



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I579278 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：102116308

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/10 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/536 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/09

歐洲專利局

12167231.5

(71)申請人：拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：佛斯特奈 蔣特 FUERSTNER, CHANTAL (CH)；艾克史達夫 詹斯
ACKERSTAFF, JENS (DE)；史托伯 亞歷山大 STRAUB, ALEXANDER (DE)；
米爾 海因瑞奇 MEIER, HEINRICH (DE)；泰諾 哈娜 TINEL, HANNA (PL)；齊
莫曼 卡加 ZIMMERMANN, KATJA (DE)；特斯提根 安德里安 TERSTEEGEN,
ADRIAN (DE)；祖伯夫 德米特力 ZUBOV, DMITRY (RU)；卡斯特 賴姆德
KAST, RAIMUND (DE)；史蔣伯格 詹斯 SCHAMBERGER, JENS (DE)；雪佛
馬汀娜 SCHAEFER, MARTINA (DE)；伯恩根 克斯特恩 BOERNGEN, KIRSTEN
(DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 2004/0102384A1

WO 2007/150011A2

SAMUEL J. DANISHEFSKY ET AL, "Total synthesis of octosyl acid A.
Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene
derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, (19881001),
vol. 110, no. 22, doi:10.1021/ja00230a024, ISSN 0002-7863, PAGE
7434 - 7440

審查人員：陳璦如

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 355 頁

(54)名稱

經雙環取代之尿嘧啶類及其用途

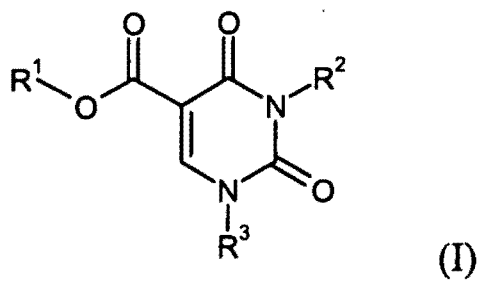
BICYCLICALLY SUBSTITUTED URACILS AND USE THEREOF

(57)摘要

本申請案係有關一種新穎之經雙環取代之尿嘧啶衍生物，其製法，其單獨或組合用於治療及/或預防疾病上之用途，及其於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途。

The present application relates to novel bicyclically substituted uracil derivatives, to processes for preparation thereof, to the use thereof alone or in combinations for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：102116308

※ 申請日：102.5.8

※IPC 分類：

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經雙環取代之尿嘧啶類及其用途

BICYCLICALLY SUBSTITUTED URACILS AND USE THEREOF

【中文】

本申請案係有關一種新穎之經雙環取代之尿嘧啶衍生物，其製法，其單獨或組合用於治療及/或預防疾病上之用途，及其於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途。

【英文】

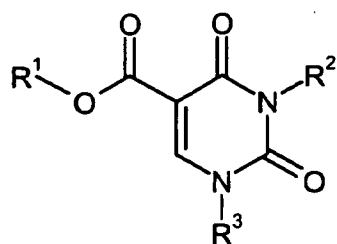
The present application relates to novel bicyclically substituted uracil derivatives, to processes for preparation thereof, to the use thereof alone or in combinations for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases.

【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】：



(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)

經雙環取代之尿嘧啶類及其用途

BICYCLICALLY SUBSTITUTED URACILS AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請案係有關一種新穎之經雙環取代之尿嘧啶衍生物，其製法，其單獨或組合用於治療及/或預防疾病上之用途，及其於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途。

【先前技術】

【0002】 凝乳酶為一種類似胰凝乳蛋白酶之絲胺酸蛋白酶，其與肝素蛋白聚醣形成大分子態複合物儲存在肥大細胞之分泌囊胞中。肥大細胞活化後，凝乳酶即釋入細胞外基質中並活化。

【0003】 活化之肥大細胞在傷口癒合及發炎過程中扮演重要角色，例如：傷口纖維化、血管新生與心臟重塑(Miyazaki 等人之 *Pharmacol. Ther.* **112**(2006), 668-676；Shiota 等人之 *J. Hypertens.* **21**(2003), 1823-1825)。已在心臟衰竭、心肌梗塞與絕血等事件，及人類動脈硬化斑與腹主動脈瘤中觀察到肥大細胞數量增加(Kovanen 等人之 *Circulation* **92**(1995), 1084-1088；Libby 與 Shi, *Circulation* **115**(2007), 2555-2558；Bacani 與 Frishman, *Cardiol. Rev.* **14**(4)(2006), 187-193)。凝乳酶-陽性肥大細胞亦在氣喘與慢性阻塞性肺病之呼吸道之血管再造中扮演重要角色。已在氣喘患者支氣管內生物檢體中發現肥大細胞數量增加(Zanini 等人之 *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**(2007), 329-333)。此外，懷疑凝乳酶部份涉及形成許多種腎臟病，如糖尿病腎病與

多囊性腎疾病(Huang 等人之 *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**(7)(2003), 1738-1747 ; McPherson 等人之 *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**(2)(2004), 493-500)。

【0004】凝乳酶主要涉及在心臟、動脈壁與肺臟中產生血管收縮素 II，而血管收縮素-轉化酶則負責在循環系統中形成肽(Fleming I., *Circ. Res.* **98**(2006), 887-896)。此外，凝乳酶裂解許多其他具有病理重要性之受質。凝乳酶造成細胞外基質蛋白質降解，如：纖維黏連蛋白、原膠原與玻連蛋白，並阻斷集中附著。其使 TGF β 之潛伏型活化並釋出 TGF β ，在心臟肥大與心臟纖維化中扮演重要角色。該酵素可降解脫輔基脂蛋白並防止 HDL 吸收膽固醇，具有造成動脈粥樣硬化之作用。凝乳酶之作用造成細胞介白素 1 釋出與活化，具有促炎性質。此外，其會產生內皮肽 1(Bacani 與 Frishman, *Cardiol. Rev.* **14**(4)(2006), 187-193)。已在罹患異位性皮膚炎、克隆氏症(Crohn's disease)、慢性肝炎與肝硬化，及特發性間質性肺炎患者之生物檢體中發現凝乳酶-陽性肥大細胞累積。(Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* **18**(2008), 485-499)。

【0005】使用凝乳酶抑制劑治療不同疾病之可能性已在許多涉及動物實驗之研究中證實。凝乳酶之抑制作用適用於治療心肌梗塞。Jin 等人(*Pharmacol. Exp. Ther.* **309**(2004), 409-417)顯示，結紮狗的冠狀動脈會造成心室節律不整及心臟增加產生血管收縮素 II 及提高凝乳酶活性。經靜脈內投與凝乳酶抑制劑 TY-501076 會降低凝乳酶活性及血漿中血管收縮素 II 濃度，並抑制節律不整之發生。凝乳酶抑制作用之正向效應示於倉鼠之活體內心肌梗塞模式中。使用凝乳酶抑制劑 BCEAB 治療動物可以降低凝乳酶活性，改善血液動力學，及降低死亡率(Jin 等人之 *Life Sci.* **71**(2002), 437-446)。罹患心肌病變之敘利亞倉鼠中，心臟之肥大細胞數量增加，為動物經口投與凝乳酶抑制劑可使心臟纖維化降低 50%(Takai 等人之 *Jpn. J. Pharmacol.* **86**(2001), 124-126)。在心跳過速所誘發狗之心臟衰竭模式中，使用 SUN-C82257 抑制凝乳酶會減少肥大細胞數量及降低心臟纖維化。此外，治療後可以改善心臟之舒張功能(Matsumoto 等人之 *Circulation* **107**(2003),

2555-2558)。

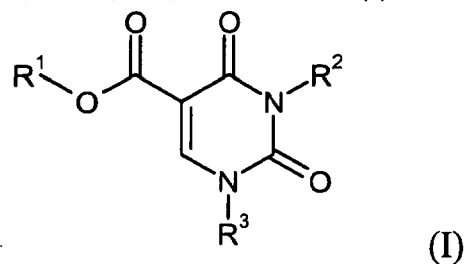
【0006】 因此抑制凝乳酶即成為治療心血管病變、發炎與過敏疾病，及各種不同纖維化病變之有效原則。

【0007】 WO 2007/150011 與 WO 2009/049112 揭示一種製備具有甘胺酸取代基之嘧啶三酮類之方法。WO 2008/056257 說明三吡二酮類作為治療 CNS 病變之 GABA-B 受體調節劑。WO 2008/103277 揭示治療癌症之各種不同含氮雜環。WO 2009/156182 說明一種可在細胞生長抑制劑治療過程中抑制或降低抗性發展之尿嘧啶衍生物。

【發明內容】

【0008】 本發明目的之一為提供一種新穎物質，其作為凝乳酶之抑制劑且因此適合治療及/或預防病變，尤指心血管病變。

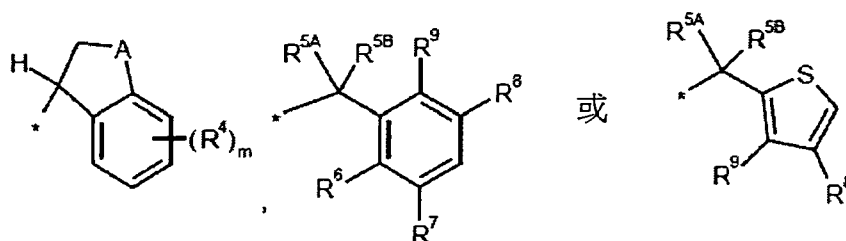
【0009】 本發明係有關一種通式(I)化合物



其中

R¹ 為氫或(C₁-C₄)-烷基，

R² 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為-CH₂-或氧，

m 為數字 0、1 或 2，

R^4 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 (C_1-C_4) -烷氧基，

R^{5A} 為氫或氖，

R^{5B} 為氫、氖或 (C_1-C_4) -烷基，

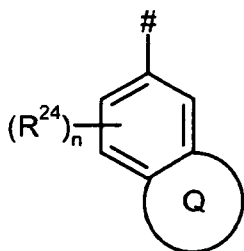
R^6 為氫或氟，

R^7 為氫或氟，

R^8 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基或硝基，

R^9 為氫、鹵素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、硝基或 (C_1-C_4) -烷硫基，

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

環 Q 為 5-至 7-員雜環基或 5-或 6-員雜芳基，

其中 5-至 7-員雜環基與 5-或 6-員雜芳基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵素、二氟甲基、三氟甲基、三氖甲基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基、側氧基、羥基、 (C_1-C_4) -烷基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、胺基羰基與 (C_1-C_4) -烷基磺醯基，

其中 (C_1-C_6) -烷基與 (C_3-C_7) -環烷基可再經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基與 4-至 7-員雜環基，

及

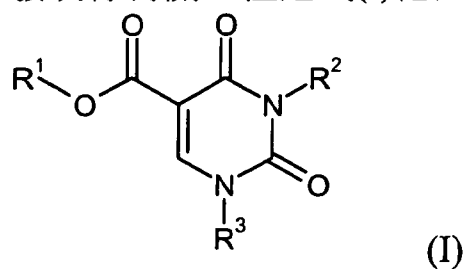
其中與 5-至 7-員雜環基及 5-或 6-員雜芳基中碳原子鍵結之兩個(C₁-C₆)-烷基可與其所附接之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R²⁴ 為鹵素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

n 為數字 0、1、2 或 3，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

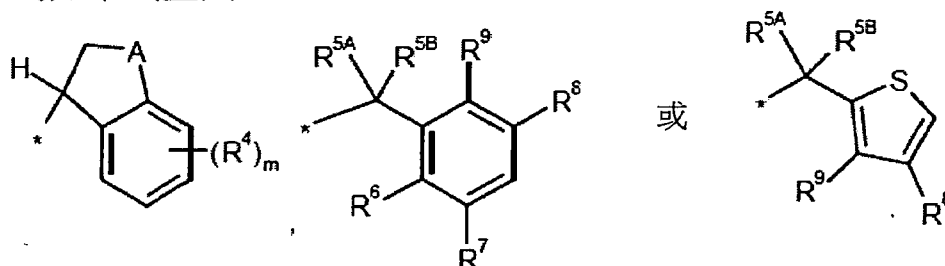
【0010】 本發明係有關一種通式(I)化合物



其中

R¹ 為氫或(C₁-C₄)-烷基，

R² 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，

其中

為與苯基環之附接位置，

m 為數字 0、1 或 2，

R⁴ 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基，

R^{5A} 為氫或氘，

R^{5B} 為氫、氘或(C₁-C₄)-烷基，

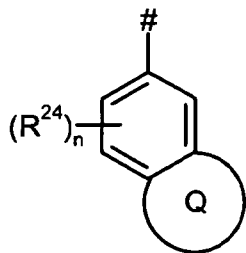
R^6 為氫或氟，

R^7 為氫或氟，

R^8 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基或硝基，

R^9 為氫、鹵素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、硝基或
 (C_1-C_4) -烷硫基，

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

環 Q 為 5-至 7-員雜環基或 5-或 6-員雜芳基，

其中 5-至 7-員雜環基與 5-或 6-員雜芳基可經 1 至 4 個分別獨立選
 自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵素、二氟甲基、三氟甲基、
 三氬甲基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基、側氧基、羥基、 (C_1-C_4) -
 烷基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、胺基羰基與 (C_1-C_4) -烷基磺醯基，

其中 (C_1-C_6) -烷基與 (C_3-C_7) -環烷基可再經 1 至 3 個分別獨立選
 自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、
 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基與 4-至 7-員雜環基，

及

其中與 5-至 7-員雜環基及 5-或 6-員雜芳基中碳原子鍵結之兩
 個 (C_1-C_6) -烷基可與其所附接之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{24} 為鹵素、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基，

n 為數字 0、1、2 或 3，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0011】 本發明化合物為式(I)化合物及其鹽類、溶劑合物與該鹽類之溶劑合物，下文所示式(I)所涵括之化合物與其鹽類、溶劑合物及其鹽類之溶劑合物，及說明於下文操作實例中之式(I)所涵括之化合物與其鹽類、溶劑合物及其鹽類之溶劑合物，及下文所說明式(I)所涵括尚未呈其鹽類、溶劑合物及其鹽類之溶劑合物之化合物。

【0012】 本發明內容中，較佳鹽類為本發明化合物之生理上可接受之鹽類。亦包括本身不適用於醫藥用途，但可用於例如：單離、純化或儲存本發明化合物之鹽類。

【0013】 本發明化合物之生理上可接受之鹽類包括礦物酸、羧酸與磺酸之酸加成鹽類，例如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸與苯甲酸之鹽類。

【0014】 本發明化合物之生理上可接受之鹽類亦包括與習知鹼形成之鹽類，其實例及較佳實例為鹼金屬鹽(例如：鈉與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如：鈣與鎂鹽)與衍生自氨或具有 1 至 16 個碳原子之有機胺(如，較佳實例為乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、N,N-乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基胺基乙醇、二乙基胺基乙醇、普魯卡因、二環己基胺、二苯甲基胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、膽鹼與 1,2-乙二胺)之銨鹽。

【0015】 本發明內容中，溶劑合物係指彼等可透過與溶劑分子配位形成錯合物之本發明固態或液態化合物型式。水合物為與水產生配位之特定溶劑合物型式。本發明內容中，較佳溶劑合物為水合物。

【0016】 本發明化合物可依其結構，呈不同立體異構型，亦即組態異構物或若適當時亦包括構形異構物(對映異構物與/或非對映異構物，包括彼等阻轉異構物)。因此本發明包括對映異構物或非對映異構物與其各混合物。可依已知方式自此等對映異構物及/或非對映異構物混合物中單離出立體異構性

均一之組成份，為了此目的較佳係使用層析法，尤指於非對掌相或對掌相上進行之 HPLC 層析法。

【0017】 若本發明化合物呈互變異構型時，本發明包括所有互變異構型。

【0018】 若本發明化合物出現互變異構型時，本發明涵蓋所有互變異構型。

【0019】 本發明亦涵蓋本發明化合物之所有合適之同位素變異體。咸了解，本發明化合物之同位素變異體意指本發明化合物中至少一個原子被另一個與天然界經常出現或主要出現之原子數相同，但原子質量不同之原子置換。可進入本發明化合物中之同位素實例為彼等氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，如： ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 與 ^{131}I 。本發明化合物之特定同位素變異體，尤指彼等其中已納入一個或多個放射性同位素者可能比較有利於例如：用於探討作用機轉或體內之活性成份分佈；基於相對之製備難易度及可檢測度，尤以標記 ^3H 或 ^{14}C 同位素之化合物適合本目的。此外，納入例如：氘之同位素可能得到提高化合物代謝安定性之特別醫療效益，例如：延長其在體內之半衰期或降低所需活性成份之劑量；因此本發明化合物之此等修飾法有時候亦可以構成本發明之較佳具體實施例。本發明化合物之同位素變異體可依熟悉此相關技藝之人士習知之方法製備，例如：下文說明之方法及操作實例中說明之方法，在其中採用經過相應同位素修飾之特定試劑及/或起始化合物製備。

【0020】 此外，本發明亦包括本發明化合物之前藥。「前藥」一詞係指其本身可能具有生物活性或沒有生物活性，但可於體內轉化(例如：經過代謝或水解途徑)成本發明化合物之化合物。

【0021】 為了本發明目的，除非另有說明，否則取代基之定義如下：

【0022】 本發明內容中，烷基為分別具有指定碳原子數之直鏈或分支鏈烷基。較佳實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、第三丁基、正戊基、異戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁

基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基與1,4,4-三甲基戊基。

【0023】 本發明內容中，環烷基為具有3至7個碳原子之單環系飽和烷基。較佳實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基與環庚基。

【0024】 本發明內容中，烷基羰基為具有1至4個碳原子且羰基附接在1-位置上之直鏈或分支鏈烷基。較佳實例包括：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基與第三丁基羰基。

【0025】 本發明內容中，烷氧基為具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基。較佳實例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基與第三丁氧基。

【0026】 本發明內容中，烷氧基羰基為具有1至4個碳原子且羰基附接氧上之直鏈或分支鏈烷氧基。較佳實例包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基與第三丁氧基羰基。

【0027】 本發明內容中，烷硫基為具有1至4個碳原子且利用硫原子鍵結之直鏈或分支鏈烷基。較佳實例包括：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、1-甲基丙硫基、正丁硫基、異-丁硫基與第三丁硫基。

【0028】 本發明內容中，烷基磺醯基為具有1至4個碳原子且利用磺醯基鍵結之直鏈或分支鏈烷基。較佳實例包括：甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基與第三丁基磺醯基。

【0029】 本發明內容中，4-至7-員雜環基為共具有4至7個環原子，其中包含一或兩個選自N、O、S、SO與/或SO₂所組成群中之雜原子且利用環碳原子，或若適當時利用一個環氮原子附接之單環系飽和雜環。其實例包括：氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、吡唑啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基。較佳為：氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基與嗎啉基。

【0030】 本發明內容中，5-至 7 員雜環基為共具有 5 至 7 個環原子，其中包含 1 至 3 個選自 N、O、S、SO 與/或 SO₂ 所組成群中之雜原子且與 R³ 中苯基環稠合之部份不飽和雜環。其實例包括：二氫吡咯基、二氫咪唑基、二氫噻唑二氧化物，二氫呋唑基、二氫吡啶基、四氫吡嗪基與二氫呋嗪基。

【0031】 本發明內容中，雜芳基為共具有 5 或 6 個環原子，包含至多 3 個選自 N、O 與/或 S 相同或相異環雜原子，且與 R³ 中苯基環稠合之單環系芳香系雜環(雜芳香系)。其實例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、呋唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基、吡嗪基與三嗪基。較佳為吡唑基、咪唑基、噻唑基與三唑基。

【0032】 本發明內容中，鹵素包括氟、氯、溴與碘。較佳為氯或氟。

【0033】 本發明內容中，側氧基係指利用雙鍵附接碳或硫原子之氧原子。

【0034】 在以 R² 與 R³ 代表之基團之式中，以符號*或#或##標記之直線之末端不代表碳原子或 CH₂ 基團，而係指 R² 與 R³ 所鍵結各原子之鍵結之一部份。

【0035】 若根據本發明化合物中之基團經取代時，該基團可經取代一次或多次，除非本文中另有說明。本發明內容中，所有出現一次以上之基團之定義均分別獨立。較佳為經 1 或 2 個相同或相異取代基取代。極特別佳為經 1 個取代基取代。

【0036】 本發明內容中，術語「治療」或「處理」包括抑制、延遲、檢查、減輕、減弱、限制、降低、壓制、驅除或治癒疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或進展。咸了解，術語「療法」係術語「治療」之同義字。

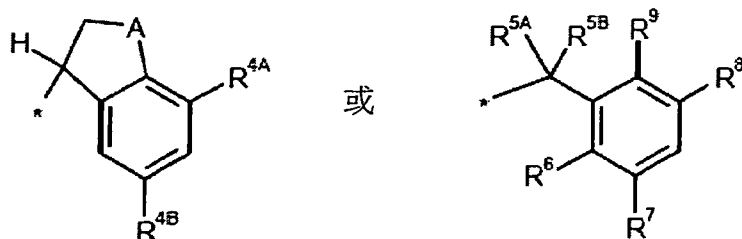
【0037】 在本發明內容中，術語「預防」、「防止」或「排除」係以同義字使用，並意指避免或降低染上、經歷、罹患或患有疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或進展。

【0038】 可以部份或完全治療或預防疾病、病症、病變、損傷或健康問題。

【0039】 本發明內容中，較佳為式(I)化合物，其中

R^1 為氫、甲基或乙基，

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為-CH₂-或氧，

R^{4A} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^{4B} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

但其限制條件為 R^{4A} 與 R^{4B} 中至少一個基團不為氫，

R^{5A} 為氫，

R^{5B} 為氫，

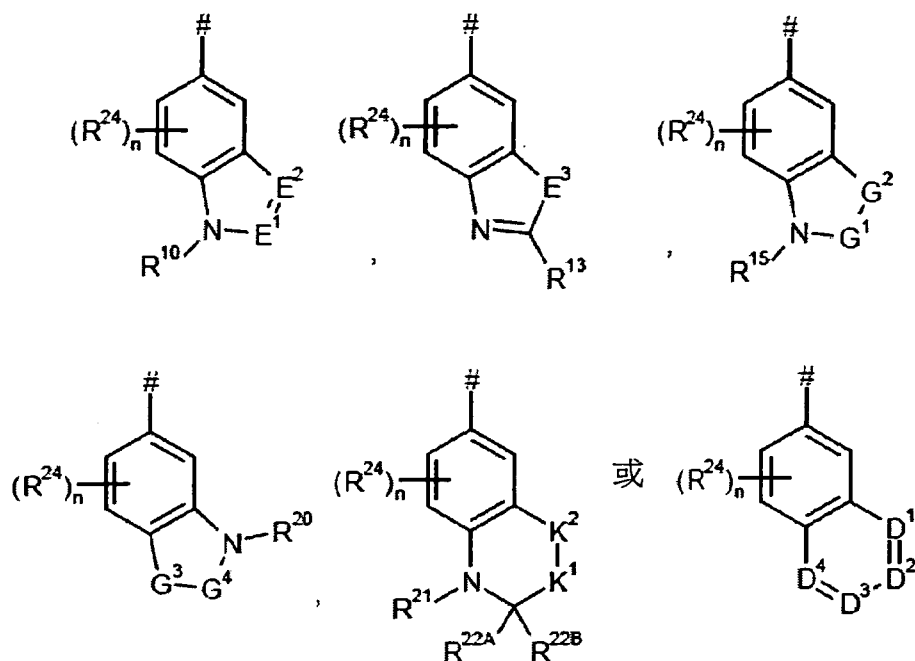
R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^9 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^3 為如下式基團



其中

$\#$ 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11} 或 N ，

其中

R^{11} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或胺基羰基，

E^2 為 CR^{12} 或 N ，

其中

R^{12} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

E^3 為 NR^{14} 或 S ，

其中

R^{14} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

G^1 為 $C=O$ 或 SO_2 ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、 O 或 S ，

其中

R^{16A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G^3 為 $CR^{18A}R^{18B}$ 、 NR^{19} 、O 或 S，

其中

R^{18A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{18B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{18A} 與 R^{18B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{19} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G^4 為 CH_2 、 $C=O$ 或 SO_2 ，

K^1 為 CH_2 或 O，

K^2 為 CH_2 或 O，

但其限制條件為 K^1 與 K^2 中僅有一個基團為 O，

D^1 、 D^2 、 D^3 與 D^4 分別獨立為 CR^{23} 或 N，

其中

R^{23} 為氫、鹵素、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

但其限制條件為為 D^1 、 D^2 、 D^3 與 D^4 中不超過 2 個基團為 N，

R^{24} 為氟或甲基，

n 為數字 0 或 1，

R¹⁰ 為(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R¹³ 為氫、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

R¹⁵ 為氫、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R²⁰ 為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中(C₁-C₆)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R²¹ 為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基或(C₁-C₄)-烷基磺基，

R^{22A} 為氫或(C₁-C₄)-烷基，

R^{22B} 為氫或(C₁-C₄)-烷基，

或

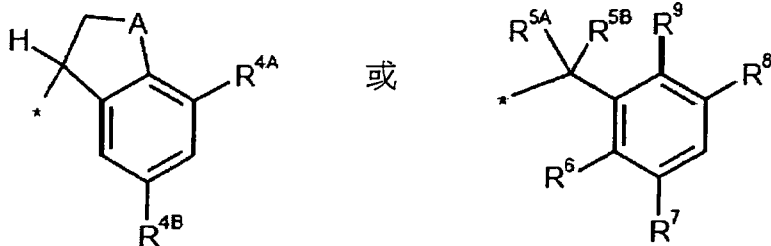
R^{22A} 與 R^{22B} 與其所鍵結之碳原子共同形成羰基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0040】 本發明內容中，較佳為式(I)化合物，其中

R¹ 為氫、甲基或乙基，

R² 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，

其中

為與苯基環之附接位置，

R^{4A} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^{4B} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

但其限制條件為 R^{4A} 與 R^{4B} 中至少一個基團不為氫，

R^{5A} 為氫，

R^{5B} 為氫，

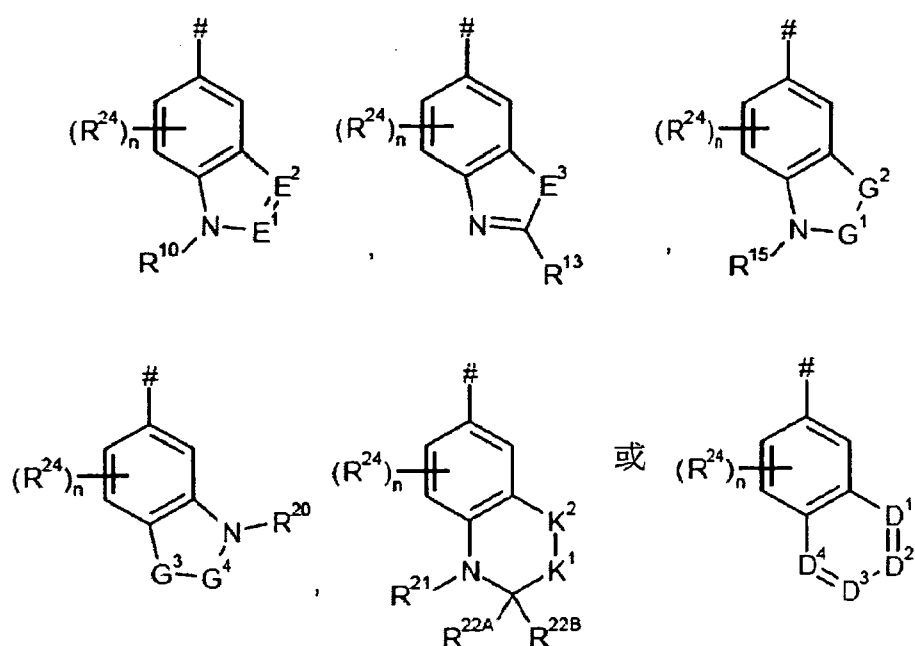
R⁶ 為氫，

R⁷ 為氫，

R⁸ 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R⁹ 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R³ 為如下式基團



