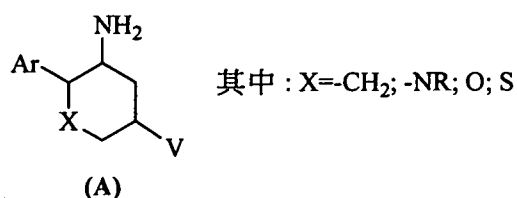
08/060488 ; WO 09/139362 ; WO 10/056708 ; WO 11/028455 ; WO 11/037793 ; WO 11/146358 ; WO 12/118945 ; WO 13/003249 ; WO 13/003250 ; 美國專利申請案號 5,939,560 ; 6,011,155 ; 6,107,317 ; 6,110,949 ; 6,166,063 ; 6,124,305 ; 6,303,661 ; 6,432,969 ; 6,617,340 ; 0,232,676 ; 0220766 ; 8415297 ; 0157940, 6,699,871 ; Bioorg. Med. Chem. 17, 1783-1802, 2009 等等提出不同的結構類別之 DPP-IV 抑制劑。

DPP-IV 酵素在結構上類似於數種其他蛋白酶，所以在構思新類別之 DPP-IV 抑制劑時，基本上考慮 DPP-IV 抑制劑超越其他的絲胺酸蛋白酶之選擇性，尤其為 DPP-2、DPP-8 和 DPP-9 (Diabetes, 54, 2988-2994, 2005; Bioorganic Med. Chem. Lett., 17, 3716-3721, 2007)。雖然在市場上已有數種 DPP-IV 抑制劑，但是仍在進行開發有效力且有選擇性的 DPP-IV 抑制劑之嘗試，該抑制劑比目前的 DPP-IV 抑制劑更好或具有可相比的功效，具有較少的副作用，需要較低的劑量方案或投藥頻率及具有治療其他的代謝性病症之優勢。

#### 先前技術

在早期，已由 Merck Sharp & Dohme (MSD) Corporation Limited 報導一系列關於具有通式(A)(其中“V”代表經選擇之雙環雜芳族環系統)的經取代之胺基環己烷(WO 06/127530 ; WO 07/87231)、經取代之胺基哌啶

(WO 06/039325 ; US 05/034775)、經取代之胺基四氫硫代吡喃(WO 11/103256 ; US 11/025182)、經取代之胺基哌啶(WO 11/037793 ; US 10/048871)及經取代之胺基四氫吡喃(WO 11/028455 ; US 10/046270 ; WO 10/056708 ; US 09/063976 ; WO 13/003250 ; US 12/043924 ; WO 13/003249 ; US 12/043922 ; US 13/8415297 ; US 13/0157940 ; WO 07/097931 ; WO 08/060488 ; US 07/0232676 ; WO 07/136603 ; WO 07/126745 ; WO 06/009886 ; US 05/021556 ; EP1761532)作為有效治療 T2DM 的 DPP-IV 抑制劑之發明。



吾等在本文揭示通式(I)之新穎化合物，其為 DPP-IV 抑制劑且有用於預防及治療以 DPP-IV 酵素媒介之疾病狀態。

### 【發明內容】

本發明揭示通式(I)之新穎化合物，其為 DPP-IV 抑制劑且有用於預防及治療以 DPP-IV 酵素媒介之疾病狀態。本發明化合物係藉由抑制 DPP-IV 而有用於治療人類或動物身體。本發明化合物因此適合於預防及治療以 DPP-IV 酵素媒介之疾病狀態。驚訝地發現有些該等化合物經發現具有更長的半生期及延長的藥物動力學輪廓。此等性質可

容許延長超過一天的給藥間隔。

### 本發明的具體實例

本發明的具體實例提供通式(I)之新穎化合物，其互變異構物形式、其鏡像異構物、其非鏡像異構物、其立體像異構物、其醫藥上可接受之鹽類，及含有彼等或彼等適合的混合物之醫藥組成物。

在進一步的具體實例中，本發明提供醫藥組成物，其含有通式(I)化合物，其互變異構物形式、其鏡像異構物、其非鏡像異構物、其立體像異構物、其醫藥上可接受之鹽類或其混合物與適合的載劑、溶劑、稀釋劑和通常用於製備此等組成物之其他介質的組合。

在又進一步的具體實例中，本發明提供本發明的新穎化合物作為 DPP-IV 抑制劑之用途，將通式(I)化合物或其醫藥上可接受之組成物以治療有效且無毒的量投予哺乳動物以治療糖尿病及相關病症。

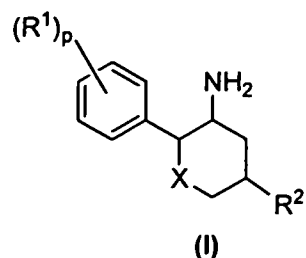
在又另一具體實例中，本發明提供包含式(I)化合物與至少一種適合於治療糖尿病及相關病症之第二藥劑的組成物。

在另一具體實例中，本發明提供製備本發明化合物之方法。

### 本發明的說明

據此，本發明關於以下式代表的通式(I)化合物 & 包括

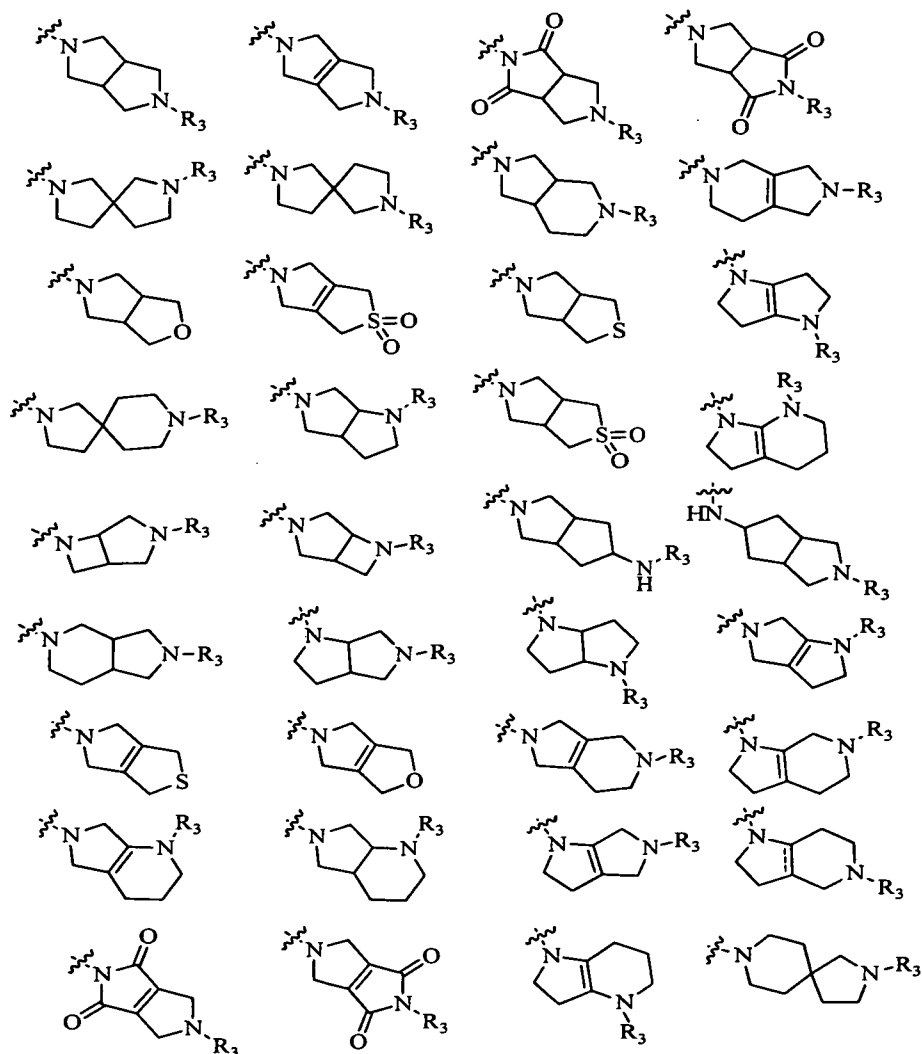
其溶劑化物、水合物以及其醫藥上可接受之鹽類，且包括彼等適合的醫藥上可接受之調配物。



其中：

$R^1$  在各出現場合係獨立選自氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、隨意地經取代之選自下列的基團：胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、環烷氧基、芳基、環烷基、碳環、雜環基、雜芳基、雜環烷基、環烷基( $C_{1-6}$ )烷基、雜環烷基( $C_{1-6}$ )烷基、芳烷基、雜芳基烷基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基，其中該等基團中之各者在任何適用時進一步經 1 至 3 個獨立選自下列之取代基取代：羥基、( $C_{1-4}$ )烷氧基、鹵基、氰基、胺基、( $C_{1-6}$ )烷基胺基、硝基、 $COO(C_{1-4})$  烷基、 $S(O)_n$ 、 $S(O)_nNH_2$ 、 $S(O)_nNH(C_{1-6})$  烷基、 $C(O)$ 、 $C(O)NH(C_{1-6})$  烷基；

$R^2$  係選自以下的雙環非芳族環系統



其中 R<sub>3</sub> 在各出現場合係獨立選自氫、鹵基、鹵烷基、氰基、隨意地經取代之選自下列的基團：胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、環烷基、碳環、雜環烷基、環烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、雜環烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 芳基、S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>NH 環烷基、S(O)<sub>n</sub>NH 芳基、S(O)<sub>n</sub>NH 雜芳基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基胺基、硝基、COO(C<sub>1-4</sub>) 烷基、S((O)=NH)-烷基、S((O)=NH)-芳基、S((O)=NH)-環烷基、S((O)=NH)-雜芳基、S((O)=N-烷基)-烷基、S((O)=N-烷基)-芳基、S((O)=N-烷基)-環烷基、S((O)=N-烷基)-雜芳

基、S((O)=N-芳基)-烷基、S((O)=N-芳基)-芳基、S((O)=N-芳基)-環烷基、S((O)=N-芳基)-雜芳基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-芳基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-環烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-雜芳基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-芳基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-環烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-雜芳基、C(O)、C(O)NH(C<sub>1-6</sub>)烷基。

當 R<sub>3</sub> 經取代時，則在 R<sub>3</sub> 上較佳的取代基在適用的情況下係選自氫、鹵基、鹵烷基、胺基、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、-CH<sub>2</sub>-COOH、-C(=O)-O-甲基、-C(=O)-O-三氟甲基、-C(=O)-O-乙基、-C(=O)-O-苯基、-C(=O)-NH-甲基、-C(=O)-NH-乙基、-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-NH-環丙基、-C(=O)-NH-苯基、-C(=O)-NH-三氟甲基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)CH<sub>2</sub>-甲基、-C(=O)CH<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-甲基、S(O)<sub>2</sub>-乙基、S(O)<sub>2</sub>-丙基、S(O)<sub>2</sub>-丁基、S(O)<sub>2</sub>-環丙基、S(O)<sub>2</sub>-環丁基、S(O)<sub>2</sub>-環戊基、S(O)<sub>2</sub>-環己基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-氟苯基、S(O)<sub>2</sub>-氰苯基、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH-甲基、S(O)<sub>2</sub>NH-乙基、S(O)<sub>2</sub>NH-丙基、S(O)<sub>2</sub>NH-丁基、S(O)<sub>2</sub>NH-戊基、S(O)<sub>2</sub>NH-環丙基、S(O)<sub>2</sub>NH-環丁基、S(O)<sub>2</sub>NH-環戊基、S(O)<sub>2</sub>NH-環己基、S(O)<sub>2</sub>NH-苯基、S((O)=NH)-甲基、S((O)=NH)-乙基、S((O)=NH)-苯基、S((O)=NH)-環戊基、S((O)=NH)-吡啶、S((O)=N-甲基)-甲基、S((O)=N-甲基)-苯基、S((O)=N-乙



基)-環丙基、S((O)=N-甲基)-吡啶、S((O)=N-苯基)-甲基、S((O)=N-苯基)-苯基、S((O)=N-苯基)-環戊基、S((O)=N-苯基)-吡啶、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-甲基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-苯基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-乙基))-環己基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-吡啶、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-甲基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-苯基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-環戊基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-吡啶。

其中  $n = 0-7$  ;

$p = 1-5$  ;

$X = -CH_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $O$ 、 $S$  ;

$R^4$  係獨立選自氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>2-6</sub>) 烯基、(C<sub>2-6</sub>) 炔基、 $-(CH_2)_nCOO(C_{1-4})$  烷基、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-C(=O)CH_2$  烷基、 $-C(=O)CH_2$  芳基、 $-C(=O)CH_2$  雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-雜環基、S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub> 芳基、S(O)<sub>n</sub> 烷基、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 芳基、S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基。

在可替代的具體實例中，當上文定義之基團中之任一者經進一步取代時，則若存在的取代基可選自那些上文定義者。

在本發明較佳的具體實例中，

$R^1$  在各出現場合係獨立選自氫、鹵基、氰基、隨意地經取代之選自下列的基團：胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、環烷基、碳環、雜環烷基、環烷基(C<sub>1-6</sub>)

烷基、雜環烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基，其中任何胺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基進一步在可利用的碳原子上經 1 至 3 個獨立選自下列之取代基取代：羥基、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、鹵基、氰基、胺基、(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基、硝基、COO(C<sub>1-4</sub>)烷基、S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、C(O)、C(O)NH(C<sub>1-6</sub>)烷基；

R<sup>4</sup> 係選自氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、-CH<sub>2</sub>.COOH、-C(=O)CH<sub>2</sub>-甲基、-C(=O)CH<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-甲基、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH-甲基。

其中“n”和“p”係如先前所定義，且若存在的上文定義之取代中之任一者上的取代基可選自可那些上文定義者。

在較佳的具體實例中，上述基團、基可選自：

“烷基”以及具有字首“alk”之其他基團(諸如烷氧基和烷醯基)意指可經氧原子取代之碳鏈，如那些熟諳此項技術領域者徹底的瞭解，其可進一步為直鏈或支鏈及其組合，除非碳鏈經另外其他的定義。烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等等。在例如從 C<sub>3-10</sub> 許可指定的碳原子數量時，則術語烷基亦包括環烷基及直鏈或支鏈烷基鏈與環烷基結構組合的組合物。當未指定碳原子數量時，則意欲為 C<sub>1-6</sub>。

“烯基”意指含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或

支鏈或其組合之碳鏈，除非碳鏈經另外其他的定義。烯基的實例包括但不限於乙烯基、烯丙基、異丙烯基、己烯基、戊烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等等。在例如從  $C_{5-10}$  許可指定的碳原子數量時，則術語烯基亦包括環烯基及直鏈、支鏈和環結構之組合。當未指定碳原子數量時，則意欲為  $C_{(2-6)}$ 。

“炔基”意指含有至少一個碳-碳參鍵且可為直鏈或支鏈或其組合之碳鏈。炔基的實例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基等等。當未指定碳原子數量時，則意欲為  $C_{(2-6)}$ 。

如本文所使用的“碳環”或“碳環殘基”意欲指任何穩定的單環狀或雙環狀或三環狀環，任一者可為飽和的、部分飽和的或芳族。此等碳環的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、環辛基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、萘基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基或四氫萘基(四氫萘)。從更廣泛的角度來看，術語碳環意欲包括在適用的強況下代表環烷基、苯基和其他飽和、部分飽和或芳族殘基之基團。

“環烷基”為烷基的子集且意指具有指定的碳原子數量之飽和碳環狀環，較佳為 3-6 個碳原子。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等等。環烷基通常為單環，除非另有其他陳述。環烷基為飽和的，除非及另有其他陳述。

“烷氧基”係指具有指定的碳原子數量之直鏈或支鏈烷氧化物。

術語“烷基胺基”係指具有指定的碳原子數量之直鏈或支鏈烷基胺基。

“芳基”意指含有碳環原子的單-或多環芳族環系統。較佳的芳基為單環或雙環 6-10 員芳族環系統。苯基和萘基為較佳的芳基。

“雜環”和“雜環基”係指含有至少一個選自 O、S、N 之雜原子及進一步隨意地包括硫的氧化形式(亦即 SO & SO<sub>2</sub>)之飽和或不飽和非芳族環或環系統。雜環的實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌啶、哌啶、1,3-二氧雜環戊烷(dioxolane)、咪唑啉、咪唑啶、吡咯啶、吡咯啉、四氫吡喃、二氫吡喃、氧硫雜環戊烷(oxathiolane)、二硫雜環戊烷(dithiolane)、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫雜環己烷(oxathiane)、硫代嗎啉等等。

“雜芳基”意指含有至少一個選自 O、S 和 N 之環雜原子的芳族或部分芳族雜環。雜芳基因此包括與不為芳族之其他種類的環(諸如芳基、環烷基和雜環)稠合之雜芳基。雜芳基的實例包括：吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三吡啶基、噻吩基、噻吩基、苯並異噁唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、二氫苯並呋喃基、吲哚基、喹啉基、吲

啞基、異吡啶基、二氫苯並噻吩基、吡啶基、噻啉基、酞吡基、喹啉基、蔡啶基、吡啶基、苯並二氧雜戊烯基、喹啉基、嘧啶基、呋喃基、異苯甲基呋喃基、苯並咪啶基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、噻啉基、吡啶基、異噻啉基、二苯並呋喃基等等。雜環基及雜芳基包括含有從 3-15 個碳原子形成 1-3 個環的環及環系統。

“鹵基/鹵素”係指氟、氯、溴、碘。通常以氯和氟較佳。

適合的基團及基團上的取代基可選自那些在說明書中的任何地方所述者。

如本文所使用的術語“經取代”意指將標定之原子上的任何一或多個氫以選自經指出之基團置換，惟不超過標定之原子的正常價數，且取代導致穩定的化合物。

“醫藥上可接受之鹽類”係指所揭示之化合物的衍生物，其中親體化合物係藉由製成其酸或鹼鹽而改質。醫藥上可接受之鹽類的實例包括但不限於鹼性殘基之無機或有機酸鹽類。此等習知的無毒性鹽類包括但不限於那些衍生自選自下列之無機和有機酸之鹽類：1,2-乙烷二磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、二碳酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙醇醯基對胺苯胂酸、己基間苯二酸、哈巴酸(hydrabamic)、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基苯甲酸、2-羥乙磺酸、乳酸、乳糖

酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、萘息酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、雙羧萘酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、胺磺酸、對胺苯磺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸和甲苯磺酸。

“前藥”意謂著指出在生理條件下或藉由溶劑分解可轉化成本文所述之生物活性化合物的化合物。因此，術語“前藥”係指醫藥上可接受之生物活性化合物的前驅物。前藥可在投予對象時沒有活性，但在活體內轉化成活性化合物，例如藉由水解。前藥化合物常在哺乳類有機體中提供溶解性、組織相容性或延緩釋出的優勢(Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。術語“前藥”亦意謂著包括任何共價鍵結之載劑，當此等前藥投予哺乳類對象時，該載劑在活體內釋出活性化合物。如本文所述之活性化合物的前藥可藉由修改在活性化合物中存在的官能基而製得，以此方式製得的修改物以常規操作或在活體內裂解成親體活性化合物。

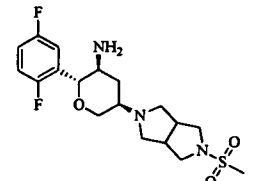
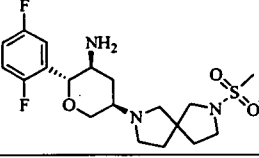
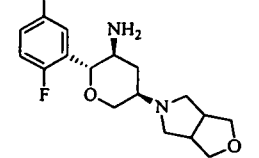
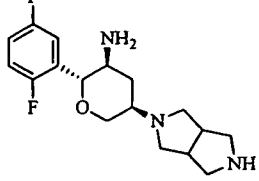
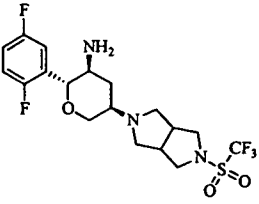
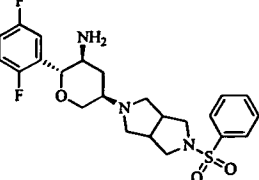
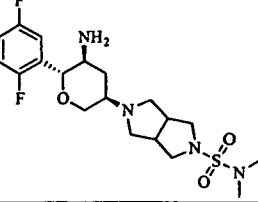
術語“隨意的”或“隨意地”意指後續所述事件或環境可能或不可能發生，且說明包括其中事件或環境發生的事例及其中事件或環境不發生的事例。例如，“隨意地經取代之烷基”意指“烷基”或“經取代之烷基”。再者，隨意地經取代之基團意指未經取代。

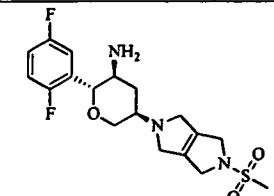
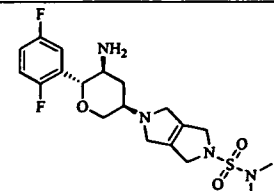
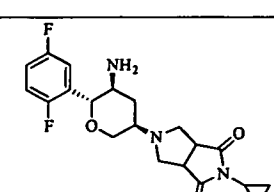
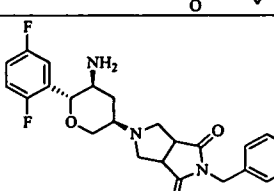
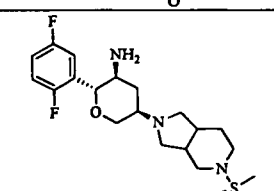
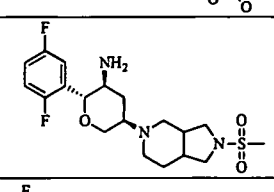
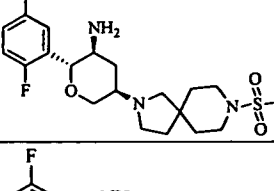
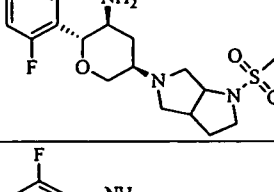
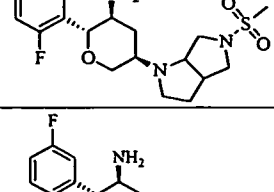
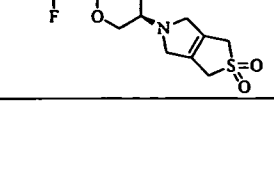
本文所描述之結構亦意謂著包括僅以一或多個富含同位素之原子的存在而不同的化合物，除非說明書中另有其

他陳述。

特別有用的化合物可選自下列者，但並非限制：

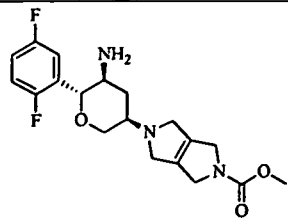
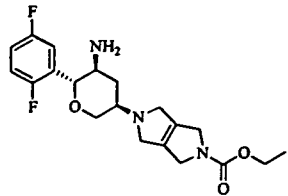
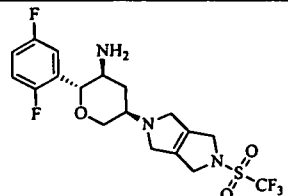
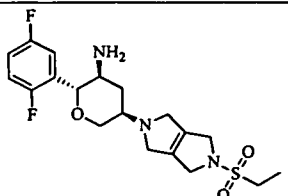
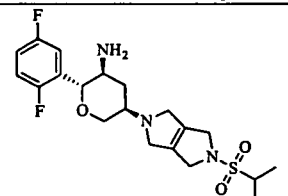
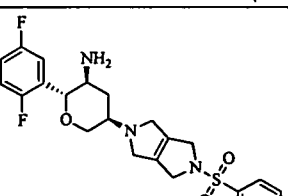
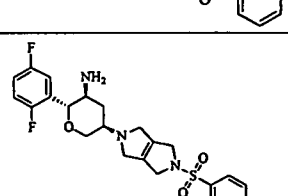
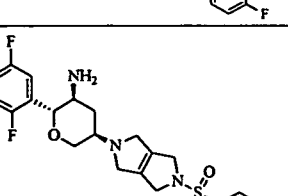
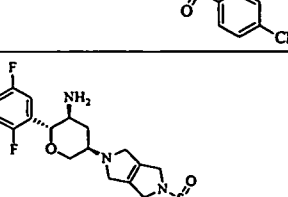
表-1：作為 DPP-IV 抑制劑之化合物名單

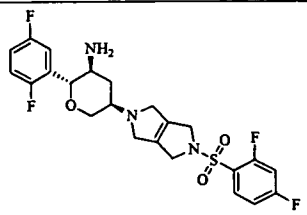
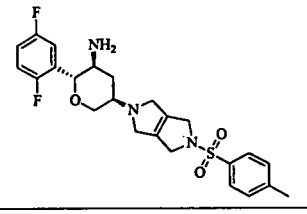
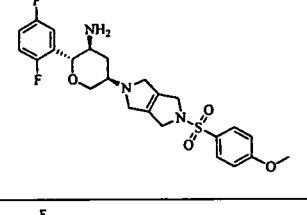
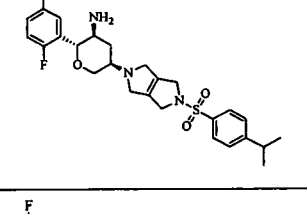
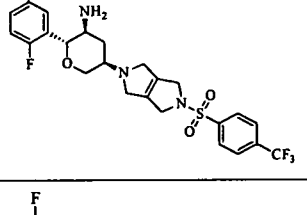
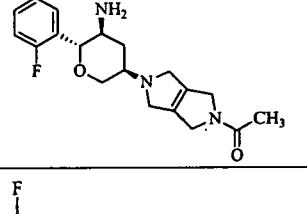
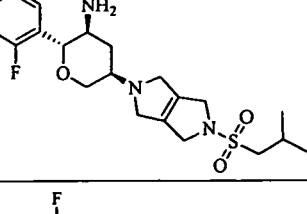
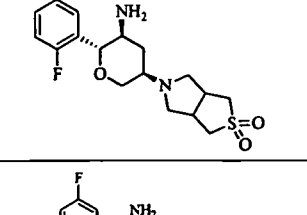
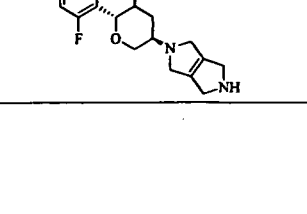
化合物	結構	IUPAC 名稱
1		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
2		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
3		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-咪喃並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
4		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
5		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((三氟甲基)磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
6		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(苯基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
7		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N,N-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-磺醯胺