其中

$\#$ 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11} 或 N，

其中

R^{11} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或胺基羰基，

E^2 為 CR^{12} 或 N，

其中

R^{12} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

E^3 為 NR^{14} 或 S，

其中

R^{14} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

G^1 為 $C=O$ 或 SO_2 ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G^3 為 $CR^{18A}R^{18B}$ 、 NR^{19} 、O 或 S，

其中

R^{18A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{18B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{18A} 與 R^{18B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{19} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G^4 為 CH_2 、 $C=O$ 或 SO_2 ，

K^1 為 CH_2 或 O，

K^2 為 CH_2 或 O，

但其限制條件為 K^1 與 K^2 中僅有一個基團為 O，

D^1 、 D^2 、 D^3 與 D^4 分別獨立為 CR^{23} 或 N，

其中

R^{23} 為氫、鹵素、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

但其限制條件為 D^1 、 D^2 、 D^3 與 D^4 中不超過 2 個基團為 N，

R^{24} 為氟或甲基，

n 為數字 0 或 1，

R^{10} 為 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{13} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

R^{15} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{20} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{21} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷基磺醯基，

R^{22A} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

R^{22B} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

或

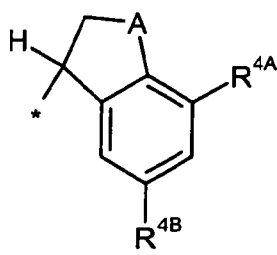
R^{22A} 與 R^{22B} 與其所鍵結之碳原子共同形成羰基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0041】 本發明內容中，特別佳為式(I)化合物，其中

R^1 為氫，

R^2 為如下式基團



其中

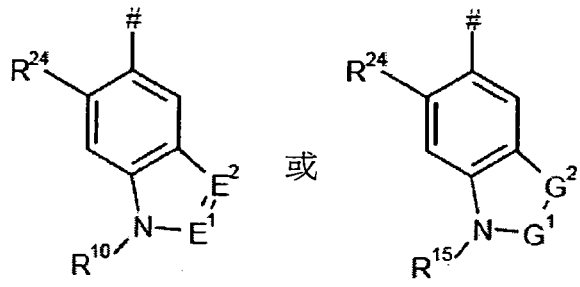
* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為-CH₂-，

R^{4A} 為氯或三氟甲基，

R^{4B} 為氫，

R³ 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E¹ 為 CR¹¹

其中

R¹¹ 為氫，

E² 為 N，

G¹ 為 C=O，

G² 為 CR^{16A}R^{16B}、NR¹⁷、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_5) -環烷基、

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、環丙基、環丁基、經基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{24} 為氫或氟，

R^{10} 為 (C_1-C_4) -烷基，

R^{15} 為氫、甲基或乙基，

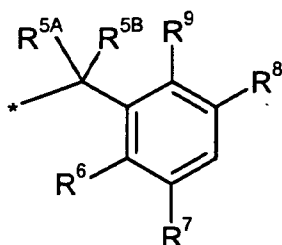
其中甲基與乙基可經 1 個選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基與環丙基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0042】 本發明內容中，亦較佳為式(I)化合物，其中

R^1 為氫，

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

R^{5A} 為氫，

R^{5B} 為氫，

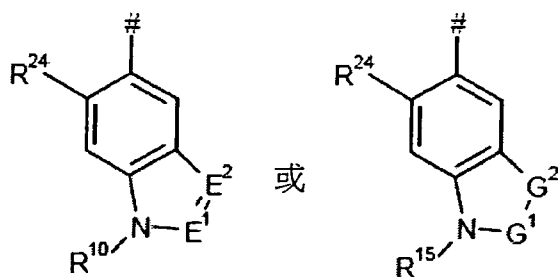
R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氟、氯或三氟甲基，

R^9 為氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11}

其中

R^{11} 為氫，

E^2 為 N，

G^1 為 $C=O$ ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_5) -環烷基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、環丙基、環丁基、羥基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{24} 為氫或氟，

R^{10} 為 (C_1-C_4) -烷基，

R^{15} 為氫、甲基或乙基，

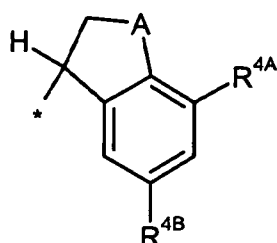
其中甲基與乙基可經 1 個選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基與環丙基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0043】 本發明內容中，亦較佳為式(I)化合物，其中

R^1 為氫、甲基或乙基，

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為 $-CH_2-$ ，

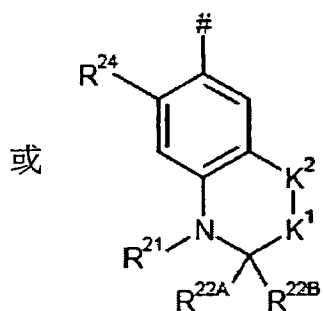
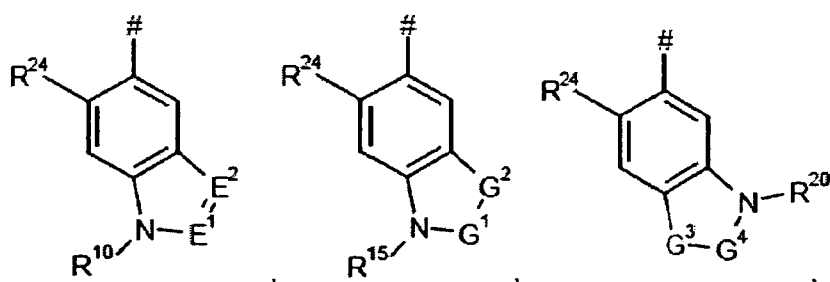
R^{4A} 為氯或三氟甲基，

R^{4B} 為氫，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0044】 本發明內容中，亦較佳為式(I)化合物，其中

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11} 或 N，

其中

R^{11} 為氫、甲基、乙基或胺基羰基，

E^2 為 CR^{12} 或 N，

其中

R^{12} 為氫，

G^1 為 $C=O$ 或 SO_2 ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、氯、甲基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基、環丙基或環丁基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、氮雜環丁烷基與氧雜環丁烷基，

G^3 為 $CR^{18A}R^{18B}$

其中

R^{18A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{18B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

G^4 為 $C=O$ ，

K^1 為 CH_2 或 O，

K^2 為 CH_2 ，

R^{24} 為氫、氟或甲基，

R^{10} 為甲基或乙基，

R^{15} 為甲基或乙基，

R^{20} 為氫、甲基、乙基或甲基羰基，

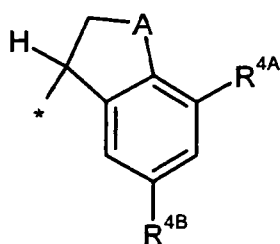
R^{21} 為甲基或乙基，

R^{22A} 與 R^{22B} 與其所鍵結之碳原子共同形成羰基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0045】 本發明內容中，亦較佳為式(I)化合物，其中

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為 $-CH_2-$ ，

R^{4A} 為氯或三氟甲基，

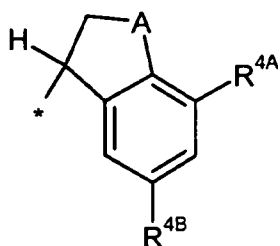
R^{4B} 為氫，

且與尿嘧啶氮原子鍵結之碳原子係呈 R 組態，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0046】 本發明內容中，亦較佳為式(I)化合物，其中

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為 $-\text{CH}_2-$ ，

$\text{R}^{4\text{A}}$ 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

$\text{R}^{4\text{B}}$ 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

但其限制條件為 $\text{R}^{4\text{A}}$ 與 $\text{R}^{4\text{B}}$ 中至少一個基團不為氫，且與尿嘧啶氮原子鍵結之碳原子係呈 R 組態，

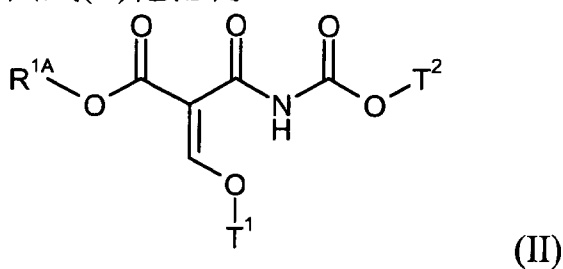
及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

【0047】 在基團之特定組合及較佳組合中分別指示之基團定義係與所指示基團之特別組合分別獨立，亦可被其他組合之基團定義置換。

【0048】 極特別佳為上述二種或更多種較佳範圍之組合。

【0049】 本發明進一步提供一種製備本發明式(I)化合物之方法，其特徵在於

[A] 由式(II)化合物



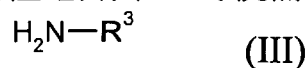
其中

$\text{R}^{1\text{A}}$ 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基，

T^1 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基，

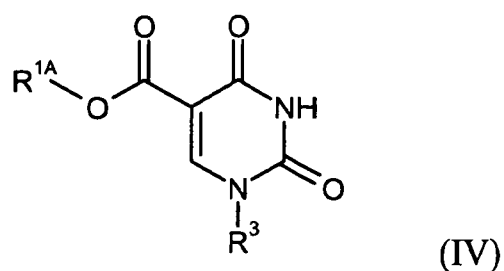
T^2 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基，

於惰性溶劑中，可視需要於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



其中 R^3 如上述定義，

產生式(IV)化合物



其中 R^{1A} 與 R^3 分別如上述定義，

其再於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(V)化合物反應

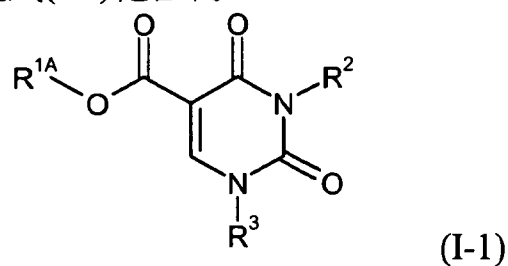


其中 R^2 如上述定義，

及

X^1 為鹼基或合適之脫離基，尤指氯、溴或碘，

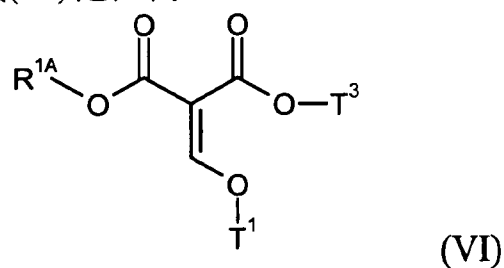
產生式(I-1)化合物



其中 R^{1A} 、 R^2 與 R^3 分別如上述定義，

或

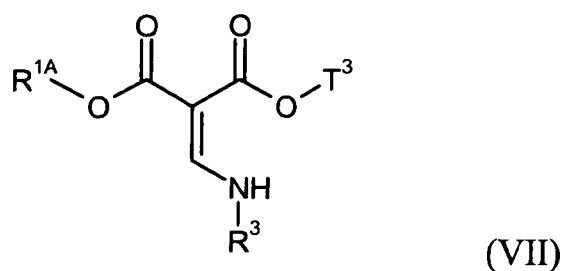
[B] 由式(VI)化合物



其中 R^{1A} 與 T^1 分別如上述定義，且

T^3 為(C₁-C₄)-烷基

於惰性溶劑中，或不使用溶劑下，與式(III)化合物反應，轉化成式(VII)化合物



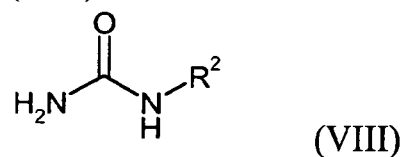
其中 R^{1A} 、 R^3 與 T^3 分別如上述定義，

其隨後再於惰性溶劑中，與氯磺醯基異氰酸酯反應，產生式(IV)化合物，

其隨後再類似製程[A]轉化成式(I-1)化合物，

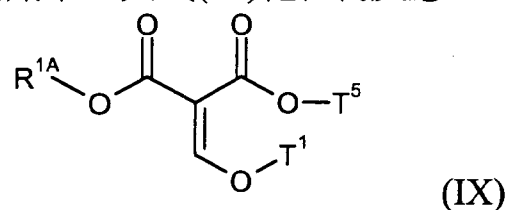
或

[C] 由式(VIII)化合物



其中 R^2 如上述定義，

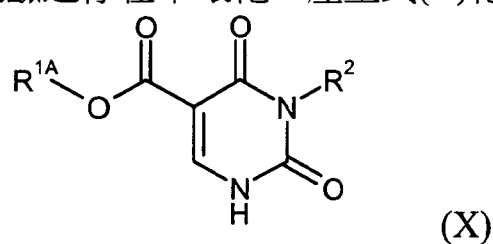
於惰性溶劑中，與式(IX)化合物反應



其中 R^{1A} 與 T^1 分別如上述定義，且

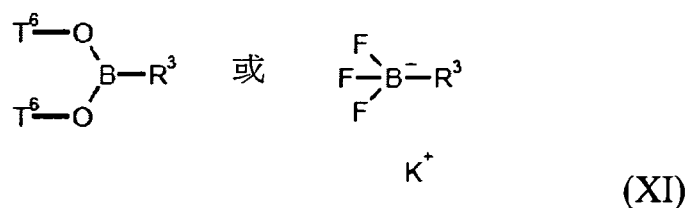
T^5 為(C₁-C₄)-烷基

並於合適鹼之存在下環化，產生式(X)化合物



其中 R^{1A} 與 R^2 分別如上述定義，

其再於惰性溶劑中，於合適觸媒與合適鹼之存在下，與式(XI)化合物反應



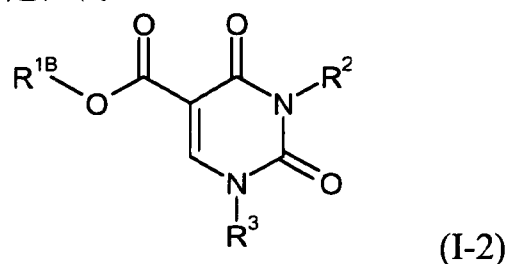
其中 R^3 如上述定義，及

T^6 為氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基，或兩個 T^6 基團共同形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 橋連基

產生式(I-1)化合物，

或

[D] 由式(I-1)化合物於惰性溶劑中，於合適觸酸或鹼之存在下水解，產生式(I-2)化合物



其中 R^2 與 R^3 分別如上述定義，及

R^{1B} 為氫，

脫除任何保護基，且/或由(I-1)與(I-2)化合物若適當時使用適當(i)溶劑與/或(ii)鹼或酸類，轉化成其溶劑合物、鹽類與/或鹽類之溶劑合物。

【0050】 (I-1)與(I-2)化合物共同形成本發明之式(I)化合物族群。

【0051】 製程步驟(II) + (III) $\rightarrow$ (IV)、(VI) + (III) $\rightarrow$ (VII)與(VIII) + (IX) $\rightarrow$ (X)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇或正丁醇，或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺、二甲亞砷、*N,N'*-二甲基丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳為使用乙醇。

【0052】 適合製程步驟(II) + (III) $\rightarrow$ (IV)與(VIII) + (IX) $\rightarrow$ (X)之鹼類為鹼

金屬醇鹽，如：甲醇鈉或鉀、乙醇鈉或鉀、或第三丁醇鈉或鉀，鹼金屬氫化物，如：氫化鈉或鉀，胺化物，如：胺化鈉、胺化鋰或雙(三甲基矽烷基)胺化鉀或二異丙基胺化鋰，或有機鹼類，如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、1,5-重氮雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷(DABCO®)或偶磷氮鹼類，例如：1-[N-第三丁基-P,P-二(吡咯啶-1-基)亞胺基磷醯基]吡咯啶或N'''-第三丁基-N,N,N',N'-四甲基-N''-[參(二甲基胺基)-λ⁵-亞磷基]磷醯胺亞胺。較佳為乙醇鈉與第三丁醇鉀。

【0053】 基於1莫耳式(II)或(IX)化合物計，鹼之一般用量為1至5莫耳，較佳用量為1.2至3莫耳。

【0054】 轉化反應(II) + (III) → (IV)、(VI) + (III) → (VII)與(VIII) + (IX) → (X)通常在0°C至+150°C之溫度範圍內，較佳為+20°C至+120°C，可視需要在微波中進行。該反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5至5巴)下進行。通常使用標準壓力。

【0055】 若X¹ = OH時，轉化反應(IV) + (V) → (I-1)係在光延反應條件(Mitsunobu conditions)下進行[參見：a) Hughes, D. L.之"光延反應(The Mitsunobu Reaction)" *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335。b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127]。光延反應係使用三苯基膦、或三正丁基膦、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、二苯基(2-吡啶基)膦(Ph₂P-Py)、(對-二甲基胺基苯基)二苯基膦(DAP-DP)、參(4-二甲基胺基苯基)膦(tris-DAP)，與合適之偶氮二羧酸二烷基酯，例如：偶氮二羧酸二乙基酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙基酯(DIAD)、偶氮二羧酸二-第三丁基酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲醯胺(TMAD)、1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶(ADDP)或4,7-二甲基-3,5,7-六氮-1,2,4,7-四氮雜環辛四烯-3,8-二酮(DHTD)。較佳為使用三苯基膦與偶氮二羧酸二異丙基酯(DIAD)。

【0056】 光延反應(IV) + (V) → (I-1)之惰性溶劑為例如：醚類，如：四氫呋喃、乙醚、烴類，如：苯、甲苯、二甲苯，鹵代烴類，如：二氯甲烷、二氯乙烷，或其他溶劑，如：乙腈或二甲基甲醯胺(DMF)。同樣可使用上述

溶劑之混合物。較佳為使用 THF 或 THF 與 DMF 之混合物。

【0057】 光延反應(IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) 通常在 -78°C 至 +180°C 之溫度範圍內進行，較佳為 0°C 至 +50°C，可視需要在微波中進行。轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。

【0058】 若 X^1 為合適之脫離基，則轉化反應(IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) 係在親核性取代反應條件下進行。此時，製程步驟(IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) 之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵代烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺、二甲亞砷、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳為使用乙腈、DMF 或含乙腈之二甲基甲醯胺混合物。

【0059】 適合製程步驟(IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) 之鹼類為習知之無機鹼。其特別包括鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鋰、鈉、鉀、鈣或銻，可視需要添加鹼金屬碘化物，例如：碘化鉀，鹼金屬醇鹽，如：甲醇鈉或鉀、乙醇鈉或鉀或第三丁醇鈉或鉀，鹼金屬氫化物，如：氫化鈉或鉀，胺化物，如：胺化鈉、胺化鋰或雙(三甲基矽烷基)胺化鉀或二異丙基胺化鋰。較佳為使用含碘化鉀或氫化鈉之碳酸鉀。

【0060】 基於 1 莫耳式(IV)化合物計，鹼之一般用量為 1 至 5 莫耳，較佳為 1.2 至 3 莫耳。

【0061】 轉化反應(IV) + (V) $\rightarrow$ (I-1) 係在 0°C 至 +100°C 溫度範圍內進行，較佳為 +20°C 至 +80°C，可視需要在微波中進行。該反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

【0062】 製程步驟(VII) $\rightarrow$ (IV) 之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，或其他溶劑，如：氯苯、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啉酮

(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳為使用甲苯。

【0063】 轉化反應(VII) $\rightarrow$ (IV)係在 0°C 至+150°C 之溫度範圍內進行，較佳為+20°C 至+120°C，可視需要在微波中進行。該反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

【0064】 製程步驟(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)係類似文獻中稱為甘-蘭(Chan-Lam)偶合法之轉化反應。製程步驟(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)之惰性溶劑為醚類，如：1,4-二噁烷或四氫呋喃，鹵代烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷，或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、乙腈或二甲亞砷(DMSO)。同樣可使用上述溶劑之混合物。當(XI)為二羥硼酸酯或三氟硼酸鹽時，較佳為乙腈與 DMSO 之混合物，或當(XI)為二羥硼酸時，較佳為二氯甲烷。有時候，宜添加分子篩。

【0065】 適合製程步驟(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)之鹼類為吡啶、吡啶衍生物，例如：DMAP 或有機三級胺類，例如：二異丙基乙基胺或三乙基胺。當(XI)為二羥硼酸酯或三氟硼酸鹽時，較佳為三乙基胺，或當(XI)為二羥硼酸時，較佳為吡啶。

【0066】 適合製程步驟(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)之觸媒為銅(II)鹽類，例如：乙酸銅(II)或三氟甲磺酸銅(II)，較佳為乙酸銅(II)。

【0067】 製程步驟(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)係在空氣下或在氧蒙氣下進行。

【0068】 反應(X) + (XI) $\rightarrow$ (I-1)通常在 0°C 至+150°C，較佳為+20°C 至+80°C 之溫度範圍下進行。

【0069】 化合物(I-1)酯基 R^{1A} 水解成式(I-2)化合物之反應係在惰性溶劑中，使用酸類或鹼類處理該酯，後者若先形成鹽時，則使用酸處理，轉化成游離羧酸。通常，酯水解法係使用酸類進行。

【0070】 適合此等反應之惰性溶劑為水、乙醚、四氫呋喃、二噁烷或乙二醇二甲基醚，或其他溶劑，如：乙腈、乙酸、二甲基甲醯胺或二甲亞砷。同樣可能使用上述溶劑之混合物。若水解鹼性酯時，最好使用水與二噁烷、

四氫呋喃或乙腈之混合物。若水解第三丁基酯時，與三氟乙酸之反應所使用之溶劑較佳為二氯甲烷，而與鹽酸之反應則較佳係使用四氫呋喃、乙醚或二噁烷。在酸性條件下水解其他酯類時，較佳係使用乙酸或乙酸與水之混合物。

【0071】 合適鹼為鹼金屬或鹼土金屬碳酸氫鹽，如：碳酸氫鈉或鉀。較佳為碳酸氫鈉。

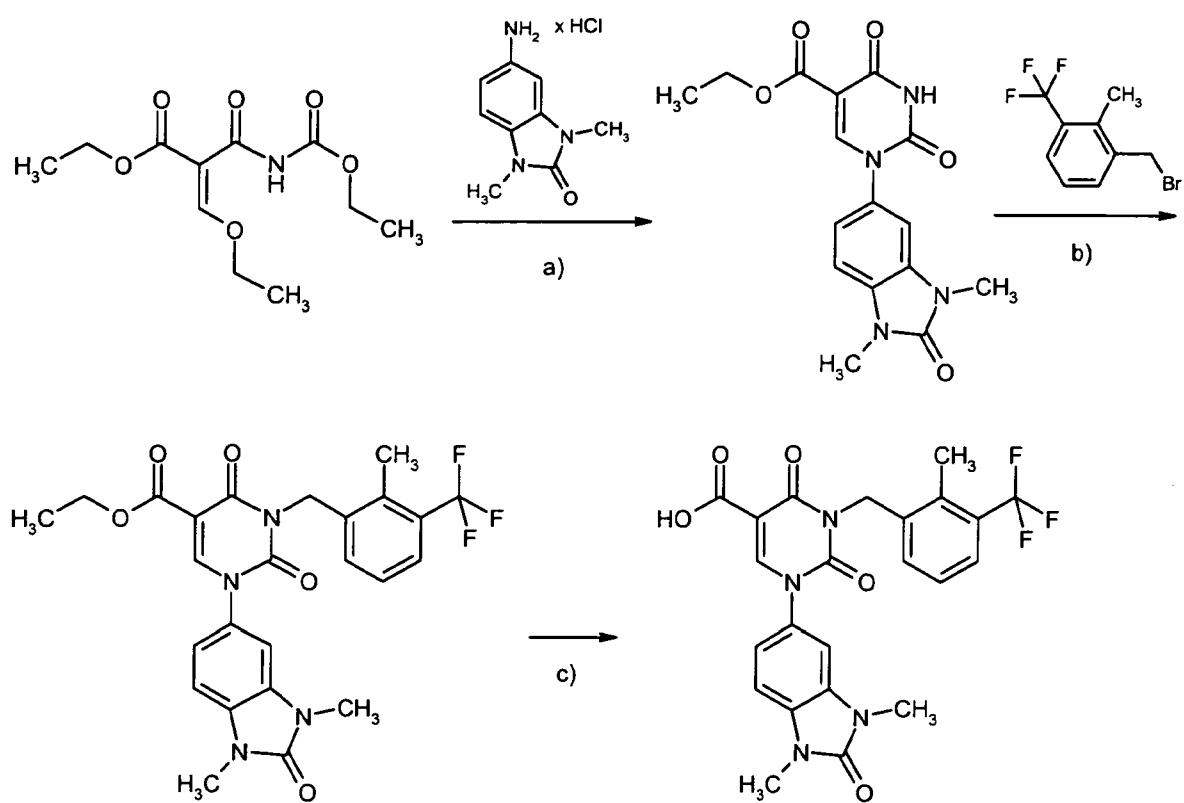
【0072】 適合水解反應之酸類一般為硫酸、鹽酸/氫氯酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸或其混合物，可視需要添加水。若為第三丁基酯時，較佳為鹽酸或三氟乙酸，若為甲基酯與乙基酯時，較佳為含鹽酸之乙酸混合物，及含硫酸之乙酸與水混合物。

【0073】 酯之水解反應通常在 0°C 至 180°C 之溫度範圍內進行，較佳為 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 120°C 。

【0074】 此等轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如： 0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

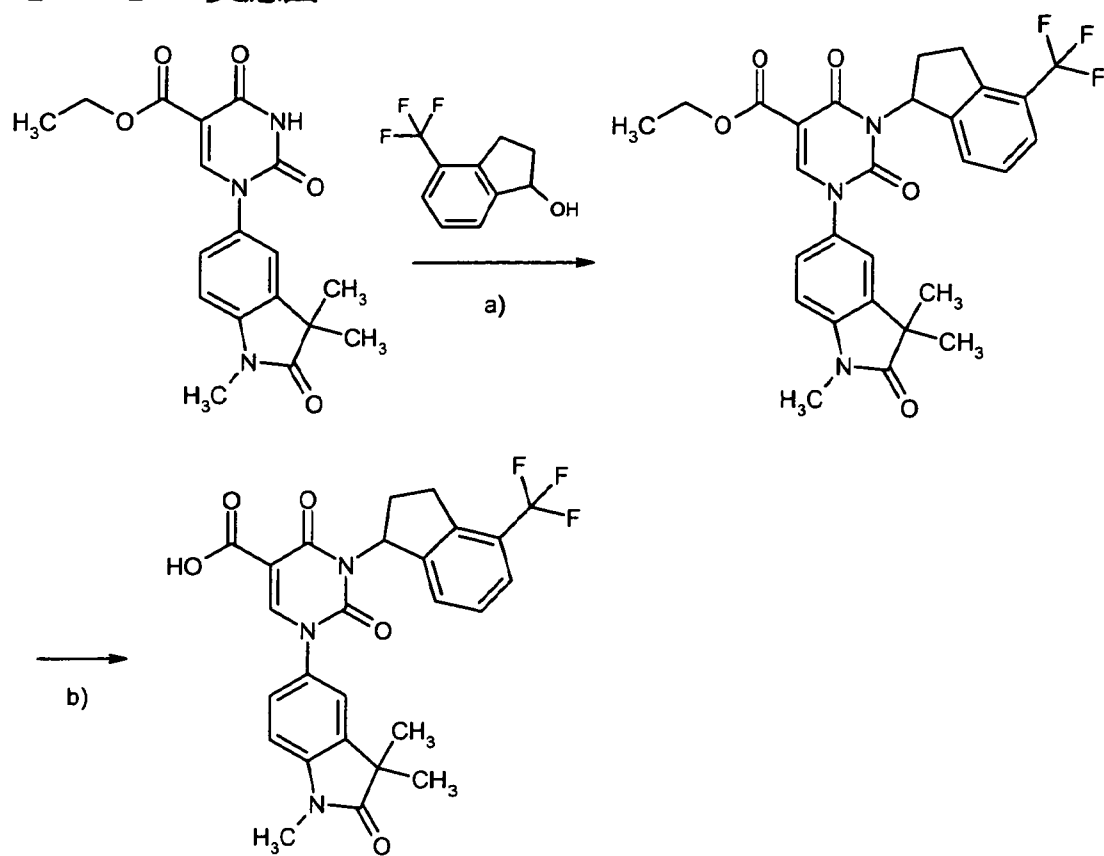
【0075】 本發明化合物之製法可利用下列合成反應圖(反應圖 1 至 3)舉例說明：

【0076】 反應圖 1：



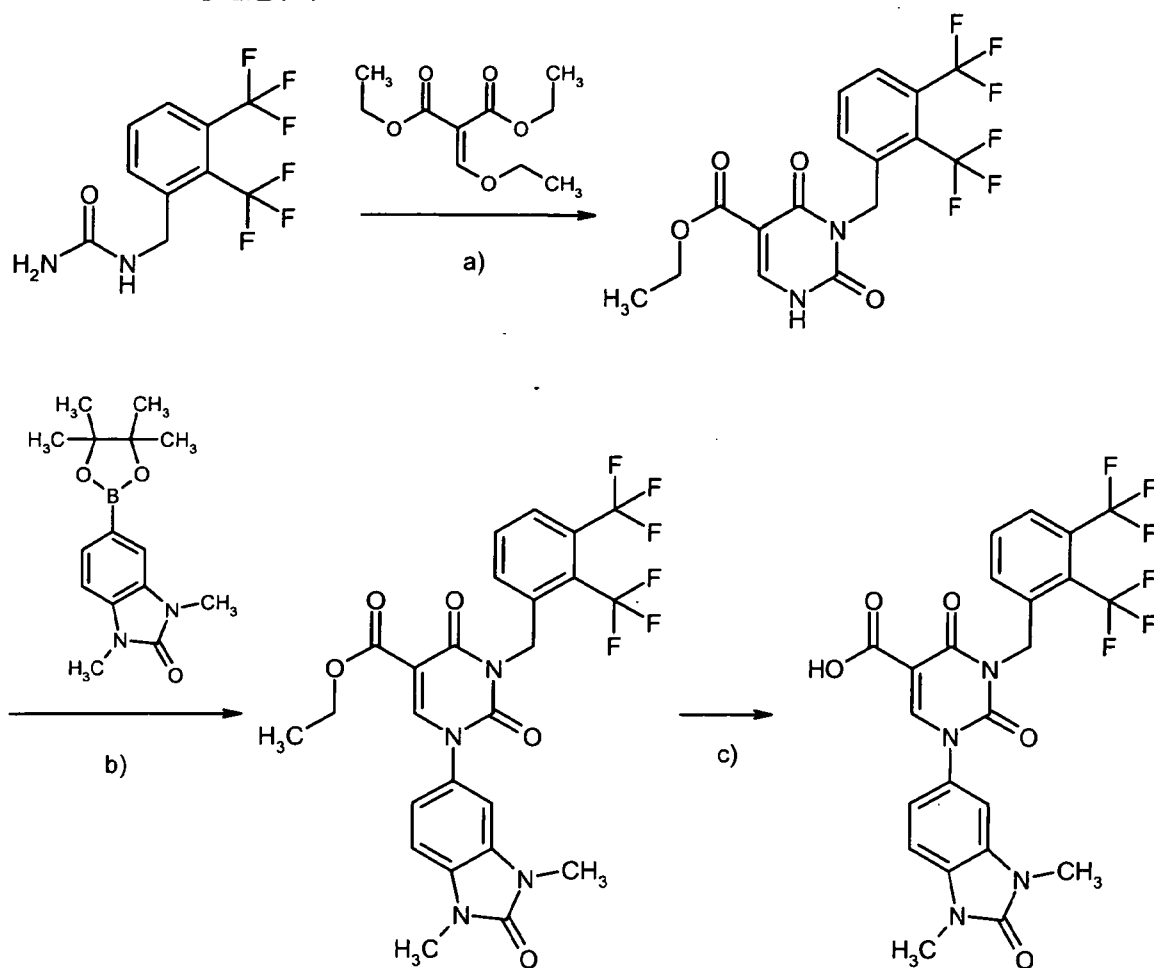
[a) : 1. 三乙基胺，乙醇， 80°C ；2. 第三丁醇鉀， 0°C - 80°C ；b) : K_2CO_3 ，KI，DMF；c) : 乙酸/鹽酸(2 : 1)， 120°C]。

【0077】 反應圖 2：



[a]：三苯基膦，DIAD，THF/DMF 1：1，0°C-RT；b)：乙酸/鹽酸(2：1)，120°C]。

【0078】 反應圖 3：



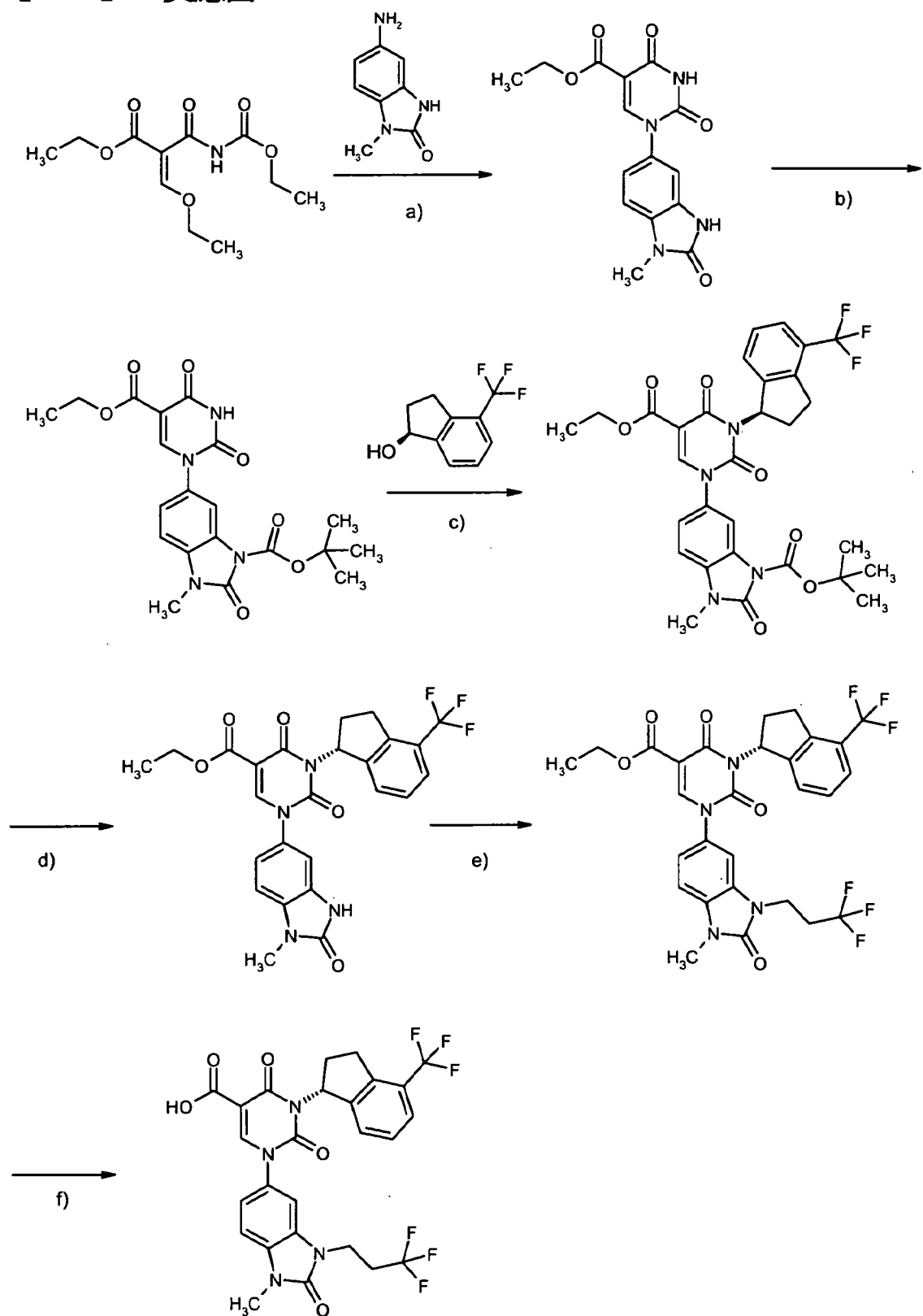
[a) : i) 140°C, ii) 乙醇鈉, 乙醇, 80°C ; b) : Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₃CN, DMSO, 分子篩, 80°C ; c) : 乙酸/鹽酸(2 : 1), 120°C]。

【0079】 式(II)、(III)、(V)、(VI)、(VIII)、(IX)與(XI)化合物可自商品取得或自文獻中已知, 或可依文獻中已知之類似製法製造。

【0080】 此外, 本發明化合物亦可視需要轉化各取代基之官能基後製得, 尤指彼等由上述製程所得式(I)化合物中所列之 R³。此等轉化法可依本文實驗節段中之說明、熟悉此相關技術者已知之習用方法進行, 且包括例如: 下列反應法, 如: 親核性與親電子性取代反應、氧化反應、還原反應、氫化反應、過渡金屬催化之偶合反應、消去反應、烷化反應、胺化反應、酯化反應、酯水解反應、醚化反應、醚裂解反應、甲醯胺形成反應、及引入與排除臨時保護基之反應, 官能基之轉化反應可利用下列合成反應圖(反

應圖 4)舉例說明：

【0081】 反應圖 4：



[a) : 1.乙醇，80°C 2.第三丁醇鉀，80°C ; b) : (^tBuOCO)₂O，DMAP，DMF /

CH₂Cl₂, RT; c) 三苯基膦, DIAD, THF/DMF 1:1, 0°C-RT; d) CF₃COOH, CH₂Cl₂, RT; e) CF₃CH₂CH₂Br, Cs₂CO₃, KI, DMF, 60°C; f): 乙酸/鹽酸 (2:1), 120°C]。

【0082】 本發明化合物具有有價值之醫藥性質，因此可用於預防及/或治療人類與動物之疾病。

【0083】 本發明化合物為凝乳酶抑制劑，因此適用於治療及/或預防心血管、發炎、過敏與/纖維化病變。

【0084】 本發明內容中，咸了解心血管系統病變或心血管病變係指例如下列病變：急性與慢性心臟衰竭、動脈高血壓、冠心病、穩定型與不穩定型心絞痛、心肌絕血、心肌梗塞、休克、動脈粥樣硬化、心臟肥大、心臟纖維化、心房與心室節律不整、暫時性缺血發作、中風、子癲前症、發炎性心血管病變、週邊與心臟血管病變、週邊循環病變、肺動脈高血壓、冠狀動脈與週邊動脈痙攣、栓塞、血栓性疾病、水腫形成，例如：肺水腫、腦水腫、腎水腫或與心臟衰竭相關之水腫，及如：在溶血栓處理、氣球擴張術(PTA)、冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)、心臟移植與繞道手術之後之術後再狹窄，及微血管與大血管傷害(脈管炎)、再灌流傷害、動脈與靜脈血栓、微量白蛋白尿、心肌功能不全、內皮功能障礙、纖維蛋白原與低密度 LDL 濃度提高、纖維蛋白溶酶原激活物/抑制劑 1(PAI-1)濃度提高。

【0085】 本發明中，術語「心臟衰竭」亦包括更明確或相關之疾病型態，如：急性失償性心臟衰竭、右心臟衰竭、左心臟衰竭、整體衰竭、絕血性心肌病變、擴張型心肌病變、先天性心臟缺損、心臟瓣膜缺損、出現心臟瓣膜缺損之心臟衰竭、二尖瓣狹窄、二尖瓣閉鎖不全、主動脈瓣狹窄、主動脈瓣閉鎖不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣閉鎖不全、肺動脈瓣狹窄、肺動脈閉鎖不全、合併心臟瓣膜缺損、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心臟衰竭、酒精中毒性心肌病變、心臟容積疾病、舒張性心臟衰竭與收縮性心臟衰竭。

【0086】 本發明化合物亦適合預防及/或治療多囊性腎臟疾病(PCKD)與 ADH 分泌不當症候群(SIADH)。

【0087】 此外，本發明化合物可用於治療及/或預防腎臟病變，尤指急性與慢性腎臟功能不足，及急性與慢性腎臟衰竭。

【0088】 本發明內容中，術語急性腎功能不足包括腎臟疾病、腎臟衰竭及/或需要或不需洗腎之腎功能不足，及原有或相關腎病變等之急性徵兆，如：腎低灌注、洗腎中低血壓、體積不足(例如：脫水、失血)、休克、急性腎絲球腎炎、血性尿毒症候群(HUS)、血管損傷(動脈或靜脈血栓形成或栓塞)、膽固醇栓塞、漿細胞瘤事件中之急性本瓊氏(Bence-Jones)腎臟、急性膀胱上或膀胱下外流阻塞、免疫性腎病變，如：腎臟移植排斥、免疫複合症所誘發腎病變、腎小管擴張、高磷酸鹽血症與/或其特徵在於需要洗腎之急性腎病變，包括因部分切除腎臟、因強迫利尿而脫水、在惡性高血壓下之失控的血壓上升、尿道阻塞與感染及澱粉樣變性，及由腎絲球因素造成之全身性病變，如：風濕性-免疫全身性病變，例如：紅斑狼瘡、腎動脈血栓形成、腎靜脈血栓形成、止痛劑引起的腎病變與腎小管酸血症，及由 x-射線顯影劑與醫藥所誘發急性間質性腎病。

【0089】 本發明內容中，術語慢性腎功能不足包括腎臟疾病、腎臟衰竭與/或需要或不需洗腎之腎功能不足等之慢性徵兆，及原有或相關腎病變，如：腎低灌注、洗腎中低血壓、阻塞性尿路疾病、腎絲球病變、腎絲球與腎小管蛋白尿、腎水腫、血尿症、原發性、繼發性與慢性腎絲球腎炎、膜性與膜增生性腎絲球腎炎、亞伯氏症候群(Alport syndrome)、腎絲球硬化症、腎小管間質性腎病變、腎病變，如：原發性與先天性腎臟疾病、腎發炎、免疫性腎病變，如：腎臟移植排斥、免疫複合症所誘發腎病變、糖尿病性與非糖尿病性腎病變、腎盂腎炎、腎囊腫、腎硬化、高血壓腎硬化與腎病症候群，其可經過診斷分析特徵，例如：肌酸酐與/或水排泄異常減少、血中尿素、氮、鉀與/或肌酸酐濃度異常上升、腎酵素(例如：麩胺醯基合成酶)活性改變、尿液滲透壓或尿液體積改變、微量白蛋白尿增加、大量微蛋白尿、腎絲球與小動脈損傷、腎小管擴張、高磷酸鹽血症與/或需要洗腎，及在腎細胞瘤之事件中、部分切除腎臟後、強迫利尿脫水時、在惡性高血壓下之失控的血壓上升、尿道阻塞與感染、與澱粉樣變性、及由腎絲球因

素造成之全身性病變，如：風濕性-免疫全身性病變，例如：紅斑狼瘡，及腎動脈狹窄、腎動脈血栓形成、腎靜脈血栓形成、止痛劑引起的腎病變與腎小管酸血症。此外，由 x-射線顯影劑與醫藥所誘發慢性間質性腎病變、代謝性症候群與血脂異常。本發明亦包括本發明化合物之用途，用於治療及/或預防腎功能不足之後遺症，例如：肺水腫、心臟衰竭、血尿、貧血、電解質紊亂(例如：高血鈣症、低血鈉症)及骨骼與碳水化合物代謝作用紊亂。

【0090】 此外，本發明化合物亦適用於治療及/或預防肺動脈高血壓(PAH)與其他型式之肺高血壓(PH)、慢性阻塞性肺病疾病(COPD)、急性呼吸困難症候群(ARDS)、急性肺臟傷害(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纖維化、肺氣腫(例如：因吸煙引起之肺氣腫)、囊纖維化(CF)、急性冠狀動脈症候群(ACS)、心臟肌肉發炎(心肌炎)與其他自體免疫心臟病變(心包炎、心內膜炎、心瓣膜炎、大動脈炎、心肌病)、心源性休克、動脈瘤、敗血症(SIRS)、多發性器官衰竭(MODS、MOF)、腎臟發炎病變、慢性間質性病變(IBM、克隆氏症(Crohn's disease)、UC)、胰炎、腹膜炎、類風濕病變、發炎性皮膚病變與發炎性眼睛病變。

【0091】 本發明化合物亦可用於治療及/或預防具有間歇性或持續性特徵之各種不同嚴重性氣喘病變(頑固型氣喘、支氣管性氣喘、過敏性氣喘、內因性氣喘、外因性氣喘、醫藥-或塵粉所誘發氣喘)、各種不同型式之支氣管炎(慢性支氣管炎、感染性支氣管炎、嗜曙紅細胞性支氣管炎)、阻塞性細支氣管炎、支氣管擴張、肺炎、特發性間質性肺炎、農夫肺與相關病變、咳嗽與著涼(慢性發炎性咳嗽、醫源性咳嗽)、鼻黏膜發炎(包括與醫藥相關之鼻炎、血管收縮性鼻炎與季節性過敏性鼻炎，例如：花粉熱)與息肉。

【0092】 此外，本發明化合物適合治療及/或預防內部器官之纖維化病變，例如：肺臟、心臟、腎臟、骨髓，特定言之肝臟，及皮膚纖維變性與纖維化眼睛病變。本發明內容中，術語「纖維化病變」特別包括下列術語：肝纖維化、肝硬化、肺纖維化、心內膜纖維化、心肌病、腎病變、腎絲球腎炎、間質性腎病、腎纖維化、因糖尿病引起之纖維化損傷、骨髓纖維化

及類似纖維化病變、硬皮症、硬斑病、蟹足腫、肥厚性疤痕(亦繼手術後發生)、痣、糖尿病性視網膜病變與增殖性玻璃體視網膜病變。

【0093】 此外，本發明化合物適合控制手術後結疤，例如：青光眼手術後所引起。

【0094】 此外，本發明化合物同樣可用於美容上處理老化與角質化皮膚。

【0095】 此外，本發明化合物亦可用於治療及/或預防為血脂異常(高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、餐後三酸甘油酯濃度上升、低 α -脂蛋白血症、混合型高血脂症)、腎病變與神經病變)、癌症(皮膚癌、腦腫瘤、乳癌、骨髓瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃腸道、肝、胰、肺、腎、泌尿道、攝護腺與生殖道等之癌瘤，及淋巴增生系統之惡性腫瘤，例如：霍奇金氏(Hodgkin's)與非霍奇金氏淋巴瘤、胃腸道與腹部病變(舌炎、牙齦炎、牙周病、食道炎、嗜曙紅細胞性腸胃炎、肥大細胞增生症、克隆氏症、結腸炎、直腸炎、肛門搔癢症、腹瀉、腹腔疾病、肝炎、慢性肝炎、肝纖維化、肝硬化、胰炎與膽囊炎)、皮膚病變(過敏性皮膚病變、乾癬、痤瘡、濕疹、神經性皮膚炎、各種型態之皮膚炎及角膜炎、水泡、脈管炎、蜂窩性組織炎、脂膜炎、紅斑狼瘡、紅斑、淋巴瘤、皮膚癌症、史維特症候群(Sweet's syndrome)、韋克二氏病(Weber-Christian syndrome)、結疤、疣、凍瘡)、骨骼與關節病變，及骨骼肌肉病變(各種不同型態之關節炎、各種不同型態之關節病變)、硬皮症及其他出現發炎或免疫成份之病變，例如：腫瘤伴生症候群，手術移植後之排斥反應事件及傷口癒合與血管新生，尤指慢性傷口。

【0096】 本發明式(I)化合物亦適合治療及/或預防眼科病變，例如：青光眼、正常眼壓型、高眼壓型及混合型青光眼、與老化相關之黃斑變性(AMD)、乾性或非滲出性 AMD、濕性或滲出性或新生血管性 AMD、脈絡膜新生血管(CNV)、視網膜剝離、糖尿病性視網膜病變、視網膜色素上皮之萎縮損傷(RPE)、視網膜色素上皮之增生性損傷(RPE)、糖尿病性黃斑水腫、視網膜靜脈阻塞、脈絡膜視網膜靜脈阻塞、黃斑水腫、因視網膜靜脈阻塞引起之黃斑水腫、眼睛前面血管新生，例如：角膜血管新生，例如：由角

膜炎、角膜移植或角膜成形術所引起、因缺氧造成之角膜血管新生(過度使用隱形眼鏡)、翼狀贅肉、視網膜下水腫與視網膜內水腫。

【0097】 此外，本發明式(I)化合物可治療及/或預防因創傷性前房積血、眼周水腫、手術後黏彈性滯留、眼內發炎、使用皮質固醇、瞳孔阻斷或特發性原因造成之眼內壓升高與高眼內壓，及繼小樑網切除術之後與手術前條件所引起之眼內壓升高。

【0098】 本發明進一步提供一種本發明化合物之用途，用於治療及/或預防病變，尤指上述病變。

【0099】 本發明進一步提供一種本發明化合物之用途，用於製造供治療及/或預防病變，尤指上述病變之醫藥。

【0100】 本發明進一步提供一種本發明化合物之用途，其用於治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變與皮膚纖維化病變之方法。

【0101】 根據本發明化合物可單獨使用或若必要時，與其他活性成份組合使用。因此本發明進一步提供一種醫藥，其包含至少一種本發明化合物與一種或多種其他活性成份，尤指供治療及/或預防上述病變。合適之活性成份組合之較佳實例包括：

可抑制連串訊號轉導之化合物，其實例及較佳實例係選自激酶抑制劑之群中，尤指選自酪胺酸激酶與/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑之群中；

抑制細胞外基質降解與變化之化合物，其實例及較佳實例係選自基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑之群中，尤指選自基質裂解素(stromelysin)、膠原酶、明膠酶與蛋白聚糖酶(其中特別指 MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11 與 MMP-13)與金屬彈性蛋白酶(MMP-12)之抑制劑；

阻斷血清素與其受體結合之化合物，其實例及較佳實例係 5-HT_{2b} 受體之拮抗劑；

有機硝酸鹽與 NO 供體，例如：硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇(isosorbide dinitrate)、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1，與吸入性 NO；

不依賴 NO，但依賴血色素之可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑，如，尤指 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301 與 WO 03/095451 所說明化合物；

不依賴 NO 也不依賴血色素之可溶性鳥苷酸環化酶活化劑，如，尤指 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 與 WO 02/070510 所說明化合物；

前列環素類似物，其實例及較佳實例係伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、曲前列素(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol)；

抑制可溶性環氧化物水解酶(sEH)之化合物，例如：*N,N'*-二環己基脒、12-(3-金剛烷-1-基-脒基)十二烷酸或 1-金剛烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脒；

影響心臟能量代謝之化合物，其實例及較佳實例係乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸鹽(dichloracetate)、雷諾嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)；

抑制環狀鳥苷單磷酸(cGMP)及/或環狀腺苷單磷酸(cAMP)降解之化合物，例如：磷酸二酯酶(PDE)之抑制劑 1、2、3、4 與/或 5，尤指 PDE 5 抑制劑，如：昔多芬(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)與他達拉非(tadalafil)；

抗血栓劑，其實例及較佳實例係選自下列之群中：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑或促纖維蛋白分解物質；

降血壓活性成份，其實例及較佳實例係選自下列之群中：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、血管活性肽酶抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑與 ρ -激酶抑制劑與利尿劑；

血管收縮素受體拮抗劑，其實例及較佳實例係考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070 或 BAY 86-8050；

氣管擴張劑，其實例及較佳實例係選自 β -腎上腺素激導性受體促效劑之群中，如：尤指沙丁胺醇(albuterol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異丙喘寧(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特羅(formoterol)或沙美特羅

(salmeterol)，或選自抗膽鹼激導性劑之群中，如，尤指異丙托溴銨(ipratropium bromide)；

消炎劑，其實例及較佳實例係選自糖皮質固醇之群中，如，尤指潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍、氟經潑尼松龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他美松(betamethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地縮松(budesonide)或氟地縮松(fluticasone)；與/或

修飾脂肪代謝之活性成份，其實例及較佳實例係選自甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑之群中，如，其實例及較佳實例係：HMG-CoA 還原酶或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ ，及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑與脂蛋白(a)拮抗劑。

【0102】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係組合使用激酶抑制劑，其實例及較佳實例係硼替佐米(bortezomib)、卡紐替尼(canertinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、洛那法尼(lonafarnib)、哌加他尼(pegaptinib)、培利替尼(pelitinib)、舒馬賽尼(semaxanib)、蕾莎瓦(sorafenib)、瑞格拉非尼(regorafenib)、舒癌特(sunitinib)、坦度替尼(tandutinib)、替吡法尼(tipifarnib)、瓦他拉尼(vatalanib)、法舒地爾(fasudil)、氯尼達明(lonidamine)、來氟米特(leflunomide)、BMS-3354825 或 Y-27632。

【0103】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係組合使用血清素受體拮抗劑，其實例及較佳實例係 PRX-08066。

【0104】 咸了解抗血栓劑較佳係選自血小板凝集抑制劑、抗凝血劑或促纖維蛋白分解物質之群中。

【0105】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與血小板凝集抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係阿斯匹靈(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或雙嘧達莫(dipyridamol)。

【0106】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與凝血酶抑制劑組

合投藥，其實例及較佳實例係希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克立生(clexane)。

【0107】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 GPIIb/IIIa 拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

【0108】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 Xa 因子抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係利伐沙(rivaroxaban)、DU-176b、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺達肝素(fondaparinux)、抑達肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

【0109】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物組合投藥。

【0110】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與維生素 K 拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例為：香豆素。

【0111】 咸了解，降血壓劑較佳係指選自鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、 ρ -激酶抑制劑與利尿劑之群中之化合物。

【0112】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與鈣拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係：硝苯地平(nifedipin)、氨氯地平(amlodipin)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)。

【0113】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 α -1 受體阻斷劑組合投藥，其實例及較佳實例係哌唑嗪(prazosin)。

【0114】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 β 受體阻斷劑組合投藥，其實例及較佳實例係：普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、汀洛爾(timolol)、本得洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、歐普洛爾(oxprenolol)、本布洛爾(penbutolol)、布普洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吡洛爾(mepindolol)、卡唑洛爾(carazalol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、貝他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、匹梭洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾

(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

【0115】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 AII 拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係：氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、維沙坦(valsartan)、特米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan)。

【0116】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 ACE 抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：依那普利(enalapril)、卡特普利(captopril)、利希普利(lisinopril)、阮米普利(ramipril)、得拉普利(delapril)、弗辛普利(fosinopril)、奎諾普利(quinopril)、普靈普利(perindopril)或散得普利(trandopril)。

【0117】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與內皮肽拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係：波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或希塔生坦(sitaxsentan)。

【0118】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與腎素抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：阿利克倫(aliskiren)、SPP-600 或 SPP-800。

【0119】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與礦物皮質酮受體拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係：螺旋內酯固醇(spironolactone)或依普利酮(eplerenon)。

【0120】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 ρ -激酶抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：法舒地爾(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A 或 BA-1049。

【0121】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與利尿劑組合投藥，其實例及較佳實例係：呋塞米磺胺(furosemid)。

【0122】 咸了解，修飾脂質代謝之製劑較佳係指選自 CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑之群中，如：HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ ，及/

或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑、脂酶抑制劑與脂蛋白(a)拮抗劑。

【0123】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 CETP 抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：托徹普(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705 或 CETP 疫苗(Avant)。

【0124】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與甲狀腺受體促效劑組合投藥，其實例及較佳實例係：D-甲狀腺素、3,5,3'-三碘甲狀腺原胺酸(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214)。

【0125】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 HMG-CoA 還原酶抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：羅瓦斯達汀(lovastatin)、辛伐達汀(simvastatin)、普伐達汀(pravastatin)、弗瓦達汀(fluvastatin)、阿伐達汀(atorvastatin)、樂瓦達汀(rosuvastatin)或皮瓦達汀(pitavastatin)。

【0126】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與鯊烯合成抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：BMS-188494 或 TAK-475。

【0127】 本發明較佳具體實施例中，根據本發明化合物係與 ACAT 抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：阿伐麥布(avasimibe)、亞油甲苳胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797。

【0128】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 MTP 抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

【0129】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 PPAR- γ 促效劑組合投藥，其實例及較佳實例係：皮利酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