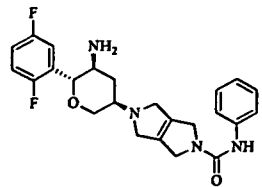
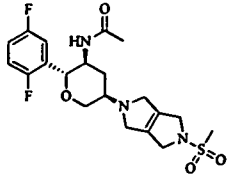
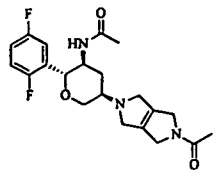
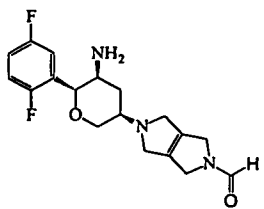
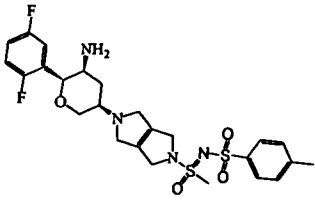
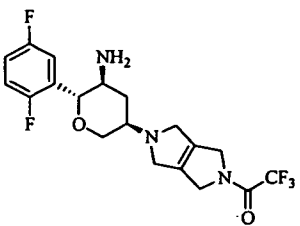
8		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
9		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N,N-二甲基-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-磺醯胺
10		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-環丙基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
11		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-苯甲基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
12		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
13		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-(甲基磺醯基)四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
14		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(8-(甲基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
15		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
16		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
17		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-2,2-二氧化物





27		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸甲酯
28		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸乙酯
29		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((三氟甲基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
30		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(乙基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
31		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
32		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(苯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
33		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-氟苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
34		4-((5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)磺醯基)苯甲腈
35		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

36		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((2,4-二氟苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
37		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲苯磺醯基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
38		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
39		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-異丙基苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
40		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
41		1-(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)乙酮
42		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
43		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物
44		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

45		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-苯基-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醯胺
46		N-((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺
47		N-((2R,3S,5R)-5-(5-乙醯基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺
48		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醛
49		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(N-(4-甲基苯磺醯基)-S-甲基磺亞胺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
50		1-(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2,2,2-三氟乙酮

或上述化合物中之任一者的醫藥上可接受之鹽類。

以下為製備本發明化合物之說明中所使用的縮寫名單：

- ACN           ： 乙腈
- AIBN          ： 2-2'-偶氮雙異丁腈
- BOC           ： 第三丁氧基羰基

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	: 碳酸銫
DBU	: 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	: 二氯甲烷
de	: 非鏡像異構物過量
DIEA	: 二異丙基乙胺
DIPE	: 二異丙醚
DMA	: N,N-二甲基乙醯胺
EtOH	: 乙醇
h	: 小時
HBr	: 氫溴酸
HCl	: 氫氯酸
HPLC	: 高性能液相層析術
IPA	: 異丙醇
MeOH	: 甲醇
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	: 碳酸鈉
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	: 硫代硫酸鈉
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	: 硫酸鈉
$\text{NaBH}_4$	: 硼氫化鈉
$\text{NaHCO}_3$	: 碳酸氫鈉 (Sodium bicarbonate/sodium hydrogen carbonate)
$\text{NaHSO}_3$	: 亞硫酸氫鈉
NaOH	: 氫氧化鈉
PCC	: 氯鉻酸吡錠
PDC	: 二鉻酸吡錠

PTSA	: 對-甲苯磺酸
TFA	: 三氟乙酸
THF	: 四氫呋喃
TLC	: 薄層層析術

本發明的新穎化合物係使用下文所述之反應及技術與那些熟諳有機合成技術者已知的習用技術或那些熟諳此項技術者認可的該等之變化而製得。

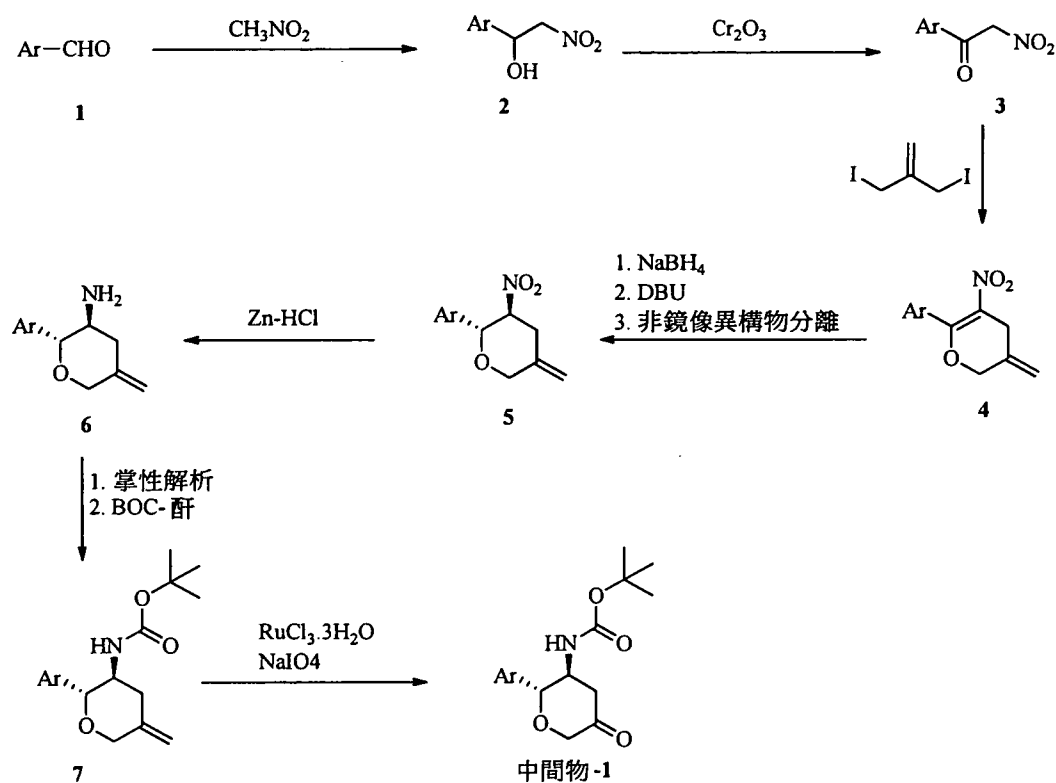
反應可在適合於所使用的試劑及材料之溶劑中進行且適合於欲實現之轉變。較佳的方法包括但不限於那些下文所述者，其中所有的符號係如先前所定義，除非及另有其他在下文的定義。

式(I)化合物可如下文流程中所述與完全在熟諳此項技術者之範圍內適合的修改/變化而製得。

經取代之苯甲醛(1)可在適當的鹼存在下以硝基甲烷處理，得到化合物(2)，或該化合物(2)可以文獻中記述之方法與可能必要的其適合的修改而製得(例如，在 WO 10/056708、WO 11/028455、WO 13/003250、US 13/8415297、WO 13/122920 & BMCL., 23(19), 5361-5366, 2013 中)。化合物(2)可使用適合的氧化劑(諸如迪斯馬丁過碘烷(Desmartine periodinane)、瓊斯(Jone's)試劑、斯文(Swern)氧化、二鉻酸吡錠(PDC)、氯鉻酸吡錠(PCC)等等)氧化成化合物(3)。化合物(3)可使用適當的鹼以 3-碘-2-(碘甲基)-丙-1-烯處理，得到硝基吡喃(4)，其以後續的內環雙鍵還原及適當的鹼處理，接著結晶而提供反式-吡喃

(5)。硝基吡喃(5)可方便以那些熟諳此項技術者熟悉的各種方法還原。以所得胺基吡喃(6)的掌性解析，接著以其Boc保護作用提供化合物(7)，其在適合的系統中氧化時促成中間物-1的形成。

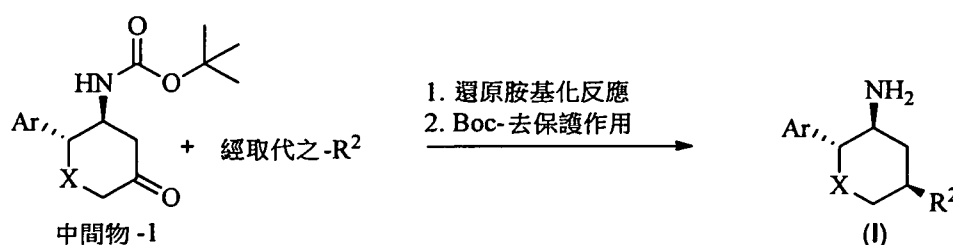
流程-1：



中間物-1 及代表在通式(I)化合物中存在的  $\text{R}^2$  之取代基分別為文獻中所知且可方便以那些熟諳此項技術者熟悉的各種方法或文獻中所述之方法製得(例如，在 Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 1682-1685, 2009；Heterocycles 41, 1291-1298, 1995；JOC 46, 2757-2764, 1981；CN 101619064 (2010)、WO 101654 (2012)、WO 153554 (2009)中，包括彼等適合的修改)。

本發明新穎之通式(I)化合物可藉由以適當的取代基  $R^2$  處理中間物-1 而製得。再者， $R^2$  亦可使用文獻中可取得的方法製得或可以那些熟諳此項技術者已知的各種方法製得 (WO 2010/056708、WO 2011/028455、WO 2013/003250、US 2013/8415297、WO 2013/122920 & BMCL., 23(19), 5361-5366, 2013 等等)。本發明化合物之合成途徑於流程-2 中提出。

流程-2：



如流程-2 中所例證，具有結構式(I)之本發明化合物可藉由中間物-1(從流程-1 獲得)與取代基- $R^2$  使用適當的試劑(諸如十硼烷、三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)在溶劑中(諸如甲醇、乙醇、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基乙醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺)的還原胺基化反應而製得。在藉由以三氟乙酸、在二噁烷中的 4N HCl 處理或藉由將 HCl 氣體通過反應溶液而去除 Boc 基團時提供通式(I)化合物。可將本發明化合物分離成自由胺形式或對應於所使用的酸(諸如三氟乙酸、氫氯酸、氫溴酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸或苯磺酸)之鹽。化合物可在必要的情況下以再結晶、濕磨、沉



澱、製備型薄層層析術、快速層析術或製備型 HPLC 方法純化。

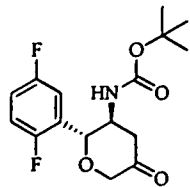
本發明化合物可單獨使用或與一或多種選自下列之治療劑組合使用：胰島素、胰島素衍生物和模擬劑、胰島素促泌素、胰島素敏感劑、雙胍劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、促胰島素磺醯脲受體配體、美格列奈、GLP-1、GLP-1 類似物、DPP-IV 抑制劑、GPR-119 活化劑、鈉依賴性葡萄糖共轉運子(SGLT2)抑制劑、PPAR 調節劑、非格利塔型 PPAR  $\delta$  促效劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥物、凝乳酶抑制劑、抗血栓劑和抗血小板劑及抗肥胖劑或其醫藥上可接受之鹽類。該等的使用係取決於欲治療之病患的病況且完全在熟諳之開業醫師的範圍內。

本發明係由以下的非限制性實例進一步例證，其說明進行本發明的較佳方式。該等的提供不是以任何方式限制本發明的範圍。

在實施例中提出之  $^1\text{H}$  NMR 光譜數據(見下文)係使用 400 MHz 光譜計(Bruker AVANCE-400)記錄且以  $\delta$  標計記述。用於 NMR 之溶劑為  $\text{CDCl}_3$ ，使用 TMS 作為內標準物，直到及以另外方式述及。

### 【實施方式】

中間物-1 之合成法：((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-側氧四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯



### 步驟 -1：1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙醇(2)

將 MeOH 中的 2,5-二氟苯甲醛(1, 57.3 毫升)及硝基甲烷(34.2 毫升)之溶液經 30 分鐘期間逐滴添加至 0°C 下在水及 MeOH 中的 NaOH(25.3 公克)之溶液中。在完全反應之後，將反應混合物以冰 CH<sub>3</sub>COOH 中和。添加乙酸乙酯且將層分離。將有機層以 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液和食鹽水飽和溶液連續清洗。將有機層經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮，以供給 2(112 公克，97%之產率)，以未進一步純化而直接用於下一步驟中。

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.73 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.2Hz, J<sub>2</sub>= 2.4Hz), 4.65 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=13.6Hz, J<sub>2</sub>=2.4Hz), 4.53 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 9.2Hz, J<sub>2</sub>= 13.6Hz), 2.96 (bs, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 204.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 99.2%。

### 步驟 -2：1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙酮(3)

將 1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙醇(2, 100 公克)溶解在丙酮中且冷卻至 0-5°C。將瓊斯試劑逐滴添加至其中，以此方式使反應溫度的上升不應超過 10°C。在完全反應之後，將反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加 IPA，以中止過量的瓊斯試劑。將沉澱之固體殘餘物過濾且以丙酮清洗。將合併的濾液蒸發至乾燥，得到淺綠色油，將其於冰浴中

冷卻且添加 1.0 公升冷水，沉澱出白色固體。將所獲得的固體過濾，以水清洗且乾燥，得到 3(67 公克，67.7%之產率)。

$^1\text{H}$  NMR : (DMSO- $d_6$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.75-7.64 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.30 (d, 2H,  $J=2.8\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 201.1 (M+H) $^+$  (70%) ; HPLC : 98.3%。

步驟 -3 : 6-(2,5-二氟苯基)-3-亞甲基-5-硝基-3,4-二氫-2H-吡喃(4)

將 1-(2,5-二氟苯基)-2-硝基乙酮(3, 56.3 公克)及 3-碘-2-(碘甲基)丙-1-烯(90.5 公克)溶解在 25°C 下的 DMA 中。將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (210 公克)以單一份量添加至其中且在 25-30°C 下攪拌 4 小時。在完全反應之後，將反應混合物經由高流速(hy-flow)過濾，以 DIPE 清洗。將濾液傾倒在 1N HCl 冷溶液(1.75 公升)中，以 DIPE(2 $\times$ 850 毫升)萃取，將合併的萃取物以食鹽水清洗，分離且蒸發至乾燥。將所獲得的油性殘餘物在冷 IPA 中攪拌，將沉澱之固體過濾，清洗且乾燥，得到成為淺黃色固體的 4(37.3 公克，53%之產率)。

$^1\text{H}$  NMR : ( $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.14-7.03 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.60 (t, 2H,  $J=1.6\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 254.1 (M+H) $^+$  (50%), 271.0 (M+Na) $^+$  (90%) ; HPLC : 99.3%。

步驟-4：反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(5)

將 6-(2,5-二氟苯基)-3-亞甲基-5-硝基-3,4-二氫-2H-吡喃(4, 35 公克)溶解在 MeOH(525 毫升)中。將 NaBH<sub>4</sub>(15.7 公克)經 30 分鐘期間分批添加至其中，使溫度維持在 0-5 °C。將反應混合物在 0-5°C 下攪拌 30 分鐘，以逐滴添加的 6N HCl 水溶液中止。將冷水(1.05 公升)添加至反應混合物中，在 0°C 下攪拌，得到白色固體。將固體過濾，以水清洗且乾燥，得到成為非鏡像異構物之混合物的 2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(30.7 公克)(反式：順式：65：35)。

將因此獲得的產物藉由將其加熱至 90°C 而溶解在 IPA(92 毫升)中，在逐漸冷卻時，從其結晶出反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃。將結晶產物過濾，以 IPA 清洗且乾燥，得到反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(16.9 公克)。將濾液蒸發至乾燥，將所獲得的殘餘物溶解在 THF 中，添加 DBU，在 25 °C 下攪拌 15 小時。將反應混合物蒸發至乾燥且以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以 1N HCl 溶液、水和食鹽水溶液清洗。將有機層蒸發至乾燥，得到 2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(13.4 公克)之鏡像異構物混合物，將其如上述以 IPA 進一步處理，得到反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(7.4 公克，29 毫莫耳)。

將所獲得的反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(24.3 公克)藉由將其加熱至 90°C 而進一步溶解在 IPA 中。接著容許其逐漸冷卻至室溫且將結晶產物過濾，以冷 IPA 清洗且乾燥，得到成白色晶體的反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(5, 20.8 公克, 59%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.14-7.10 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.06 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 4.76 (ddd, 1H,  $J_1=5.6\text{Hz}$ ,  $J_2=9.6\text{Hz}$ ,  $J_3=14.0\text{Hz}$ ), 4.38 (d, 1H,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 4.24 (d, 1H,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 3.09 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 256.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 99.7%。

步驟-5 : 反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-胺(6)

將 6N HCl 溶液逐滴添加至 EtOH 中的反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基-3-硝基四氫-2H-吡喃(5, 20.5 公克)及鋅(61.9 公克)之劇烈攪拌懸浮液中且在 0°C 下攪拌 1 小時。在完全反應之後，將反應混合物以 DCM 及氨溶液處理。將所得固體過濾且以 DCM 清洗。在濾液中，將有機層分離且以水、飽和食鹽水清洗，以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且蒸發，得到成為灰白色固體的反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-胺(6, 17.4 公克, 97%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.26-7.14 (m, 1H), 7.05-

6.93 (m, 2H), 4.92 (dd, 2H,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz), 4.36 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 12.8$  Hz), 4.27 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 2.85-2.73 (m, 2H) 2.22-2.16 (m, 1H); ESI-MS: (+ve 模式) 226.3 (M+H)<sup>+</sup> (100%); HPLC: 94.9%。

步驟 -6: ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(7)

將 D(-)酒石酸(12.5 公克)溶解在甲醇中，得到澄清溶液，將溶解在 MeOH(59.5 毫升)中的反式-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-胺(6, 17 公克)之溶液在 25 °C 下添加至其中且將反應混合物在 25 °C 下攪拌 15 小時。將固體過濾，以甲醇清洗且乾燥。將因此獲得的固體懸浮在 MeOH(119 毫升)中且回流 1 小時 & 逐漸冷卻至 25 °C 且攪拌 15 小時。將所獲得的固體過濾，以 MeOH 清洗且乾燥，得到成為酒石酸鹽之(2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-胺(14.2 公克)。

將酒石酸鹽溶解在 ACN 及水中，將 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10 公克)在 25-30 °C 下分批添加至其中。將反應混合物冷卻至 0-5 °C 且添加 Boc-酐(9.9 公克)。將反應混合物攪拌 2 小時，濃縮，以去除 ACN，將冰冷的水(150 毫升)添加至所獲得的殘餘物中且攪拌 30 分鐘。將沉澱之固體過濾，以水清洗且乾燥，得到成為白色固體的((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(7，

12.06 公克，49%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.20-7.30 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 4.95 (d, 2H,  $J = 10.4$  Hz), 4.47(d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 1.60$  Hz), 4.06 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 3.70 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 2.83 (dd, 1H,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz), 2.27 (t, 1H,  $J = 12.4$  Hz), 1.26 (s, 9H) ;  
ESI-MS : (+ve 模式) 326.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) (100%) ; HPLC : 96.4%。

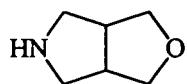
步驟 -7 : ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-側氧四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(中間物-1)

將((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-亞甲基四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(7, 10 公克)溶解在 DCM 及 ACN 中，將溶解在水(150 毫升)中的  $\text{NaIO}_4$ (19.75 公克)之溶液添加至其中，接著在  $25^\circ\text{C}$  下添加  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (160 毫克)。將反應混合物攪拌 3 小時。在完全反應之後，將其以 DCM 稀釋且添加水(150 毫升)，將層分離且將水層以 DCM 萃取。將合併的有機層以 10%之  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液、水和食鹽水清洗。將有機層蒸發至乾燥，得到成為白色結晶粉末的((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-側氧四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(8.5 公克，84%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.20-7.30 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 4.83 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.61(m, 1H), 4.29 (dd, 1H,  $J_1 = 16.4$  Hz,  $J_2 = 1.60$  Hz), 4.11 (d, 1H,  $J = 16.4$

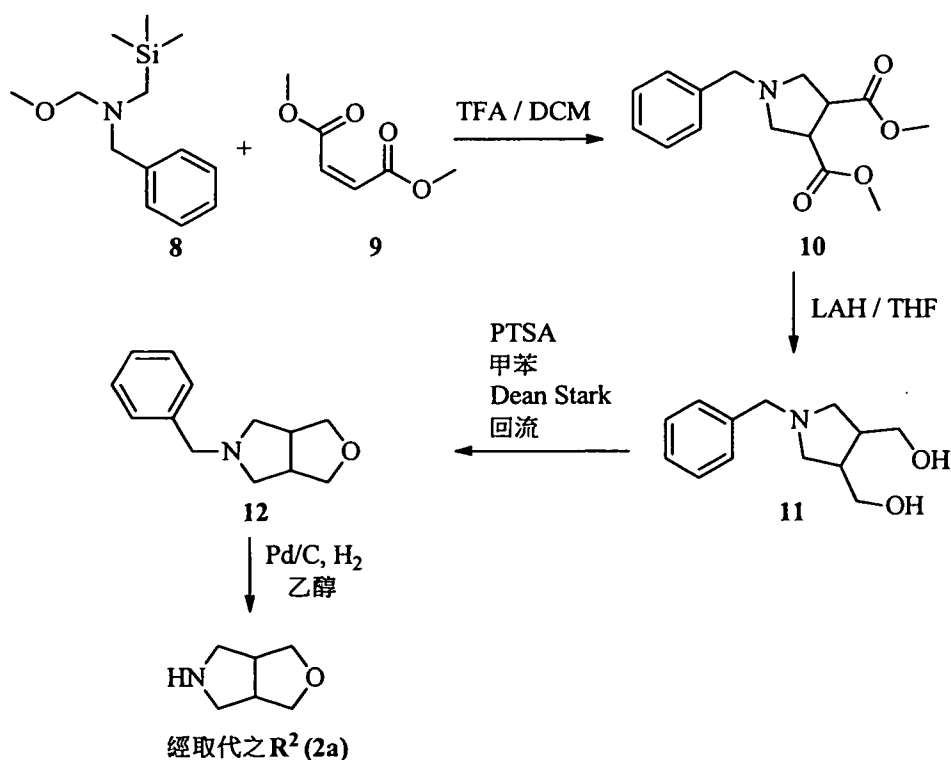
Hz), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 1H), 1.30 (s, 9H);  
ESI-MS : (+ve 模式) 328.4 (M+H)<sup>+</sup> (40%); HPLC :  
98.9%。

取代基 R<sup>2</sup>[四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯; (2a)]之合成法



取代基 R<sup>2</sup>(四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯; (2a)]之合成法係如流程-3 中所示來進行且將逐步程序描述於下文：

流程-3：



步驟-1：1-苯甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸二甲酯(10)

將 N-苯甲基-1-甲氧基-N-((三甲矽基)甲基)甲胺(8，  
21.4 公克)及順丁烯二酸二甲酯(9，10 公克)溶解在



DCM(200 毫升)中。將 TFA(0.54 毫升，6.94 毫莫耳)添加至反應混合物中且攪拌 3 小時。在完全反應之後，將反應混合物以  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液(100 毫升)中和。將有機層以水、食鹽水溶液清洗，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下蒸發，得到成為淺黃色油的 1-苯甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸二甲酯(10)(16.7 公克，87%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.25-7.13 (m, 5H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.04-2.63 (m, 2H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 277.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (60%), 299.9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) (80%) ; HPLC: 90%。

步驟 -2 : (1-苯甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(11)

將溶解在 THF(30 毫升)中的 1-苯甲基-吡咯啉-3,4-二羧酸二甲酯(10, 15 公克)添加至  $\text{LiAlH}_4$ (4.3 公克)懸浮液中且在 25°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物以水(2 毫升)及 2N  $\text{NaOH}$  溶液(2 毫升)中止。將反應混合物過濾，經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下蒸發，得到成為淺黃色油的(1-苯甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(11)(11.6 公克，97%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.25-7.13 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 4H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.15-2.11(m, 2H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 222.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (85%) ; HPLC : 94%。

步驟-3：5-苯甲基-六氫-咪喃並[3,4-c]吡咯(12)

將無水甲苯(100 毫升)中的(1-苯甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(11, 10 公克)與 PTSA(1.94 公克)之混合物在 140°C 下回流 16 小時。將反應混合物冷卻且以 1N NaOH 溶液(100 毫升)鹼化，將有機層分離，以水、食鹽水溶液清洗且乾燥，得到成為油的 5-苯甲基-四氫-咪喃並[3,4-c]吡咯(12)(5.9 公克，64%之產率)。

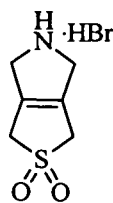
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.05-7.23 (m, 5H), 3.77-3.67 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.27-2.25 (m, 4H) 2.26-2.25 (m, 2H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 204.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (89%) ; HPLC : 84%。

步驟-4：六氫-1H-咪喃並[3,4-c]吡咯(2a)

將 5-苯甲基-六氫-咪喃並[3,4-c]吡咯(12, 5 公克)溶解在 EtOH(50 毫升)中且在 10%Pd/C(0.5 公克)的存在下以 60 psi 氫化。將反應混合物過濾，蒸發至乾燥，得到成為無色油的六氫-1H-咪喃並[3,4-c]吡咯(2a)(2.56 公克，92%之產率)。

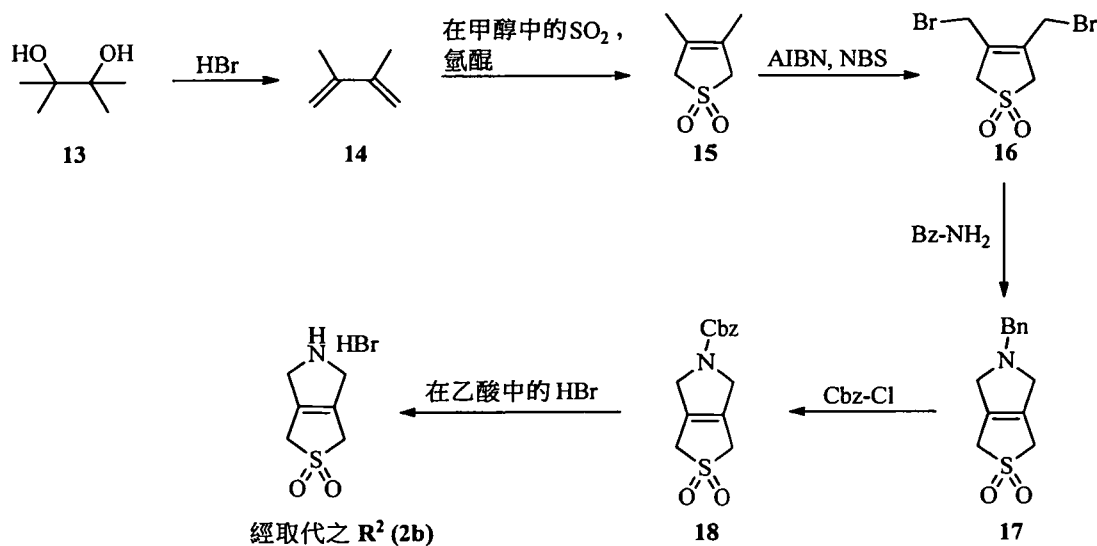
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  3.67-3.58 (m, 4H) 3.43-3.33 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 4H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 113.8 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (55%) ; GC: 92%。

取代基  $\text{R}^2$  : [(3,4,5,6-四氫-1H-噁吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物氫溴酸鹽 ; (2b)]之合成法



取代基  $R^2$ (3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物氫溴酸鹽；(2b)之合成法係如流程-4 中所示來進行且將逐步程序描述於下文：

流程-4：



步驟-1：2,3-二甲基丁-1,3-二烯(14)

將 48%之水性 HBr 添加至 2,3-二甲基丁-2,3-二醇 (13, 85 公克)中，得到無色溶液。將混合物分餾，以水清洗兩次且經無水  $\text{CaCl}_2$  乾燥。將混合物再蒸餾且收集 69-70°C 之餾分，得到 2,3-二甲基丁-1,3-二烯(14, 38 公克，64%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  5.06 (2H, s), 4.97 (2H, s), 1.92 (6H, s) ; ESI-MS : (+ve 模式) 83.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(70%)。

步驟 -2：3,4-二甲基-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(15)

將氫醌(492 毫克)與 2,3-二甲基丁-1,3-二烯(14, 31.96 毫升)之混合物放入密封的試管中且添加在 MeOH 中的二氧化硫溶液(140 毫升)。將反應混合物在 85°C 下加熱 4 小時且冷卻至室溫。將所獲得的晶體過濾，以冷甲醇清洗且乾燥，得到成為白色結晶固體的 3,4-二甲基-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(15)(30 公克，72%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  3.73 (4H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.78 (6H, t,  $J = 1.2$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 147.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (70%), 169.1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (40%)。

步驟 -3：3,4-雙(溴甲基)-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(16)

將  $\text{CHCl}_3$  中 3,4-二甲基-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(15, 20 公克)、1-溴吡咯啉-2,5-二酮(53.5 公克)與 AIBN(400 毫克)之混合物加熱 15 小時。在完全反應之後，將濾液在減壓下蒸發。將所獲得的殘餘物自甲醇再結晶，得到成為白色晶體的 3,4-雙(溴甲基)-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(16, 19 公克，45%之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  4.06 (4H, s), 4.01 (4H, s) ; ESI-MS : (+ve 模式) 303.8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (90%), 305.7 ( $\text{M}+2\text{H}$ ) $^+$  (70%)。

步驟 -4 : 5-苯甲基-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物(17)

將乙腈中的 3,4-雙(溴甲基)-2,5-二氫噻吩 1,1-二氧化物(16, 12 公克)與苯基甲胺(10.84 毫升)之混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。在完全反應之後，在減壓下去除溶劑，添加乙酸乙酯及 1N NaOH，將有機層分離且將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以食鹽水清洗，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在減壓下濃縮，得到成為固體化合物的 5-苯甲基-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物(17)(3.7 公克，38%之產率)。

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.34-7.29 (5H, m), 3.88 (2H, s), 3.77 (4H, s), 3.61 (4H, s) ; ESI-MS : (+ve 模式) 250.3 (M+H)<sup>+</sup> (100%)。

步驟 -5 : 4,6-二氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-5(3H)-羧酸苯甲酯 2,2-二氧化物(18)

將甲苯中的 5-苯甲基-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物(17, 3.6 公克)與 CBZ-Cl(13.5 毫升)之混合物攪拌 3 小時。在完全反應之後，添加二乙醚，直到沉澱出固體為止。將固體過濾且在減壓下乾燥，得到 4,6-二氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-5(3H)-羧酸苯甲酯 2,2-二氧化物(18, 2.7 公克，64%之產率)。

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.38-7.35 (5H, m), 5.19 (2H, s), 4.31 (4H, s), 3.88 (4H, d, J = 13.6 Hz) ; ESI-MS :

(+ve 模式) 294.4 (M+H)<sup>+</sup> (80%)。

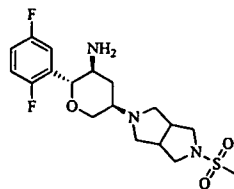
步驟 -6 : 3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物氫溴酸鹽(2b)

將冰醋酸中的 HBr 添加至冰醋酸中的 4,6-二氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-5(3H)-羧酸苯甲酯 2,2-二氧化物(18, 3.7 公克)之溶液中且將反應混合物在 25°C 下攪拌 3 小時。在完全反應之後, 添加二乙醚, 以供給黏性固體, 傾析出溶劑且添加最少量的甲醇, 得到成為氫溴酸鹽的結晶固體 3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物氫溴酸鹽(2b, 1.5 公克, 50%之產率)。

<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 9.43 (2H, bs), 4.08 (4H, s), 4.02 (4H, s); ESI-MS : (+ve 模式) 160.4 (M+H)<sup>+</sup> (88%)。

如說明書中別處所述之代表 R<sup>2</sup> 的其他群組可於市場上取得, 或以類似於上文所述之方法來製備, 在必要時以熟諳此項技術者之範圍內進行適當修改, 或依照文獻方法製備。將包括適當變化的此等文獻方法併入本文以供參考。

化合物 1 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-六氫-吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺之合成法



步驟 -1：((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯之合成法

在氮氣下，將((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-側氧四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸酯(中間物-1；250 毫克)及 4-甲基苯磺酸 5-(甲基磺醯基)八氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2-鎂鹽(取代基-R<sup>2</sup>；172 毫克)溶解在無水 DMA 中，得到淡黃色澄清溶液。將反應混合物冷卻至 0-5°C 且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(211 毫克)。將反應混合物在 0-5°C 下攪拌 2 小時，倒入冰冷的水中，將沉澱之固體過濾，以水清洗且乾燥，得到成為白色固體的標題化合物(234 毫克，61%之產率)。

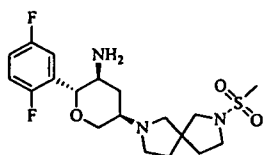
步驟 -2：(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-六氫-吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺之合成法

將步驟 -1 之化合物(((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯；210 毫克)在 15-25°C 下以二噁烷中的 HCl 溶液處理 2 小時。在減壓下去除溶劑且添加水，得到澄清溶液，將其以 DCM 萃取。將水層以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液鹼化且以 DCM 萃取。將合併的有機層以水(50 毫升)清洗，蒸發，得到成為白色固體的

(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)六氫吡咯並 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)-基)四氫 -2H-吡喃 -3-胺 (160 毫克，95% 之產率)。

$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.68 (d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ ), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.77 (t, 1H,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.15 (q, 1H,  $J = 11.6\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 402.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%), 423.8 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (50%) ; HPLC : 98.2%。

化合物 2 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺 [4.4]-壬 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -3-胺之合成法



步驟 -1 : ((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺 [4.4] 壬 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -3-基)胺甲酸第三丁酯之合成法

在惰性氣體下，將 ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-側氧四氫 -2H-吡喃 -3-基)胺甲酸酯 (中間物 -1 ; 250 毫克) 及 2-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺 [4.4]壬烷 (取代基 - $\text{R}^2$  ; 172 毫克) 溶解在無水 MeOH 中，將十硼烷 (28 毫克) 在 25-30°C 下添加至此反應混合物中且攪拌 15 小時。從反應混合物去



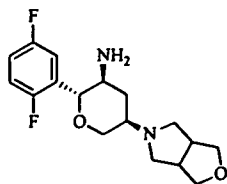
除 MeOH 且將所獲得的殘餘物以使用在 DCM 中的 0 至 2%MeOH 作為溶析系統的管柱層析術純化，得到成為白色固體的標題化合物(264 毫克，67%之產率)。

步驟 -2：(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺之合成法

將步驟 -1 之化合物(((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(甲基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯；250 毫克)溶解在 DCM 中，將 TFA 添加至其中且在 25°C 下攪拌 2 小時。在完全反應之後，將混合物蒸發至乾燥且將所獲得的殘餘物以 2.5%之氫氧化銨中和，在減壓下去除溶劑且將殘餘物以二乙醚濕磨，得到成為白色粉末的標題化合物(189 毫克，94%之產率)。

$^1\text{H}$  NMR：(CD<sub>3</sub>OD，400 MHz)：7.33-7.25 (m, 3H), 4.85-4.82 (d, 1H, J= 10.4Hz), 4.51-4.49 (d, 2H, J= 6.8Hz), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J= 6.8Hz), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 3H)；ESI-MS：(+ve 模式) 416.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%)；HPLC：98.2%。

化合物 3：(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺之合成法



步驟 -1：((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-呔喃並 [3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯之合成法

將 4-甲基磺酸六氫-1H-呔喃並 [3,4-c]吡咯-5-鎘鹽(取代基-R<sup>2</sup>；445 毫克)溶解在 DMA 中，將中間物-1(150 毫克)及 DIEA(556 毫克)添加至其中且將溶液攪拌 30 分鐘。將冰 CH<sub>3</sub>COOH(413 毫克)添加至此混合物中且在 25°C 下攪拌 15 分鐘。添加氰基硼氰化鈉且攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻且添加至乙酸乙酯與 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液之混合物中。將有機層以水、食鹽水清洗，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發至乾燥，得到標題化合物之非鏡像異構物混合物，將其以使用在 DCM 中的 0-3% 甲醇作為溶析系統的快速管柱層析術純化，得到成為白色固體的 ((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-呔喃並 [3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯(132 毫克，67%之產率)。

步驟 -2：(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-呔喃並 [3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺之合成法

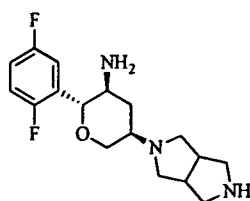
將步驟 -1 之化合物(((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-呔喃並 [3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺甲酸第三丁酯；132 毫克)溶解在無水 MeOH 中，得

到澄清溶液。將 HCl 氣體起泡通過此溶液 2 小時。在減壓下去除溶劑且將殘餘物溶解在水中，以 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液鹼化且以 DCM 萃取。將合併的有機層以水和食鹽水飽和溶液清洗，蒸發至乾燥，得到成為白色固體的 2R,3S,5R-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-吡喃並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺(98 毫克，97%之產率)。

<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 7.18-7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.55-4.54 (d, 1H, J = 10.4Hz), 4.3 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 5H), 3.04-3.03 (m, 4H), 2.6-2.7 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H); ESI-MS : (+ve 模式) 324.9 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 347 (M+ Na)<sup>+</sup> (25%); HPLC : 96.6%。

使用上述程序中任一者，使以下額外的化合物藉由中間物-1 與適當的取代基 R<sup>2</sup> 進行適合的還原胺基化反應，接著去除胺保護基而製得。

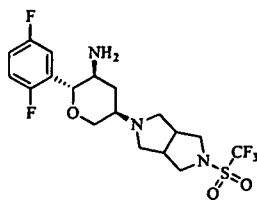
化合物 4 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.64 (d, 1H, J= 10.4 Hz), 4.38-4.35 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 2.4Hz, J<sub>2</sub>= 10.4Hz), 3.69 (t, 1H, J= 11Hz), 3.57-3.53

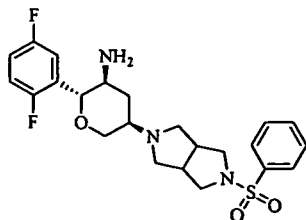
(m, 4H), 3.34-3.30 (m, 8H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.04 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz); ESI-MS : (+ve 模式) 323.9 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 345.9 (M+Na)<sup>+</sup> (20%); HPLC : 98.6%。

化合物 5 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((三氟甲基)磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  7.45-7.43 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.60-3.81 (m, 6H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 1H); ESI-MS : (+ve 模式) 456.0 (M+H)<sup>+</sup> (100%); HPLC : 95.0%。

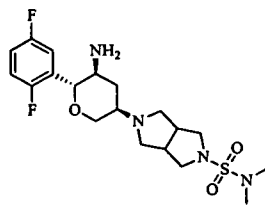
化合物 6 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(苯基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  7.85-7.82 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.69-

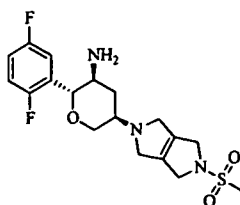
3.66 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H); ESI-MS : (+ve 模式) 464.0 (M+H)<sup>+</sup> (100%); HPLC : 95.68%。

化合物 7 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N,N-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-磺醯胺



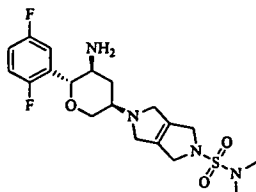
<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 7.29-7.26 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 3.93-3.32 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.29 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H); ESI-MS : (+ve 模式) 431.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 453 (M+Na)<sup>+</sup>; HPLC : 97.50%。

化合物 8 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



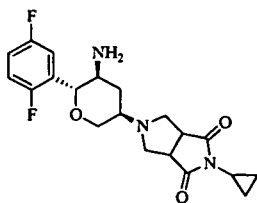
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.77 (d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ ), 4.32(dd, 1H,  $J_1 = 2.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 10.8\text{Hz}$ ), 4.19 (s, 4H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.61 (t, 1H,  $J = 11.6\text{Hz}$ ), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.65-2.62 (dd, 1H,  $J_1 = 1.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 12\text{Hz}$ ), 1.84 (q, 1H,  $J = 12\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 400.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 99.4%。

化合物 9 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N,N-二甲基-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-磺醯胺



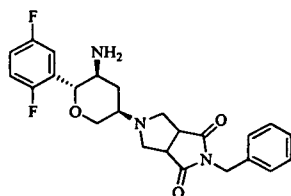
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : - 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.37 (t,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.55 (q,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 1H) 。 ESI-MS : (+ve 模式) 429.15 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> ; HPLC : 95.18%。

化合物 10 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-環丙基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400MHz) : - 7.30-7.26 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.77-2.69 (m 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.65 (q,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.92-0.87 (m, 4H) 。 ESI-MS : (+ve 模式) 391.9 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> ; HPLC : 98.30% 。

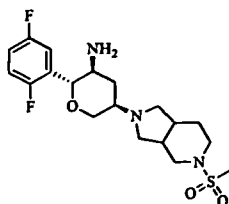
化合物 11 : 5-((3R,5S,6R)-5-氨基-6-(2,5-二氟苯基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-苯甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.35-7.30 (m, 6H), 7.21-7.20 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.55 (d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ ), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.69-2.68 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 1.66 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 441.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 97.2% 。

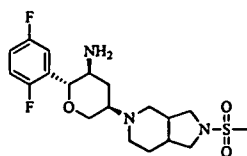
化合物 12 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺酰

基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H}$  NMR : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.26-7.23 (m, 3H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 7H), 3.31 (s, 3H), 3.13-3.14 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.94-2.66 (m, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 3H), 1.89-1.94 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 416.07 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.3%。

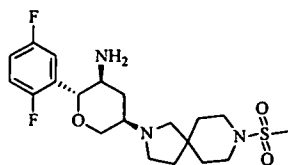
化合物 13 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-(甲基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H}$  NMR : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.29-7.36 (m, 3H), 4.61-4.63 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 7H), 3.34 (s, 3H), 3.13-3.14 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.94-2.61 (m, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 416.07 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.6%。

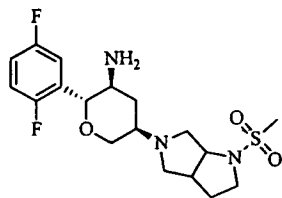
化合物 14 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(8-(甲基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺





$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.30-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.97-2.84 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 464.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.32% .

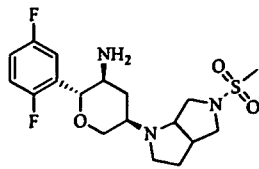
化合物 15 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(甲基磺酰基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.67-4.65 (d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ ), 4.44-4.38 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 6H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.13 (q, 1H,  $J = 12\text{ Hz}$ ), 1.96-1.92 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 402.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%), 424.1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (10%), ; HPLC : 95.6% .

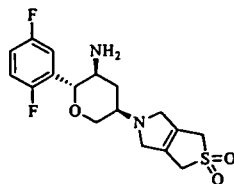
化合物 16 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺酰基)

基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



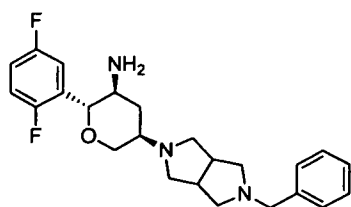
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 402.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%), 424 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  ; HPLC : 97.55% 。

化合物 17 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物



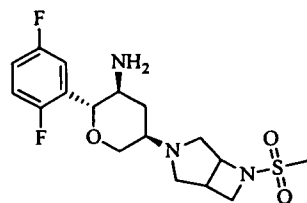
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) : 7.30-7.328 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.66-4.65 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 4.40-4.38 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.19-4.14 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.00 (q, 1H,  $J = 12$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 371.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%), 393.1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  (55%) ; HPLC : 96.75% 。

化合物 18 : (2R,3S,5R)-5-(5-苯甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.51-7.49 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 4.59 (d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ ), 4.39 (s, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.77 (t, 1H,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 3.34-3.31 (m, 8H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.91-1.87 (q, 1H,  $J = 11.6\text{Hz}$ ) ; ESI-MS : (+ve 模式) 414.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 96.32% .

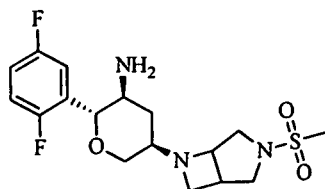
化合物 19 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(6-(甲基磺醯基)-3,6-二氫雜雙環[3.2.0]庚-3-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.31-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.68 (d, 1H,  $J = 10.0\text{ Hz}$ ), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.18 (t, 1H,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.71 (d, 1H,  $J = 11.2\text{ Hz}$ ), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.10 (q, 1H,  $J = 12.0\text{ Hz}$ ).; ESI-MS : (+ve 模式) 388.10 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,

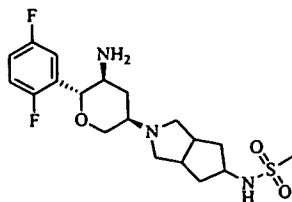
410.05 (M+Na)<sup>+</sup> (20%) ; HPLC : 96.02% 。

化合物 20 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(3-(甲基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : δ 7.34-7.32 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H).; ESI-MS : (+ve 模式) 388.15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>, 410.10 (M+Na)<sup>+</sup> (10%) ; HPLC : 97.49% 。

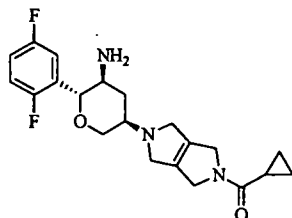
化合物 21 : N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)甲烷磺醯胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : δ 7.20-7.17 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.56 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 4H), 2.82-2.81 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 2H) ; ESI-MS : (+ve 模

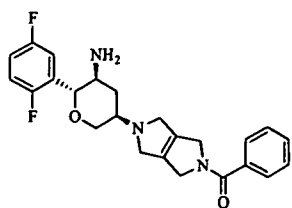
式) 416.05 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.02% 。

化合物 22 : (2R,3S,5R)-5-(5-(環丙烷羰基)-5,6-二氫吡咯並 [3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : 7.04-6.98 (m, 3H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 0.83-0.81 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 2H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 390.15 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.86% 。

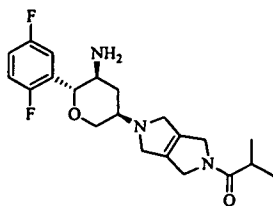
化合物 23 : (5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並 [3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)(苯基)甲酮



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : δ 7.59-7.47 (m, 5H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz),

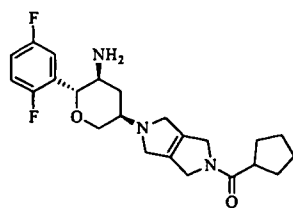
4.48-4.43 (m, 3H), 4.33-4.29 (m, 4H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.76 (t, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.08 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz); ESI-MS : (+ve 模式) 426.15 (M+H)<sup>+</sup> (100%), 464.35 (M+K)<sup>+</sup> (10%); HPLC : 95.70%。

化合物 24 : 1-(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-甲基丙-1-酮



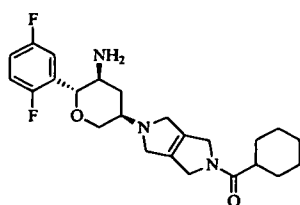
<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  7.28-7.24 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.47 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 4.36 (s, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.41 (t, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.61 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 1.12 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz); ESI-MS : (+ve 模式) 392.20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>; HPLC : 95.48%。

化合物 25 : (5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)(環戊基)甲酮



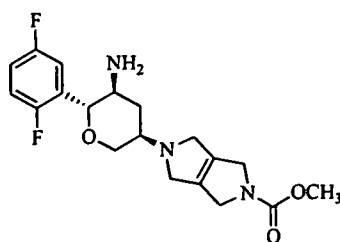
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 4.70 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 4.47-4.44 (m, 3H), 4.25-4.23 (m, 5H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.00 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H); ESI-MS : (+ve 模式) 418.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%), 440.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; HPLC : 95.64%。

化合物 26 : (5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)(環己基)甲酮



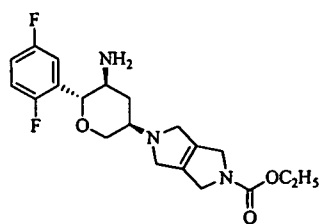
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.33-7.30 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.51 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 4.41 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 5H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 4H); ESI-MS : (+ve 模式) 432.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%); HPLC : 95.2%。

化合物 27 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲氧基羰基)-5,6-二氫吡咯並-[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.31-7.25 (m, 3H), 4.71 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.23- 4.21 (m, 4H), 4.20-4.19 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H),; ESI-MS : (+ve 模式) 380.10 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.07%。

化合物 28 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(乙氧基羰基)-5,6-二氫吡咯並 [3,4-c]吡咯 -2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

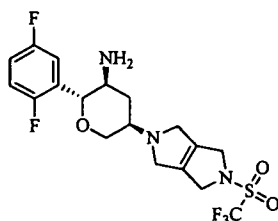


$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz) : 7.34-7.25 (m, 3H), 4.86 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.21-4.19 (m, 4H), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.28 (t, 3H,  $J = 14.4$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式)



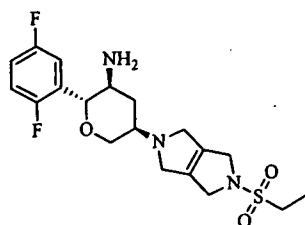
394.15 (M)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.72% 。

化合物 29 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((三氟甲基)磺酰基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.49 (d, 1H, J = 10 Hz), 4.40 (s, 4H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 454.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.5% 。

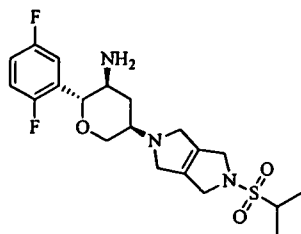
化合物 30 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(乙基磺酰基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : δ 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 8H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.76 (t, 1H, J = 11.0

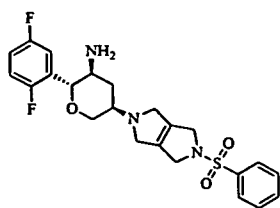
Hz), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.18 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.09 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 1.37 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); ESI-MS: (+ve 模式) 414.1 (100%)(M+H)<sup>+</sup>; HPLC: 95.48%。

化合物 31: (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



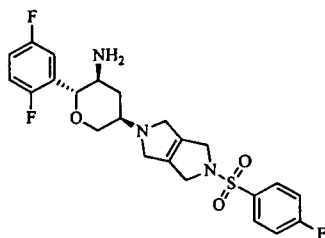
<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  7.25-7.22 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.42 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 4.23-4.20 (m, 5H), 3.60 (s, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.46 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 1.35 (q, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 1.35 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz); ESI-MS: (+ve 模式) 428.20 (100%)(M+H)<sup>+</sup>; HPLC: 95.52%。

化合物 32: (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(苯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



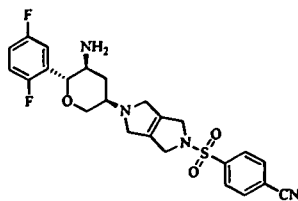
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.89-7.87 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 4.09-4.00 (m, 4H), 3.72-3.57 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 462.15 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%), 484.10 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> (25%) ; HPLC : 96.69%。

化合物 33 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-氟苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



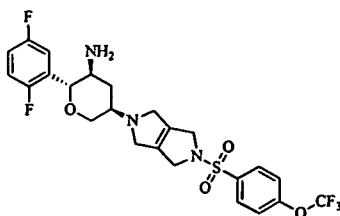
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.00-7.96 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.44 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.54-3.53 (m, 5H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.44-2.437 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 480.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.5%。