【0130】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 PPAR- δ 促效劑組合投藥，其實例及較佳實例係：GW-501516 或 BAY 68-5042。

【0131】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與膽固醇吸收抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)

或帕馬昔(pamaqueside)。

【0132】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與脂酶抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：羅氏鮮(orlistat)。

【0133】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與聚合性膽酸吸附劑組合投藥，其實例及較佳實例係：消胆胺(cholestyramine)、降胆寧(colestipol)、克利凡(colesolvam)、考來膠(cholestagel)或克利美(colestimid)。

【0134】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與膽酸再吸收抑制劑組合投藥，其實例及較佳實例係：ASBT(= IBAT) 抑制劑，例如：AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

【0135】 本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與脂蛋白質(a)拮抗劑組合投藥，其實例及較佳實例係：真卡本(gemcabene)鈣(CI-1027)或菸鹼酸。

【0136】 本發明進一步提供一種醫藥，其包含至少一種本發明化合物，通常共同使用一種或多種惰性無毒醫藥上合適之輔劑，及其供上述目的之用途。

【0137】 本發明化合物可產生全身作用及/或局部作用。基於此目的，其可依合適方式投藥，例如：經口、非經腸式、經肺、鼻、舌下、舌部、頰內、直腸、皮膚、穿皮式、經結膜、經耳朵或呈植入物或人工支架投藥。

【0138】 本發明化合物可針對此等投藥途徑，呈合適之投藥劑型投藥。

【0139】 適合經口投藥之劑型為可依據先前技藝操作且可快速釋放或依修飾方式釋放本發明化合物之劑型，其包含呈結晶及/或非晶型及/或溶解型之本發明化合物，例如：錠劑(無包衣或有包衣錠劑，例如：包覆抗胃酸包衣或可依延緩方式溶解或不溶解，以控制本發明化合物釋放之包衣)、可於口腔中迅速崩解之錠劑或膜錠/嚼錠、膜衣錠/冷凍乾燥物、或膠囊(例如：硬式或軟式明膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

【0140】 非經腸式投藥法可避開吸收步驟進行(例如：經靜脈內、經動脈內、經心臟內、經脊柱內或經腰椎內投藥)，或經過吸收作用進行(例如：經

吸入、肌內、皮下、皮內、經皮膚或經腹膜內投藥)。適合非經腸式投藥之投藥劑型包括呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥物或無菌粉末之注射或輸液劑型。

【0141】 其他合適投藥途徑為例如：吸入性醫藥(包括粉劑吸入器、噴霧劑、氣溶膠)、鼻用滴劑、溶液或噴液；經舌部、舌下或頰內投藥之錠劑、膜衣錠/嚼錠或膠囊、栓劑、投藥至耳朵或眼睛之製劑、陰道用膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、油膏、乳霜、穿皮式醫療系統(例如：膏藥)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉、植入物或人工支架。

【0142】 以經口或非經腸式投藥較佳，尤指經口、經靜脈內及吸入投藥法。

【0143】 本發明化合物可轉化成上述投藥劑型。其可依本身已知方式，與惰性無毒之醫藥上可接受之賦形劑混合進行。此等賦形劑包括載劑(例如：微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如：液態聚乙二醇)、乳化劑與勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨糖醇酐油酸酯)、結合劑(例如：聚乙烯吡咯啉酮)、合成與天然聚合物(例如：白蛋白)、安定劑(例如：抗氧化劑，例如：抗壞血酸)、著色劑(例如：無機色素，例如：氧化鐵)與調味料及/或矯味劑。

【0144】 通常，若非經腸式投藥時，已發現有利之投藥量為約 0.001 至 1 mg/kg 體重，較佳為約 0.01 至 0.5 mg/kg 體重，以得到有效結果。若經口投藥時，其劑量為約 0.01 至 100 mg/kg，較佳為約 0.01 至 20 mg/kg，最佳為 0.1 至 10 mg/kg 體重。

【0145】 儘管如此，仍可能有必要偏離上述劑量，亦即依體重、投藥途徑、個人對活性成份之反應、調配物型態、及投藥時間與間隔而定。例如：有時候可能低於上述最低劑量已足夠，但其他時候可能需超過上述劑量上限才足夠。若投與更大量時，宜在一天內分成許多小劑量投藥。

【0146】 下列操作實例說明本發明。本發明並未受到此等實例限制。

【0147】 除非另有說明，否則下列試驗與實例中之百分比係重量百分比；份量數指重量份數。溶劑比例、稀釋比例及液體/液體溶液之濃度數據

除非另有說明，否則分別以體積表示。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0148】 A. 實例

縮寫：

Ac	乙醯基
aq.	水性，水溶液
br.d	寬雙峰(NMR)
br.m	寬多峰(NMR)
br.s	寬單峰(NMR)
br.t	寬參峰(NMR)
c	濃度
cat.	觸媒量
TLC	薄層層析法
DCI	直接化學電離化(MS)
dist.	蒸餾
DIAD	偶氮二羧酸二異丙基酯
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描量熱法
EDC	<i>N'</i> -(3-二甲基胺基丙基)- <i>N</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
ee	對映異構性超量

ent	對映異構性純度，對映異構物
eq.	當量(數)
ESI	電噴灑電離化(MS)
Et	乙基
GC-MS	氣相層析法-偶聯質譜法
h	小時(數)
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎘六 氟磷酸鹽
HOBt	1-羥基-1 <i>H</i> -苯并三唑水合物
HPLC	高壓-高效液相層析法
conc.	濃縮
LC-MS	液相層析法-偶聯質譜法
Me	甲基
min	分鐘(數)
MPLC	中壓液相層析法
MS	質譜法
MTBE	甲基第三丁基醚
NMR	核磁共振光譜儀
Pd/C	載鈀活性碳
Ph	苯基
PyBOP	苯并三唑-1-基氧參(吡咯啉基)鎘六氟磷酸鹽
quant.	全收量(指產量)
rac	消旋性，消旋物
RT	室溫
R _t	滯留時間(HPLC)
m.p.	熔點
tBu	第三丁基
tert	第三-

TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TPPO	三苯基磷氧化物
UV	紫外光光譜
cf.	參見
v/v	體積/體積比值(指溶液)

【0149】 HPLC、GC-MS 與 LC-MS 方法：

方法 1：儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC 系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 $\times$ 1 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.25 ml 99%甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 90%A $\rightarrow$ 1.2 min 5%A $\rightarrow$ 2.0 min 5%A；烘箱：50°C；流速：0.40 ml/min；UV 檢測：210 – 400 nm。

方法 2：MS 儀器機型：Waters(Micromass) Quattro Micro；HPLC 儀器機型：Agilent 1100 Serie；管柱：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 $\times$ 4 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.5 ml 50%甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.5 ml 50%甲酸；梯度：0.0 min 100%A $\rightarrow$ 3.0 min 10%A $\rightarrow$ 4.0 min 10%A $\rightarrow$ 4.01 min 100%A(流速 2.5 ml) $\rightarrow$ 5.00 min 100%A；烘箱：50°C；流速：2 ml/min；UV 檢測：210 nm。

方法 3：儀器：Micromass Quattro Premier 加裝 Waters UPLC Acquity；管柱：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ m 50 $\times$ 1 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.5 ml 50%甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.5 ml 50%甲酸；梯度：0.0 min 90%A $\rightarrow$ 0.1 min 90%A $\rightarrow$ 1.5 min 10%A $\rightarrow$ 2.2 min 10%A 烘箱：50°C；流速：0.33 ml/min；UV 檢測：210 nm。

方法 4：儀器：Micromass Quattro Premier 加裝 Waters UPLC Acquity；管柱：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ m 50 $\times$ 1 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.5 ml 50%甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.5 ml 50%甲酸；梯度：0.0 min 97%A $\rightarrow$ 0.5 min 97%A $\rightarrow$ 3.2 min 5%A $\rightarrow$ 4.0 min 5%A 烘箱：50°C；流速：0.3 ml/min；UV 檢測：210 nm。

方法 5(LC-MS)：儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC 系統；管柱：Waters

Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 30 $\times$ 2 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.25 ml 99% 甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99% 甲酸；梯度：0.0 min 90%A $\rightarrow$ 1.2 min 5%A $\rightarrow$ 2.0 min 5%A 烘箱：50°C；流速：0.60 ml/min；UV 檢測：208 – 400 nm。

方法 6(GC-MS)：儀器：Micromass GCT，GC6890；管柱：Restek RTX-35，15 m $\times$ 200 μ m $\times$ 0.33 μ m；氦之恆定流速：0.88 ml/min；烘箱：70°C；入口：250°C；梯度：70°C，30°C/min $\rightarrow$ 310°C(保持 3 min)。

方法 7(製備性 HPLC)：管柱：Reposil C18，10 μ m，250 mm $\times$ 30 mm。溶離液 A：0.1% 甲酸水溶液，溶離液 B：乙腈；流速：50 ml/min；程式：0 至 6 min：90%A/10%B；6 min 至 27 min：梯度至 95%B；27 min 至 38 min 95%B；38 min 至 39 min 梯度至 10%B；39 min 至 43 min(結束)：60%A/40%B。梯度可能有些微變化。

方法 8(製備性 HPLC)：管柱：Reposil C18，10 μ m，250 mm $\times$ 30 mm。溶離液 A：0.1% 甲酸水溶液，溶離液 B：甲醇；流速：50 ml/min；程式：0 至 4.25 min：60%A/40%B；4.25 至 4.50 min：梯度至 60%B；4.50 min 至 17 min 梯度至 100%B；17 min 至 19.50 min 100%B；19.50 min 至 19.75 min 梯度至 40%B；19.75 至 22 min(結束)：60%A/ 40%B。梯度可能有些微變化。

方法 9(製備性 HPLC)：管柱：Sunfire C18，5 μ m，250 mm $\times$ 20 mm。溶離液 甲醇 / TFA 1% 水溶液 50/50；流速：25 ml/min；檢測 210 nm，溫度 40°C。

方法 10(製備性 HPLC)：管柱：Sunfire C18，5 μ m，250 mm $\times$ 20 mm。溶離液 乙腈 / TFA 1% 水溶液 55 / 45；流速：25 ml/min；檢測 210 nm，溫度 40°C。

方法 11：(製備性 HPLC)：管柱：Reposil C18，10 μ m，250 mm $\times$ 40 mm。溶離液 A：0.1% 甲酸水溶液，溶離液 B：乙腈；流速：50 ml/min。程式：0-6 min：90%A/10%B；6-40 min：梯度至 95%B；40-53 min：5%A/95%B；53.01-54 min：梯度至 10%B；54.01-57 min：90%A/10%B。

方法 12(對掌性製備性 HPLC)：Daicel Chiralpak AD-H 250 mm $\times$ 20 mm 管柱；流速：20 ml/min；溶離液：異丙醇/乙醇 / 異己烷 15：15：70(v/v/v)；檢測器 230 nm。

方法 13(對掌性分析級 HPLC): Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m 管柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm; 溫度 30°C; 流速: 1 ml/min; 溶離液: 異丙醇/乙醇 /異己烷 15 : 15 : 70(v/v/v); 檢測器 220 nm。

方法 14(對掌性分析級 HPLC): Daicel Chiralpak AS-H 5 μ m 管柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm; 溫度 30°C; 流速: 1 ml/min; 溶離液: 乙醇 /異己烷 50 : 50, 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 220 nm。

方法 15(製備性 HPLC): 依方法 7, 但改用 Chromatorex C18 250 mm $\times$ 30 mm 管柱。

方法 16(對掌性製備性 HPLC): Daicel Chiralpak AZ-H 250 mm $\times$ 20 mm 管柱; 流速: 20 ml/min; 溶離液: 乙醇 /異己烷 50 : 50(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 230 nm。

方法 17(對掌性分析級 HPLC): Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ m 管柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm; 溫度 40°C; 流速: 1 ml/min; 溶離液: 乙醇 /異己烷 50 : 50(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 220 nm。

方法 18(對掌性製備性 HPLC): Daicel Chiralpak AD-H 250 mm $\times$ 20 mm 管柱; 流速: 20 ml/min; 溶離液: 異丙醇/異己烷 50 : 50(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 230 nm。

方法 19(對掌性分析級 HPLC): Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m 管柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm; 溫度 30°C; 流速: 1 ml/min; 溶離液: 異丙醇/異己烷 50 : 50(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 220 nm。

方法 20(對掌性製備性 HPLC): Daicel Chiralpak AD-H 250 mm $\times$ 20 mm 管柱; 流速: 20 ml/min; 溶離液: 乙醇 /異己烷 70 : 30(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 230 nm。

方法 21(對掌性分析級 HPLC): Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m 管柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm; 溫度 40°C; 流速: 1 ml/min; 溶離液: 乙醇 /異己烷 70 : 30(v/v), 其中添加 1%水與 0.2%三氟乙酸; 檢測器 220 nm。

方法 22(製備性 HPLC): 管柱: Sunfire C18, 5 μ m, 250 mm $\times$ 20 mm。溶離液乙腈/水 60 : 40; 流速: 25 ml/min; 檢測 210 nm, 溫度 40°C。

方法24(製備性HPLC)：管柱：Sunfire C18，5 μm ，75 mm $\times$ 30 mm。溶離液乙腈 / 0.05%TFA水溶液 1 : 99至2.25 min，然後乙腈 / 1%TFA水溶液 95 : 5；流速：60 ml/min；檢測210 nm，溫度40°C。

方法 25(對掌性分析級 HPLC)：Daicel Chiralpak AD-H 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 4.6 mm；溫度 30°C；流速：1 ml/min；溶離液：異丙醇/異己烷 5 : 95(v/v)；檢測器 220 nm。

方法 26：MS，儀器：Thermo Fisher-Scientific DSQ；化學電離化；反應氣體 NH_3 ；源頭溫度：200°C；電離化能量 70eV。

方法 27(對掌性分析級 HPLC)：Daicel Chiralpak AD-H 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 4.6 mm；溫度 30°C；流速：1 ml/min；溶離液：異丙醇/乙醇 / 異己烷 25 : 25 : 50(v/v/v)；檢測器 220 nm。

方法 28(LC-MS)：MCW_SQ-HSST3_long 儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC 系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 $\times$ 1 mm；溶離液 A：1 升水 + 0.25 ml 99%甲酸，溶離液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 95%A $\rightarrow$ 6.0 min 5%A $\rightarrow$ 7.5 min 5%A；烘箱：50°C；流速：0.35 ml/min；UV 檢測：210 – 400 nm。

方法 29(對掌性製備性 HPLC)：Daicel Chiralpak IC 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 20 mm；流速：20 ml/min；溫度 25°C；檢測器：220 nm；溶離液：乙腈 / MTBE 50 : 50(v/v)。

方法 30(對掌性分析級 HPLC)：Daicel Chiralpak IC 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 4.6 mm；流速：1 ml/min；溫度 30°C；檢測器：220 nm；溶離液：乙腈 / MTBE 50 : 50(v/v)。

方法 31(對掌性製備性 HPLC)：Daicel Chiralpak IA 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 20 mm；流速：20 ml/min；溫度 30°C；檢測器：285 nm；溶離液：乙腈 / MTBE 50 : 50(v/v)。

方法 32(對掌性分析級 HPLC)：Daicel Chiralpak IA 5 μm 管柱，250 mm $\times$ 4.6 mm；流速：1 ml/min；溫度 30°C；檢測器：285 nm；溶離液：乙腈 / MTBE 50 : 50(v/v)。

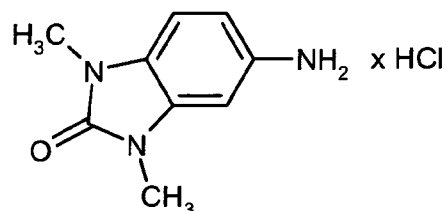
方法 33(對掌性製備性 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μm 管柱, 250 mm x 20 mm; 流速: 20 ml/min; 溫度 30°C; 檢測器: 285 nm; 溶離液: 乙腈 / MTBE 20 : 80(v/v)。

方法 34(對掌性分析級 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μm 管柱, 250 mm x 4.6 mm; 流速: 1 ml/min; 溫度 30°C; 檢測器: 285 nm; 溶離液: 乙腈 / MTBE 50 : 50(v/v)。

【0150】 起始化合物與中間物:

【0151】 實例 1A

5-胺基-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮鹽酸鹽



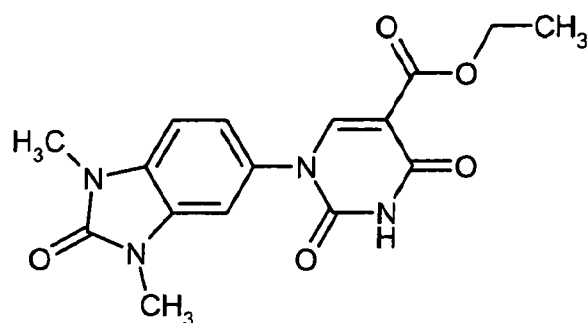
取含 33.2 g(160 mmol)1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(其製法參見: WO 2007/120339, 實例 2, 第 33 頁)之 1790 ml 乙醇(僅部份溶解)於 8.8 g 鈀觸媒(10%載於活性碳上, 使用 50%水濕化)之存在下, 於室溫與 1 atm 氫氣壓下氫化。起始物在反應過程中溶解。完全轉化(6 h)後, 經矽藻土過濾排除觸媒。濾液與 45 ml 鹽酸溶液(4N 二噁烷溶液)混合, 然後於旋轉蒸發器上濃縮至乾。然後再於 HV 下乾燥殘質。產生 31.8 g(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.18 \text{ min}$; $m/z = 178(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.33(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.06 - 7.15(m, 2H), 7.23(d, 1H), 10.29(br.s, 3H)。

【0152】 實例 2A

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



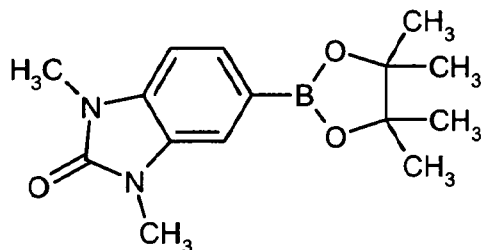
取 52.80 g(247.1 mmol) 來自實例 1A 之化合物與 64.07 g(247.1 mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯(其製法參見：Senda, Shigeo；Hirota, Kosaku；Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)先加至 2 升乙醇中，添加 51.7 ml(370.7 mmol)三乙基胺。加熱所形成之濃稠懸浮液至回流溫度 1.5 h，形成透明溶液。稍微冷卻後(約 60°C)後，添加 27.73 g(247.1 mmol)第三丁醇鉀。再度加熱反應混合物至回流，再於此溫度下攪拌 7 h。冷卻至室溫後，於旋轉蒸發器上排除約一半溶劑。取濃縮後之反應混合物倒至 7.5 升 1 N 鹽酸中。濾出沉澱之固體，使用 800 ml 水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 71.7 g(85 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.63$ min； $m/z = 345(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm]= 1.22(t, 2H), 3.30(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.19(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 7.37(d, 1H), 8.26(s, 1H)。

【0153】 實例 3A

1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



取 3.16 g 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼雜戊環(12.44 mmol)與 43 mg(70%純度, 0.124 mmol)二苯甲醯基過氧化物先加至室溫下之 12 ml 乙腈、與 1.47 g(8.3 mmol)5-胺基-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(其製法說明實例 1A，但其中改用鹽酸處理)與 1.48 ml(12.44 mmol)亞硝酸第三丁

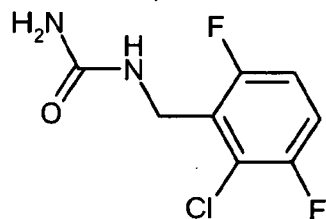
酯中。反應混合物於室溫下攪拌一夜。於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質溶於少量二氯甲烷中，添加矽藻土至該溶液中，再度於旋轉蒸發器上濃縮該溶液至乾。殘質使用矽膠卡管純化(溶離液：環己烷 / 乙酸乙酯 2:1 至 1:1)。取含產物溶離份於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與 10 ml 戊烷攪拌，及濾出沉澱之固體，使用戊烷洗滌，於 HV 下乾燥。產生 860 mg 標題化合物(94% 純度)。母液再經過矽膠層析法操作一次，再產生 230 mg 標題化合物(總產率 43%理論值)。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.95$ min ; $m/z = 289(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.30(s, 12H), 3.33(s, 被水訊號部份遮蔽), 3.35(s, 3H), 7.16(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.44(d, 1H)。

【0154】 實例 4A

1-(2-氯-3,6-二氟苯甲基)脲



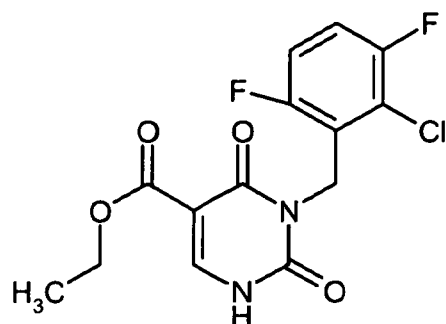
取 1.50 g(8.44 mmol)2-氯-3,6-二氟苯甲基胺與 2.03 g(33.8 mmol)脲先加至 4 ml 水中。添加 90 μl (約 1 mmol)濃鹽酸，加熱反應混合物至回流 3.5 h。冷卻至室溫後，添加 100 ml 水，攪拌混合物 30 min。濾出沉澱之晶體，使用少量水洗滌 2 次，然後使用少量 MTBE 洗滌，及於 HV 下乾燥。產生 1.16 g(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.79$ min ; $m/z = 221(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.34(dd, 2H), 5.51(s, 2H), 6.36(t, 1H), 7.26 - 7.34(m, 1H), 7.39 - 7.48(m, 1H)。

【0155】 實例 5A

3-(2-氯-3,6-二氟苯甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



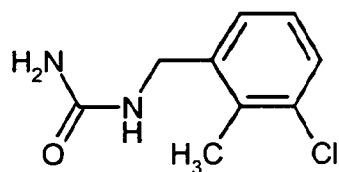
取含 1.16 g(5.25 mmol) 1-(2-氯-3,6-二氟苯基)脲(來自實例 4A)與 1.59 ml(7.86 mmol)乙氧基亞甲基丙二酸二乙基酯之 2 ml 乙醇懸浮液加熱至 140°C(槽溫),於此溫度下攪拌一夜。取冷卻至 RT 之反應混合物溶於約 6 ml 乙醇中,添加 535 mg(7.9 mmol)乙醇鈉,再度加熱混合物至回流。2 天後,再添加 0.5 當量鹼,再加熱混合物至回流溫度 3 天。冷卻至室溫後,混合物使用 1M 鹽酸酸化,使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌,經硫酸鎂脫水,於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與乙酸乙酯 / MTBE 1 : 1 攪拌。濾出固體,以 MTBE 洗滌,於 HV 下乾燥。產生 851 mg(45 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.79 \text{ min}$; $m/z = 345(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.16(q, 2H), 5.13(s, 2H), 7.20 - 7.29(m, 1H), 7.38 - 7.46(m, 1H), 8.20(s, 1H), 11.94 - 12.05(m, 1H) 。

【0156】 實例 6A

1-(3-氯-2-甲基苯基)脲



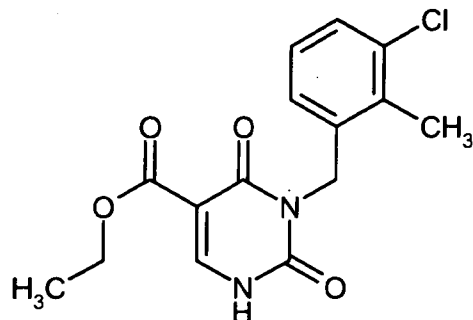
類似實例 4A,反應時間 6 h,由 2.00 g(12.85 mmol)3-氯-2-甲基苯基胺與 3.08 g(51.40 mmol)脲製備與純化標題化合物,得到 2.36 g(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.72 \text{ min}$; $m/z = 199(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.29(s, 3H), 4.19(d, 2H), 5.53(s, 2H), 6.36(t, 1H), 7.14 - 7.22(m, 2H), 7.28 - 7.35(m, 1H) 。

【0157】 實例 7A

3-(3-氯-2-甲基苯甲基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



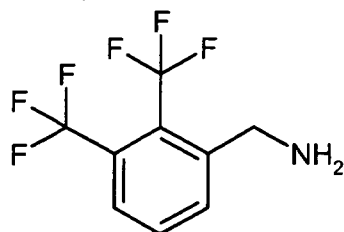
取含 2.36 g(11.88 mmol)1-(3-氯-2-甲基苯甲基)脒(來自實例 6A)與 3.60 ml(17.82 mmol)乙氧基亞甲基丙二酸二乙基酯之 3 ml 乙醇懸浮液加熱至 140°C(槽溫)，約 3 h 後，再於此溫度下攪拌所形成之溶液一夜。取冷卻至 RT 之混合物溶於 20 ml 乙醇中，添加 1.21 g(17.8 mmol)乙醇鈉，再度加熱混合物至回流 1.5 h。冷卻至室溫後，滴加反應混合物至 100 ml 冰冷卻之 0.5M 鹽酸中。濾出沉澱之固體，使用 MTBE 洗滌，於 HV 下乾燥。產生 2.20 g(57 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.90$ min； $m/z = 323(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 2.40(s, 3H), 4.17(q, 2H), 4.96(s, 2H), 6.85(d, 1H), 7.13(t, 1H), 7.33(d, 1H), 8.25(s, 1H), 12.06(br. s, 1H)。

【0158】 實例 8A

1-[2,3-雙(三氟甲基)苯基]甲胺



於氬蒙氣下，先添加 69.38 ml(69.38 mmol)甲硼烷-THF 複合物(1.0M)，反應混合物冷卻至 0°C。隨後，添加含 5.53 g(23.13 mmol)2,3-雙(三氟甲基)苯甲腈(其製法參見：Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050)之 50 ml THF 溶液，並加熱至回流 3 h。反應混合物冷卻至 0°C，使用 1N 鹽酸酸化，及減壓濃縮。殘質加水稀釋，水相使用二氯甲烷洗滌 3

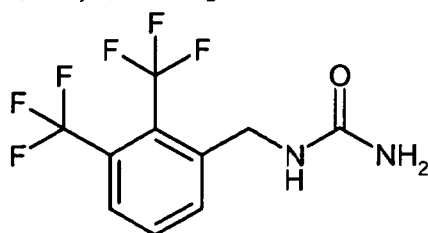
次。隨後，使用 1N 氫氧化鈉溶液調整 pH 至 14，混合物使用二氯甲烷萃取 3 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮。產生 4.07 g(70 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.49$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 244(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.99(br.s, 2H), 3.90 - 3.97(m, 2H), 7.83 - 7.92(m, 2H), 8.17 - 8.23(m, 1H)。

【0159】 實例 9A

1-[2,3-雙(三氟甲基)苯基]脲



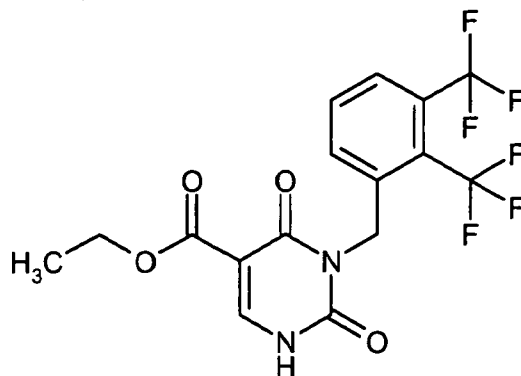
取 780 mg(3.21 mmol)1-[2,3-雙(三氟甲基)苯基]甲胺(來自實例 8A)與 771 mg(12.83 mmol)脲先加至 1.3 ml 水中，滴加 34 μl (0.41 mmol)濃鹽酸，加熱混合物至回流 3 h。然後於室溫下加水(100 ml)稀釋，攪拌 30 min。濾出所形成之固體，使用水與乙醚分別洗滌 2 次，於高度真空下乾燥。產生 541 mg(59%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.85$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 287(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.40 - 4.45(m, 2H), 5.72(s, 2H), 6.57 - 6.63(m, 1H), 7.86 - 7.90(m, 2H), 7.91 - 7.95(m, 1H)。