化合物 34 : 4-((5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)磺醯基)苯甲腈



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) :  $\delta$  8.07 (dd, 2H,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz), 8.01 (dd, 2H,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.69 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 8H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.71 (t, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.07 (q, 1H,  $J = 12.0$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 487.15 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.23% 。

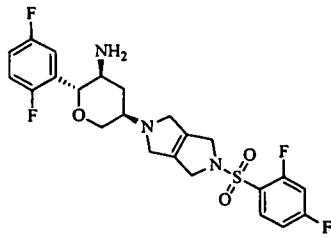
化合物 35 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400 MHz) :  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.40 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 4.15-4.12 (m, 5H), 3.49 (s, 4H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 1.50 (q, 1H,  $J = 11.2$  Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 546.25 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> ; HPLC : 96.75% 。

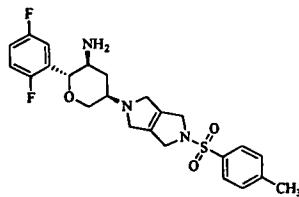
化合物 36 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((2,4-二氟

苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)  
四氫-2H-吡喃-3-胺



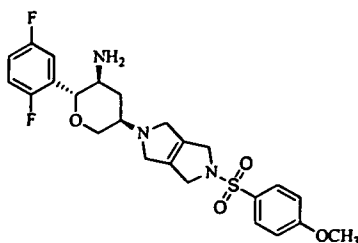
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7.96-7.90 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.06-7.69 (m, 4H), 4.20-4.12 (m, 6H), 3.59 (s, 4H), 3.31 (t, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.36 (q, 1H,  $J = 12$  Hz) ;  
ESI-MS : (+ve 模式) 498.15 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%), 520.20 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  ; HPLC : 96.95%。

化合物 37 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲苯磺醯基六氫環五[c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



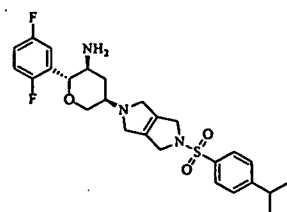
$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.76-7.74 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.43-7.41 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.27-7.20 (m, 3H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 8H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 476.20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 95.16%。

化合物 38 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.84-7.81 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.68 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.17- 4.1 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 492.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.67%。

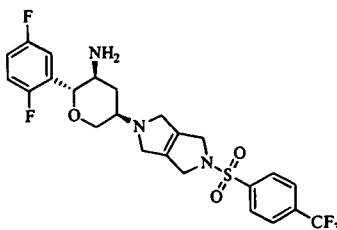
化合物 39 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 7.81 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.29-7.21 (m, 3H), 4.50 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.17- 4.19 (m, 4H), 4.01- 3.97 (m, 4H), 3.62- 3.55 (m, 3H), 3.31-3.01 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.30 (d, 6H,  $J = 6.8$  Hz) ; ESI-

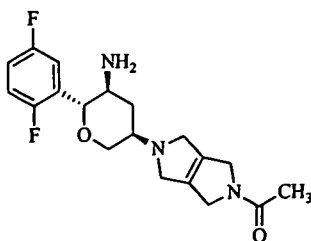
MS : (+ve 模式) 504.25 (M)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 97.13% 。

化合物 40 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : δ 8.11 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.29-7.21 (m, 3H), 4.67 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 4H), 4.12-4.09 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.65 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 3.58-3.57 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.00 (q, 1H, J = 11.6 Hz) ; ESI-MS : (+ve 模式) 530.25 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.73% 。

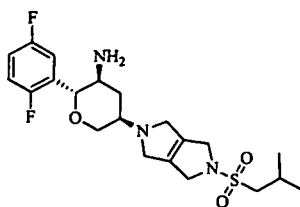
化合物 41 : (2R,3S,5R)-5-(5-乙醯基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD , 400 MHz) : 7.20-7.09 (m, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.63-3.61

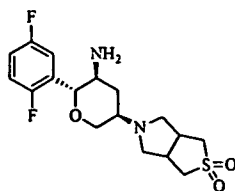
(m, 4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.13 (s, 3H) 2.10-2.08 (m, 1H) ; ESI-MS : (+ve 模式) 364.10 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.52% 。

化合物 42 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : - 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.16-4.12 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.70 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.99 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.24 (hep, 1H, J = 6.4 Hz), 2.02 (q, 1H, J = 11.6 Hz), 1.11 (d, 6H, J = 6.8 Hz) 。 ESI-MS : (+ve 模式) 442.15 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 98.12% 。

化合物 43 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物

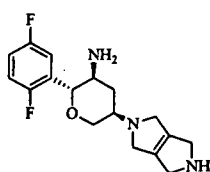


<sup>1</sup>H NMR : (D<sub>2</sub>O, 400MHz) : - δ 7.35-7.28 (m, 3H), 4.86 (d, 1H, J = 10.4Hz), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H),



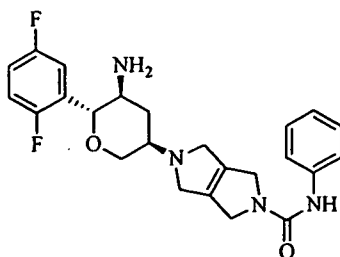
3.86-3.74 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.34 (d, 2H, J= 14Hz), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H)。ESI-MS : (+ve 模式) 373.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.61%。

化合物 44 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



<sup>1</sup>H NMR : (D<sub>2</sub>O, 400MHz) : - δ 7.34-7.25 (m, 3H), 4.87 (d, 1H, J= 12Hz), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 4H), 4.24 (s, 4H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.82 (t, 1H, J= 11.2 Hz), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.13 (q, 1H, J = 12Hz)。ESI-MS : (+ve 模式) 322.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 95.44%。

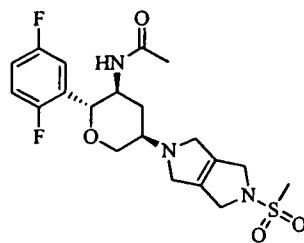
化合物 45 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-苯基-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醯胺



<sup>1</sup>H NMR : (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : - δ 7.30-7.21 (m, 7H), 7.04

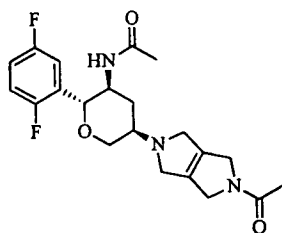
(t, 1H, J= 7.4Hz), 4.73 (d, 1H, J= 10.4Hz), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 8H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76 (t, 1H, J= 10.8Hz), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.08 (q, 1H, J= 12Hz) 。 ESI-MS : (+ve 模式) 441.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.20% 。

化合物 46 : N-((2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺



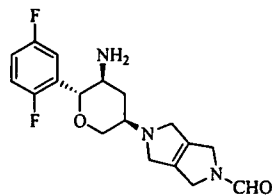
<sup>1</sup>H NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : - δ 7.28-7.19 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.45 (d, 1H, J= 9.2Hz), 4.38 (d, 1H, J= 10Hz), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.36 (t, 1H, J= 10.8Hz), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (q, 1H, J= 11.6Hz) 。 ESI-MS : (+ve 模式) 442.1 (M+H)<sup>+</sup> (100%) ; HPLC : 96.44% 。

化合物 47 : N-((2R,3S,5R)-5-(5-乙醯基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)乙醯胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$  , 400MHz) : -  $\delta$  7.24-7.19 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.43 (d, 1H,  $J= 9.2\text{Hz}$ ), 4.39 (d, 1H,  $J= 10\text{Hz}$ ), 4.20 (s, 5H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.37 (t, 1H,  $J= 10.8\text{Hz}$ ), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (q, 1H,  $J= 11.6\text{Hz}$ )。ESI-MS : (+ve 模式) 406.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 96.44% 。

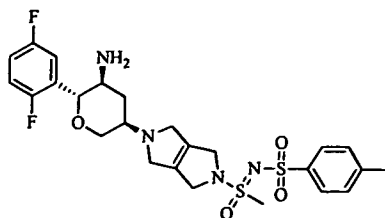
化合物 48 : 5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲脞



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400MHz) : -  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.71 (d, 1H,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ ), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.31-4.23 (m, 6H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.76 (t, 1H,  $J= 10.8\text{Hz}$ ), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.08 (q, 1H,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ ).; ESI-MS : (+ve 模式) 350.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 98.78% 。

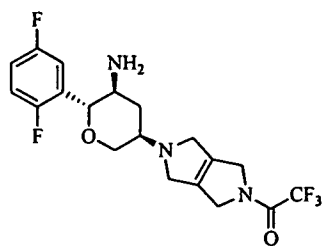
化合物 49 : (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(N-(4-甲基苯磺醯基)-S-甲基磺亞胺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯

-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺



$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400MHz) : -  $\delta$  7.80 (d, 2H,  $J= 8.0\text{Hz}$ ), 7.36 (d, 2H,  $J= 8.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.70 (d, 1H,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ ), 4.41 (d, 1H,  $J= 8.0\text{Hz}$ ), 4.34-4.31 (m, 4H), 4.15 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (q, 1H,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ ).; ESI-MS : (+ve 模式) 553.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 97.39% 。

化合物 50 : 1-(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2,2,2-三氟乙酮

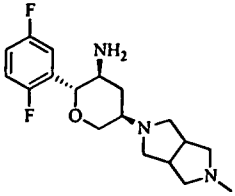
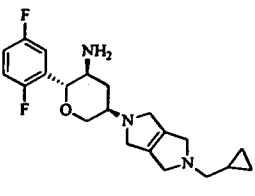
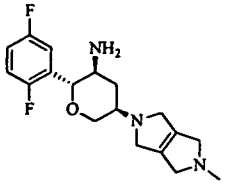
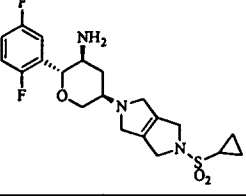
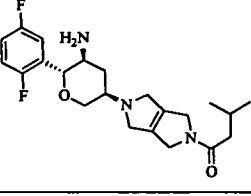
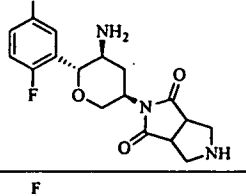
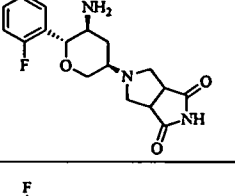
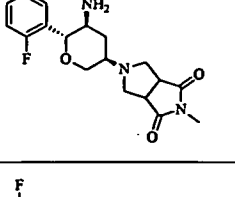
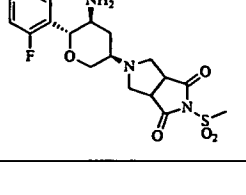


$^1\text{H NMR}$  : ( $\text{CD}_3\text{OD}$  , 400MHz) : -  $\delta$  7.31-7.27 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.70 (d, 1H,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ ), 4.57 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.04 (q, 1H,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ ).; ESI-MS : (+ve 模式) 418.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (100%) ; HPLC : 99.18% 。

使用上述程序，使下列化合物(表-2)可藉由中間物-1與適當的取代基  $R^2$  進行伴隨的還原胺基化反應，接著去除胺保護基而製得。

表-2：

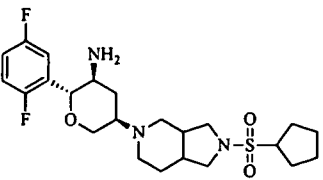
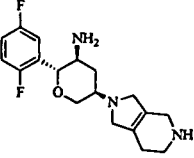
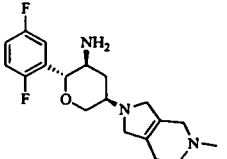
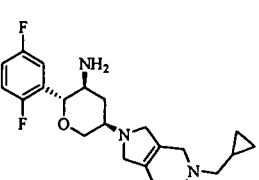
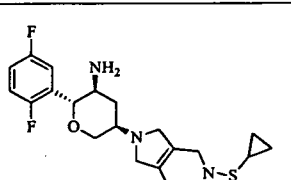
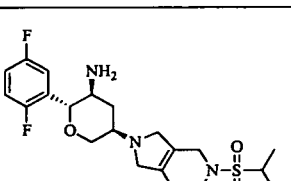
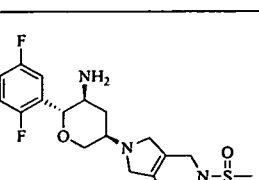
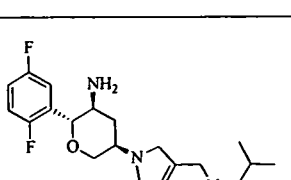
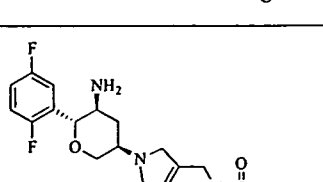
化合物	結構	IUPAC 名稱
51		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
52		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
53		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
54		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
55		(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
56		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸甲酯

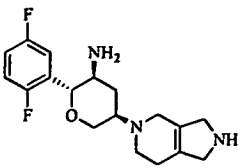
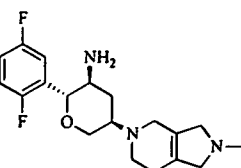
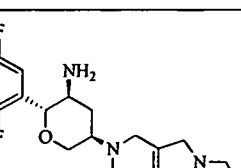
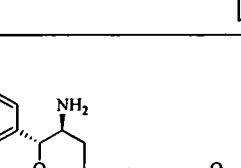
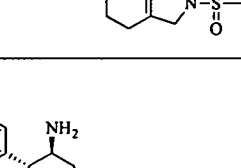
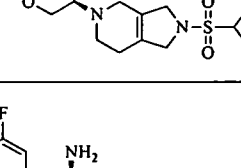
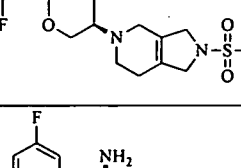
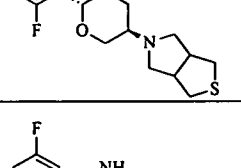
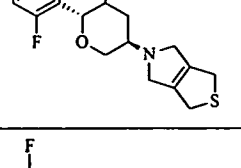
57		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
58		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
59		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
60		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺酰基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
61		1-(5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-3-甲基丁-1-酮
62		2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
63		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
64		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-甲基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
65		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-(甲基磺酰基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

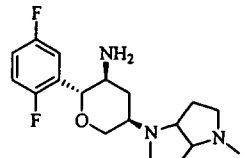
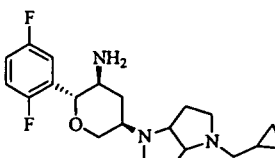
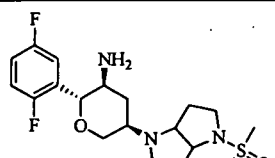
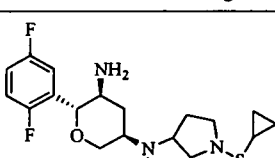
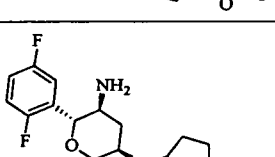
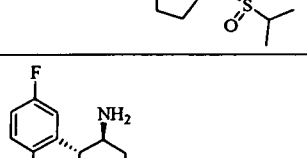
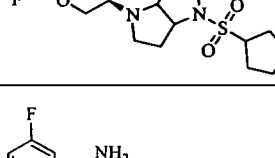
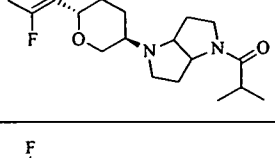
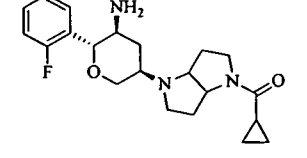
66		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2-(環丙基磺醯基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮
67		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
68		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-甲基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
69		(2R,3S,5R)-5-(7-(環丙基甲基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
70		(2R,3S,5R)-5-(7-(環戊基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
71		(2R,3S,5R)-5-(7-(環丙基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
72		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-(異丙基磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
73		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(7-((三氟甲基)磺醯基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
74		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
75		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

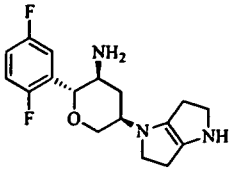
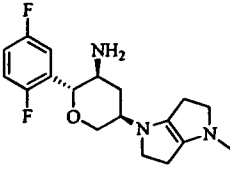
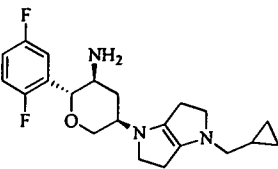
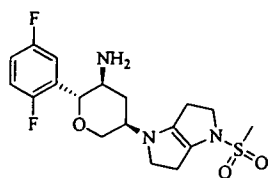
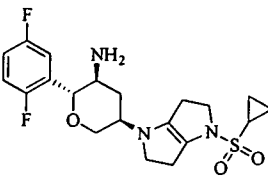
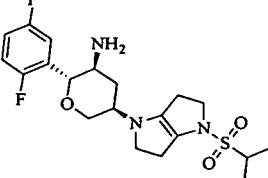
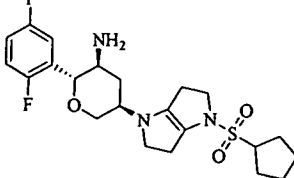
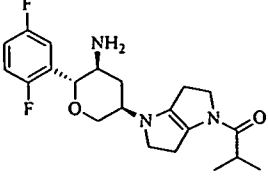
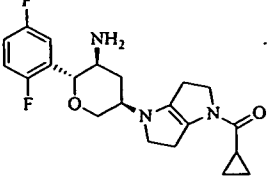
76		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
77		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
78		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
79		1-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)-2-甲基丙-1-酮
80		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
81		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
82		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-甲基六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
83		(2R,3S,5R)-5-(2-(環丙基甲基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
84		(2R,3S,5R)-5-(2-(環丙基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺



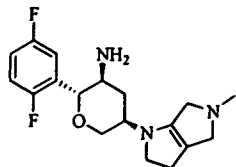
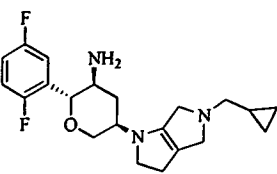
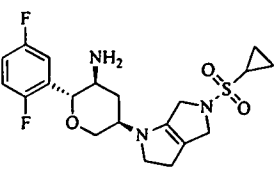
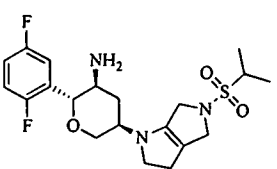
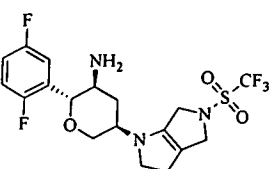
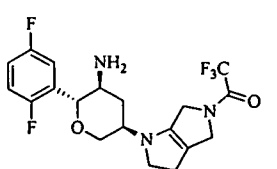
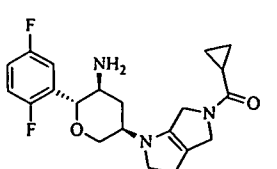
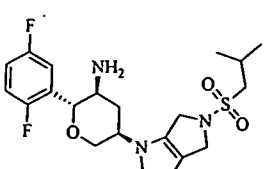
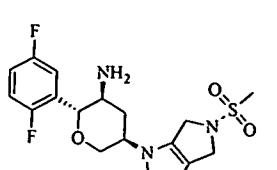
85		(2R,3S,5R)-5-(2-(環戊基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(6H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
86		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
87		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
88		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
89		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺醯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
90		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
91		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
92		1-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)-2-甲基丙-1-酮
93		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

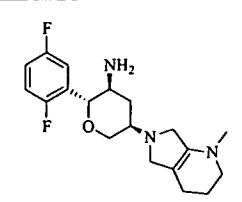
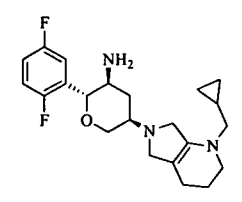
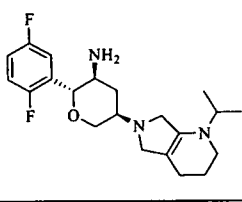
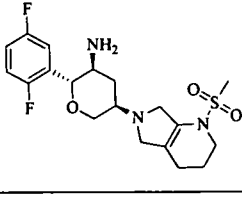
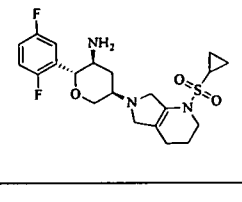
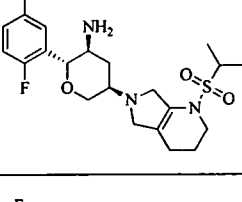
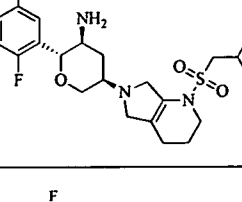
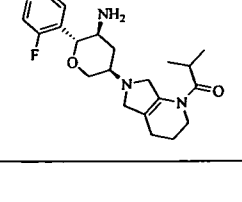
94		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
95		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-甲基-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
96		(2R,3S,5R)-5-(2-(環丙基甲基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
97		(2R,3S,5R)-5-(2-(環丙基磺醯基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
98		(2R,3S,5R)-5-(2-(環戊基磺醯基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
99		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-(甲基磺醯基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
100		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
101		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1H-噻吩並[3,4-c]吡咯-5(3H,4H,6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
102		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

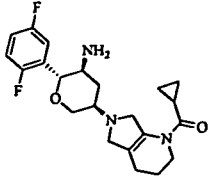
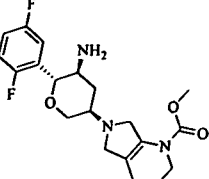
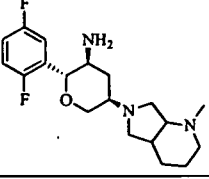
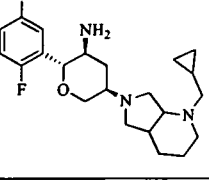
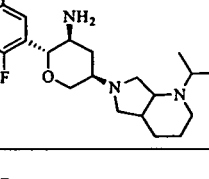
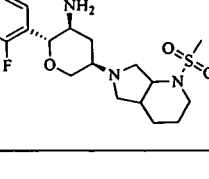
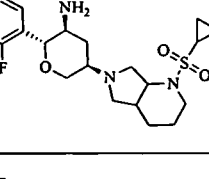
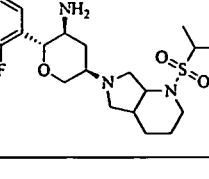
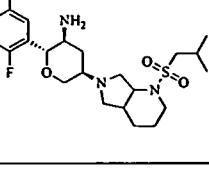
103		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-甲基六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
104		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基甲基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
105		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
106		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
107		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(異丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
108		(2R,3S,5R)-5-(4-(環戊基磺醯基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
109		1-(4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮
110		(4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)(環丙基)甲酮
111		4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基六氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(2H)-甲醯胺

112		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
113		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-甲基-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
114		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基甲基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
115		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(甲基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
116		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
117		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(異丙基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
118		(2R,3S,5R)-5-(4-(環戊基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
119		1-(4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)-2-甲基丙-1-酮
120		(4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-基)(環丙基)甲酮

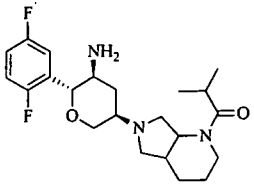
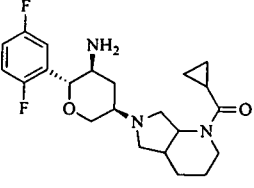
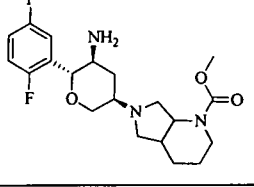
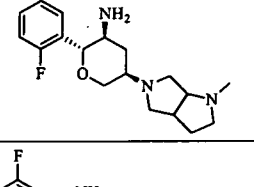
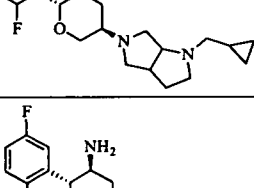
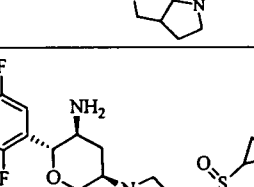
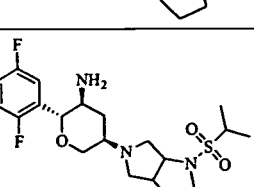
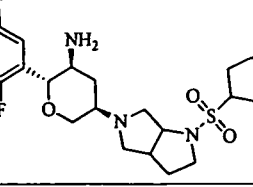

121		4-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,2-b]吡咯-1(4H)-甲醯胺
122		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
123		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
124		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
125		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
126		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-((三氟甲基)磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
127		1-(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2,2,2-三氟乙酮
128		(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)(環丙基)甲酮
129		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

130		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-甲基-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
131		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基甲基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
132		(2R,3S,5R)-5-(5-(環丙基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
133		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丙基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
134		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(三氟甲基)磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
135		1-(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3-二氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H,4H,6H)-基)-2,2,2-三氟乙酮
136		(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3-二氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H,4H,6H)-基)(環丙基)甲酮
137		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(異丁基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
138		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(甲基磺醯基)-2,3,5,6-四氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

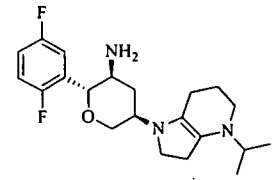
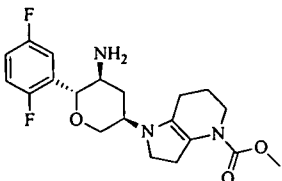
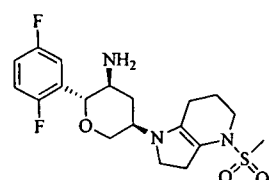
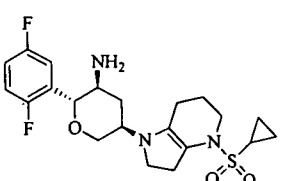
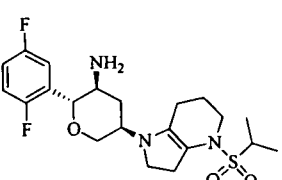
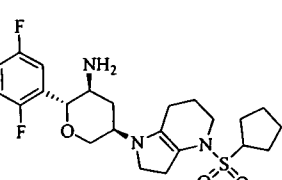
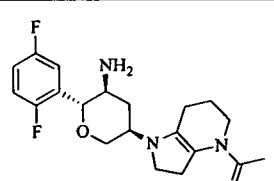
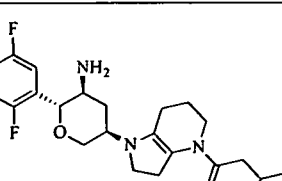
139		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-甲基-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
140		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基甲基)-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
141		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-異丙基-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
142		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(甲基磺醯基)-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
143		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基磺醯基)-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
144		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(異丙基磺醯基)-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
145		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(異丁基磺醯基)-3,4-二氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H,5H,7H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
146		1-(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮

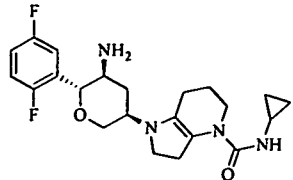
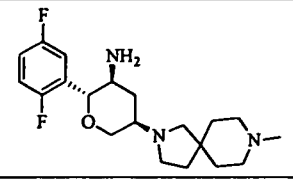
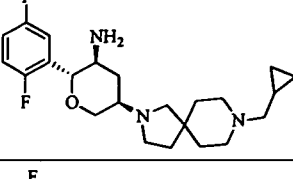
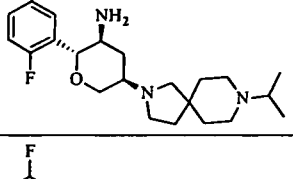
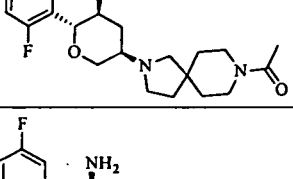
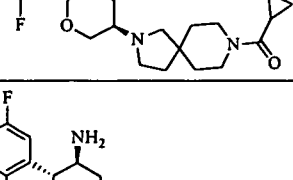
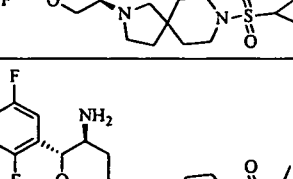
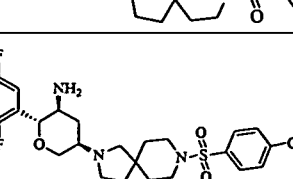
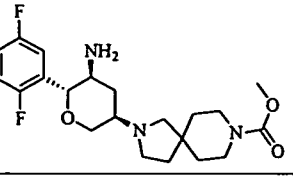

147		(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-基)(環丙基)甲酮
148		甲基 6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-羧酸酯
149		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-甲基六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
150		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基甲基)六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
151		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-異丙基六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
152		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(甲基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
153		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
154		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(異丙基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
155		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(異丁基磺醯基)六氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-6(2H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

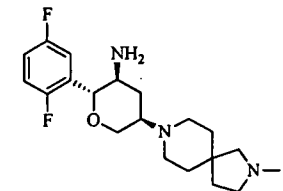
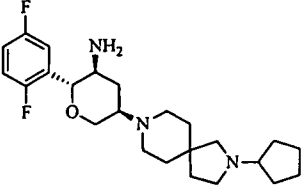
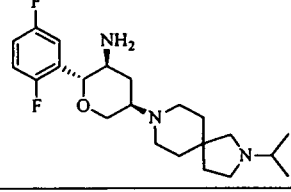
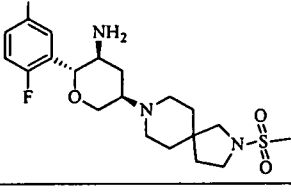
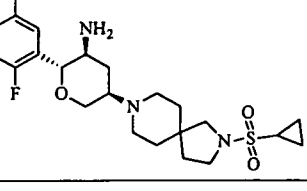
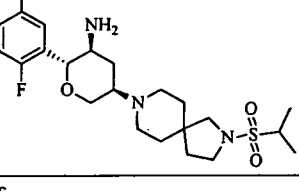
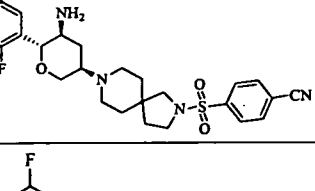
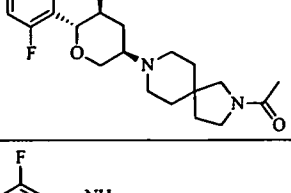
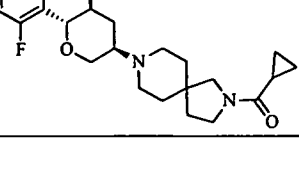


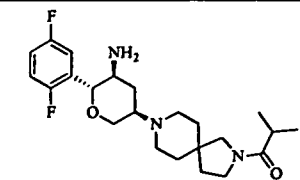
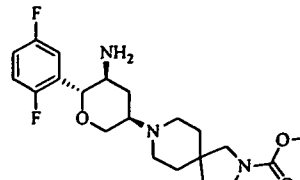
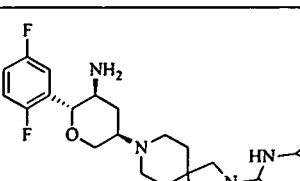
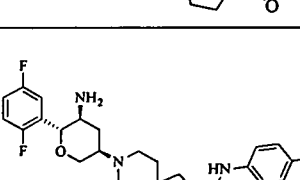
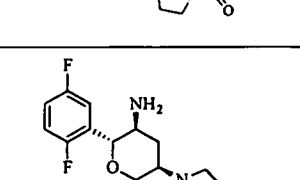
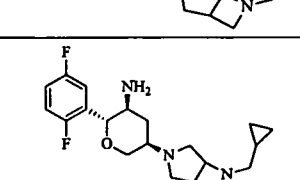
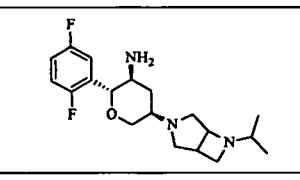
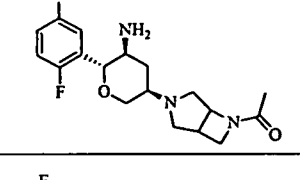
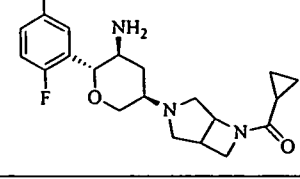
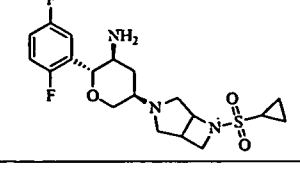
156		1-(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮
157		(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-基)(環丙基)甲酮
158		甲基 6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫-1H-吡咯並[3,4-b]吡啶-1-羧酸酯
159		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-甲基六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
160		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基甲基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
161		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-異丙基六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
162		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
163		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(異丙基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
164		(2R,3S,5R)-5-(1-(環戊基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺

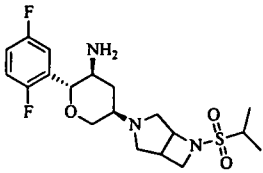
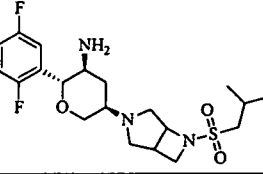
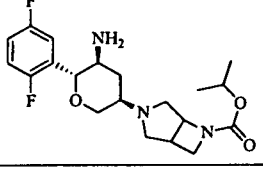
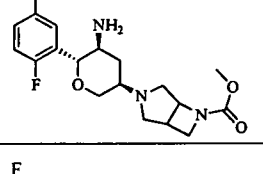
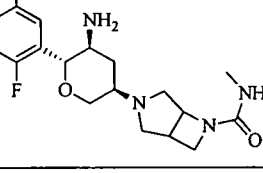
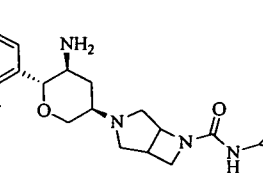
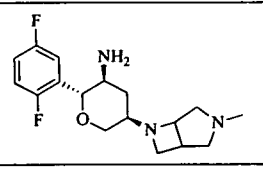
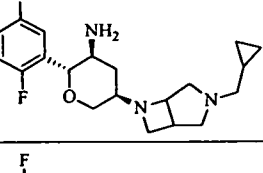
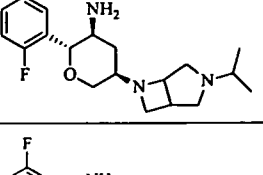
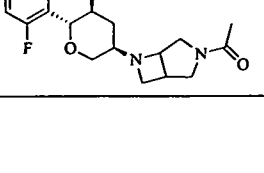
165		1-(5-((3R,5S,6R)-5-氨基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)丙-1-酮
166		(5-((3R,5S,6R)-5-氨基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)(環丙基)甲酮
167		5-((3R,5S,6R)-5-氨基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲醯胺
168		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-甲基-2,3-二氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H,4H,6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
169		(2R,3S,5R)-5-(1-(環丙基甲基)-2,3-二氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H,4H,6H)-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
170		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-異丙基-2,3-二氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H,4H,6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
171		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-甲基-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
172		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基甲基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺

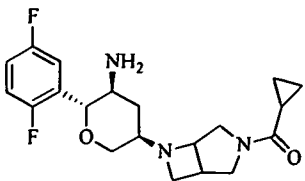
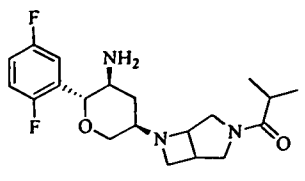
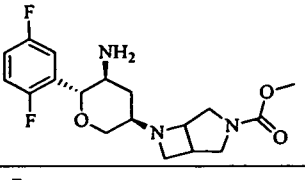
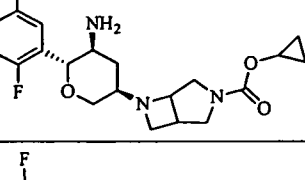
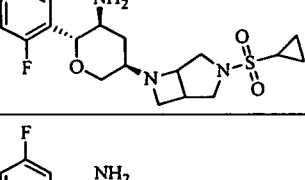
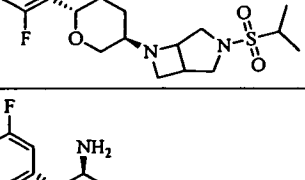
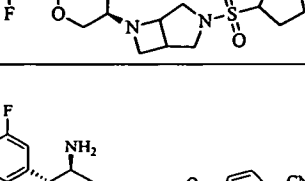
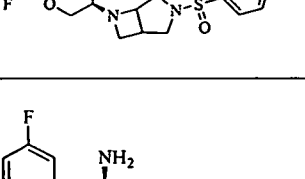
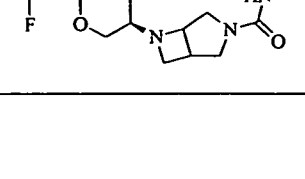
173		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-異丙基-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
174		1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-4(5H)-羧酸甲酯
175		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(甲基磺醯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
176		(2R,3S,5R)-5-(4-(環丙基磺醯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
177		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(4-(異丙基磺醯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
178		(2R,3S,5R)-5-(4-(環戊基磺醯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-1-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
179		1-(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-4(5H)-基)乙酮
180		1-(1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-4(5H)-基)-3-甲基丁-1-酮

181		1-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基-2,3,6,7-四氫-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-4(5H)-甲醯胺
182		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
183		(2R,3S,5R)-5-(8-(環丙基甲基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
184		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(8-異丙基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
185		1-(2-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)乙基)乙酮
186		(2-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)(環丙基)甲酮
187		(2R,3S,5R)-5-(8-(環丙基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
188		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(8-(異丙基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
189		4-((2-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)磺醯基)苯基)腈
190		2-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)羧酸甲酯

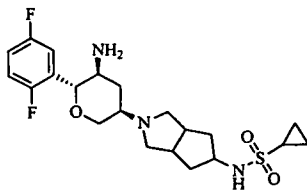
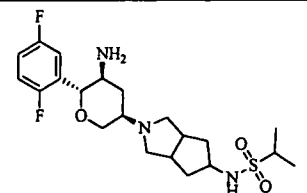
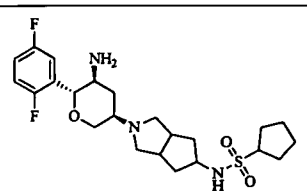
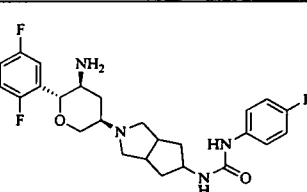
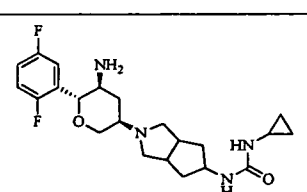
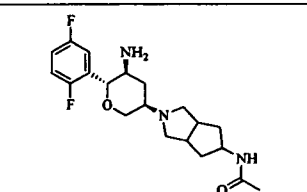
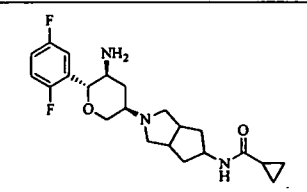
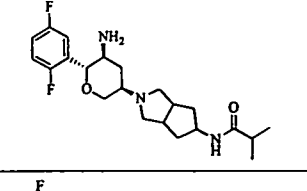
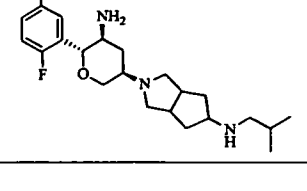
191		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
192		(2R,3S,5R)-5-(2-環戊基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
193		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-異丙基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
194		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-(甲基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
195		(2R,3S,5R)-5-(2-(環丙基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
196		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(2-(異丙基磺醯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 8-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
197		4-(((8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)磺醯基)苯甲腈
198		1-(8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)乙酮
199		(8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸 2-基)(環丙基)甲酮

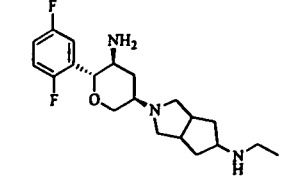
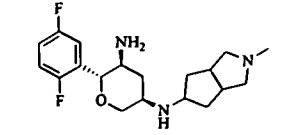
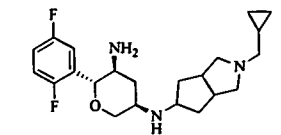
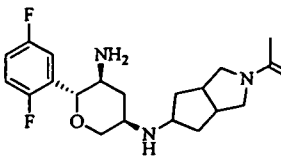
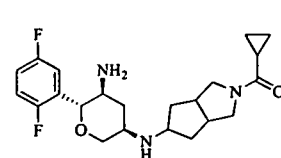
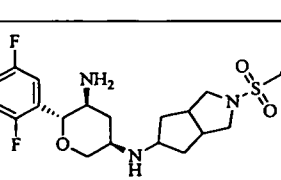
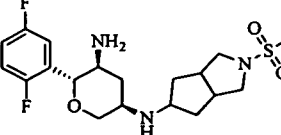
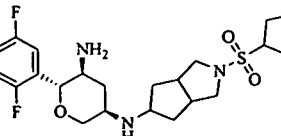
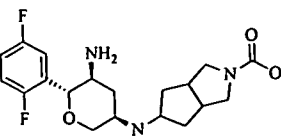
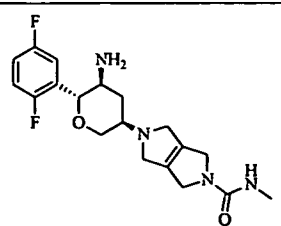
200		1-(8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-基)-2-甲基丙-1-酮
201		8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯
202		8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
203		8-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-(4-氟苯基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲醯胺
204		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(6-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
205		(2R,3S,5R)-5-(6-(環丙基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
206		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(6-異丙基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
207		1-(3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)乙酮
208		(3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)(環丙基)甲酮
209		(2R,3S,5R)-5-(6-(環丙基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺

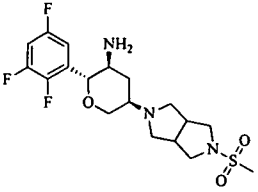
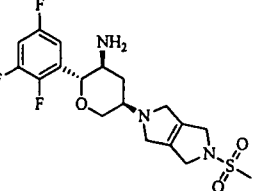
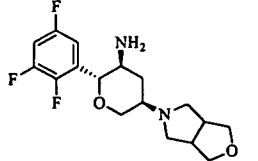
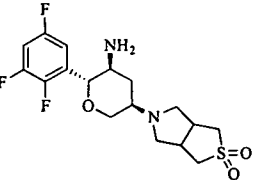
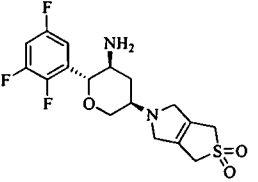
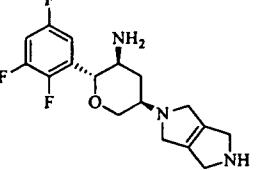
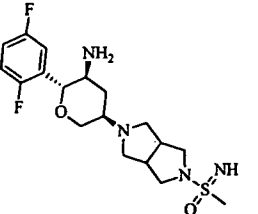
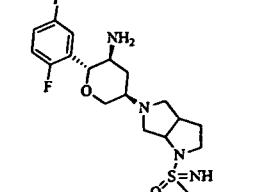
210		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(6-(異丙基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
211		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(6-(異丁基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
212		3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-6-羧酸異丙酯
213		3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-6-羧酸甲酯
214		3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-6-甲醯胺
215		3-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-環丙基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-6-甲醯胺
216		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(3-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
217		(2R,3S,5R)-5-(3-(環丙基甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
218		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(3-異丙基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
219		1-(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)乙酮

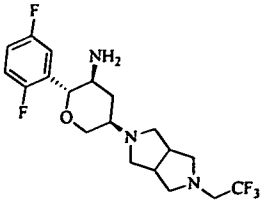
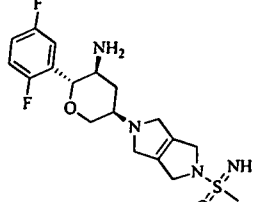
220		(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)(環丙基)甲酮
221		1-(6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)-2-甲基丙-1-酮
222		6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-羧酸甲酯
223		6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-羧酸環丙酯
224		(2R,3S,5R)-5-(3-(環丙基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
225		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(3-(異丙基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
226		(2R,3S,5R)-5-(3-(環戊基磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
227		4-(((6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)磺醯基)苯)甲腈
228		6-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-甲基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-甲醯胺



229		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)環丙烷磺醯胺
230		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)丙烷-2-磺醯胺
231		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)環戊烷磺醯胺
232		1-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)-3-(4-氟苯基)尿素
233		1-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)-3-環丙基尿素
234		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)乙醯胺
235		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)環丙烷甲醯胺
236		N-(2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)八氫環五[c]吡咯-5-基)異丁醯胺
237		2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-異丁基八氫環五[c]吡咯-5-胺

238		2-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-乙基八氫環五[c]吡咯-5-胺
239		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-N5-(2-甲基八氫環五[c]吡咯-5-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二胺
240		(2R,3S,5R)-N5-(2-(環丙基甲基)八氫環五[c]吡咯-5-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3,5-二胺
241		1-(5-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)六氫環五[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮
242		(5-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)六氫環五[c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
243		(2R,3S,5R)-N5-(2-(環丙基磺醯基)八氫環五[c]吡咯-5-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3,5-二胺
244		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-N5-(2-(甲基磺醯基)八氫環五[c]吡咯-5-基)四氫-2H-吡喃-3,5-二胺
245		(2R,3S,5R)-N5-(2-(環戊基磺醯基)八氫環五[c]吡咯-5-基)-2-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3,5-二胺
246		5-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)六氫環五[c]吡咯-2(1H)-羧酸甲酯
247		5-((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,5-二氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-N-甲基-3,4,5,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醯胺

248		(2R,3S,5R)-5-(5-(甲基磺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
249		(2R,3S,5R)-5-(5-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
250		(2R,3S,5R)-5-(四氫-1H-吡喃並[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-2-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
251		5-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物
252		5-(((3R,5S,6R)-5-胺基-6-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-基)-3,4,5,6-四氫-1H-噻吩並[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物
253		(2R,3S,5R)-5-(5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)-2-(2,3,5-三氟苯基)四氫-2H-吡喃-3-胺
254		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(S-甲基磺亞胺醯基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
255		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(1-(S-甲基磺亞胺醯基)六氫吡咯並[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

256		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(2,2,2-三氟乙基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺
257		(2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)-5-(5-(S-甲基磺亞胺醯基)-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H,3H,4H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺

測試本發明化合物

使用酵素檢定法的試管內 DPP-IV 抑制活性：

試管內酵素(DPP-IV)抑制活性係使用建基於螢光之檢定法來測定(Anal. Biochem., 200, 352, 1992)。Gly-Pro-AMC 被用作為受質(其係以酵素分裂而釋出螢光的 AMC)及在桿狀病毒表現系統(Life Technologies)中所產生的可溶性人類蛋白質(DPP-IV 酵素)被用作為酵素來源。將 H-Gly-Pro-AMC (200  $\mu$ M)與 DPP-IV 酵素在各種濃度的試驗化合物(30 & 100 nM)存在下培育。反應係以 100 微升的總體積在 pH 7.8 (含有 1.0%之 BSA、140 mM NaCl、16 mM MgCl<sub>2</sub>、2.8%之 DMSO 的 HEPES 緩衝液 25 mM)及 25°C 下於暗處進行 30 分鐘。反應係以乙酸(25 微升 25%之溶液)終止。活性(螢光)係使用 Spectra Max 螢光計(Molecular Devices, Sunnyvale CA)測量，在 380 奈米下激發及在 460 奈米下發射。將某些代表性化合物的試管內 DPP-IV 抑制活性列示於表-3 中。

表-3：試驗化合物的試管內 DPP-IV 抑制活性

化合物	試管內 DPP-IV 抑制%
	IC <sub>50</sub>
1	++
2	+++
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	+
12	+
13	+++
14	+
15	+
16	+
17	+++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	++
23	++

24	++
25	++
26	++
27	+++
28	+++
29	++
30	+++
31	+++
32	+++
33	++
34	+++
35	++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	++
41	+
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	+
47	+
48	+++
49	+++
50	+++
+表示 $IC_{50} < 100$ nM ; ++表示 $IC_{50} < 30$ nM ; 及 +++表示 $IC_{50} < 10$ nM ; DPP-IV 抑制活性係以建基於螢光之檢定法測定 ; 螢光係使用 Spectra Max 螢光計(Molecular Devices, CA)測量 , 在 380 奈米下激發及在 460 奈米下發射。	

### 活體內功效研究：

a) 論證試驗化合物在經口服途徑投予之 C57BL/6J 小鼠中的活體內功效(抗高血糖症/抗糖尿病活性)。

## 動物

急性單一劑量的 120-分鐘時間過程實驗係在圈養的 8-12 週齡之雄性 C57BL/6J 小鼠中進行。將動物以每籠圈養 6 隻動物之群組經一星期，以便於動物習慣於動物飼養條件 ( $25 \pm 4^{\circ}\text{C}$ ，60-65%之相對濕度，12：12 小時之日光：黑暗循環，在早上 7.30 開燈)。所有的動物實驗係依照由 'Zydu Research Center animal ethical committee' 批准之國際上有效的指導方針進行。

## 程序

試驗化合物的活體內葡萄糖降低性質係在如下文所述之 C57BL/6J (輕度高血糖)動物模式中評估。在研究前兩天，動物係建基於其進食的葡萄糖量而隨機且分組 ( $n = 6$ )。在實驗當天，撤出所有籠中的食物，任意供應水且保持隔夜禁食。經口服投予建基於體重的媒劑(生理食鹽水)/試驗化合物。在 0 分鐘之後旋即在輕度乙醚麻醉下經由後眼窩路線採集每隻動物的血液，隨後在 30、60 和 120 或至多 240 分鐘時進行採血 (Diabetes Obesity Metabolism, 7, 307, 2005; Diabetes, 52, 751, 2003)。

將血液樣品離心且將分離之血清立即接受葡萄糖評估。將用於胰島素評估的血清貯存在  $-70^{\circ}\text{C}$  下，直到用於胰島素評估為止。葡萄糖評估係以 DPEC-GOD/POD 方法 (Ranbaxy Fine Chemicals Limited, Diagnostic division,

India) 使用 Spectramax-190 在 96-微槽孔盤讀值機 (Molecular devices Corporation, Sunnyvale, California) 中進行。複製樣品的平均值係使用 Microsoft excel 計算且使用 Graph Pad Prism 軟體(4.0 版)繪製經 0 分鐘基準線校正之線圖、在曲線下的面積(0-120 分鐘 AUC)及經基準線校正之曲線下的面積(0 分鐘 BCAUC)。從圖形所獲得的 AUC 和 BCAUC 係使用 Graph Pad prism 軟體以單因子 (one way)ANOVA，接著以杜奈特氏 (Dunnett's) 試驗後分析。以所選擇之化合物的血液葡萄糖水準之變化顯示於表 -4 中。



表-4：試驗化合物在小鼠中的活體內抗糖尿病活性

化合物	活體內 OGTT C57; 葡萄糖變化%
1	-22.50±4.5
2	-25.70±1.8
3	-27.60±1.6
4	-16.50±3.8
5	-7.60±1.3
6	-7.30±1.6
7	-7.90±1.2
8	-49.10±3.6
9	-34.70±4.4
10	-12.50±1.3
11	-25.60±3.2
12	-9.80±1.5
13	-26.40±1.6
14	-14.20±3.4
15	-42.03±1.8
16	-29.40±6.8
17	-27.30±3.3
18	-12.60±4.0
19	-20.60±3.0
20	-8.40±1.7
21	-15.02±4.0
22	-25.10±2.0
23	-22.01±1.2
24	-18.90±5.7
25	-12.20±2.5
26	-20.10±1.4
27	-13.70±1.2
28	-35.02±6.1
29	-27.70±3.1
30	-35.01±1.4
31	-28.10±3.2