【0160】 實例 10A

3-[2,3-雙(三氟甲基)苯基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



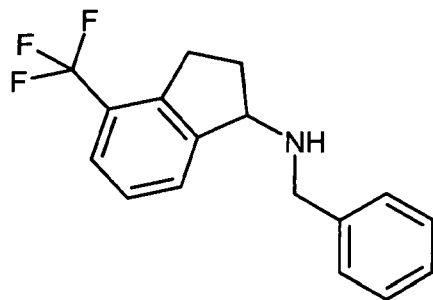
取含 2.01 g(7.04 mmol)1-[2,3-雙(三氟甲基)苯甲基]脲(來自實例 9A)與 2.13 ml(10.60 mmol)(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙基酯之混合物於建議之氫氣流速及 140°C 下攪拌 4 天。反應混合物隨後使用乙醇(20 ml)稀釋，然後添加 0.72 g(10.60 mmol)乙醇鈉，再加熱混合物至回流 2.5 h。滴加已回到 RT 之混合物至冰冷卻之鹽酸(400 ml, 0.5M)中，濾出所形成之固體。濾出之殘質與 MTBE 攪拌，濾出，於高度真空下乾燥。產生 1.92 g(67%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.99$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 411(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 4.18(q, 2H), 5.17(br.s, 2H), 7.52(d, 1H), 7.76 - 7.83(m, 1H), 7.92 - 7.98(m, 1H), 8.29(s, 1H), 12.15(br.s, 1H)。

【0161】 實例 11A

N-苯甲基-4-(三氟甲基)茚滿-1-胺(消旋物)



在含 15.40 g(0.075 莫耳)4-(三氟甲基)-1-茚滿酮與 9.78 ml(0.090 莫耳)苯甲基胺之 462 ml 二氯甲烷混合物中添加 33.0 ml(0.112 莫耳)異丙醇鈦(IV)，混合物於室溫下攪拌 1 h。隨後，於 0°C 下分批添加 5.65 g(0.149 莫耳)氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌一夜。操作時，接著滴加混合物至水中，有氣體激烈釋出。然後再使用水與二氯甲烷(各 500 ml)稀釋混合物，有機相經硫酸鈉脫水，與過濾，濾液濃縮。所得粗產物經矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯，10：1)。產生 12.80 g(58%理論值)目標化合物。

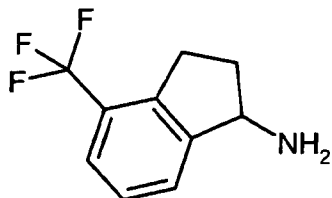
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.80$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 292(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.81 - 1.93(m, 1H), 2.31 - 2.42(m, 1H), 2.57 - 2.65(m, 1H), 2.81 - 2.93(m, 1H), 3.04 - 3.15(m, 1H), 3.72 - 3.85(m,

2H), 4.14 - 4.22(m, 1H), 7.19 - 7.25(m, 1H), 7.32(t, 2H), 7.37 - 7.44(m, 3H), 7.53(d, 1H), 7.68(d, 1H)。

【0162】 實例 12A

4-(三氟甲基)茚滿-1-胺(消旋物)

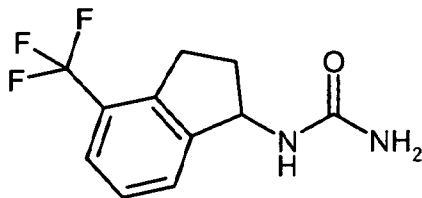


取 9.70 g(0.032 莫耳)N-苯甲基-4-(三氟甲基)茚滿-1-胺(來自實例 11A)先加至 230 ml THF 中，然後添加 5.00 g 鈀(10%載於活性碳上)，取室溫下之混合物於室溫及標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，混合物經矽藻土過濾，濾液濃縮。產生 6.40 g(98%理論值)粗產物，其未進一步純化即進行轉化。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.56$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 202(M+H)^+$ 。

【0163】 實例 13A

1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]脲(消旋物)



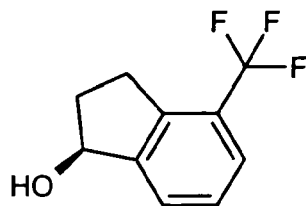
取 6.40 g(0.03 莫耳)4-(三氟甲基)茚滿-1-胺(來自實例 12A)與 9.55 g(0.159 莫耳)脲先加至 25 ml 水中，滴加 0.34 ml(0.004 莫耳)濃鹽酸，加熱混合物至回流 3 h。於室溫下，混合物加水 (100 ml)稀釋，並攪拌 30 min。濾出所形成之固體，使用水洗滌，於高度真空下乾燥。粗產物與乙醚(50 ml)攪拌再結晶。產生 4.60 g(59 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.83$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 245(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.71 - 1.82(m, 1H), 2.39 - 2.49(m, 1H), 2.84 - 2.96(m, 1H), 3.00 - 3.11(m, 1H), 5.12(q, 1H), 5.53(s, 2H), 6.42(d, 1H), 7.39 - 7.45(m, 1H), 7.53(dd, 2H)。

【0164】 實例 14A

(S)-4-三氟甲基茚滿-1-醇



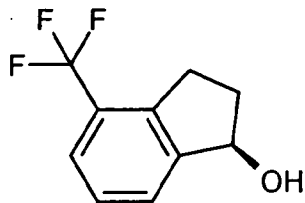
取含 55.7 g(278.3 mmol)4-三氟甲基-1-茚滿酮、194 ml(1.391 莫耳)三乙基胺與 1.60 g(2.50 mmol)RuCl(對傘花烴)[(S,S)-TsDPEN](CAS No. : 192139-90-5 ; IUPAC 名稱 : (S,S)-N-(對甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺基(氯)[1-甲基-4-(丙烷-2-基)苯]鈦(II))之 258 ml 二氯甲烷溶液氬蒙氣下加熱至 35°C，在此溫度下慢慢添加 52.5 ml(1.391 莫耳)甲酸(添加時間約 40 min)。此過程中，反應混合物之溫度上升至 42°C。添加完畢時，混合物於 38°C 下再攪拌 2 h。於旋轉蒸發器上及 HV 排除所有揮發組份。隨後，殘質溶於少量二氯甲烷，使用 1 kg 矽膠純化(溶離液：先使用 3 升環己烷/乙酸乙酯 5 : 1，然後使用 6 升環己烷/乙酸乙酯 1 : 1)。取合適溶離份於旋轉蒸發器上濃縮，產物於 HV 下乾燥。產生 51.2 g(90 %理論值)標題化合物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm]= 1.76 - 1.91(m, 1H), 2.40(ddt, 1H), 2.86(dt, 1H), 3.01 - 3.13(m, 1H), 5.09(q, 1H), 5.45(d, 1H), 7.38 - 7.48(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.62(d, 1H)。

對掌性分析級 HPLC(方法 25) : R_t = 7.49 min ; 99%ee

【0165】 實例 15A

(R)-4-三氟甲基茚滿-1-醇



類似實例 14A，由 5 g(25.0 mmol)4-三氟甲基-1-茚滿酮於 143 mg(0.225 mmol)RuCl(對傘花烴)[(R,R)-TsDPEN](CAS No. : 192139-92-7 ; IUPAC 名稱 : (R,R)-N-(對甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺基(氯)[1-甲基-4-(丙烷-2-基)苯]鈦(II))之存在下還原。產生 4.60 g(91%理論值)標題化合物。

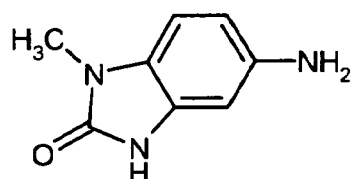
GC-MS(方法 6) : $R_t = 3.43$ min ; MS(CI-pos) : $m/z = 202(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.94(br d, 1H), 1.96 - 2.05(m, 1H), 2.55(dddd, 1H), 2.91 - 3.04(m, 1H), 3.19 - 3.30(m, 1H), 5.27(q, 1H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.60(d, 1H)。

對掌性分析級 HPLC(方法 25) : $R_t = 6.51$ min ; ee 約 96%。

【0166】 實例 16A

5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮

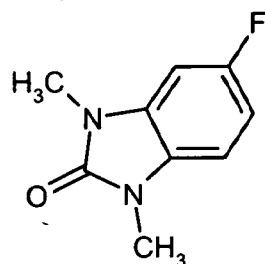


取 2.43 g(12.6 mmol)1-甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成法說明於 US 6,114,532]先加至 78.0 ml THF/甲醇混合物(1 : 2)中，然後添加 134 mg(0.13 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用 THF 洗滌，濾液濃縮。產生 1.89 g(92 %理論值)目標化合物。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 3.16(s, 3H), 4.66 - 4.71(m, 2H), 6.25(dd, 1H), 6.28(d, 1H), 6.71(d, 1H), 10.39(s, 1H)。

【0167】 實例 17A

5-氟-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



於氫蒙氣下，先於 0°C 下添加 5.0 ml DMF，添加 318 mg(7.96 mmol)氫化鈉(60%礦物油懸浮液)。隨後，滴加含 881 mg(5.30 mmol)5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成法說明於 US 2010/0305102，第 28 頁，實例 26.3]之 5.0 ml DMF 溶液，攪拌反應混合物 30 min。然後，滴加 0.43 ml(6.90 mmol)碘甲烷，混合物於室溫下攪拌一夜。隨後，於 0°C 下再添加氫化鈉(1.0 eq)，

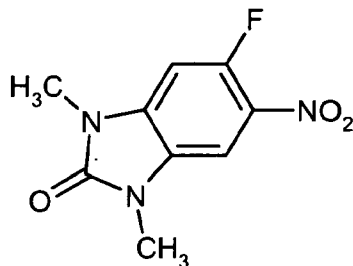
再攪拌混合物 15 min，最後滴加碘甲烷(1.0 eq)。反應混合物於室溫下攪拌 2 h，然後添加水(100 ml)，使用乙酸乙酯(3 x 50 ml)萃取混合物。合併之有機相經水與飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水與過濾，濾液濃縮。所得粗產物利用快速矽膠層析法純化(環己烷/乙酸乙酯，梯度 7:1 – 4:1)。產生 672 mg(69 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.69$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 181(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.33(s, 3H), 3.3(s, 被水訊號遮蔽), 6.85 - 6.93(m, 1H), 7.09 - 7.18(m, 2H)。

【0168】 實例 18A

5-氟-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



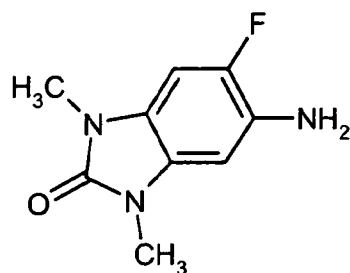
取 670 mg(3.72 mmol)5-氟-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 17A)先加至氫蒙氣與 0°C 下之 3.5 ml THF 中。然後，滴加 0.24 ml(3.72 mmol)硝酸(65%)，於 0°C 下攪拌混合物 1 h。隨後，添加反應混合物至冰-水(50 ml)，濾出所形成之固體，使用水(20 ml)洗滌，然後於 40°C 與高度真空下乾燥。產生 807 mg(92%理論值)目標化合物，其未進一步純化即進行轉化。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.70$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 226(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.38(s, 3H), 3.40(s, 3H), 7.52(d, 1H), 7.99(d, 1H)。

【0169】 實例 19A

5-胺基-6-氟-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



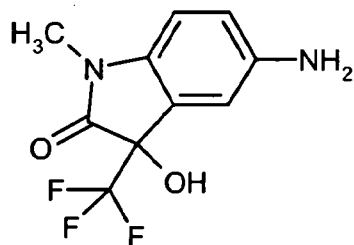
取 806 mg(3.58 mmol)5-氟-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 18A)先加至 22.2 ml THF/甲醇混合物(1:2)中，然後添加 38 mg(0.04 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用甲醇洗滌，濾液濃縮，於高度真空下乾燥。產生 668 mg(85%純度，81%理論值)目標化合物，其未進一步純化即進行轉化。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.43$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 196(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm]= 3.21(s, 3H), 3.22(s, 3H), 4.78(br.s, 2H), 6.53(d, 1H), 6.98(d, 1H)。

【0170】 實例 20A

5-氨基-3-羥基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮



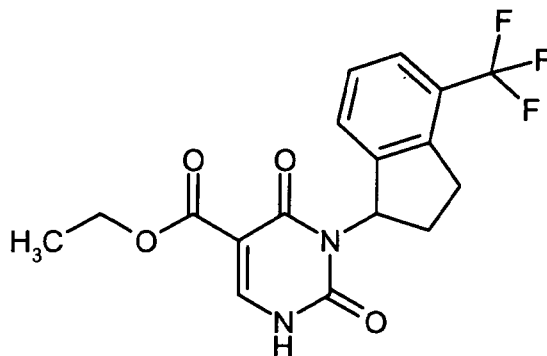
取 2.45 g(8.87 mmol)3-羥基-1-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮[其製法參見：Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, p. 969-973]先加至 20.0 ml 乙醇中，然後添加 600 mg 鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化 4 h。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用甲醇(30 ml)洗滌，濾液濃縮。產生 2.06 g(91 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 2) : $R_t = 0.97$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 247(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.07(s, 3H), 4.97 - 5.33(m, 2H), 6.64(dd, 1H), 6.77 - 6.81(m, 2H), 7.51(s, 1H)。

【0171】 實例 21A

2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸
乙基酯(消旋物)



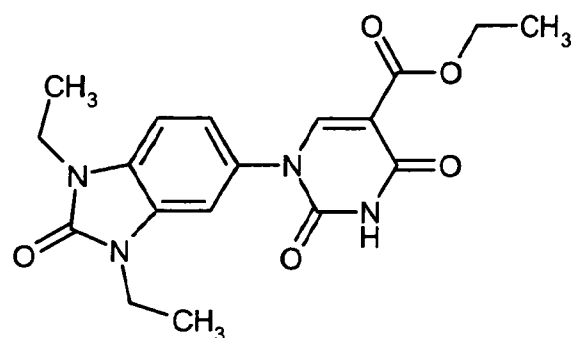
取含 5.2 g(20 mmol)1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]脲(來自實例 13A)與 8.26 ml(41 mmol)(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙基酯之混合物於 140°C 下加熱至回流 24 h(開始時很難攪拌，然後變得均勻而且可以攪拌)。冷卻至室溫後，添加 47.7 ml 乙醇與 2.78 g(41 mmol)乙醇鈉，再加熱混合物至回流 24 h。操作時，反應混合物減壓濃縮，使用 1M 鹽酸(80 ml)酸化，使用各 80 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，與過濾，濾液濃縮。殘質經矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯 3 : 1 至 1 : 3)。產生 4.20 g(56 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.94$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 369(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.27 - 2.38(m, 1H), 2.39 - 2.49(m, 1H), 3.01 - 3.13(m, 1H), 3.23 - 3.32(m, 1H), 4.10 - 4.22(m, 2H), 6.29 - 6.46(m, 1H), 7.29 - 7.39(m, 2H), 7.52(d, 1H), 8.13 - 8.20(m, 1H), 11.74 - 11.99(m, 1H)。

【0172】 實例 22A

1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



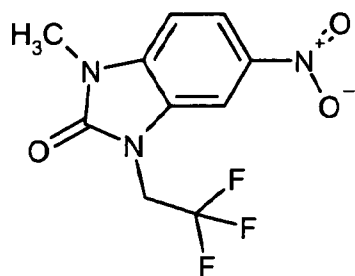
取 1.00 g(4.13 mmol)5-胺基-1,3-二乙基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮鹽酸鹽、0.63 ml(4.55 mmol)三乙基胺與 1.07 g(4.13 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯(其製法參見：Senda, Shigeo；Hirota, Kosaku；Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)先加至 31 ml 乙醇，加熱混合物至回流 2 h。隨後，於室溫下添加 464 mg(4.13 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物於室溫下攪拌一夜。然後，再加熱反應混合物至回流 3 h。操作時，於室溫下加水，混合物使用 1N 鹽酸酸化。抽吸濾出沉澱固體，各使用水與乙酸乙酯洗滌一次，於 50°C 減壓乾燥。產生 783 mg(51 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 0.84$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 373(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.18 - 1.26(m, 9H), 3.83 - 3.95(m, 4H), 4.17(q, 2H), 7.18(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.44(d, 1H), 8.30(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0173】 實例 23A

1-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



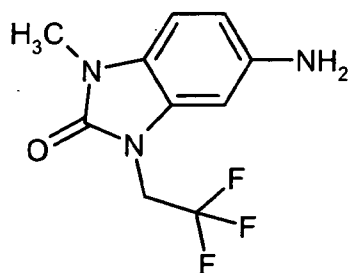
先取 8.00 g(41.4 mmol)1-甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮 [其合成法說明於 US 6,114,532]與 11.45 g(82.8 mmol)碳酸鉀一起加至 600 ml 乙腈 / DMF 2 : 1(v/v)中，添加 7.48 ml(45.6 mmol) 三氯甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基

酯。加熱反應混合物至回流溫度，於此溫度下攪拌一夜。冷卻至室溫後，混合物倒至 1.8 升 0.1N 鹽酸中。濾出沉澱固體，於 HV 下乾燥。產生 11.3 g(97 %理論值)標題化合物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.44(s, 3H), 4.97(q, 2H), 7.44(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 8.33(d, 1H)。

【0174】 實例 24A

5-胺基-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



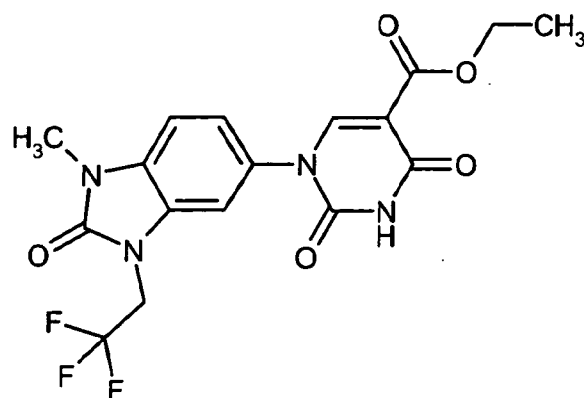
取 11.3 g(41.06 mmol) 來自實例 23A 之化合物先加至 623 ml 甲醇/四氫呋喃 2:1(v/v)中。添加 1.66 g 載鈀/碳(10%載於碳上)與 25.9 g(410.6 mmol)甲酸銨，反應混合物於 70°C 下攪拌 4 h。冷卻至室溫後，濾出觸媒，於旋轉蒸發器上排除濾液中之溶劑。殘質與 100 ml 飽和碳酸氫鈉溶液與 400 ml 水混合。濾出所形成之固體，使用 50 ml 水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 8.90 g(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5): R_t = 0.41 min; m/z = 246($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.25(s, 3H), 4.63(q, 2H), 4.89(br. s, 2H), 6.37(dd, 1H), 6.48(s, 1H), 6.85(d, 1H)。

【0175】 實例 25A

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



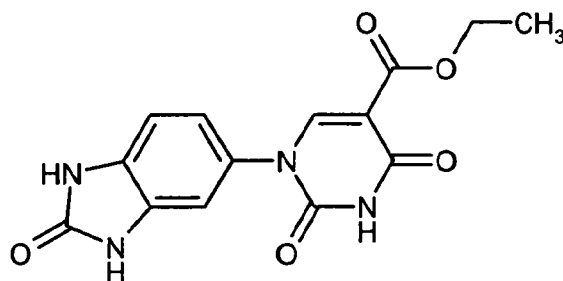
取 8.90 g(36.3 mmol)來自實例 24A 之化合物與 9.41 g(36.3 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯(其製法參見：Senda, Shigeo；Hirota, Kosaku；Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)於 784 ml 乙醇中加熱至回流溫度 1.5 h。稍微冷卻後(約 60°C)，添加 4.07 g(36.3 mmol)第三丁醇鉀。再度加熱反應混合物至回流溫度 30 min。冷卻至室溫後，反應混合物倒至 5 升冰冷卻之 1N 鹽酸中。濾出沉澱之固體，使用 800 ml 水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 12.7 g(83 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.70$ min； $m/z = 413(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.40(s, 3H), 4.17(q, 2H), 4.78(q, 2H), 7.25 - 7.30(m, 1H), 7.31 - 7.36(m, 1H), 7.52(s, 1H), 8.26(s, 1H), 11.71(s, 1H)。

【0176】 實例 26A

2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



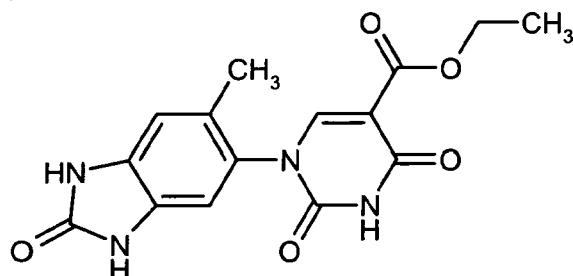
目標化合物之製法係類似實例 25A，使用 1.00 g(6.71 mmol)5-胺基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮與 1.74 g(6.71 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯進行。產生 1.60 g(75 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.46$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 317(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.16(q, 2H), 6.97 - 7.04(m, 2H), 7.07 - 7.10(m, 1H), 8.23(s, 1H), 10.84 - 10.90(m, 2H), 11.61(s, 1H)。

【0177】 實例 27A

1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



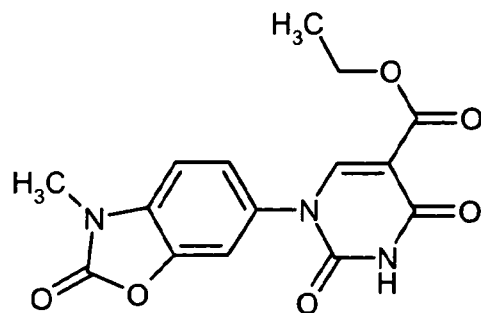
取 1.59 g(6.13 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯(其製法參見 : Senda, Shigeo ; Hirota, Kosaku ; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)與 1.00 g(6.13 mmol)5-胺基-6-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮於 46 ml 乙醇中加熱至回流 2 h。然後，於室溫下添加 0.69 g(6.13 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物於室溫下攪拌一夜及於回流下 1 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用水與乙酸乙酯洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.46 g(72 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.52$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 331(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.08(s, 3H), 4.16(q, 2H), 6.89(s, 1H), 7.03(s, 1H), 8.19(s, 1H), 10.77(s, 1H), 10.78(s, 1H), 11.65(s, 1H)。

【0178】 實例 28A

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并嘧啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



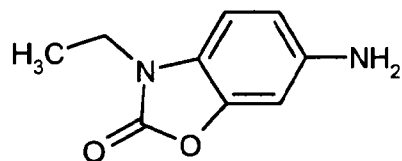
取 40.0 g(243.7 mmol)6-胺基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮先加至 2.5 升乙醇中，添加 63.2 g(243.7 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯(其製法參見：Senda, Shigeo；Hirota, Kosaku；Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)。幾分鐘後，形成濃稠懸浮液。取此混合物加熱至回流溫度 1.5 h。稍微冷卻後(約 60°C)，添加 27.3 g(243.7 mmol)第三丁醇鉀，再於回流溫度下攪拌反應混合物 4.5 h。操作時，反應懸浮液稍微冷卻(約 60°C)，然後攪拌加至約 10 升冷的 1N 鹽酸中，抽吸濾出固體，使用水洗滌，於 70°C 之真空乾燥箱中乾燥一夜。產生 64.0 g(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.59$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 332(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.38(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.38(s, 2H), 7.59(s, 1H), 8.26(s, 1H), 11.69(s, 1H)。

【0179】 實例 29A

6-胺基-3-乙基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮



取 1.00 g(4.80 mmol)3-乙基-6-硝基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮 [其製法參見：WO 2007/120339 A1, 37-38]先加至 32.5 ml 乙醇中，然後添加 51 mg(0.05 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，濾液濃縮。殘質溶於 50.0 ml 乙醇/THF 混合物(1：1)中，添加 50 mg(0.05 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物再於標準氫氣壓氫化一夜。反應混合物再度通過矽藻土過濾，濾餅使用乙醇洗滌，濾液濃縮。殘質

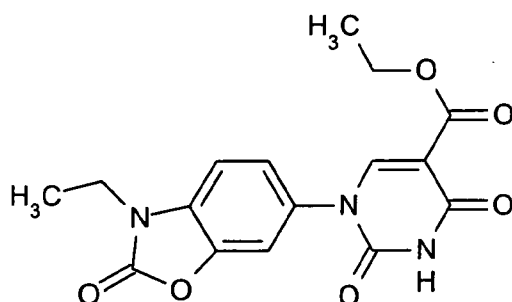
於乙醇中攪拌萃取，濾出固體，使用乙醇洗滌。於高度真空下乾燥後，產生 747 mg 目標化合物(83%理論值)。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 0.29$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 179(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.21(t, 3H), 3.74(q, 2H), 4.99 - 5.05(m, 2H), 6.42(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 6.94(d, 1H)。

【0180】 實例 30A

1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并嘧啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



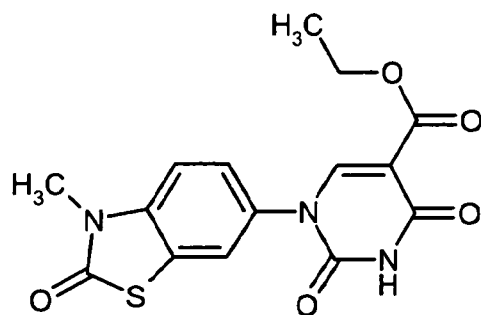
取 746 mg(4.19 mmol)6-胺基-3-乙基-1,3-苯并嘧啶-2(3H)-酮(來自實例 29A)與 1.09 g(4.19 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯先加至 32 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 2 h。冷卻至室溫後，添加 470 mg(4.19 mmol) 第三丁醇鉀，反應混合物再於室溫下攪拌一夜。隨後，加熱混合物至回流 1 h。操作時，反應混合物與室溫下之水混合，使用 1M 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用水與乙酸乙酯/MTBE(1 : 1)洗滌，於 50°C 下減壓乾燥一夜。產生 951 mg(66 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.71$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 346(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 4.17(q, 2H), 7.36 - 7.41(m, 1H), 7.43 - 7.47(m, 1H), 7.59 - 7.62(m, 1H), 8.28(s, 1H), 11.70(s, 1H)。

【0181】 實例 31A

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并嘧啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



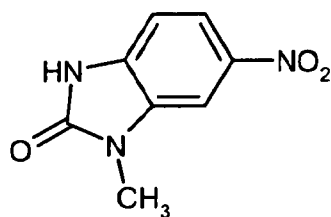
取 450 mg(2.50 mmol)6-胺基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮(J. Het. Chem. 1992, 29(5), 1069-1076, 實例 8b)與 647 mg(2.50 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯先加至 19 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 2 h。冷卻至室溫後，添加 280 mg(2.50 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物再於室溫下攪拌一夜。操作時，反應混合物加水稀釋，使用 1M 鹽酸酸化，濾出所形成之固體。使用水與乙酸乙酯洗滌固體，於 50°C 下減壓乾燥一夜。產生 736 mg(85 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.70$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 348(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.45(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.42 - 7.47(m, 1H), 7.51 - 7.55(m, 1H), 7.83 - 7.86(m, 1H), 8.32(s, 1H), 11.71(s, 1H)。

【0182】 實例 32A

1-甲基-6-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



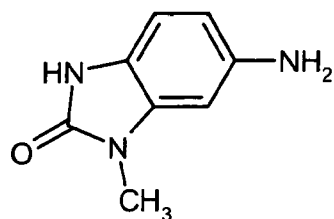
取 500 mg(2.99 mmol) N^2 -甲基-4-硝基苯-1,2-二胺[其合成法說明於 WO 2008/128009, 第 49 頁]先加至 DMF(9 ml)中，然後添加 4.17 ml(0.73 mmol)三乙基胺與 2.42 g(15.0 mmol) N,N' -羰基二咪唑，混合物於 100°C 下攪拌 5 h。隨後，反應混合物與水混合，使用 1M 鹽酸調整至 pH 3。濾出所形成之固體，使用水洗滌，於 50°C 下減壓乾燥一夜。產生 482 mg(91%純度，76%理論值)目標化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 0.71$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 194(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.37(s, 3H), 7.15(d, 1H), 7.97 - 8.01(m, 1H), 8.02 - 8.03(m, 1H), 11.64(s, 1H)。

【0183】 實例 33A

6-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮



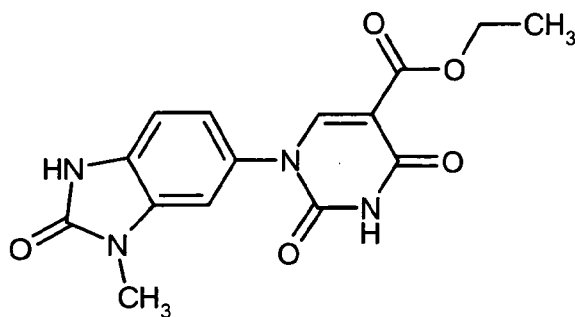
取 480 mg(2.49 mmol) 來自實例 32A 之硝基化合物先加至 31 ml 乙醇中，然後添加 132 mg(0.12 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化 2 h。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用甲醇洗滌，濾液濃縮。產生 418 mg(90%純度，93%理論值)目標化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 2) : R_t = 0.27 min ; MS(ESIpos) : m/z = 164($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.16(s, 3H), 4.72(s, 2H), 6.23(dd, 1H), 6.28 - 6.31(m, 1H), 6.63(d, 1H), 10.28(s, 1H)。

【0184】 實例 34A

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



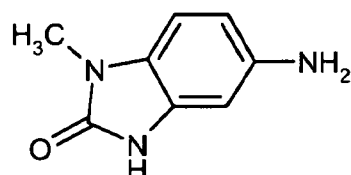
取 10 mg(2.51 mmol)6-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 33A)、651 mg(2.51 mmol) (2E)-3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯[其製法參見：Senda, Shigeo ; Hirota, Kosaku ; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-1388]先加至 19 ml 乙醇中，混合

物加熱至回流 2 h。隨後，於室溫下添加 282 mg(2.51 mmol)第三丁醇鉀，再加熱混合物至回流 3 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸調整至 pH 3。抽吸濾出所形成之固體，使用乙酸乙酯洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 251 mg(73%純度，22%理論值)目標化合物，其未進一步純化即進行轉化反應。殘留之濾液使用乙酸乙酯萃取 3 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質於乙酸乙酯/MTBE 混合物中攪拌萃取，濾出固體，於高度真空下乾燥。再產生 443 mg(53%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.51$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 331(M+H)^+$ 。

【0185】 實例 35A

5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮

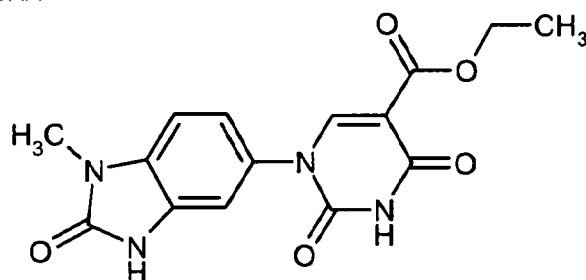


取 29.5 g(150 mmol)1-甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成法說明於 US 6,114,532]先加至 630 ml 甲醇與 315 ml THF 中，添加 1.62 g 鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓與 RT 下氫化。反應結束時，反應混合物經矽藻土過濾，濾液於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與乙醚攪拌，抽吸濾出，與乾燥。產生 24.5 g(96 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.16$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 164(M+H)^+$ 。

【0186】 實例 36A

1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 5.00 g(29.3 mmol)5-胺基-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 35A)與 7.60 g(29.3 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯於 250

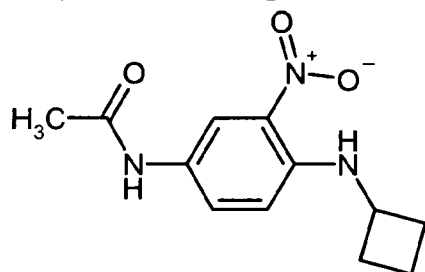
ml 乙醇中加熱至回流 2 h。冷卻至室溫後，添加 3.29 g(29.3 mmol)第三丁醇鉀，再加熱反應混合物至回流 2.5 h。操作時，反應混合物於室溫下使用 4M 鹽酸酸化，加水稀釋。混合物於減壓下部份濃縮，殘留之懸浮液過濾。過濾之殘質使用水與乙酸乙酯洗滌，於 30°C 下減壓乾燥。產生 7.56 g(78 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 0.52$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 331(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.31(s, 3H), 4.16(q, 2H), 7.10 - 7.21(m, 3H), 8.23(s, 1H), 11.12(s, 1H), 11.63(s, 1H)。

【0187】 實例 37A

N-[4-(環丁基胺基)-3-硝基苯基]乙醯胺



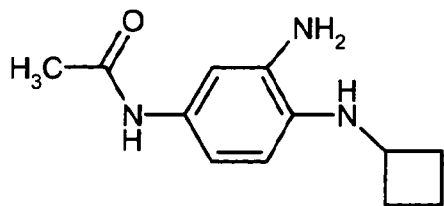
取 1.00 g(5.04 mmol) N-(4-氟-3-硝基苯基)乙醯胺(其製法參見：WO2005/72741，第 26 頁，實例 117A)與 0.86 ml(10.09 mmol)環丁基胺先加至 40 ml 乙醇中，然後添加 1.40 ml(10.09 mmol)三乙基胺，反應混合物在 140°C 之微波中攪拌 1.5 h。操作時，混合物減壓濃縮，殘質與 MTBE 攪拌，濾出所形成之固體，於高度真空下乾燥。產生 185 mg(69%純度，10%理論值)目標化合物。殘留之濾液濃縮，殘質溶於乙酸乙酯，各使用水與飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。於高度真空下乾燥後，再產生 1.01 g(78%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.31$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 250(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.70 - 1.85(m, 2H), 1.93 - 2.04(m, 5H), 2.39 - 2.47(m, 2H), 4.12(sxt, 1H), 6.92(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.93(d, 1H), 8.46(d, 1H), 9.97(s, 1H)。

【0188】 實例 38A

N-[3-胺基-4-(環丁基胺基)苯基]乙醯胺



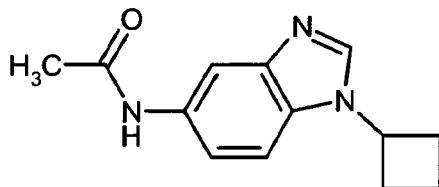
取 1.02 g(4.07 mmol) N-[4-(環丁基胺基)-3-硝基苯基]乙醯胺(來自實例 37A)先加至 96 ml 乙酸乙酯中，然後添加 216 mg(0.20 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化 2 h。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用甲醇洗滌，濾液濃縮。產生 870 mg(90%純度，87%理論值)標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 1.01$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 220(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.64 - 1.87(m, 4H), 1.93(s, 3H), 2.28 - 2.38(m, 2H), 3.76(sxt, 1H), 4.42(d, 1H), 4.51 - 4.60(m, 2H), 6.20(d, 1H), 6.61(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 9.34(s, 1H)。

【0189】 實例 39A

N-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)乙醯胺



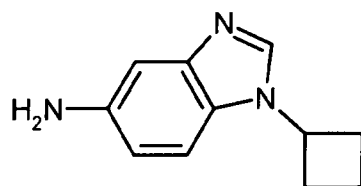
取 870 mg(3.96 mmol)N-[3-胺基-4-(環丁基胺基)苯基]乙醯胺(來自實例 38A)先加至 25 ml(二乙氧基甲氧基)乙烷，然後滴加 0.43 ml(5.17 mmol)濃鹽酸，反應混合物於室溫下攪拌一夜。抽吸濾出沉澱固體，使用乙酸乙酯洗滌，於高度真空下乾燥。產生 930 mg(100 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.43$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 230(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.89 - 2.00(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.57 - 2.64(m, 4H), 5.15(quin, 1H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 7.86(d, 1H), 8.38(d, 1H), 9.66(s, 1H), 10.53(s, 1H)。

【0190】 實例 40A

1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-胺



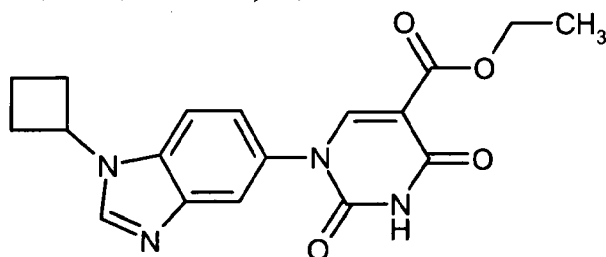
取 920 mg(4.01 mmol)N-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)乙醯胺(來自實例 39A)先加至 20 ml 1M 鹽酸與乙醇之 1 : 1 混合物中，反應混合物於 120°C 下攪拌 1 h。取冷卻至 RT 之反應混合物濃縮，溶於乙酸乙酯，各使用 1N 氫氧化鈉溶液與飽和氯化鈉溶液洗滌一次，有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與減壓濃縮。產生 593 mg(75 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2) : $R_t = 0.89$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 189(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.80 - 1.92(m, 2H), 2.43 - 2.48(m, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 4.66 - 4.76(m, 2H), 4.82(quin, 1H), 6.59(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 7.24(d, 1H), 8.07(s, 1H)。

【0191】 實例 41A

1-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



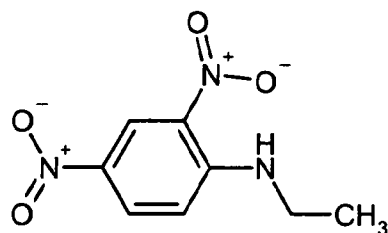
類似實例 27A，於回流下反應時間 3 h，由 590 mg(3.15 mmol)1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-胺(來自實例 40A)與 817 mg(3.15 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 832 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.62$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 355(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.18(t, 3H), 1.86 - 1.97(m, 2H), 2.55 - 2.58(m, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.40-3.48(m, 1H), 4.06(q, 2H), 5.01(quin, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.45(s, 1H)。

【0192】 實例 42A

N-乙基-2,4-二硝基苯胺



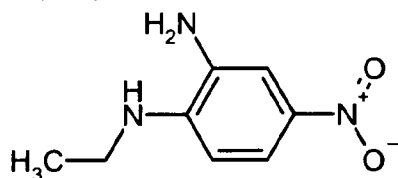
取 2.00 g(9.87 mmol)1-氯-2,4-二硝基苯先加至 20 ml THF 中後，於 0°C 下滴加 5.92 ml(11.84 mmol)2M 乙基胺之 THF 溶液，反應混合物於室溫下攪拌一夜。然後於 0°C 下再添加 9.86 ml(19.73 mmol)2M 乙基胺之 THF 溶液，反應於室溫下再攪拌 5 h。隨後，於 0°C 下再添加 4.93 ml(9.86 mmol) 2M 乙基胺之 THF 溶液，繼續攪拌一夜。操作時，反應混合物與飽和碳酸氫鈉溶液混合，使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。所得殘質於 MTBE 中攪拌萃取，抽吸濾出沉澱固體。濾液濃縮，得到總產量 2.29 g(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.97$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 212(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.49 - 3.58(m, 2H), 7.23(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.81 - 8.89(m, 2H)。

【0193】 實例 43A

N¹-乙基-4-硝基苯-1,2-二胺



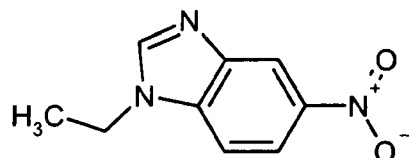
於氫蒙氣下，取 1.20 g(5.68 mmol)N-乙基-2,4-二硝基苯胺(來自實例 42A)先加至 3 ml 乙腈中，添加 64 mg(0.06 mmol)鈀(10%載於活性碳上)與 3.40 ml(24.38 mmol)三乙基胺。反應混合物冷卻至 -15°C，添加含 1.03 ml(27.44 mmol)甲酸之 3 ml 乙腈溶液。反應混合物於 40°C 下攪拌 1 h，於 60°C 下 2 h。操作時，反應混合物於室溫下經矽藻土過濾，使用乙酸乙酯/甲醇(1：1)洗滌，濾液濃縮。殘質與水混合，抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 546 mg(47 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.79$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 182(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.18 - 3.26(m, 2H), 5.09 - 5.20(m, 2H), 5.87(t, 1H), 6.46(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.52(dd, 1H)。

【0194】 實例 44A

1-乙基-5-硝基-1H-苯并咪唑



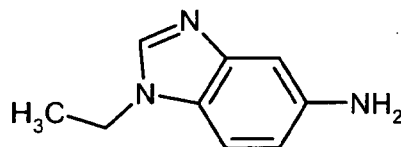
取 540 mg(2.98 mmol)N¹-乙基-4-硝基苯-1,2-二胺(來自實例 43A)先加至 19 ml(二乙氧基甲氧基)乙烷中，然後滴加 0.32 ml(3.89 mmol)濃鹽酸，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。隨後，混合物減壓濃縮，殘質於 MTBE 中攪拌萃取，濾出，使用 MTBE 洗滌與乾燥。產生 486 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 0.65 min ; MS(ESIpos) : m/z = 192($M+H$)⁺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.46(t, 3H), 4.42(q, 2H), 7.97(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.83 - 8.90(m, 1H)。

【0195】 實例 45A

1-乙基-1H-苯并咪唑-5-胺



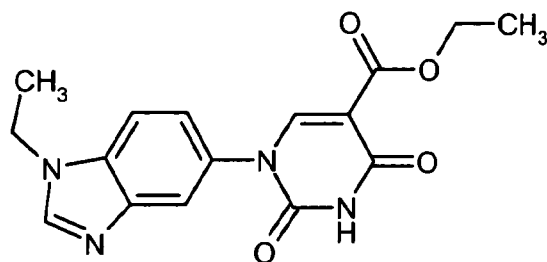
類似實例 33A，且反應進行一夜，由 485 mg(2.53 mmol)1-乙基-5-硝基-1H-苯并咪唑(來自實例 44A)製備與純化目標化合物，得到 417 mg(101%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2) : R_t = 0.23 min ; MS(ESIpos) : m/z = 162($M+H$)⁺。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.47(t, 3H), 4.36(q, 2H), 6.85 - 6.96(m, 2H), 7.64(d, 1H), 9.16(s, 1H)。

【0196】 實例 46A

1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



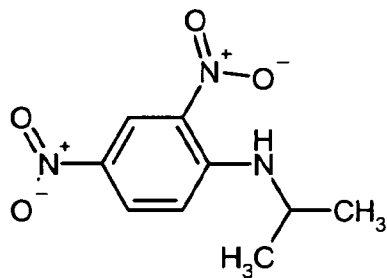
取 659 mg(2.54 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 410 mg(2.54 mmol)1-乙基-1H-苯并咪唑-5-胺(來自實例 45A)先加至 19 ml 乙醇中，混合物於回流下攪拌 2 h。然後，於室溫下添加 285 mg(2.54 mmol)第三丁醇鉀，加熱反應混合物至回流 3 h。操作時，反應混合物與水混合，混合物減壓濃縮。殘質與二氯甲烷/甲醇攪拌，過濾，濾液濃縮。所得殘質於 MTBE/乙酸乙酯中攪拌，濾出固體，使用乙酸乙酯洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 491 mg(59 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 0.60$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 329(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.17 - 1.23(m, 3H), 1.42(t, 3H), 4.08 - 4.16(m, 2H), 4.28 - 4.36(m, 2H), 7.26(d, 1H), 7.63 - 7.71(m, 2H), 8.15(s, 1H), 8.35(s, 1H)。

【0197】 實例 47A

N-異丙基-2,4-二硝基苯胺



取 1.00 g(4.93 mmol)1-氯-2,4-二硝基苯先加至 10 ml THF 中，然後滴加 0.84 ml(9.87 mmol)異丙基胺，反應混合物於室溫下攪拌 16 h。操作時，混合物與飽和碳酸氫鈉溶液混合，使用乙酸乙酯洗滌 3 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。產生 1.13 g(99 %理論值)標題化合物。

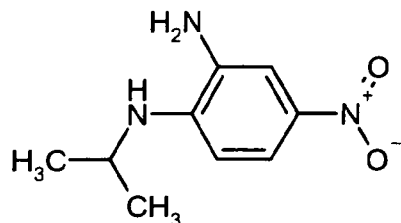
LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.30$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 226(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.31(d, 6H), 4.02 - 4.15(m, 1H),

7.27(d, 1H), 8.27(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 8.86(d, 1H)。

【0198】 實例 48A

N¹-異丙基-4-硝基苯-1,2-二胺



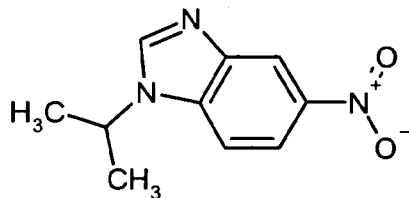
類似實例 43A，反應時間 7 h，由 1.13 g(5.01 mmol)N-異丙基-2,4-二硝基苯胺(來自實例 47A)製備與純化目標化合物，得到 708 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)：R_t = 0.88 min；MS(ESIpos)：m/z = 196(M+H)⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm] = 1.21(d, 6H), 3.69 - 3.81(m, 1H), 5.11 - 5.24(m, 2H), 5.62(d, 1H), 6.49(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.51(dd, 1H)。

【0199】 實例 49A

1-異丙基-5-硝基-1H-苯并咪唑



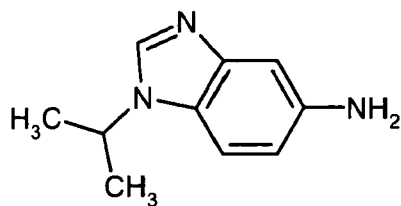
類似實例 39A，使用 700 mg(3.58 mmol)N¹-異丙基-4-硝基苯-1,2-二胺(來自實例 48A)與 23 ml(137.49 mmol)(二乙氧基甲氧基)乙烷製備目標化合物。操作時，混合物濃縮，殘質與 MTBE 攪拌，濾出，於高度真空下乾燥。產生 760 mg 標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 3)：R_t = 0.98 min；MS(ESIpos)：m/z = 206(M+H)⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm] = 1.58(d, 6H), 4.88 - 4.99(m, 1H), 8.01(d, 1H), 8.24(dd, 1H), 8.60(d, 1H), 8.94 - 9.01(m, 1H)。

【0200】 實例 50A

1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-胺



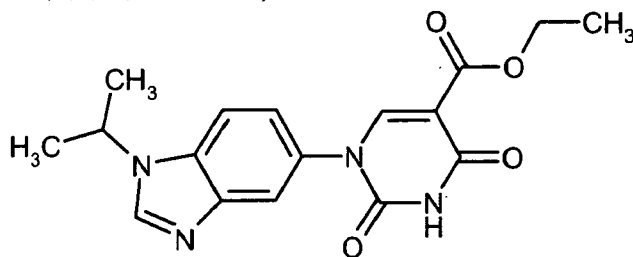
類似實例 33A，反應時間 16 h，由 750 mg(3.65 mmol)1-異丙基-5-硝基-1H-苯并咪唑(來自實例 49A)製備與純化目標化合物，得到 612 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.23$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 176(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.56(d, 6H), 3.34(s, 被水訊號遮蔽), 4.77-4.90(m 1H), 6.87 - 6.95(m, 2H), 7.67(d, 1H), 9.22(s, 1H)。

【0201】 實例 51A

1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



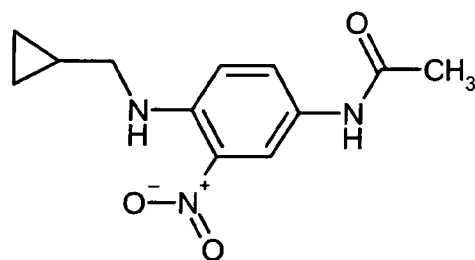
類似實例 27A，由 612 mg(3.49 mmol)1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-胺(來自實例 50A)與 905 mg(3.49 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 684 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.56$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 343(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.21(t, 3H), 1.56(d, 6H), 4.15(q, 2H), 4.81(spt, 1H), 7.32(d, 1H), 7.71 - 7.79(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.47(s, 1H), 11.66(br.s, 1H)。

【0202】 實例 52A

N-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-硝基苯基}乙醯胺



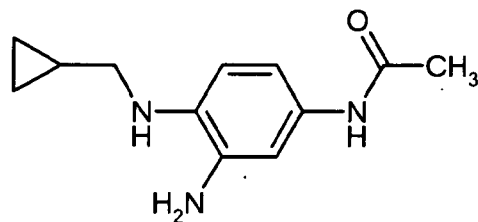
類似實例 37A，由 1.00 g(5.04 mmol)N-(4-氟-3-硝基苯基)乙醯胺與 1.04 ml(10.09 mmol)環丙基甲基胺製備與純化目標化合物，得到 1.34 g 標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.10$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 250(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.27 - 0.33(m, 2H), 0.49 - 0.55(m, 2H), 1.10 - 1.22(m, 1H), 2.02(s, 3H), 3.21(t, 2H), 7.07(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 8.09(t, 1H), 8.46(d, 1H), 9.96(s, 1H)。

【0203】 實例 53A

N-{3-胺基-4-[(環丙基甲基)胺基]苯基}乙醯胺



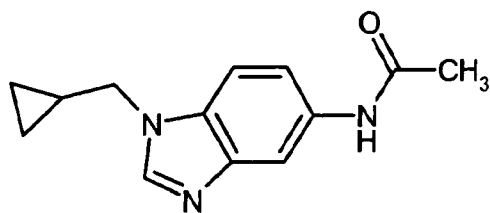
類似實例 38A，由 1.10 g(4.41 mmol)N-{4-[(環丙基甲基)胺基]-3-硝基苯基}乙醯胺(來自實例 52A)製備與純化目標化合物，得到 952 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 0.92$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 220(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.17 - 0.23(m, 2H), 0.42 - 0.52(m, 2H), 1.01 - 1.13(m, 1H), 1.93(s, 3H), 2.83(t, 2H), 4.22(t, 1H), 4.50 - 4.65(m, 2H), 6.31(d, 1H), 6.64(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 9.36(s, 1H)。

【0204】 實例 54A

N-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙醯胺



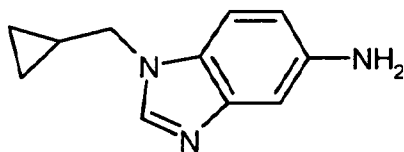
類似實例 39A，由 951 mg(4.33 mmol)N-{3-胺基-4-[(環丙基甲基)胺基]苯基}乙醯胺(來自實例 53A)與 28 ml(166.29 mmol)(二乙氧基甲氧基)乙烷製備與純化目標化合物，得到 929 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 0.39$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 230(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.47 - 0.53(m, 2H), 0.58 - 0.64(m, 2H), 1.32 - 1.43(m, 1H), 2.10(s, 3H), 4.25(d, 2H), 7.55(dd, 1H), 7.87(d, 1H), 8.30(d, 1H), 9.22(s, 1H), 10.34(s, 1H)。

【0205】 實例 55A

1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺



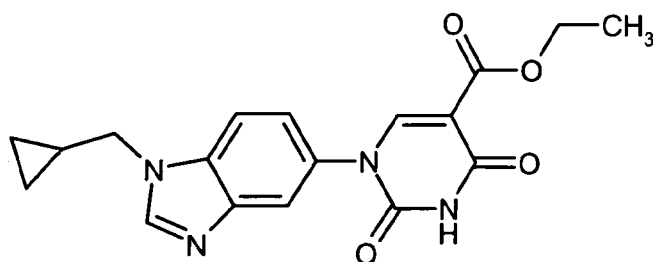
類似實例 40A，由 828 mg(3.61 mmol)N-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙醯胺(來自實例 54A)製備與純化目標化合物，得到 482 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 0.87$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 188(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.34 - 0.40(m, 2H), 0.48 - 0.55(m, 2H), 1.19 - 1.30(m, 1H), 3.96(d, 2H), 4.71(br.s, 2H), 6.59(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.97(s, 1H)。

【0206】 實例 56A

1-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



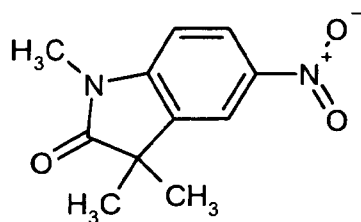
類似實例 31A，反應時間 5 h，使用 547 mg(2.92 mmol)1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺(來自實例 55A)與 757 mg(2.92 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備目標化合物。操作時，反應混合物濃縮，殘質於乙酸乙酯/甲醇中攪拌萃取，抽吸濾出固體，於高度真空下乾燥。產生 1.02 g(98 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.61$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 355(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.41 - 0.46(m, 2H), 0.51 - 0.58(m, 2H), 1.18(t, 3H), 1.25 - 1.37(m, 1H), 4.06(q, 2H), 4.15(d, 2H), 7.18(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.33(s, 1H)。

【0207】 實例 57A

1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮



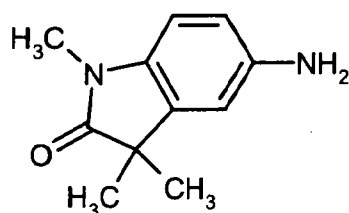
取 2.44 g(13.96 mmol)1,3,3-三甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮 [其製法參見：Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325]先加至 12 ml 乙酸中，然後於室溫下滴加 0.96 ml(13.96 mmol)硝酸(65%)，反應混合物於室溫下攪拌 2 週。添加反應混合物至冰-水中，抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 2.32 g(72 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 0.89$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 221(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.35(s, 6H), 3.22(s, 3H), 7.25(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 8.33(d, 1H)。

【0208】 實例 58A

5-胺基-1,3,3-三甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮



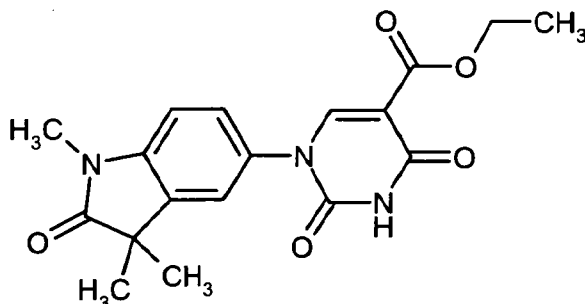
類似實例 33A，反應時間 2 天，由 2.32 g(10.56 mmol)1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(來自實例 57A)製備與純化目標化合物，得到 1.95 g(93% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 0.76 \text{ min}$ ；MS(ESIpos)： $m/z = 191(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.20(s, 6H), 3.04(s, 3H), 4.70 - 4.80(m, 2H), 6.46(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 6.67(d, 1H)。

【0209】 實例 59A

2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



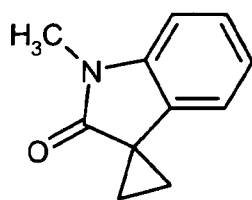
類似實例 31A，由 1.95 g(10.26 mmol)5-胺基-1,3,3-三甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(來自實例 58A)與 2.66 g(10.26 mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 2.84 g(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 1.62 \text{ min}$ ；MS(ESIpos)： $m/z = 358(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.29(s, 6H), 3.17(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.13(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 8.25(s, 1H), 11.65 - 11.71(m, 1H)。

【0210】 實例 60A

1'-甲基螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1H)-酮



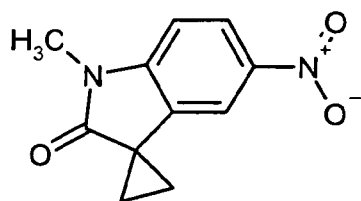
取 5.43 g(135.89 mmol)氫化鈉(60%礦物油中)先加至 40 ml DMF 中後，於 0°C 下滴加含 5.00 g(33.97 mmol)1-甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮之 40 ml DMF 溶液，反應混合物於室溫下攪拌 30 min。隨後，滴加 8.81 ml(101.91 mmol)二溴甲烷，混合物於室溫下攪拌 1 h。操作時，反應混合物與水混合，使用乙酸乙酯洗滌 3 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。產生 3.78 g(64 % 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.76$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 174(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.48 - 1.53(m, 2H), 1.57 - 1.61(m, 2H), 3.21(s, 3H), 6.97 - 7.03(m, 2H), 7.06(d, 1H), 7.23 - 7.28(m, 1H)。