32	-25.30±3.9
33	-16.80±1.6
34	-30.10±3.4
35	-20.50±3.8
36	-22.20±2.5
37	-25.05±3.2
38	-22.04±2.6
39	-25.08±3.6
40	-14.01±1.5
41	-6.04±2.6
42	-25.05±2.8
43	-15.50±3.6
44	-12.50±1.5
45	-34.9±4.4
46	-9.3±3.8
47	8.6±5.9
48	-38.5±1.5
50	-30.02±1.4
在雄性 C57BL/6J 小鼠中以試驗化合物之急性單一劑量的 120-分鐘時間過程實驗(活體內降低葡萄糖)；n=6，所有的值為平均±SEM；試驗化合物係以 0.3 毫克/公斤 po 經口服投予途徑投予。	

## 在 Wistar 大鼠中的藥物動力學研究

試驗化合物的藥物動力學參數係在雄性 wistar 大鼠中測定(n=6)。簡言之，試驗化合物係建基於體重而經口服/iv 投予經隔夜禁食之大鼠。一系列血液樣品係在給藥前及在投予化合物之後的給藥後經 168 小時期間收集在含有 EDTA 之微離心試管中。血液係在不同的時間點收集及在 4°C 下離心。將所獲得的血漿冷凍，貯存在 -70°C 下且在血漿中的化合物濃度以使用 YMC hydrosphere C<sub>18</sub> (2.0×50 毫米，3 微米)管柱(YMC Inc., USA)的 LC-MS/MS (Shimadzu

LC10AD, USA)測定。藥物動力學參數(諸如  $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $K_{el}$ 、AUC 和 %F)係使用 WinNonlin 軟體 5.2.1 版之非分室模式(non-compartmental model)計算。將代表性試驗化合物的 PK 參數顯示於表-5 中。

化合物	C <sub>max</sub> (毫微克/毫升)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (小時·毫微克/毫升)
1	148.25±34.17	33.30±2.07	888.29±129.47
3	300.78±44.27	48.20±11.05	2967.69±1070.68
8	459.04±52.17	59.48±6.44	4751.59±646.66
17	418.83±45.50	32.46±5.91	1554.33±114.41

\*媒劑: Tween80: PEG400: 在純水中的 0.5%之 Na-CMC: 5:5: 90, v/v/v; n=6; 平均±SD; 劑量: 2 毫克/公斤, 經口服

本發明的新穎化合物可藉由以熟知的技術及方法和濃度與適合的賦形劑組合而調配成適合的醫藥上可接受之組成物。

式(I)化合物或含有其之醫藥組成物用作為適合於人類和其他溫血動物的抗糖尿病化合物，且可經口服、局部或非經腸投予方式投予。

本發明的新穎化合物可藉由以熟知的技術及方法和濃度與適合的賦形劑組合而調配成適合的醫藥上可接受之組成物。因此，包含本發明化合物的醫藥組成物可包含適合的結合劑、適合的增積劑 &/或稀釋劑及可能必要的任何其他適合的劑。醫藥組成物可隨意地以適合的包膜劑適當地包膜。

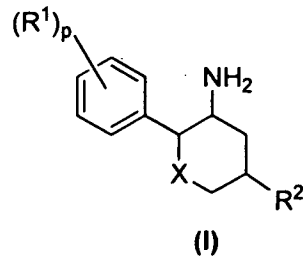
本發明化合物(I)為 DPP-IV 抑制劑且有用於治療以 DPP-IV 酵素媒介之疾病狀態，較佳為糖尿病及相關病症。

在醫藥組成物及其單位劑型中的活性組份(亦即根據本發明的式(I)化合物)之量可取決於特別的應用方法、特別的化合物效力及所欲濃度而廣泛地改變或調整。活性組份之量通常在介於組成物重量的 0.5%至 90%之間的範圍內。

雖然本發明已以其特定的具體實例為角度來說明，但是特定的修改物及相等物為那些熟諳此項技術者所明白且意欲包括在本發明的範圍內。

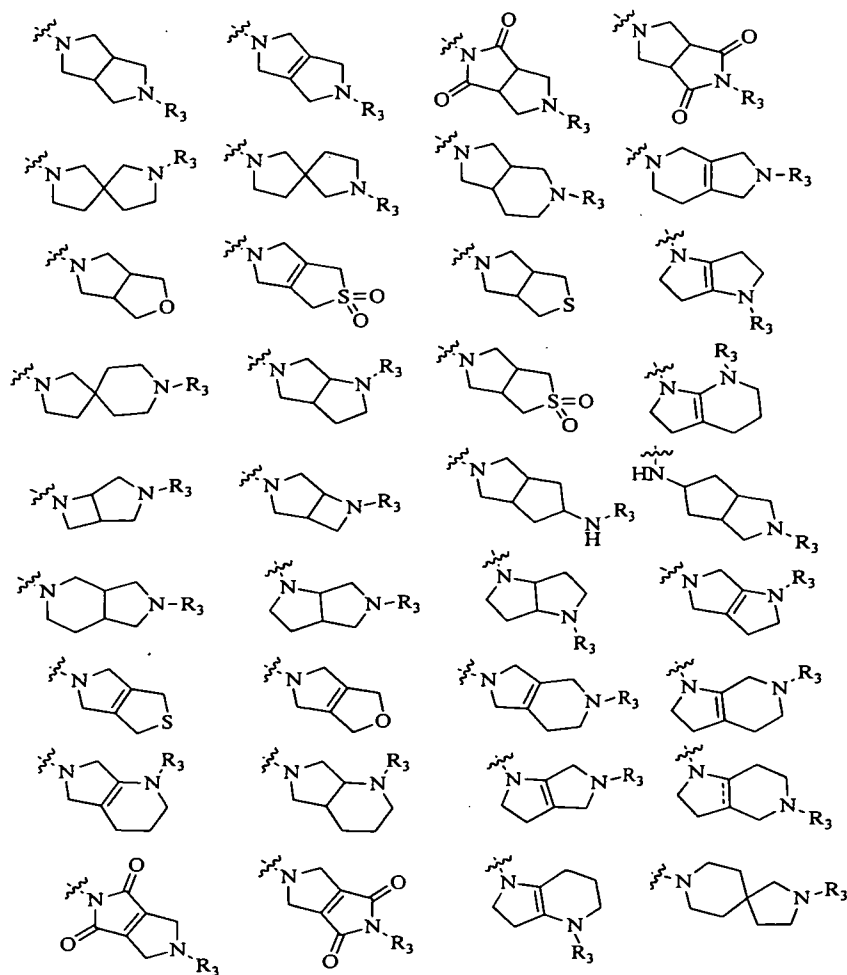
# 申請專利範圍

1. 一種具有通式(I)之結構的化合物：



其中：

$R^1$  在各出現場合係獨立選自氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、隨意地經取代之選自下列的基團：胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、環烷氧基、芳基、環烷基、碳環、雜環基、雜芳基、雜環烷基、環烷基( $C_{1-6}$ )烷基、雜環烷基( $C_{1-6}$ )烷基、芳烷基、雜芳基烷基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基； $R^2$  係選自以下的雙環非芳族環系統：



其中 R<sub>3</sub> 在各出現場合係獨立選自氫、鹵基、鹵烷基、氰基、隨意地經取代之選自下列的基團：胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、環烷基、碳環、雜環烷基、環烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、雜環烷基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>) 芳基、S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基、S(O)<sub>n</sub>NH 環烷基、S(O)<sub>n</sub>NH 芳基、S(O)<sub>n</sub>NH 雜芳基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基胺基、硝基、COO(C<sub>1-4</sub>) 烷基、S((O)=NH)-烷基、S((O)=NH)-芳基、S((O)=NH)-環烷基、S((O)=NH)-雜芳基、S((O)=N-烷基)-烷基、S((O)=N-烷基)-芳基、S((O)=N-烷基)-環烷基、S((O)=N-烷基)-雜芳基、S((O)=N-芳基)-烷基、S((O)=N-芳基)-芳基、

S((O)=N-芳基)-環烷基、S((O)=N-芳基)-雜芳基、  
 S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-芳基、  
 S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-環烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-烷基))-雜芳  
 基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-芳  
 基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-環烷基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-芳基))-  
 雜芳基、C(O)、C(O)NH(C<sub>1-6</sub>)烷基；

n=0、1、2、3、4、5、6、或 7；p=1-5；X=-CH<sub>2</sub>-、  
 O；

R<sup>4</sup> 係獨立選自氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、(C<sub>1-4</sub>)  
 烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷基羰基、(C<sub>2-6</sub>)烯基、(C<sub>2-6</sub>)炔基、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(C<sub>1-4</sub>)烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、-C(=O)CH<sub>2</sub> 烷基、  
 -C(=O)CH<sub>2</sub> 芳基、-C(=O)CH<sub>2</sub> 雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 芳基、  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-雜芳基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-雜環基、  
 S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub> 芳基、S(O)<sub>n</sub> 烷基、S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>)烷基、  
 S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-6</sub>)芳基、S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>)烷基。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 在各  
 出現場合係獨立選自氫、鹵基、氰基、隨意地經取代之選  
 自下列的基團：胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、  
 芳基、環烷基、碳環、雜環烷基、環烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基、雜  
 環烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基。

3.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在 R<sup>1</sup> 上  
 的取代基係獨立選自羥基、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、鹵基、氰基、  
 胺基、(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基、硝基、COO(C<sub>1-4</sub>)烷基、S(O)<sub>n</sub>、  
 S(O)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、C(O)、C(O)NH(C<sub>1-6</sub>)烷

基。

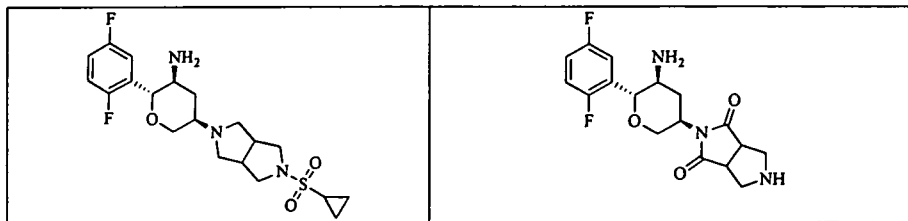
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^4$  係獨立選自氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、  
-CH<sub>2</sub>-COOH、-C(=O)CH<sub>2</sub>-甲基、-C(=O)CH<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-甲基、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH-甲基。

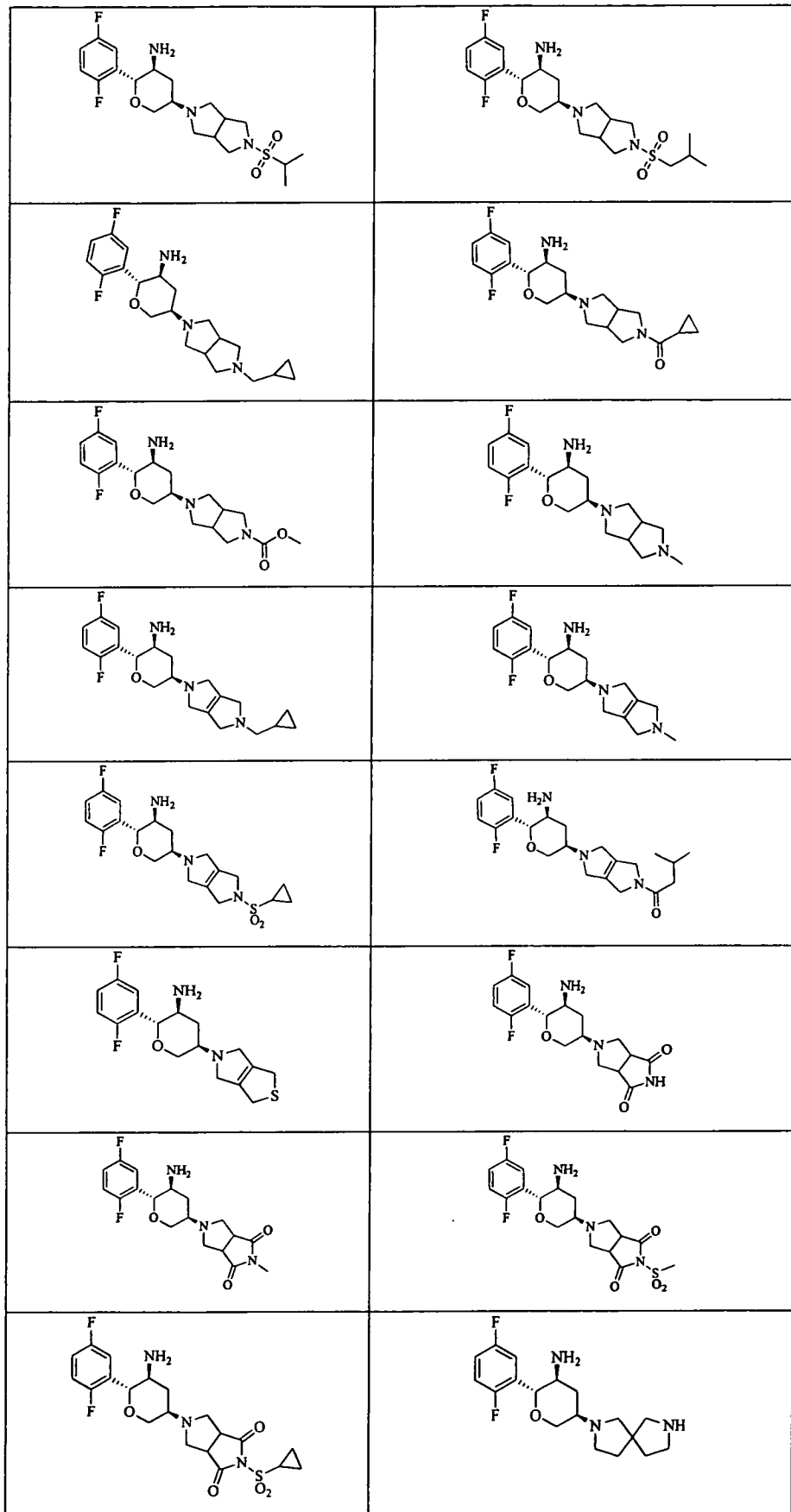
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中當  $R_3$  經取代時，則在  $R_3$  上的取代基係選自氫、鹵基、鹵烷基、胺基、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、-CH<sub>2</sub>-COOH、  
-C(=O)-O-甲基、-C(=O)-O-三氟甲基、-C(=O)-O-乙基、  
-C(=O)-O-苯基、-C(=O)-NH-甲基、-C(=O)-NH-乙基、  
-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-NH-環丙基、-C(=O)-NH-苯基、  
-C(=O)-NH-三氟甲基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、  
-C(=O)CH<sub>2</sub>-甲基、-C(=O)CH<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-甲基、S(O)<sub>2</sub>-乙基、S(O)<sub>2</sub>-丙基、S(O)<sub>2</sub>-丁基、S(O)<sub>2</sub>-環丙基、S(O)<sub>2</sub>-環丁基、S(O)<sub>2</sub>-環戊基、S(O)<sub>2</sub>-環己基、S(O)<sub>2</sub>-苯基、S(O)<sub>2</sub>-氟苯基、S(O)<sub>2</sub>-氰苯基、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
S(O)<sub>2</sub>NH-甲基、S(O)<sub>2</sub>NH-乙基、S(O)<sub>2</sub>NH-丙基、S(O)<sub>2</sub>NH-丁基、S(O)<sub>2</sub>NH-戊基、S(O)<sub>2</sub>NH-環丙基、S(O)<sub>2</sub>NH-環丁基、S(O)<sub>2</sub>NH-環戊基、S(O)<sub>2</sub>NH-環己基、S(O)<sub>2</sub>NH-苯基、  
S((O)=NH)-甲基、S((O)=NH)-乙基、S((O)=NH)-苯基、  
S((O)=NH)-環戊基、S((O)=NH)-吡啶、S((O)=N-甲基)-甲基、S((O)=N-甲基)-苯基、S((O)=N-乙基)-環丙基、

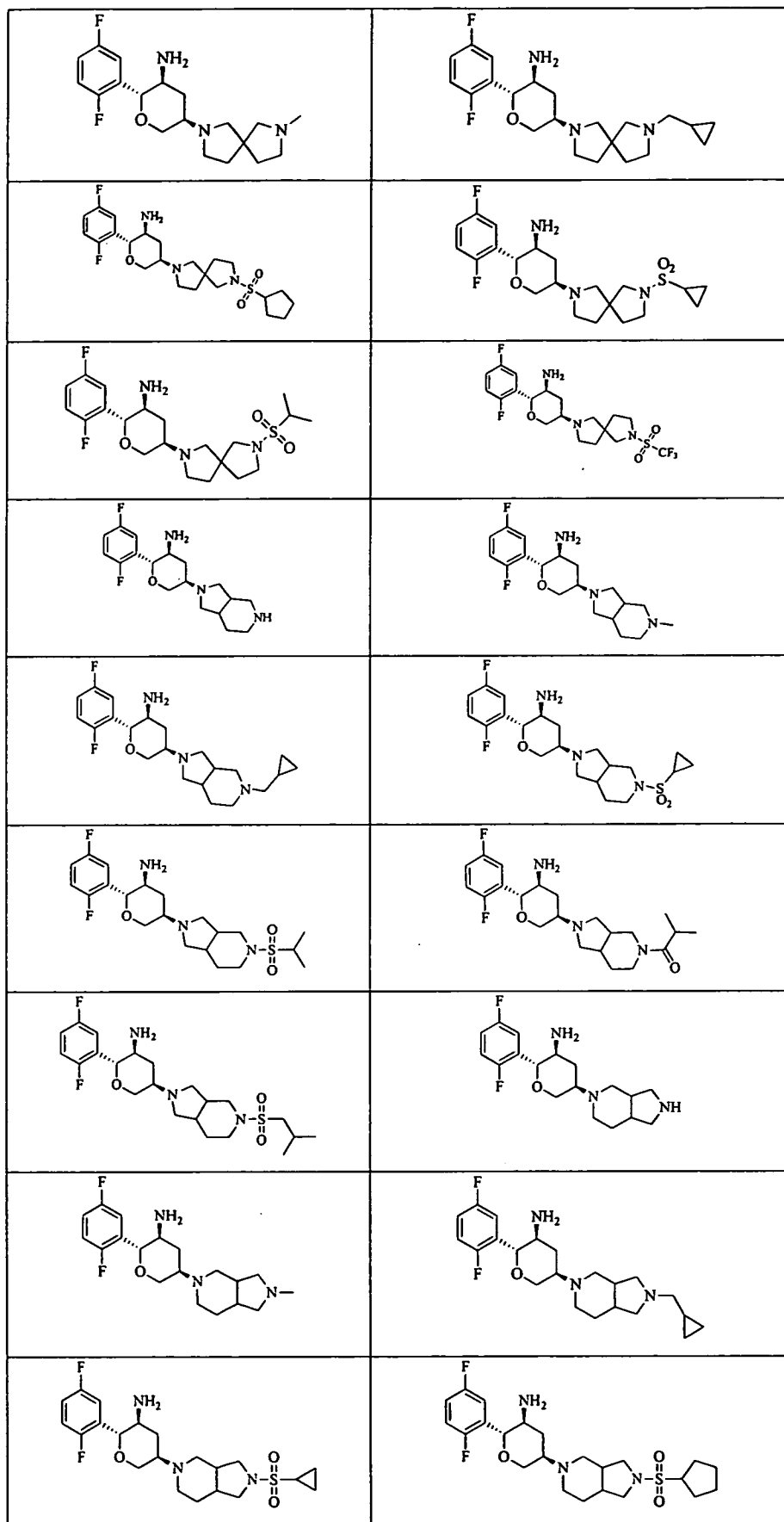


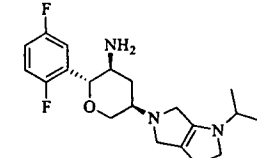
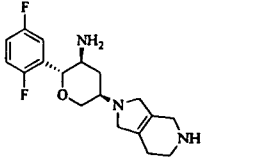
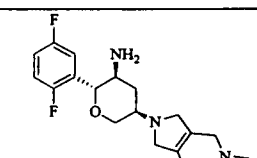
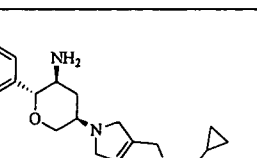
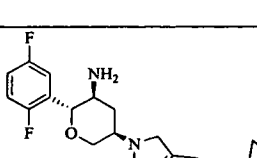
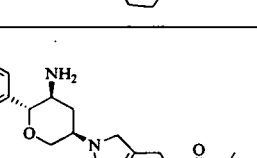
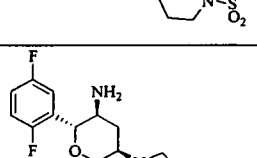
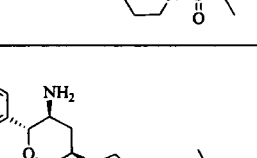
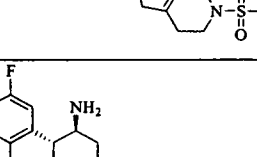
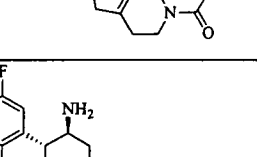
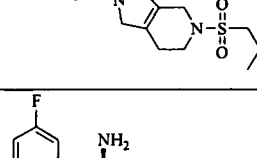
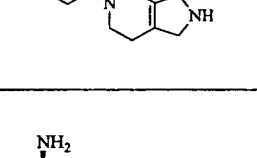
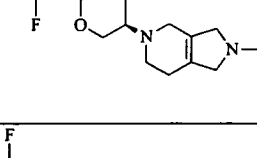
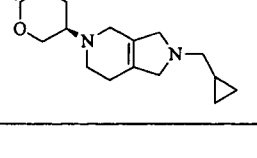
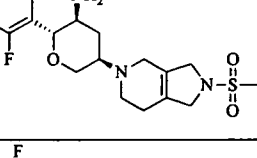
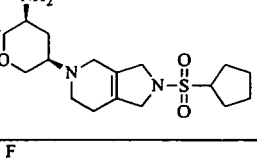
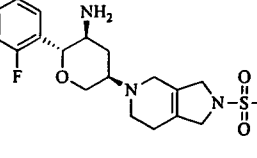
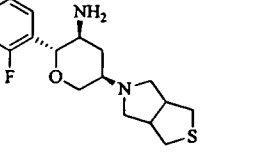
S((O)=N-甲基)-吡啶、S((O)=N-苯基)-甲基、S((O)=N-苯基)-苯基、S((O)=N-苯基)-環戊基、S((O)=N-苯基)-吡啶、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-甲基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-苯基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-乙基))-環己基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-甲基))-吡啶、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-甲基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-苯基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-環戊基、S((O)=N-(SO<sub>2</sub>-苯基))-吡啶。

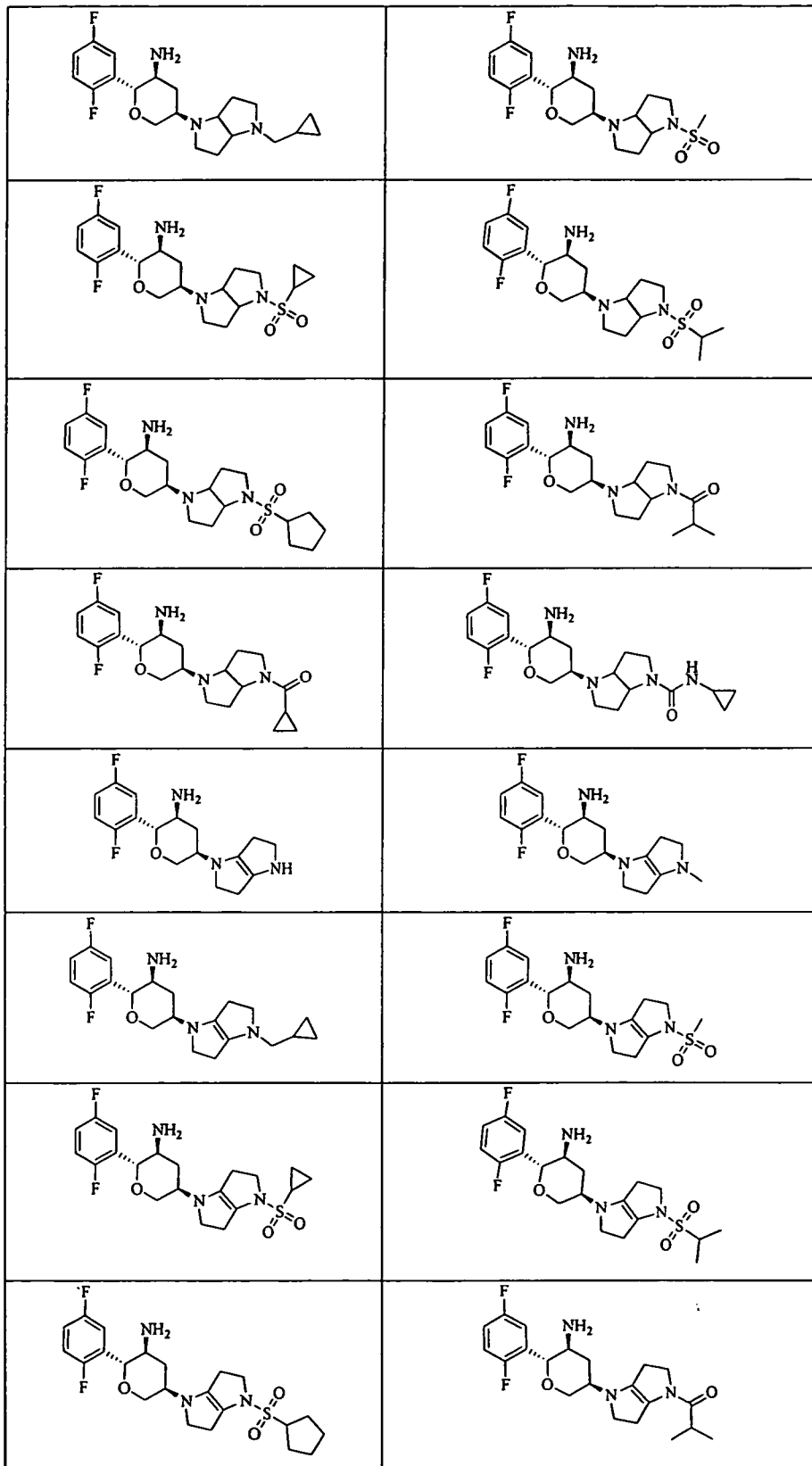
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包含下列之群組：

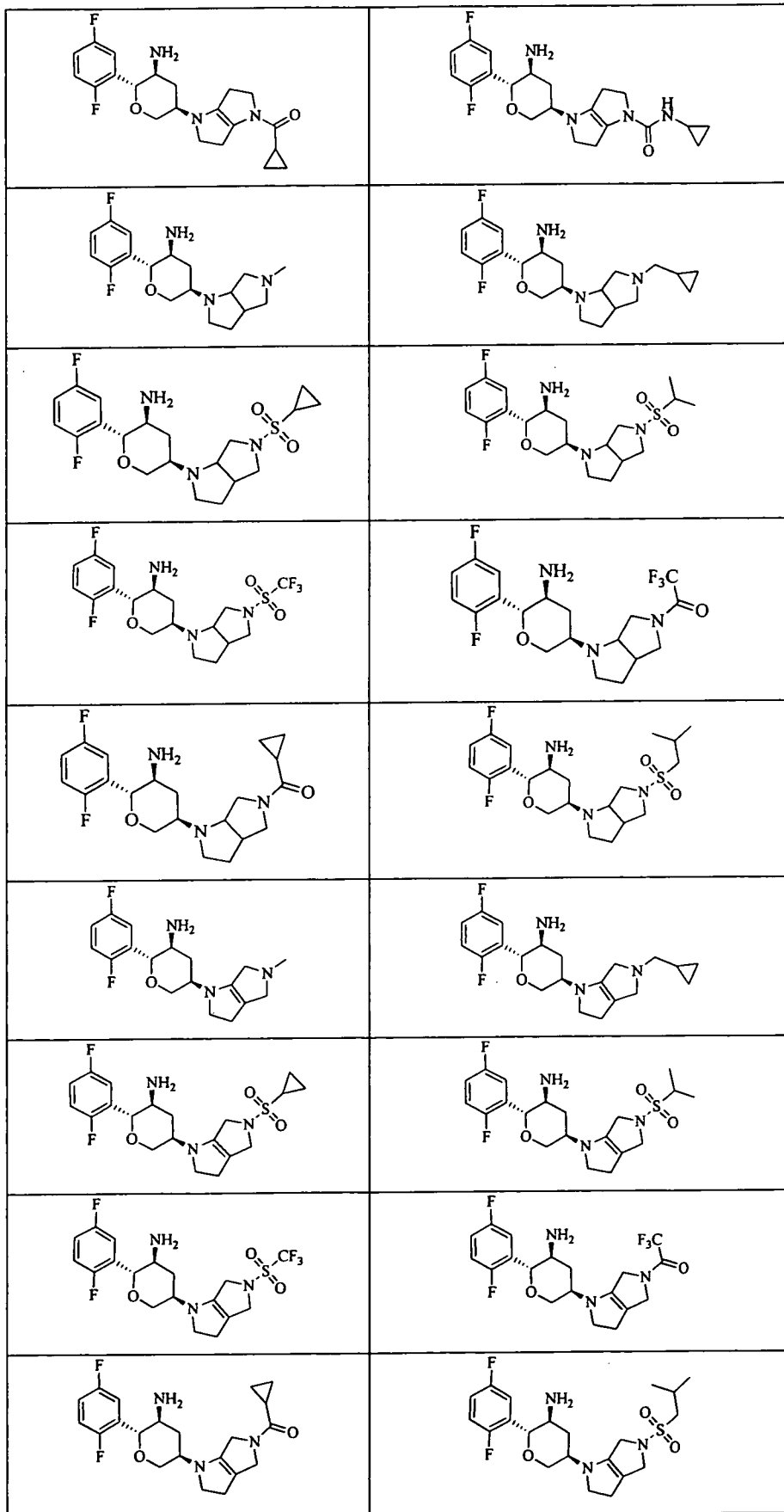


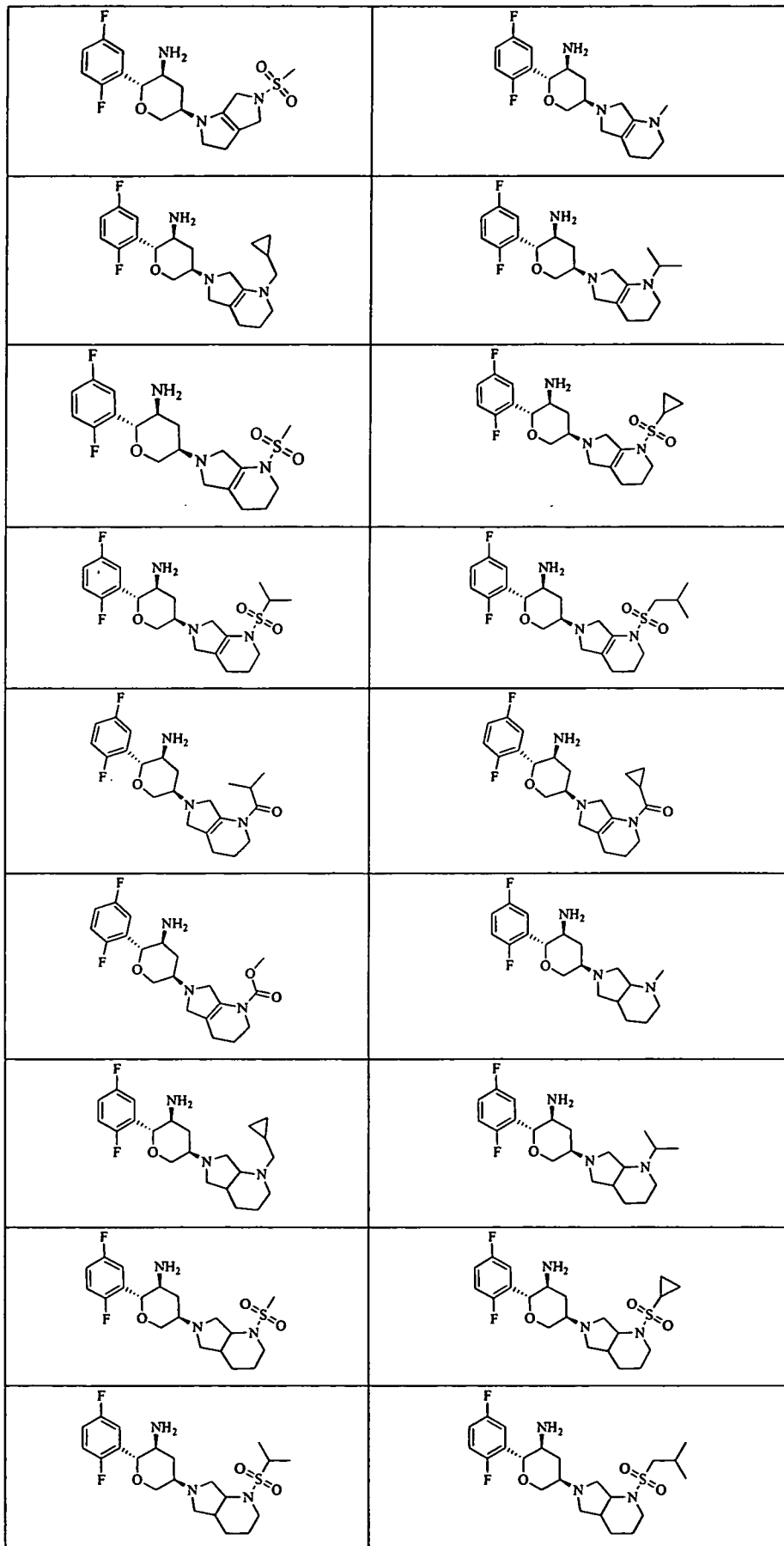


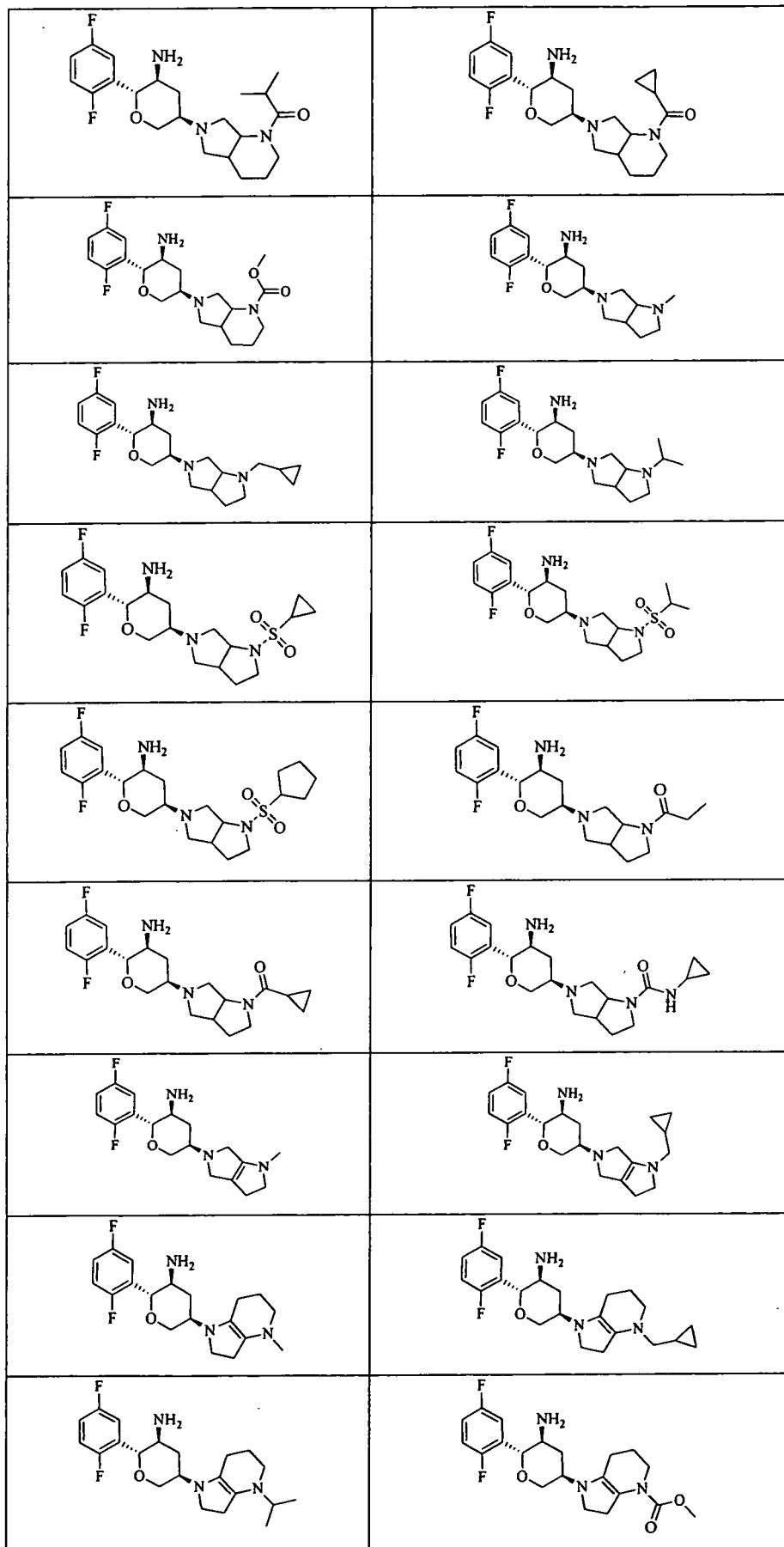


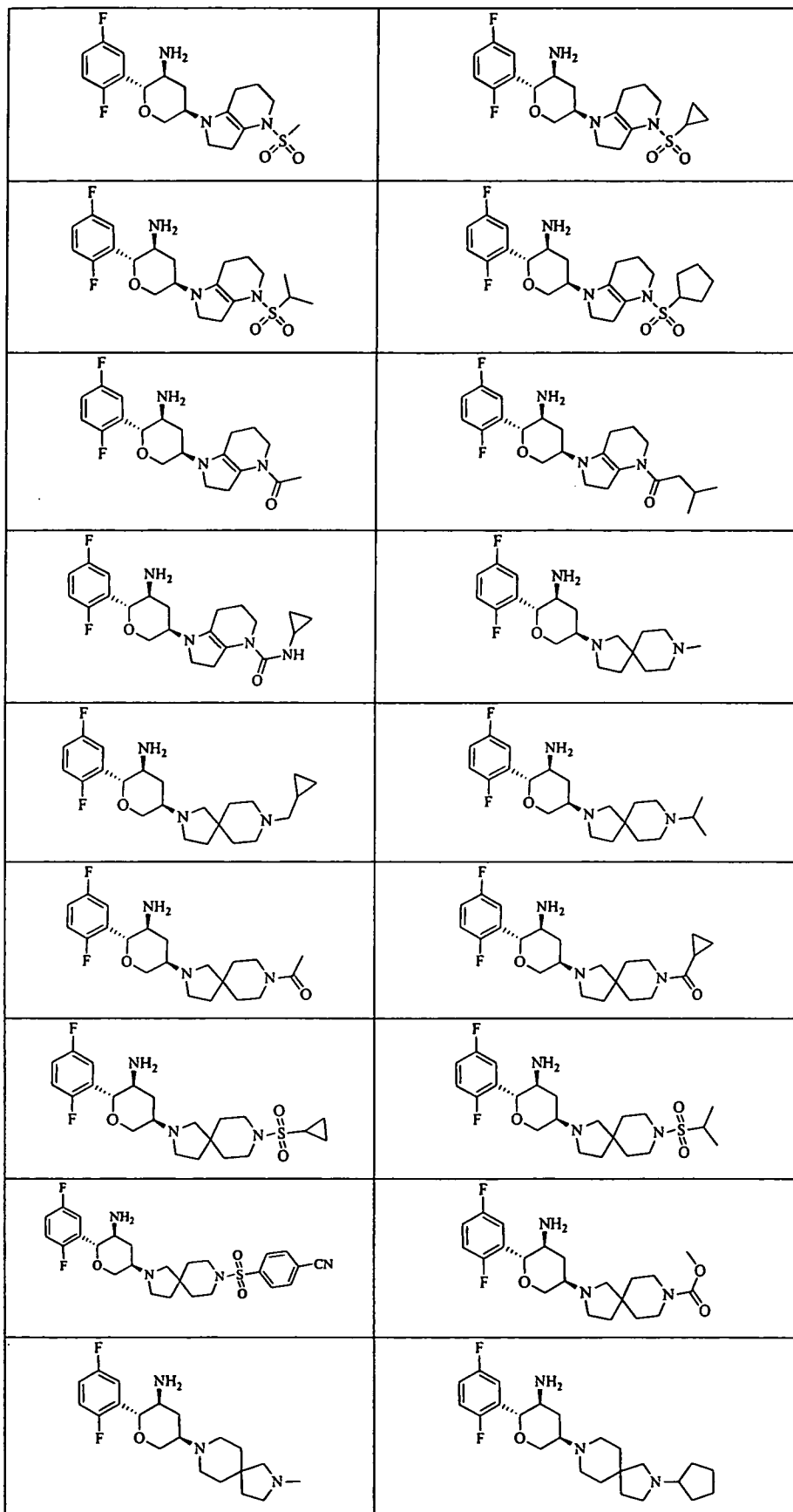


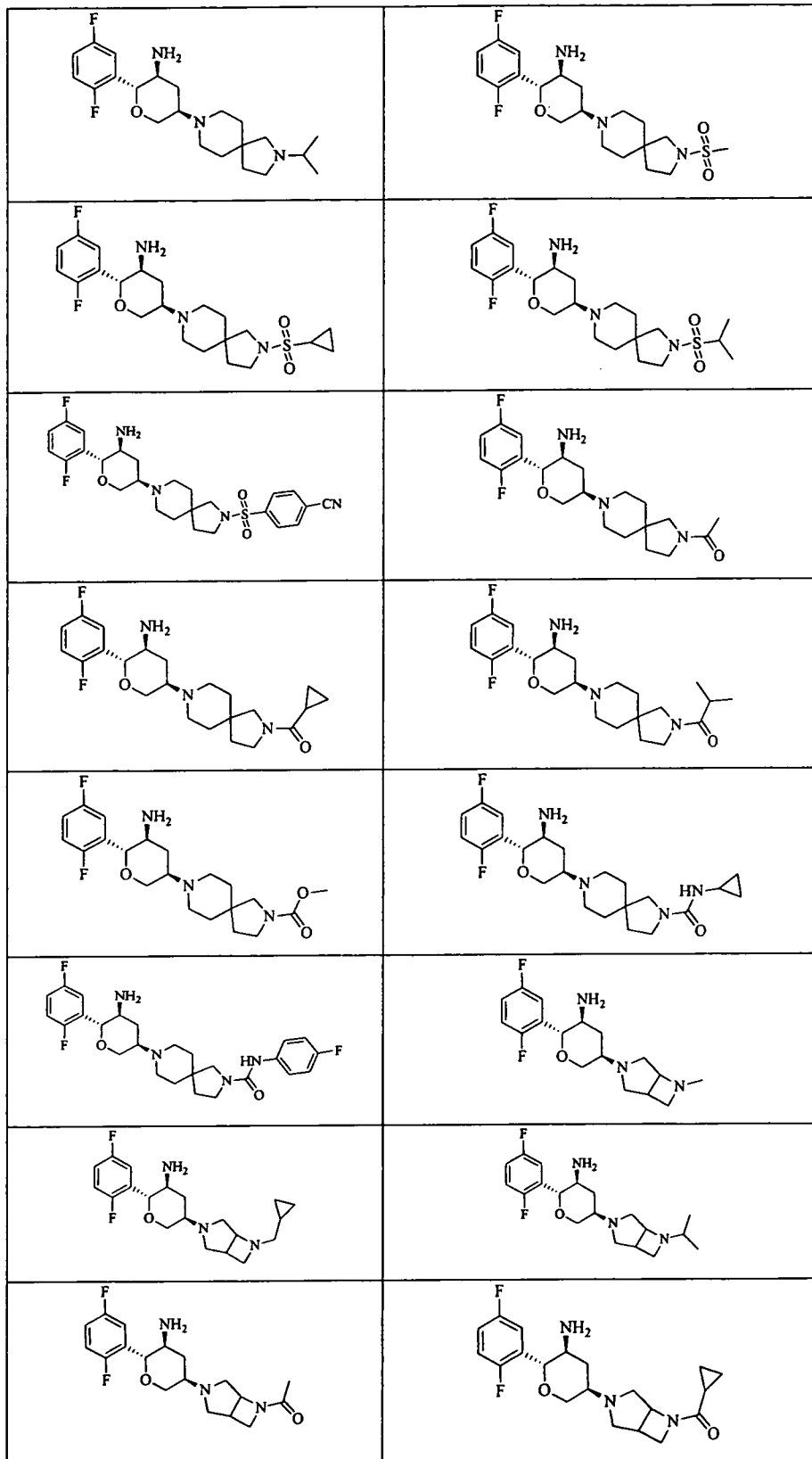


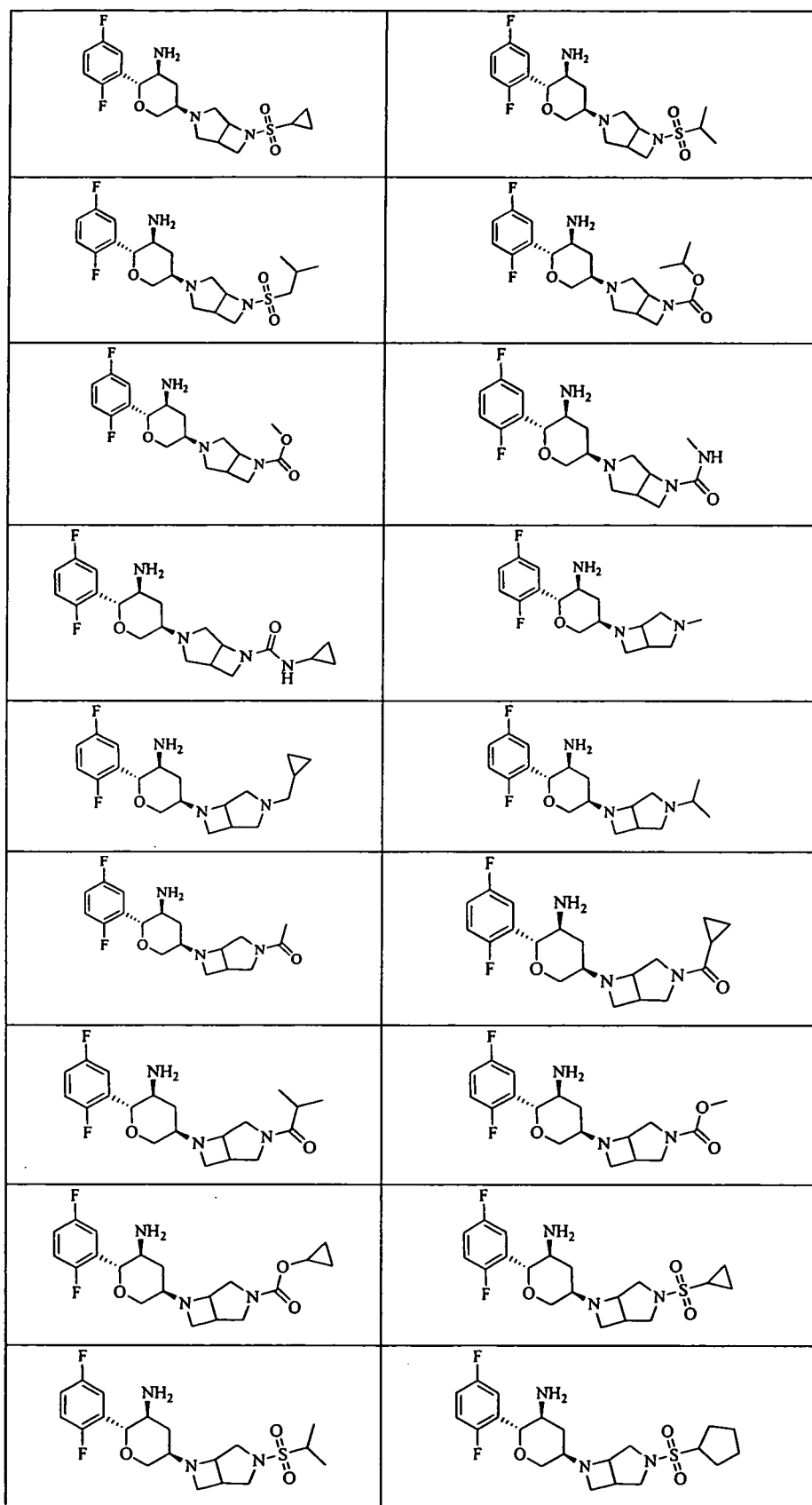


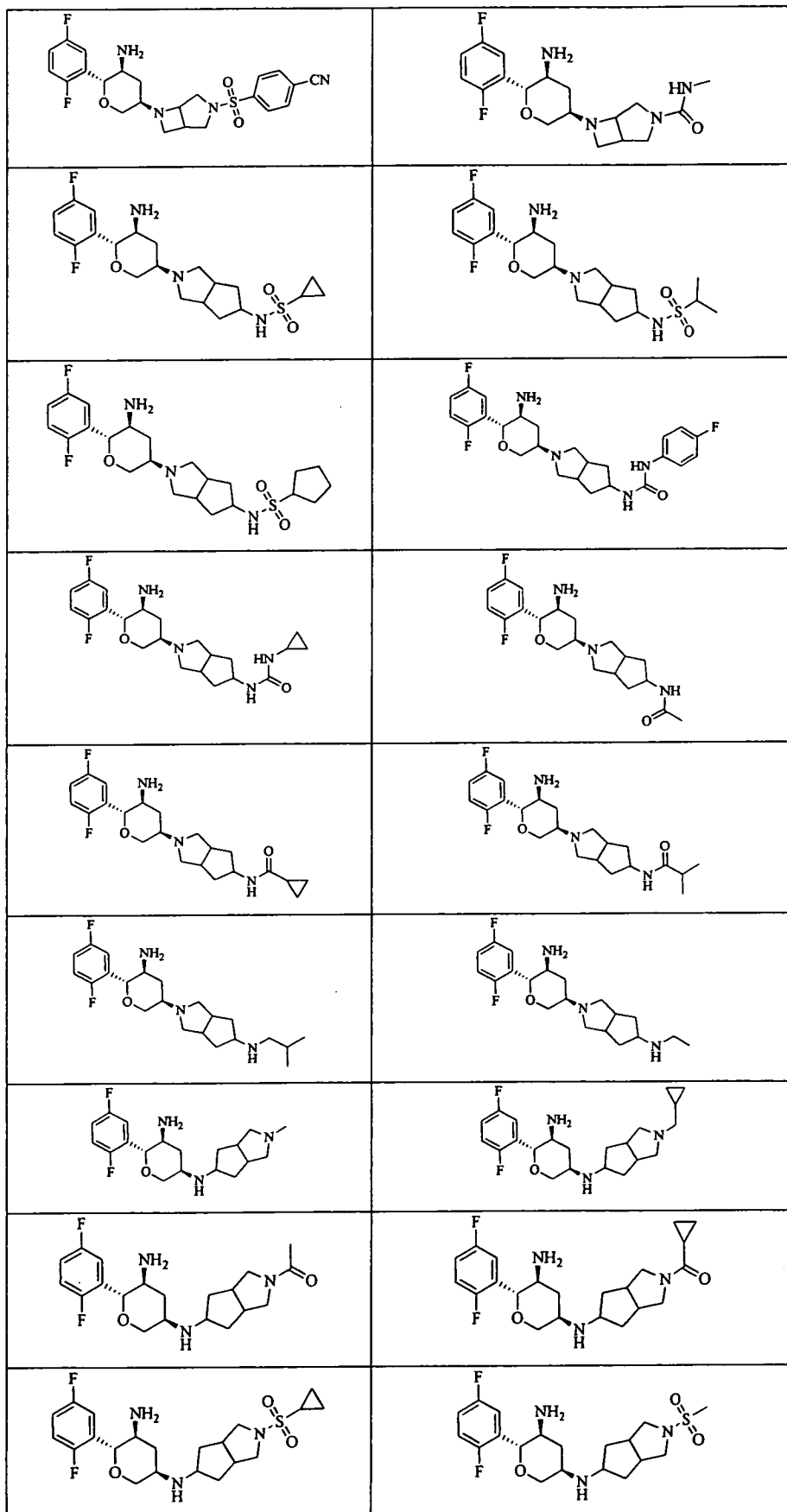


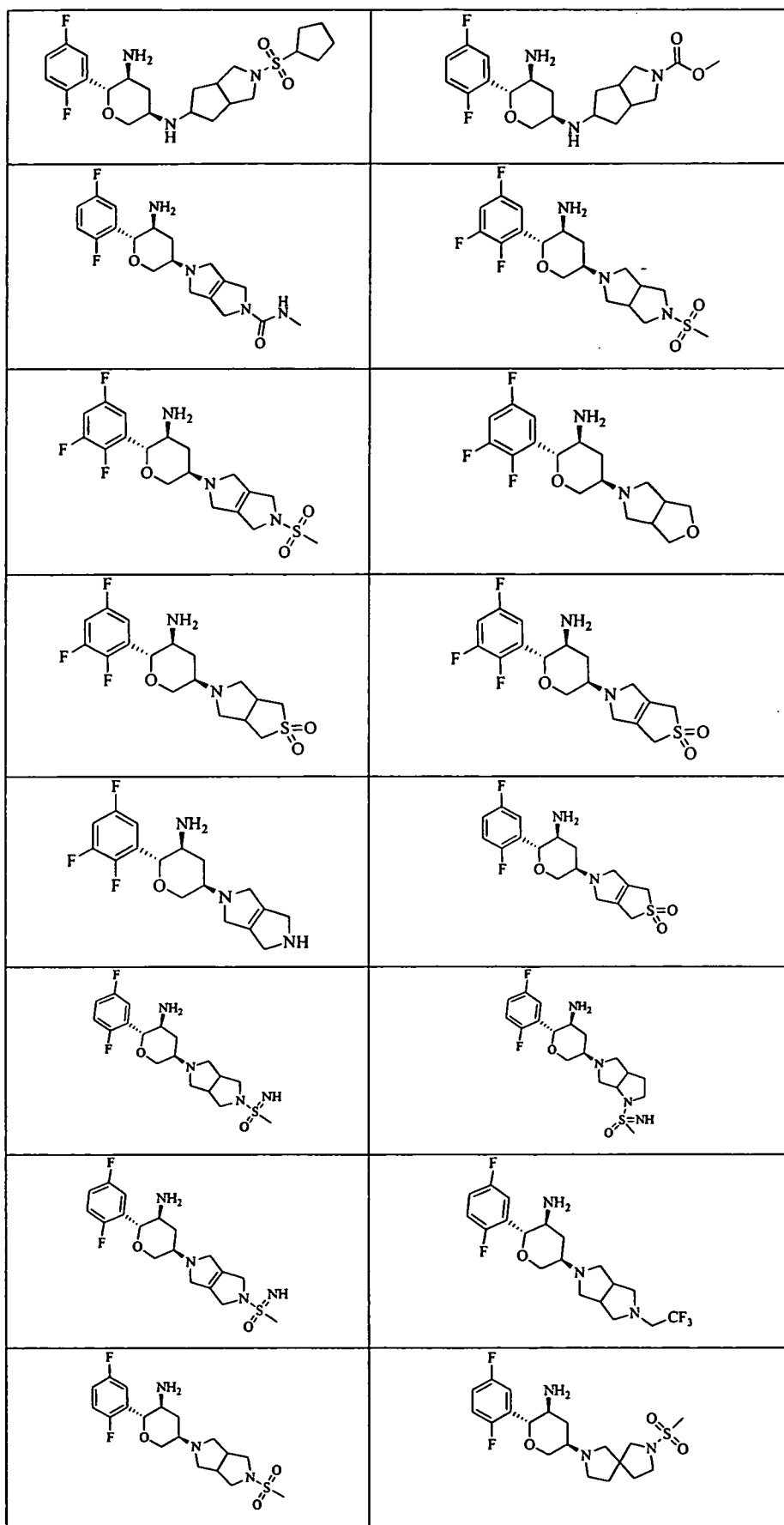


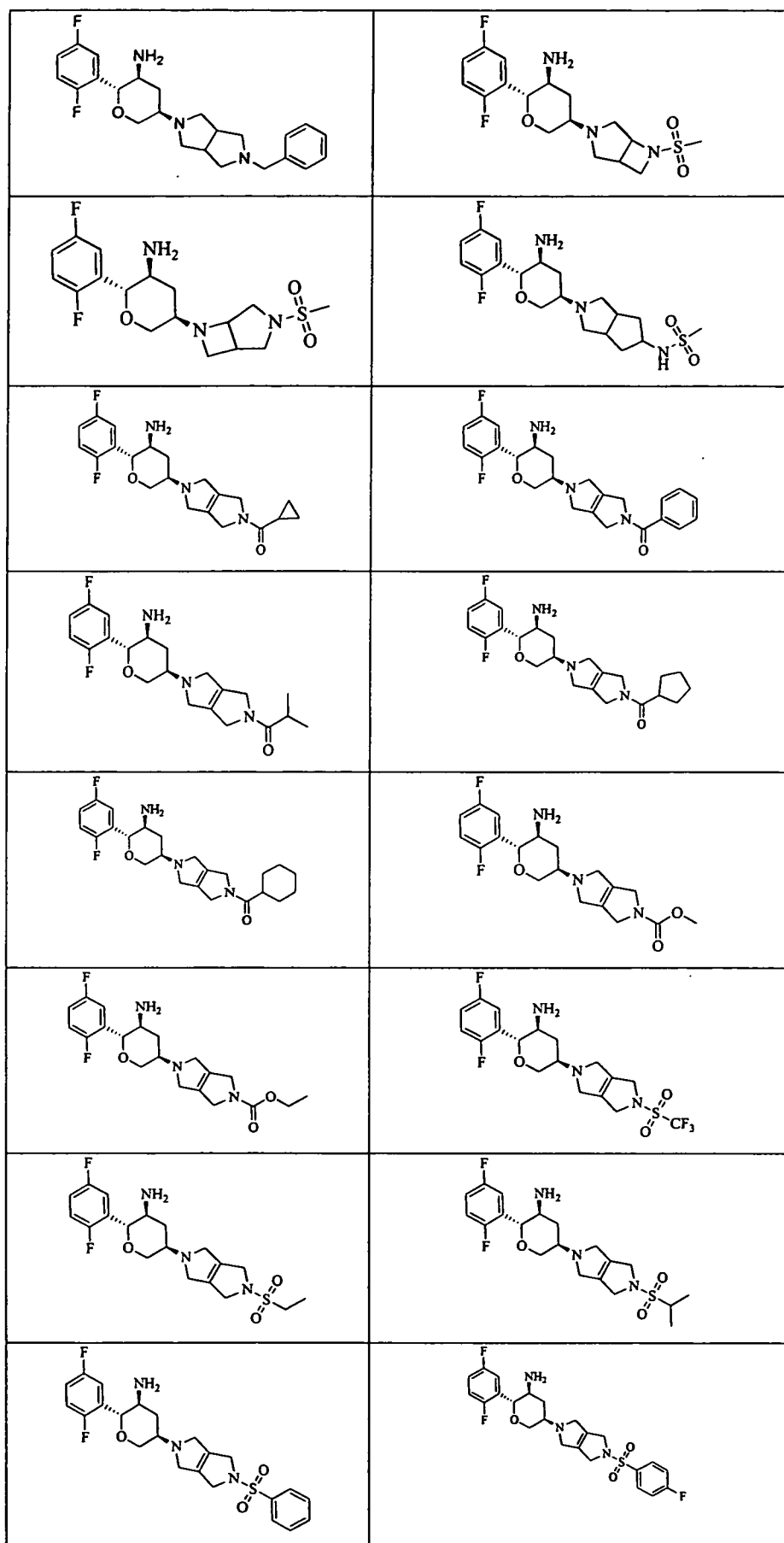


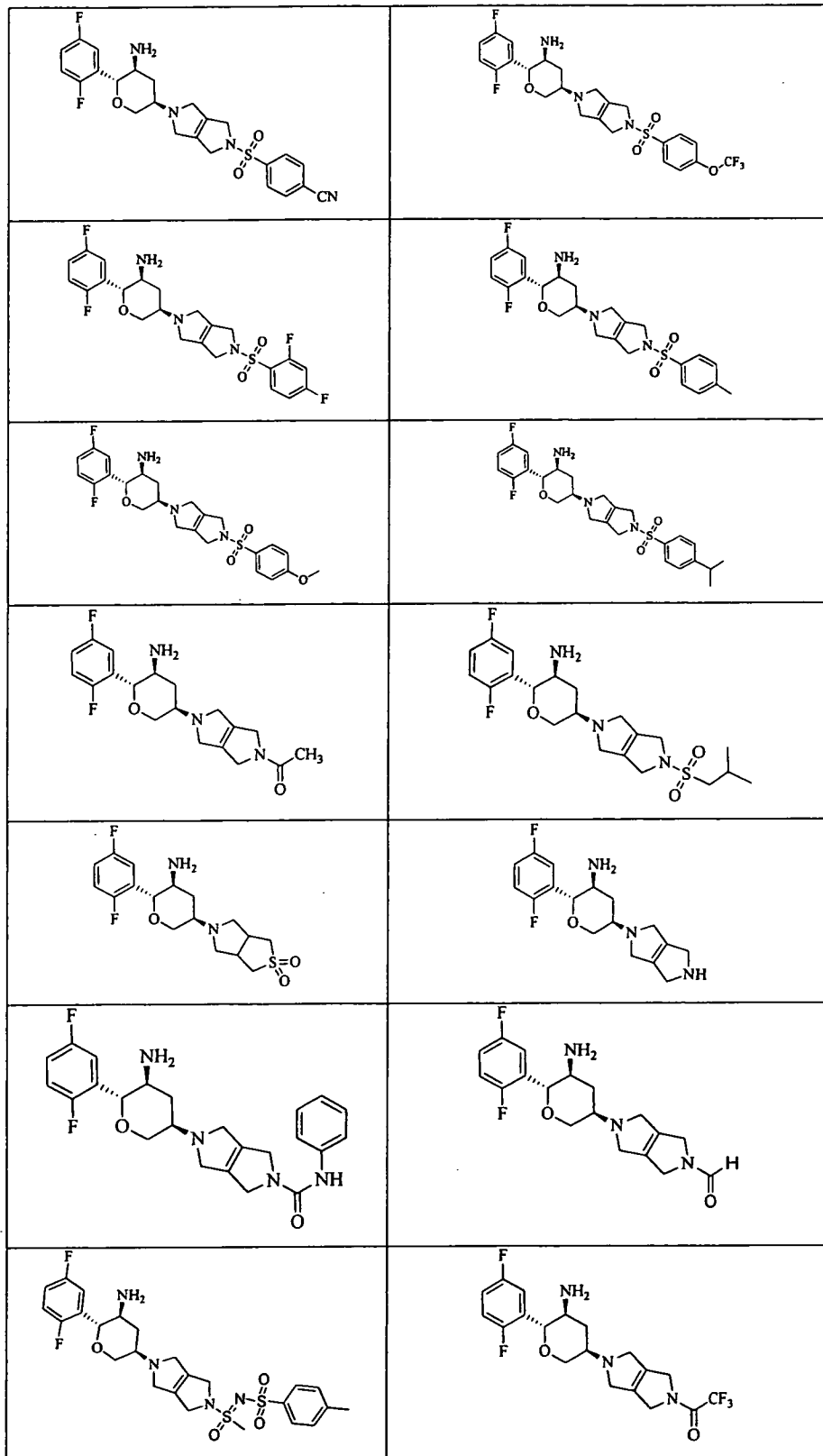






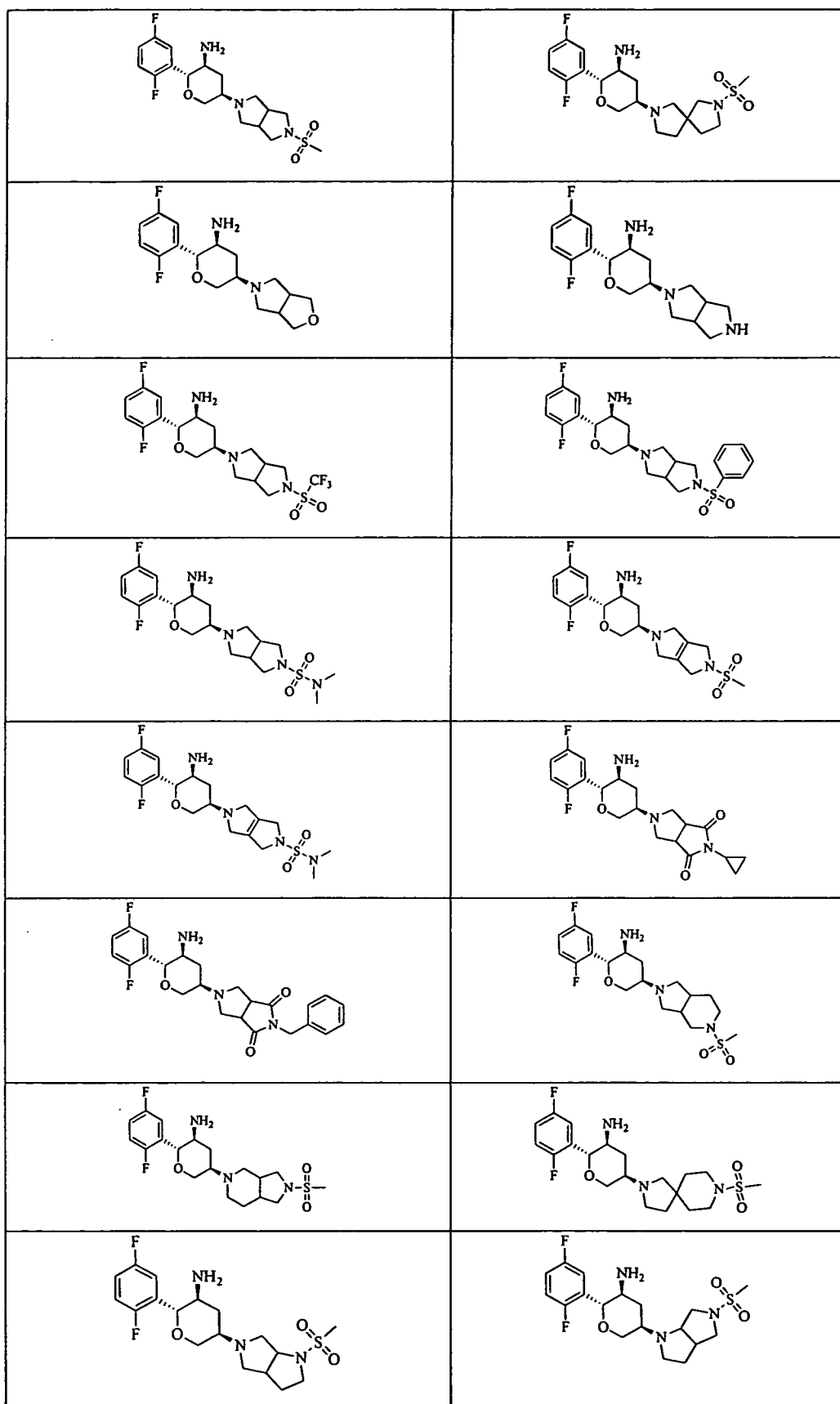


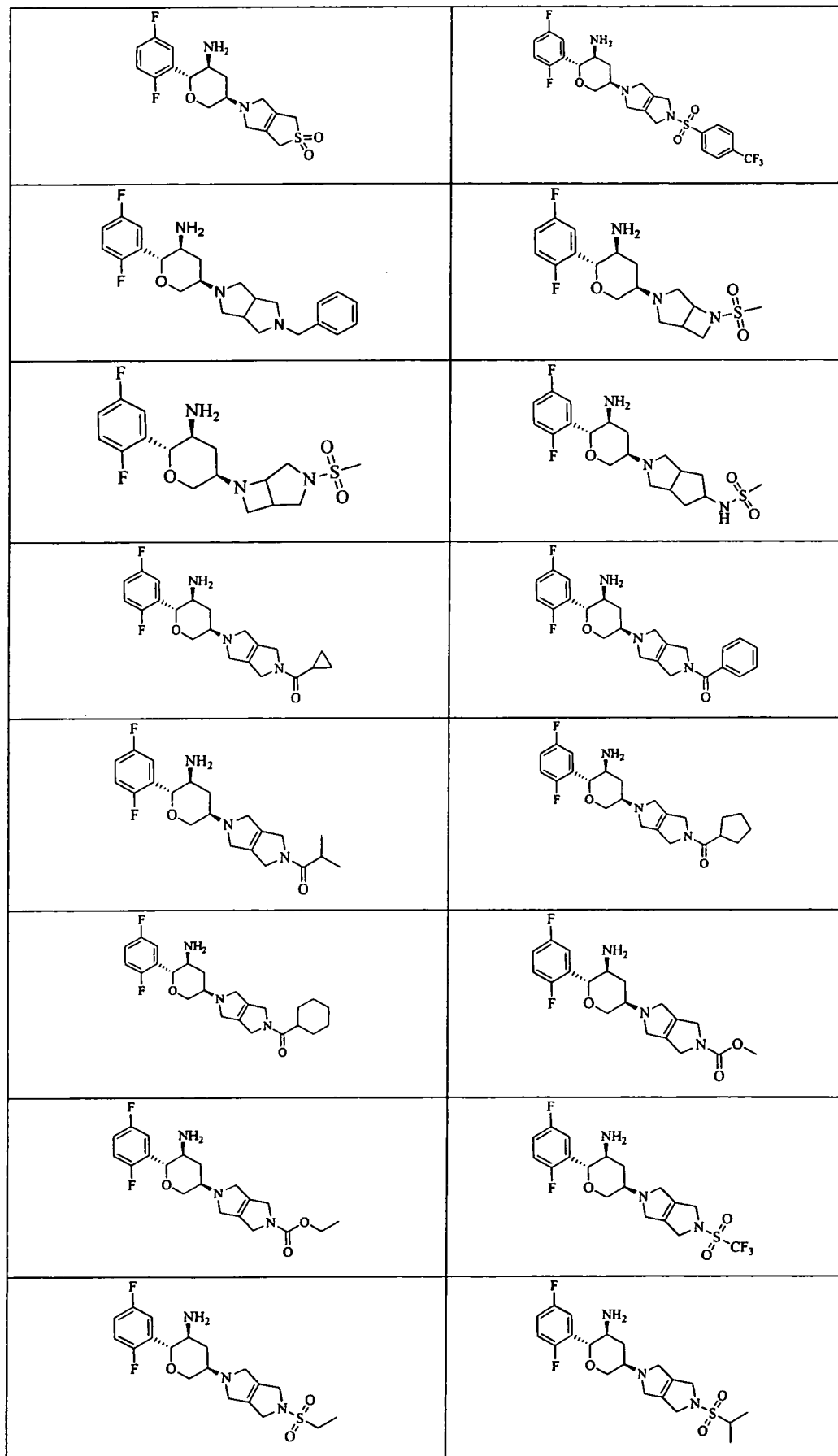



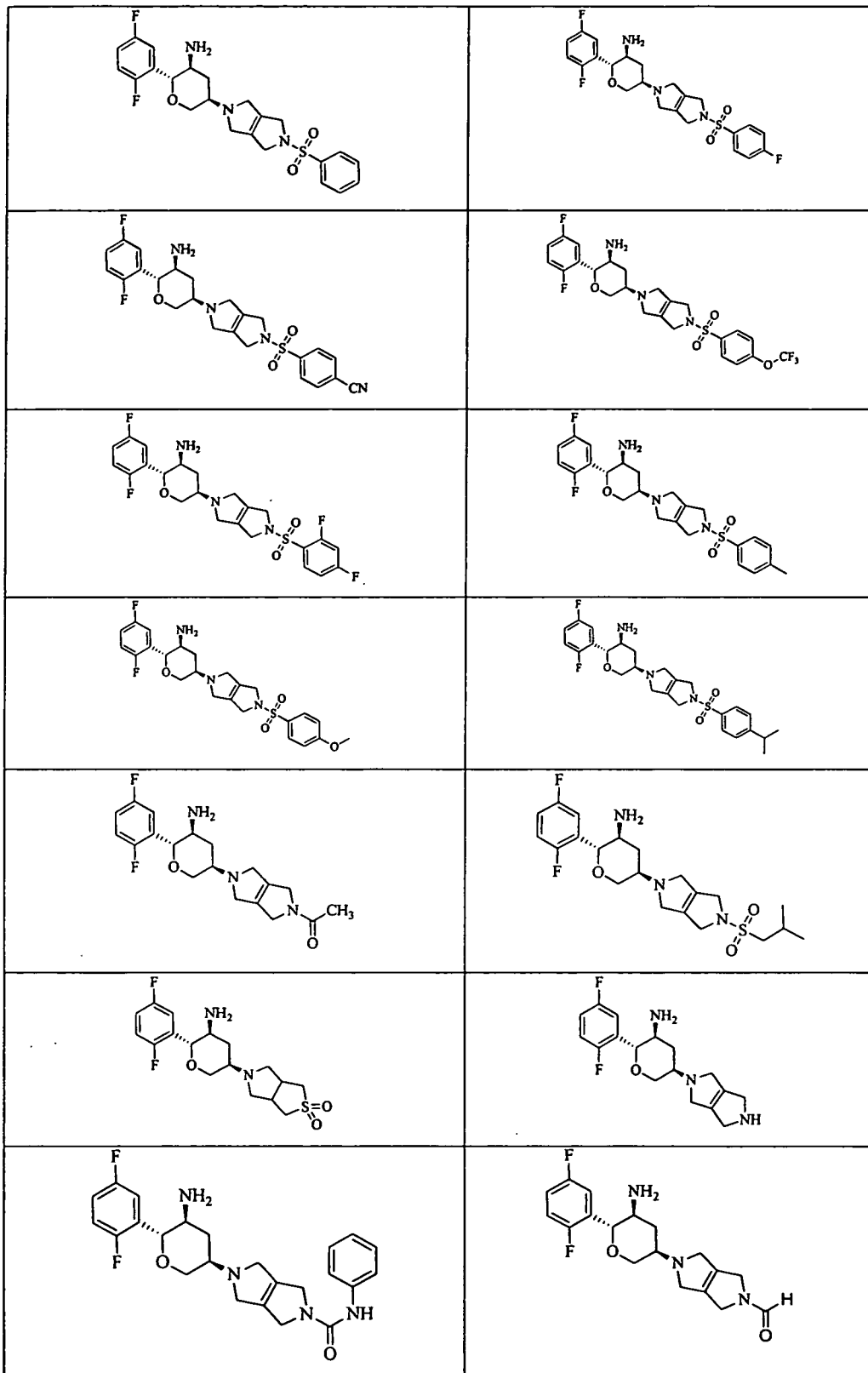


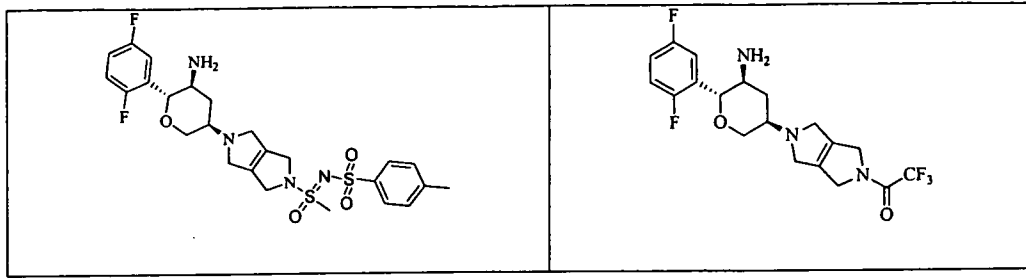
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其較佳為選自包含下列之群組：











8. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量的根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式(I)化合物及隨意地一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其有用於降低血糖水準，以治療第 II 型糖尿病。

10. 一種用於治療第 II 型糖尿病之醫藥組成物，其包含治療有效量的根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式(I)化合物。