【0211】 實例 61A

1'-甲基-5'-硝基螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮



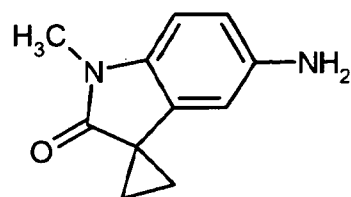
取 3.77 g(21.79 mmol)1'-甲基螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(來自實例 60A)先加至 40 ml 冰醋酸，然後滴加 0.90 ml(21.79 mmol)濃硝酸，混合物於室溫下攪拌 2 h。然後，再滴加 0.45 ml(10.89 mmol)濃硝酸，混合物於室溫下再攪拌 1.5 h。操作時，添加混合物至冰-水中，抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於 30°C 下減壓乾燥。產生 4.01 g(84 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 7.21$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 219(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.54 - 1.72(m, 2H), 1.80 - 1.99(m, 2H), 3.3(s, 被水訊號部份遮蔽), 7.17 - 7.38(m, 1H), 7.91 - 8.09(m, 1H), 8.14 - 8.31(m, 1H)。

【0212】 實例 62A

5'-胺基-1'-甲基螺[環丙烷-1,3'-吡咯]-2'(1'H)-酮



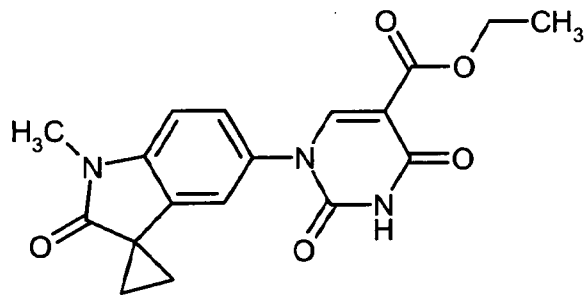
取 1.00 g(4.58 mmol)1'-甲基-5'-硝基螺[環丙烷-1,3'-吡咯]-2'(1'H)-酮(來自實例 61A)先加至 11 ml 乙酸乙酯中，添加 4.13 g(18.33 mmol)氯化錫(II)二水合物，加熱混合物至回流 2.5 h。取冷卻至 RT 之反應混合物使用乙酸乙酯稀釋，使用 1 N 鹽酸萃取 2 次。水相使用 1N 氫氧化鈉溶液調整至 pH 10，使用二氯甲烷萃取 4 次。合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。產生 375 mg(42 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 0.73$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 189(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.38 - 1.46(m, 4H), 3.11(s, 3H), 4.65 - 4.76(m, 2H), 6.24(d, 1H), 6.46(dd, 1H), 6.73(d, 1H)。

【0213】 實例 63A

1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



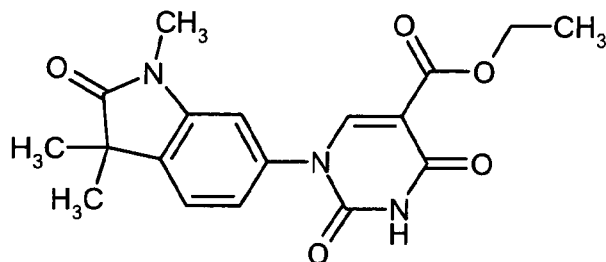
取 510 mg(1.97 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯與 370 mg(1.97 mmol)5'-胺基-1'-甲基螺[環丙烷-1,3'-吡咯]-2'(1'H)-酮(來自實例 62A)於 10 ml 乙醇中加熱至回流 45 min。然後，於室溫下添加 221 mg(1.97 mmol)第三丁醇鉀，混合物於室溫下攪拌 1.5 h，及於回流下 1 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用水洗滌，然後於 30°C 下減壓乾燥。產生 557 mg(78 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.69$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 356(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.54 - 1.59(m, 2H), 1.62 - 1.68(m, 2H), 3.25(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.15 - 7.20(m, 2H), 7.35 - 7.41(m, 1H), 8.25(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0214】 實例 64A

2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



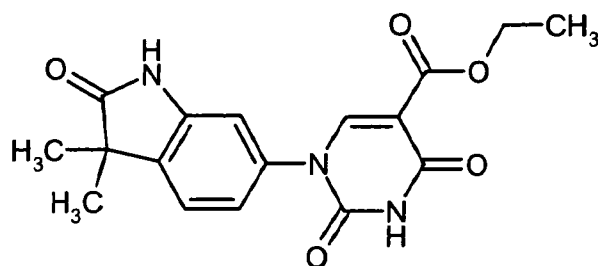
取 388 mg(1.49 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 285 mg(1.49 mmol)6-胺基-1,3,3-三甲基-1,3-二氫-2H-吡咯-2-酮[其製法參見：Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32,(7), 1481-1491]先加至 10 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 2 h。然後，於室溫下添加 167 mg(1.49 mmol)第三丁醇鉀，混合物於室溫下攪拌 1 h，於回流下 15 min。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質於 MTBE/乙酸乙酯中攪拌萃取，濾出，使用乙酸乙酯洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。抽吸濾出濾液中之沉澱固體，及減壓乾燥。共產生 388 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 0.75 min ; MS(ESIpos) : m/z = 358($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.30(s, 6H), 3.14(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.16(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.48(d, 1H), 8.30(s, 1H), 11.73(s, 3H)。

【0215】 實例 65A

1-(3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



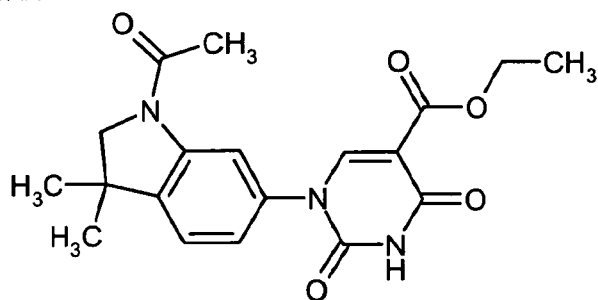
取 570 mg(2.20 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 388 mg(2.20 mmol)6-胺基-3,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡咯-2-酮[其製法參見:US 2006/258689, 第 35 頁]先加至 14 ml 乙醇中, 加熱至回流 2 h。隨後, 於室溫下添加 247 mg(2.20 mmol)第三丁醇鉀, 混合物於室溫下攪拌 1 h, 於 60°C 下 1 h。操作時, 反應混合物與水混合, 使用 1N 鹽酸酸化, 及使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水, 過濾, 及濃縮。殘質於 MTBE/乙酸乙酯中攪拌萃取, 濾出所形成之固體, 使用乙酸乙酯洗滌, 然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 630 mg(79 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): $R_t = 0.65$ min; MS(ESIpos): $m/z = 344(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.28(s, 6H), 4.16(q, 2H), 6.96 - 7.01(m, 1H), 7.04 - 7.09(m, 1H), 7.42(d, 1H), 8.27(s, 1H), 10.58(s, 1H), 11.65(s, 1H)。

【0216】 實例 66A

1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



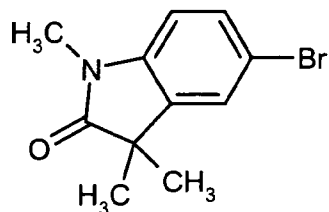
類似實例 31A, 由 0.81 g(3.96 mmol)1-(6-胺基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯-1-基)乙酮[其合成法說明於: WO 2006/12374 A1, 2006]與 1.06 g(3.96 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物, 得到 626 mg(40%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.84$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 372(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.34(s, 6H), 2.18(s, 3H), 3.93(s, 2H), 4.16(q, 2H), 7.13(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.23(s, 1H), 11.64(br.s, 1H)。

【0217】 實例 67A

5-溴-1,3,3-三甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮



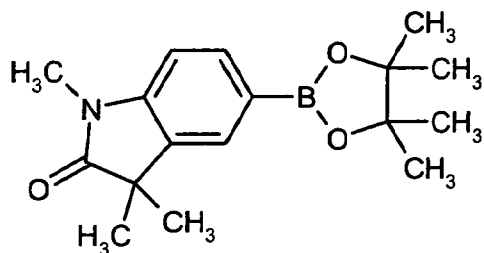
於氬蒙氣下，取 2.64 g(66 mmol)氫化鈉(60%礦物油中)懸浮於 25 ml THF 中，並冷卻至 0°C。滴加含 4.00 g(18.86 mmol)5-溴-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮之 25 ml DMF 溶液，混合物於 0°C 下攪拌 30 min。隨後，慢慢滴加 4.11 ml(66 mmol)甲基碘，然後讓反應混合物回升至 RT 繼續在此溫度下攪拌一夜。操作時，混合物倒至 200 ml 1M 鹽酸上，使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機依序相經水及飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質溶於 200 ml 乙腈，使用正戊烷萃取該礦物油溶液。取排出之乙腈相於旋轉蒸發器上濃縮，殘留之褐色固體於 HV 下乾燥。產生 4.45 g(84%理論值)標題化合物，91%純度。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.18$ min ; $m/z = 254, 256(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.27(s, 6H), 3.12(s, 3H), 6.99(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.60(d, 1H)。

【0218】 實例 68A

1,3,3-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮



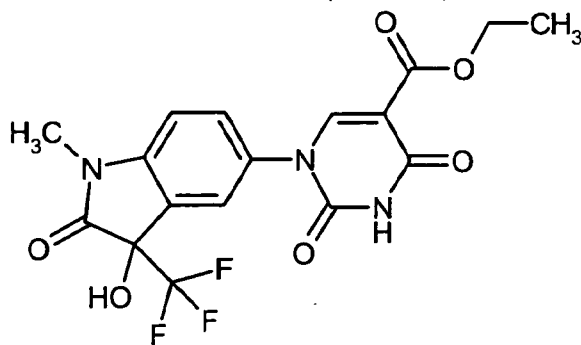
取含 3.45 g(約 12.35 mmol)來自實例 67A 之化合物、4.71 g(18.5 mmol)4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧硼雜戊環(雙聯頻哪醇硼酸酯)與 2.18 g(22.2 mmol)乙酸鉀之 60 ml 二噁烷溶液脫氣並置於氬蒙氣下。添加 1.0 g(1.23 mmol)1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物，混合物加熱至回流一夜。冷卻至室溫後，反應混合物經寅氏鹽(Celite)過濾，使用乙酸乙酯洗滌寅氏鹽，所有濾液於旋轉蒸發器上濃縮。殘質吸附在含矽藻土之二氯甲烷中，加至 Biotage 矽膠卡管上。使用環己烷 / 乙酸乙酯溶離卡管。取含產物溶離份於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與 20 ml 乙醚攪拌。濾出固體，使用少量乙醚洗滌，於 HV 下乾燥。產生 1.82 g 標題化合物。母液濃縮，殘質於戊烷中攪拌，濾出固體，再得到 1.13 g 產物。總產率：79% 理論值。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 302(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.27(s, 6H), 1.29(s, 12H), 3.14(s, 3H), 7.03(d, 1H), 7.58(br.s, 1H), 7.62(br d, 1H)。

【0219】 實例 69A

1-[3-羥基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



取 1.00 g(4.06 mmol)5-胺基-3-羥基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(來自實例 20A)與 1.05 g(4.06 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙

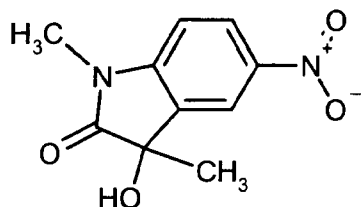
烯酸乙基酯於 100 ml 乙醇中加熱至回流 1 h。冷卻至室溫後，添加 0.46 mg(4.06 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物再於室溫下攪拌一夜並回流 1 h。操作時，反應混合物使用 1M 鹽酸酸化，加水稀釋，與部份濃縮。濾出所形成之固體，使用水洗滌，於 40°C 下減壓乾燥一夜。產生 1.47 g(88 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.72$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 414(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 3.21(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.27(d, 1H), 7.60 - 7.68(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.23(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0220】 實例 70A

3-羥基-1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(消旋物)



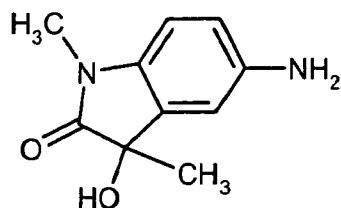
於氫蒙氣下，取 8.70 g(42.20 mmol)1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2,3-二酮[其製法參見：Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), p. 6434-6443]先加至 200 ml 中後，於 0°C 下，在 10 分鐘內滴加 33 ml(46.42 mmol)1.4M 溴化鎂之甲苯/THF 溶液，反應混合物於室溫下攪拌 16 h。操作時，反應混合物與冷水混合，使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 1.41 g(12 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 0.63$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 223(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.46(s, 3H), 3.19(s, 3H), 3.22(s, 1H), 7.24(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.30(dd, 1H)。

【0221】 實例 71A

5-胺基-3-羥基-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(消旋物)



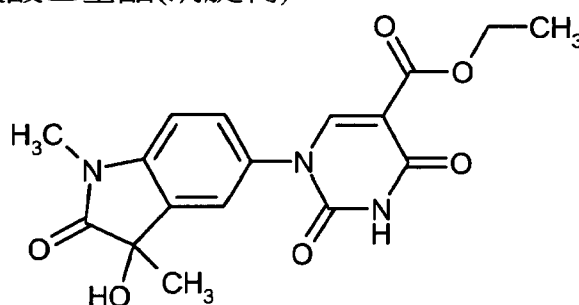
類似實例 33A，反應時間 4 h，由 1.40 g(6.30 mmol)3-羥基-1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(來自實例 70A)製備與純化目標化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 24)，得到 1.15 g(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 0.48$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 193(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.39(s, 3H), 3.11(s, 3H), 7.08(d, 1H), 7.25 - 7.32(m, 2H)。

【0222】 實例 72A

1-(3-羥基-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



取 674 mg(2.60 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯與 500 mg(2.60 mmol)5-胺基-3-羥基-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮(來自實例 71A)先加至 15 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 1.5 h。然後，於室溫下添加 292 mg(2.60 mmol)第三丁醇鉀，加熱反應混合物至回流 10 h。操作時，反應混合物於室溫下使用 1N 鹽酸酸化，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質於 MTBE/乙酸乙酯中攪拌，濾出所形成之固體，然後於 30°C 下減壓乾燥。濾出濾液中所形成之沉澱固體，使用水洗滌及減壓乾燥。共產生 218 mg(22 %理論值)標題化合物。

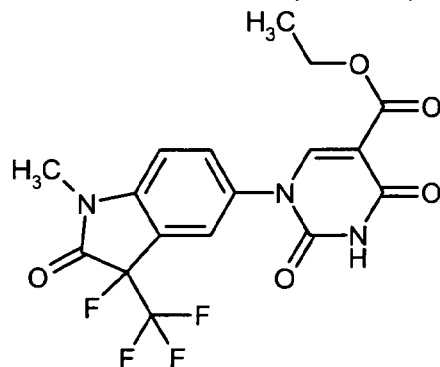
LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.53$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 360(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.41(s, 3H), 3.14(s, 3H),

4.18(q, 2H), 6.10(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.52(s, 1H), 8.20(s, 1H), 11.67(s, 1H)。

【0223】 實例 73A

1-[3-氟-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)

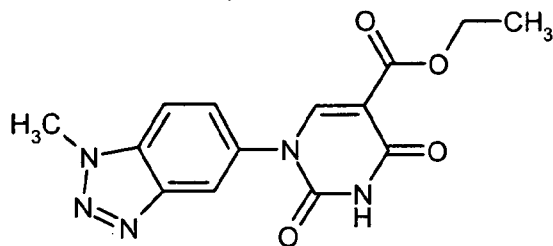


於氬蒙氣下，取 200 mg(0.48 mmol) 1-[3-羟基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 69A)先加至-78°C 之 4.74 ml 二氯甲烷中。隨後，滴加 128 μ l(0.97 mmol) 二乙基胺基硫三氟化物，讓混合物回到 RT，再攪拌一夜。然後再於-78°C 下滴加二乙基胺基硫三氟化物(0.5 eq.)，混合物於室溫下攪拌 1 h。操作時，混合物使用二氯甲烷稀釋，各使用飽和碳酸氫鈉溶液與飽和氯化鈉溶液洗滌一次。經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮。產生 191 mg(91%理論值)標題化合物。LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.83$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 416(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.26(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.40(d, 1H), 7.77 - 7.83(m, 1H), 7.91(s, 1H), 8.34(s, 1H), 11.72(s, 1H)。

【0224】 實例 74A

1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



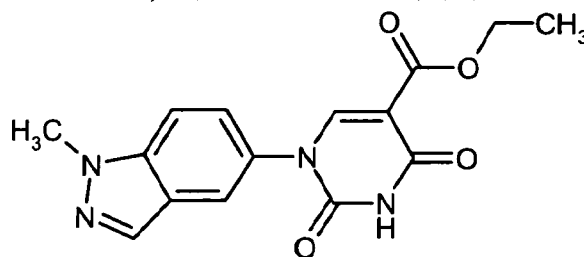
取 717 mg(2.77 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酯基]丙烯酸乙基酯與 410 mg(2.77 mmol)1-甲基-1H-苯并三唑-5-胺[其製法參見：WO 2005/092899，實例 142；製法 265]於 21 ml 乙醇中加熱至回流 2 h。然後，於室溫下添加 311 mg(2.77 mmol)第三丁醇鉀，再加熱反應混合物至回流 3 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用乙酸乙酯洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 659 mg(76 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.59$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 316(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.18(q, 2H), 4.36(s, 3H), 7.68(dd, 1H), 7.97(d, 1H), 8.25 - 8.29(m, 1H), 8.40(s, 1H), 11.75(s, 1H)。

【0225】 實例 75A

1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



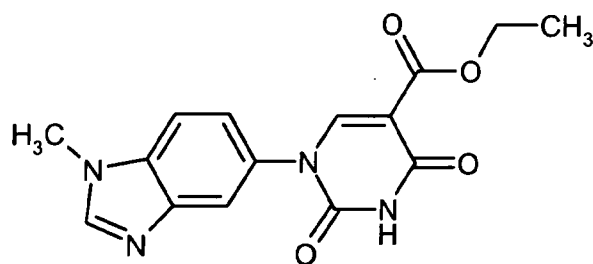
取 1.76 g(6.79 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酯基]丙烯酸乙基酯與 1.00 g(6.79 mmol)1-甲基-1H-吡唑-5-胺於 51 ml 乙醇中加熱至回流 2 h。然後，於室溫下添加 762 mg(6.79 mmol)第三丁醇鉀，再加熱反應混合物至回流 3 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用乙酸乙酯/MTBE(1：1)洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.97 g(92 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.62$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 315(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.09(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.45 - 7.52(m, 1H), 7.75(d, 1H), 7.91(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.32(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0226】 實例 76A

1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



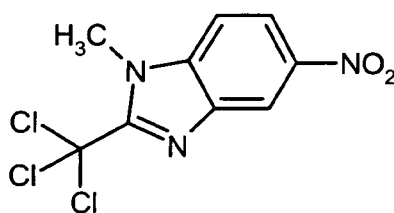
取 1.76 g(6.79 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯與 1.00 g(6.79 mmol)1-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺[其製法參見：US 2008/0090856，實例 B23]於 51 ml 乙醇中加熱至回流 2 h。然後，於室溫下添加 0.76 g(6.79 mmol)第三丁醇鉀，再加熱反應混合物至回流 3 h。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。取水相濃縮，添加二氯甲烷/甲醇(1：1)，濾出所形成之固體。濾液濃縮，添加 MTBE/乙酸乙酯(1：1)，濾出所形成之固體，使用乙酸乙酯洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.55 g(73 % 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 1.00$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 315(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.03(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.62 - 7.68(m, 1H), 7.94 - 8.00(m, 1H), 8.00 - 8.03(m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.24(br.s, 1H), 11.73(s, 1H)。

【0227】 實例 77A

1-甲基-5-硝基-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



在冷卻至 0°C 之含 1.50 g(8.97 mmol) N^1 -甲基-4-硝基苯-1,2-二胺之 40.0 ml 冰醋酸懸浮液中滴加 1.22 ml(9.87 mmol) 2,2,2-三氯亞胺乙酸甲基酯，混合物於室溫下攪拌 3 h。操作時，添加混合物至水中，濾出固體，使用水洗滌。固體於 50°C 與高度真空下乾燥。產生 2.50 g(93 % 理論值)標題化合物。

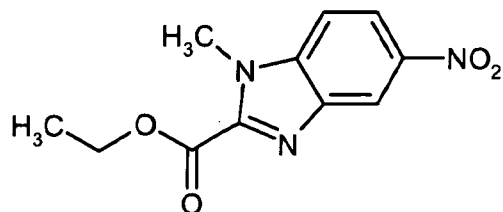
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 296(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.20(s, 3H), 8.00(d, 1H), 8.35(dd,

1H), 8.75(d, 1H)。

【0228】 實例 78A

1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-羧酸乙基酯



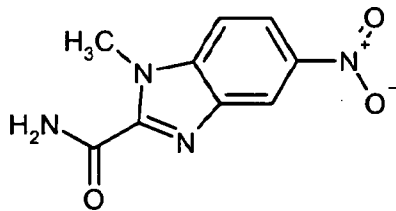
取 2.50 g(8.48 mmol)1-甲基-5-硝基-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑(來自實例 77A)先加至 24.0 ml 乙醇中，然後添加 4.75 g(27.98 mmol)硝酸銀(I)，加熱混合物至回流一夜。操作時，混合物濃縮，殘質與 1M 鹽酸及乙酸乙酯混合。然後，混合物經寅氏鹽過濾，及使用乙酸乙酯洗滌。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。所得殘質與 MTBE 攪拌，濾出所形成之固體，使用 MTBE 洗滌。固體於高度真空下乾燥。產生 0.32 g(15%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.86$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 250(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.39(t, 3H), 4.15(s, 3H), 4.44(q, 2H), 7.99(d, 1H), 8.28 - 8.35(m, 1H), 8.69 - 8.74(m, 1H)。

【0229】 實例 79A

1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-羧酰胺



取 745 mg(2.99 mmol) 1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-羧酸乙基酯(來自實例 78A)先加至 10.0 ml THF 中，然後添加 27.4 ml(54.90 mmol)25%氨水溶液，混合物於室溫下攪拌 2.5 h。操作時，反應混合物與水混合，濾出所形成之固體，使用水洗滌，於 50°C 與高度真空下乾燥。產生 512 mg(88 %純度，68 %理論值)標題化合物。

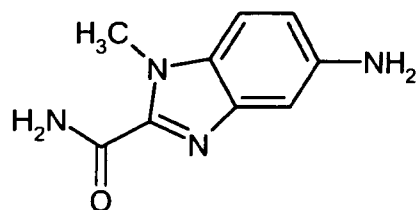
LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.64$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 221(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.18(s, 3H), 7.94(d, 1H), 8.04(br.s,

1H), 8.28(dd, 1H), 8.46(br.s, 1H), 8.60(d, 1H)。

【0230】 實例 80A

5-胺基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺



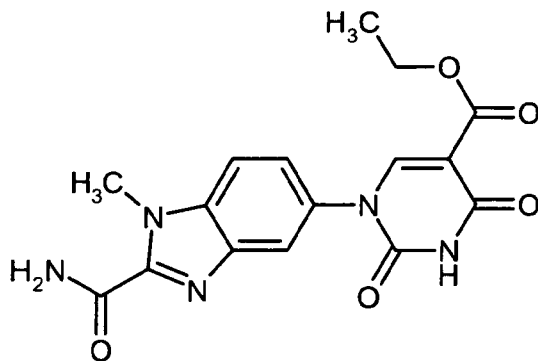
取 512 mg(2.33 mmol)來自實例 79A 之硝基化合物先加至 16 ml 乙醇中，然後添加 74 mg(0.07 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用乙醇洗滌，濾液濃縮。產生 440 mg(90%純度，90%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.19$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 191(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.02(s, 3H), 4.88 - 4.96(m, 2H), 6.73 - 6.77(m, 1H), 6.77 - 6.81(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.64(br.s, 1H), 8.06(br.s, 1H)。

【0231】 實例 81A

1-(2-胺甲醯基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 31A，由 440 mg(2.31 mmol)5-胺基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-羧醯胺(來自實例 80A)與 600 mg(2.31 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 158 mg(87%純度，17%理論值)標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

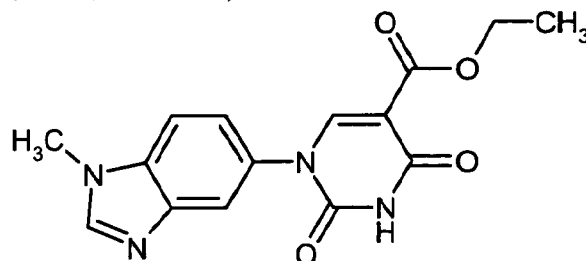
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.55$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 358(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.13 - 4.21(m, 5H), 7.46

- 7.53(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.89 - 7.93(m, 2H), 8.31 - 8.37(m, 2H), 11.69(s, 1H)。

【0232】 實例 82A

1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



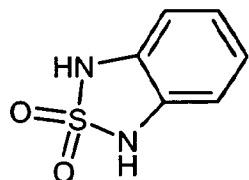
類似實例 31A，由 1.00 g(6.79 mmol)1-甲基-1H-苯并咪唑-6-胺與 1.76 g(6.79 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲酰基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 1.03 g(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.36$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 315(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 4.01(s, 3H), 4.19(q, 2H), 7.61 - 7.67(m, 1H), 7.90 - 7.96(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.37(s, 1H), 9.29 - 9.37(m, 1H), 11.80(s, 1H)。

【0233】 實例 83A

1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物



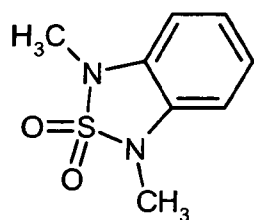
取 1.00 g(9.25 mmol)1,2-伸苯基二胺與 2.67 g(27.74 mmol)磺醯胺先加至 14 ml 吡啶中，混合物於 130°C 下攪拌一夜。操作時，反應混合物減壓濃縮，殘質利用快速矽膠層析法分離(環己烷/乙酸乙酯梯度 7:1, 5:1)。產生 659 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 0.51$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 171(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 6.76 - 6.83(m, 2H), 6.85 - 6.91(m, 2H), 10.95(br.s, 2H)。

【0234】 實例 84A

1,3-二甲基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物



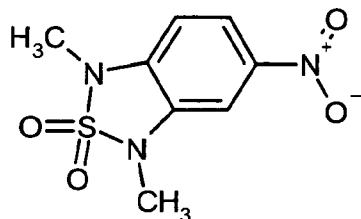
於氬蒙氣下，先添加含 1.54 g(38.45 mmol)氫化鈉(60%礦物油中)之 41 ml DMF 溶液後，於 0°C 下滴加含 2.62 g(15.38 mmol)1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物(來自實例 83A)之 5 ml DMF 溶液，於 0°C 下攪拌反應混合物 30 min。然後，滴加 2.39 ml(38.45 mmol)碘甲烷，使反應混合物回到 RT，攪拌 1 h。操作時，於 0°C 下加水(200 ml)，混合物使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經水與飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質於 MTBE 中攪拌萃取，濾出固體，使用 MTBE 洗滌，於高度真空下乾燥。產生 1.89 g(62 %理論值)標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.78$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 199(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.23(s, 6H), 6.98 - 7.05(m, 4H)。

【0235】 實例 85A

1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物



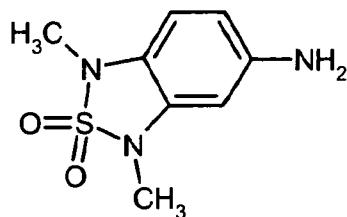
取 1.88 g(9.52 mmol)1,3-二甲基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物(來自實例 84A)先加至 8 ml 乙酸中，然後滴加 0.60 ml(9.52 mmol)濃硝酸，反應混合物於室溫下攪拌 1 h。操作時，添加反應混合物至冰-水中，抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 2.17 g(93 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.81$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 244(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.37 - 3.42(m, 6H), 7.23(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.03(dd, 1H)。