11. 一種根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥組成物之用途，其係用於製造增加胰島素分泌以治療第 II 型糖尿病之藥劑。

12. 一種根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥組成物之用途，其係用於製造治療第 II 型糖尿病之藥劑。

13. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式(I)化合物與一或多種選自下列之適合的醫藥活性劑之組合：胰島素、胰島素衍生物和模擬劑、胰島素促泌素、胰島素敏感劑、雙胍劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、促胰島素磺醯脲受體配體、美格列奈(meglitinide)、GLP-1、GLP-1 類似物、DPP-IV 抑制劑、GPR-119 活化

劑、鈉依賴性葡萄糖共轉運子(SGLT2)抑制劑、PPAR 調節劑、非格利塔型(non-glitazone type) PPAR.  $\delta$  促效劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥物、凝乳酶抑制劑、抗血栓劑和抗血小板劑及抗肥胖劑或彼等適合的醫藥上可接受之鹽類。

14. 一種根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之式 (I) 化合物與選自下列之適合的醫藥上可接受之劑的用途：  
胰島素、胰島素衍生物和模擬劑、胰島素促泌素、胰島素敏感劑、雙胍劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、促胰島素磺醯脲受體配體、美格列奈、GLP-1、GLP-1 類似物、DPP-IV 抑制劑、GPR-119 活化劑、鈉依賴性葡萄糖共轉運子(SGLT2)抑制劑、PPAR 調節劑、非格利塔型 PPAR.  $\delta$  促效劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、降膽固醇藥物、凝乳酶抑制劑、抗血栓劑和抗血小板劑及抗肥胖劑或彼等的醫藥上可接受之鹽類，它們係用於製造治療糖尿病及其相關病症之藥劑。