【0236】 實例 86A

1,3-二甲基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-胺 2,2-二氧化物



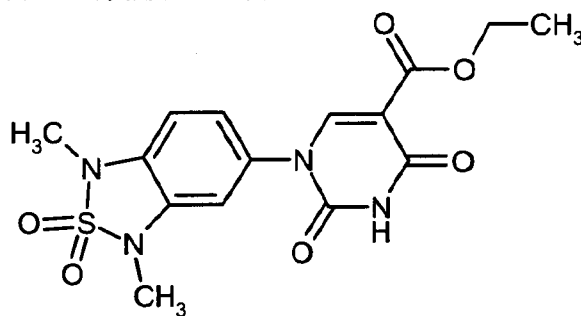
類似實例 33A，反應時間 16 h，由 2.17 g(8.92 mmol)1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑 2,2-二氧化物(來自實例 85A)製備與純化目標化合物，得到 851 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.31$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 214(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.07(s, 3H), 3.10(s, 3H), 4.89 - 4.99(m, 2H), 6.18 - 6.24(m, 2H), 6.70(d, 1H)。

【0237】 實例 87A

1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



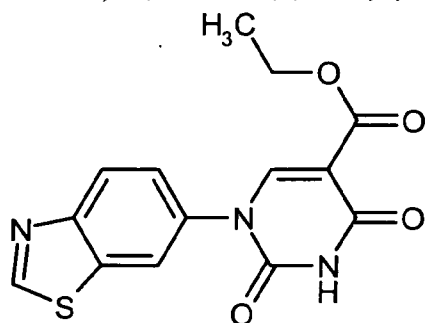
取 1.03 g(3.99 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 851 mg(3.99 mmol)1,3-二甲基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-胺 2,2-二氧化物(來自實例 86A)先加至 30 ml 乙醇中，加熱至回流 2 h。隨後，於室溫下添加 448 mg(3.99 mmol)第三丁醇鉀，混合物於室溫下攪拌 16 h，於回流下 5 h。操作時，反應混合物使用 1N 鹽酸酸化，濾出所形成之固體，使用水與乙酸乙酯洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.36 g(84 %純度，75 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.74$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 381(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.20 - 1.24(m, 3H), 3.25(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.12 - 7.19(m, 2H), 7.24 - 7.28(m, 1H), 8.29(s, 1H), 11.71(br.s, 1H)。

【0238】 實例 88A

1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



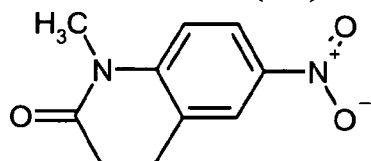
類似實例 76A，使用 1.00 g(6.65 mmol)1,3-苯并噻唑-6-胺與 1.72 g(6.65 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備目標化合物。操作時，反應混合物與水及 1N 鹽酸混合，抽吸濾出沉澱固體，使用乙酸乙酯洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.85 g(87 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.61$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 318(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.18(q, 2H), 7.67(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.42(s, 1H), 9.53(s, 1H), 11.76(s, 1H)。

【0239】 實例 89A

1-甲基-6-硝基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



於氫蒙氣下，取 1.00 g(5.20 mmol)6-硝基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 [其製法參見: WO 2006/71940, 416]先加至 148 ml THF 中，然後於 0°C 下添加 229 mg(5.72 mmol)氫化鈉(60%礦物油中)，攪拌混合物 30 min。然後，滴加 0.36 ml(5.72 mmol)碘甲烷，反應混合物於室溫下攪拌一夜。操作時，反應混合物使用乙酸乙酯稀釋，有機相使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 2 次，經硫酸鎂脫水，過濾，

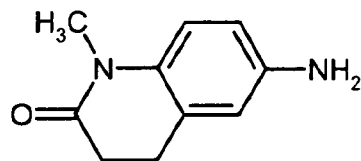
及濃縮。殘質與乙醇攪拌，濾出固體，使用乙醇洗滌，於高度真空下乾燥一夜。產生 535 mg(50 %理論值)標題化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 0.88$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 207(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.60 - 2.66(m, 2H), 3.02(t, 2H), 3.31(s, 3H), 7.26 - 7.32(m, 1H), 8.12 - 8.20(m, 2H)。

【0240】 實例 90A

6-胺基-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



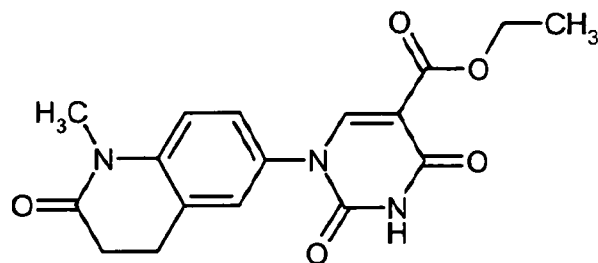
取 1.10 g(5.33 mmol)來自實例 89A 之硝基化合物先加至 36 ml 乙醇中，然後添加 170 mg(0.16 mmol)鈀(10%載於活性碳上)，混合物於標準氫氣壓下氫化一夜。隨後，反應混合物經矽藻土過濾，殘質使用乙醇洗滌，濾液濃縮。產生 936 mg(99 %理論值)目標化合物。粗產物未進一步純化即進行轉化反應。

LC-MS(方法 2) : $R_t = 0.73$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 177(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.43(t, 2H), 2.69(t, 2H), 3.16(s, 3H), 4.79 - 4.90(m, 2H), 6.41 - 6.47(m, 2H), 6.77(d, 1H)。

【0241】 實例 91A

1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 31A，由 935 mg(5.30 mmol)6-胺基-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(來自實例 90A)[其合成法說明於：WO 2003/72553，第 150-151 頁]與 1.37 g(5.30

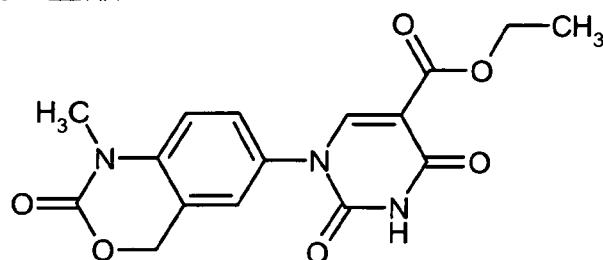
mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 1.33 g(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.65$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 344(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.56 - 2.61(m, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.87 - 2.94(m, 2H), 3.28(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.20(d, 1H), 7.35 - 7.41(m, 2H), 8.25(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0242】 實例 92A

1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘓啡-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘓啶-5-羧酸乙基酯



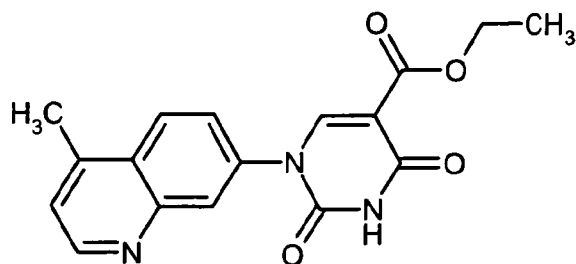
取 916 mg(3.53 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 630 mg(3.53 mmol)6-胺基-1-甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘓啡-2-酮 [其製法參見：WO 2007/93904 ; p. 22, 步驟 3]先加至 20 ml 乙醇中，加熱至回流 1 h。然後，於室溫下添加 397 mg(3.53 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物於室溫下攪拌 16 h，於回流下 3 h。操作時，混合物於室溫下使用 1N 鹽酸酸化，濾出所形成之固體，使用 MTBE 洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.11 g(90 % 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.58$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 346(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.3(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.17(q, 2H), 5.29(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.40 - 7.44(m, 1H), 7.48 - 7.54(m, 1H), 8.27(s, 1H), 11.70(s, 1H)。

【0243】 實例 93A

1-(4-甲基喹啉-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘓啶-5-羧酸乙基酯



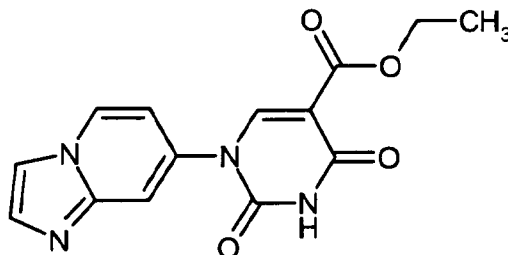
類似實例 31A，由 987 mg(5.31 mmol)4-甲基喹啉-7-胺[其製法參見：Nasr, M. 等人之 J. Med. Chem. 1988, vol. 31(7), p. 1347 – 1351]與 1.37 g(5.31 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 745 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.63$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 326(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 2.88(s, 3H), 4.19(q, 2H), 7.79(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.32(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.50(s, 1H), 9.06(d, 1H), 11.82(s, 1H)。

【0244】 實例 94A

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



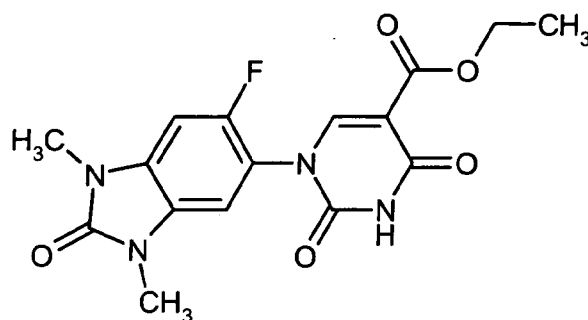
類似實例 31A，由 500 mg(3.75 mmol)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺[其製法參見：Tetrahedron, 2002, vol. 58(2), p. 295-308]與 973 mg(3.75 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備與純化目標化合物，得到 1.11 g(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.19$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 301(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 4.21(q, 2H), 7.60(d, 1H), 8.21(d, 2H), 8.39(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.96(d, 1H), 11.91(s, 1H)。

【0245】 實例 95A

1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



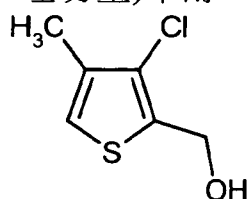
類似實例 31A，使用 660 mg(3.38 mmol) 5-胺基-6-氟-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 19A)與 877 mg(3.38 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯製備目標化合物。所得粗產物利用快速矽膠層析法純化(二氯甲烷/甲醇梯度 54:1 – 20:1)，得到 437 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.62$ min ; MS(ESIpos) : $m/z = 363(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm]= 1.23(t, 3H), 3.32(s, 3H), 3.36(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.40(d, 1H), 7.48(d, 1H), 8.40(s, 1H), 11.85(s, 1H)。

【0246】 實例 96A

(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲醇



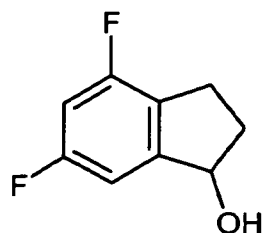
於 RT 與氬蒙氣下，在甲硼烷-四氫呋喃複合物之溶液(1M THF 溶液，3.40 ml, 3.40 mmol)中分批添加 200 mg(1.13 mmol)3-氯-4-甲基噻吩-2-羧酸，反應混合物於室溫下攪拌 1 h。隨後，小心添加反應混合物至 1N 鹽酸中，直到氣體停止釋出為止。所有混合物利用製備性 HPLC 分離(方法 8)。產生 115 mg(62 % 理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 4.00$ min ; EI^+ : $m/z = 162(M)^+$

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm]= 2.12(s, 3H), 4.58(d, 2H), 5.57(t, 1H), 7.25(s, 1H)。

【0247】 實例 97A

4,6-二氟茚滿-1-醇(消旋物)



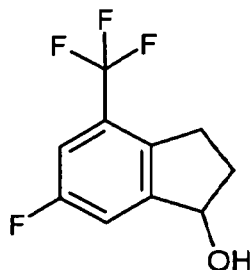
取 146.3 mg(3.87 mmol)氫硼化鈉加至室溫下含 1.00 g(5.95 mmol)4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-酮之 15 ml 乙醇溶液中，反應混合物於室溫下攪拌一夜。混合物與乙酸乙酯及水混合並激烈振盪。排出有機相，使用飽和氯化銨溶液與飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質於 HV 短暫乾燥。產生 950 mg(94 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 3.35$ min ; MS(CI-pos) : $m/z = 170(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.78 – 1.88(m, 1H), 2.35 – 2.44(m, 1H), 2.67(dt, 1H), 2.90(ddd, 1H), 5.05(q, 1H), 5.49(d, 1H), 6.99(dd, 1H), 7.04(td, 1H)。

【0248】 實例 98A

6-氟-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇(消旋物)



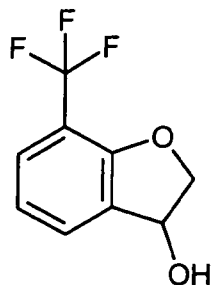
添加 23.3 mg(0.62 mmol)氫硼化鈉至室溫下含 207 mg(0.95 mmol)6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(其製法參見：US2011/53974，第 77 頁，實例 61C)之 6 ml 乙醇溶液中，反應混合物於室溫下攪拌一夜。混合物與乙酸乙酯及 1N 鹽酸混合，並激烈振盪。排出有機相，依序使用 1N 鹽酸與飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上完全排除溶劑。產生 203 mg(97 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 3.19$ min ; MS(CI-pos) : $m/z = 220(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.84 - 1.96(m, 1H), 2.43 - 2.54(m, 1H), 2.82(dt, 1H), 3.02 - 3.14(m, 1H), 5.14(t, 1H), 7.17(d, 1H), 7.21(d, 1H)。

【0249】 實例 99A

7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(消旋物)



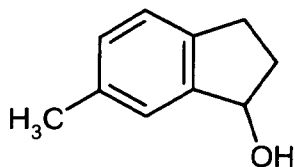
類似實例 98A，由 388 mg(1.92 mmol)7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-酮(其製法參見：US 2011/53974，第 56 頁，實例 47E)使用氫硼化鈉還原。產生 210 mg(51 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 3.80$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 204(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.38(dd, 1H), 4.66(dd, 1H), 5.33(dd, 1H), 5.72 - 5.91(br. m, 1H), 7.07(t, 1H), 7.52(d, 1H), 7.66(d, 1H)。

【0250】 實例 100A

6-甲基茛滿-1-醇(消旋物)



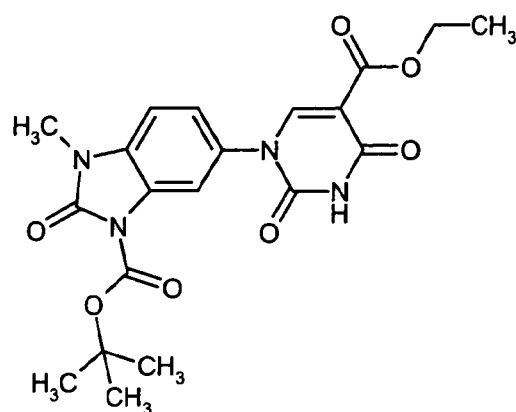
類似實例 97A，由 1.00 g(6.84 mmol)6-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮使用氫硼化鈉還原。產生 950 mg(94 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 3.89$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 148(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.74(dddd, 1H), 2.25 - 2.35(m, 1H), 2.64(dt, 1H), 2.84(ddd, 1H), 4.99(q, 1H), 5.14(d, 1H), 6.99(br. d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.12(s, 1H)。

【0251】 實例 101A

6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-羧酸第三丁基酯



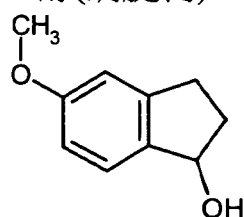
取含 8.00 g(24.2 mmol)來自實例 36A 之化合物與 30 mg(0.24 mmol)DMAP 之 500 ml DMF 與 100 ml 二氯甲烷懸浮液於 RT 下與 6.12 ml(26.6 mmol)二碳酸二-第三丁酯混合，於室溫下攪拌一夜。操作時，添加 1.6 升水，使用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。合併之有機相經水洗滌 2 次，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與乙醚攪拌，過濾分離沉澱產物，於 HV 下乾燥。產生 6.00 g(58 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4)： $R_t = 1.80$ min； $m/z = 431(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.58(s, 9H), 4.17(q, 2H), 7.28 - 7.40(m, 2H), 7.84(d, 1H), 8.25(s, 1H), 11.65(s, 1H)(甲基可能被 DMSO 訊號遮蔽)。

【0252】 實例 102A

5-甲氧基茛滿-1-醇(消旋物)



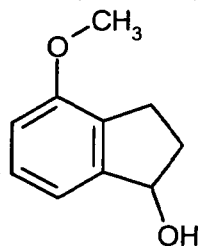
類似實例 97A，由 1.00 g(6.17 mmol)5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮使用氫硼化鈉還原。產生 930 mg(80 %純度，73 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 4.70$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 164(M)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.71 - 1.82(m, 1H), 2.25 - 2.34(m, 1H), 2.61 - 2.72(m, 1H), 2.83 - 2.93(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.97(q, 1H), 5.05(d, 1H), 6.71 - 6.76(m, 1H), 6.77(br. s, 1H), 7.21(d, 1H)。

【0253】 實例 103A

4-甲氧基茛滿-1-醇(消旋物)



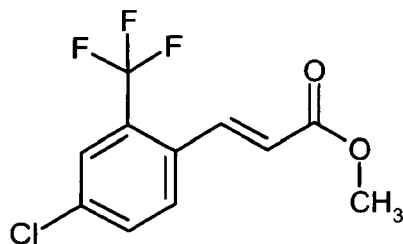
類似實例 97A，由 1.00 g(6.17 mmol)4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮使用氫硼化鈉還原。產生 910 mg(90 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 4.65$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 164(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.68 - 1.80(m, 1H), 2.25 - 2.35(m, 1H), 2.54 - 2.62(m, 1H), 2.83(ddd, 1H), 3.76(s, 3H), 5.02(q, 1H), 5.18(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.17(t, 1H)。

【0254】 實例 104A

(2E)-3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙烯酸甲基酯

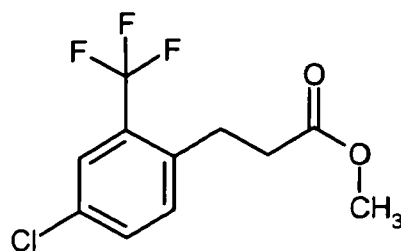


取含 8.00 g(26.1 mmol)4-氯-1-碘-2-(三氟甲基)苯、3.76 ml(41.8 mmol)丙烯酸甲基酯、7.47 g(26.9 mmol)四正丁基銨化氯、117 mg(0.52 mmol)乙酸鈣(II)與 7.22 g(52.2 mmol)碳酸鉀之 80 ml DMF 混合物於室溫下攪拌 3 天。混合物使用 1 升乙醚稀釋，使用各 200 ml 水洗滌 3 次。有機相經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質稍後即固化。產生 6.65 g(92 %理論值)標題化合物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.76(s, 3H), 6.81(d, 1H), 7.79(dq, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.91(d, 1H), 8.12(d, 1H)。

【0255】 實例 105A

3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙酸甲基酯

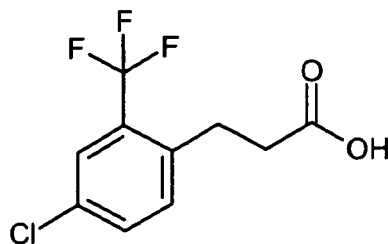


取 6.65 g(25.1 mmol)來自實例 104A 之化合物於標準氫氣壓下，於 250 ml 乙酸乙酯中，於 2 g 鈀(10%載於碳上)之存在下氫化 2 天。經矽藻土過濾排除觸媒，濾液於旋轉蒸發器上濃縮。產生 5.26 g 標題化合物，約 75%純度(59%理論值)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.62 - 2.68(m, 2H), 3.01(t, 2H), 3.61(s, 3H), 7.56(d, 1H), 7.69 - 7.76(m, 2H)。

【0256】 實例 106A

3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙酸



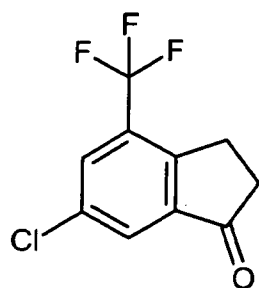
取含 5.26 g(19.7 mmol)來自實例 105A 之化合物之 150 ml 甲醇溶液與 59.2 ml(59.2 mmol)1M 氫氧化鈉溶液混合，於室溫下攪拌 2 h。於旋轉蒸發器上排除甲醇。殘留之水性殘質使用 600 ml 水稀釋，與過濾。濾液使用 1M 鹽酸酸化。抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 4.45 g 標題化合物，約 90%純度(80%理論值)。

LC-MS(方法 5) : R_t = 1.02 min ; MS(ESI $^-$) : m/z = 251(M- H) $^-$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.52 - 2.58(m, 2H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.97(t, 2H), 7.56(d, 1H), 7.68 - 7.76(m, 2H), 12.32(br.s, 1H).

【0257】 實例 107A

6-氯-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮

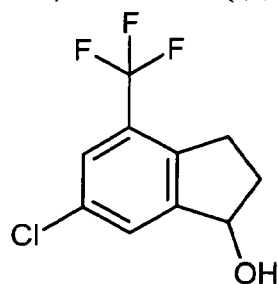


取 4.08 g(92%純度, 14.8 mmol)來自實例 106A 之化合物與 44 ml 氯磺酸在冰冷卻下混合, 然後於室溫下攪拌 5 h。隨後, 小心滴加反應混合物至 600 g 碎冰中(高度放熱)。混合物使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經 1M 碳酸鈉溶液洗滌 2 次, 經硫酸鈉脫水, 於旋轉蒸發器上濃縮。殘質僅於 HV 短暫乾燥。產生 2.38 g 標題化合物, 約 92 %純度(63 %理論值)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.73 - 2.82(m, 2H), 3.19 - 3.28(m, 2H), 7.96(s, 1H), 8.13(s, 1H)。

【0258】 實例 108A

6-氯-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(消旋物)

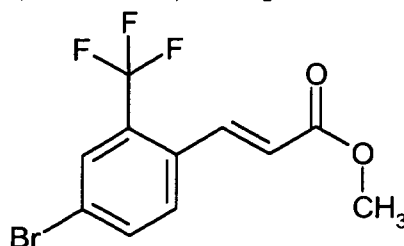


類似實例 98A, 由 2.38 g(10.1 mmol)6-氯-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮(來自實例 107A)使用氫硼化鈉還原。產生 1.97 g(82 %理論值)標題化合物。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.79 - 1.92(m, 1H), 2.35 - 2.47(m, 1H), 2.84(dt, 1H), 2.98 - 3.10(m, 1H), 5.09(q, 1H), 5.58(d, 1H), 7.64(br. d, 2H)。

【0259】 實例 109A

(2E)-3-[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]丙烯酸甲基酯



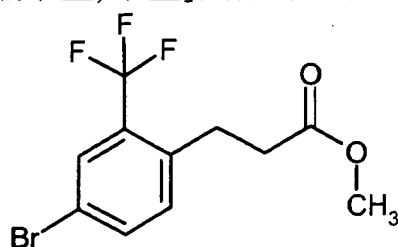
類似實例 104A，由 8.00 g(22.8 mmol)4-溴-1-碘-2-(三氟甲基)苯與 3.29 ml(36.5 mmol)丙烯酸甲基酯，並單離產物。粗產物利用矽膠層析法純化(溶離液：環己烷/乙酸乙酯 10 : 1)。產生 5.70 g(81 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 4.75$ min ; MS(CI-pos) : $m/z = 308 / 310(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.76(s, 3H), 6.82(d, 1H), 7.77(dq, 1H), 7.94 - 8.07(m, 3H)。

【0260】 實例 110A

3-[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]丙酸甲基酯



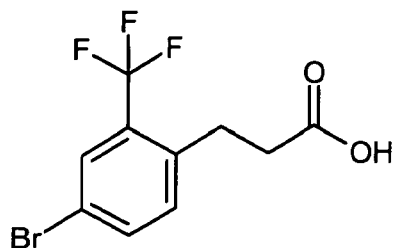
取 5.70 g(18.4 mmol)來自實例 109A 之化合物先類似實例 105A，使用鈀(10% 載於碳上)於標準氫氣壓下氫化。利用 LC-MS 追蹤反應進度，顯示雙鍵尚未還原，但脫除溴化反應已進行約 25%。停止進行氫化，濾出觸媒，於旋轉蒸發器上排除溶劑。回收反應物(5.0 g)，於 30 ml 甲苯中與 87 mg(0.16 mmol)[Rh{(S,S)-Phebox-*i*Pr}(OAc) $_2$] · H $_2$ O(其製法參見：H. Nishiyama et al, Chem. Eur. J. 2006, 12(1), 63-71, 實例 3a)一起加熱至 60°C，並在此溫度下與 3.89 ml(24.26 mmol)甲基二乙氧基矽烷混合。混合物再於 60°C 下攪拌 4 h，然後於回流溫度下一夜。冷卻至室溫後，混合物與 50 ml 1N 鹽酸混合，使用 150 ml 乙酸乙酯萃取。有機相使用水洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 2 次，及使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質相當於標題化合物，約 80%純度(5.84 g, 93%理論值)，且未再純化即進行轉化。

GC-MS(方法 6) : $R_t = 4.42$ min ; MS(CI-pos) : $m/z = 310 / 312(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD $_2$ Cl $_2$) : δ [ppm] = 2.54 - 2.64(m, 2H), 3.07(t, 2H), 3.66(s, 3H), 7.27(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

【0261】 實例 111A

3-[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]丙酸



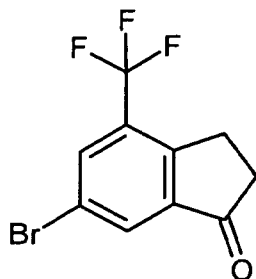
由 5.60 g(18 mmol)來自實例 110A 之化合物類似實例 106A 進行轉化與單離。產生 3.42 g(54%理論值)標題化合物，約 85%純度。

LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.25$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 295 / 297(M-H)^-$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.52 - 2.58(m, 2H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.95(t, 2H), 7.49(d, 1H), 7.81 - 7.88(m, 2H), 12.37(br.s, 1H)。

【0262】 實例 112A

6-溴-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮



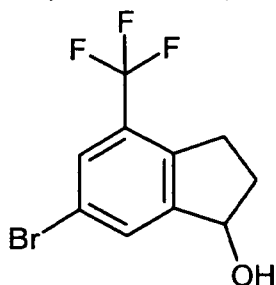
由 3.42 g(85%純度，9.8 mmol)來自實例 111A 之化合物類似實例 107A 進行轉化與單離。產生 2.10 g(69 %理論值)標題化合物，約 90 %純度。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 4.34$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 278 / 280(M)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)： δ [ppm] = 2.75 - 2.82(m, 2H), 3.23 - 3.31(m, 2H), 7.96(s, 1H), 8.05(s, 1H)。

【0263】 實例 113A

6-溴-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(消旋物)



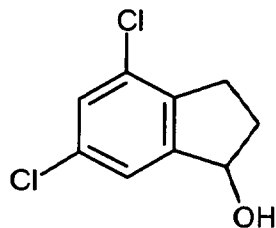
取含 500 mg(1.79 mmol)來自實例 112A 之化合物之 3.9 ml 乙醇溶液與 44.0 mg(1.16 mmol)氫硼化鈉混合，於室溫下攪拌一夜。添加 3 ml 1N 鹽酸，攪拌混合物數分鐘，然後利用 HPLC 完全分離(方法 7)。取含產物溶離份真空濃縮，殘質於 HV 下乾燥。產生 352 mg(92 %理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 6)： $R_t = 4.58$ min；MS(CI-pos)： $m/z = 280/282(M)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.79 - 1.90(m, 1H), 2.35 - 2.46(m, 1H), 2.82(dt, 1H), 2.97 - 3.07(m, 1H), 5.09(q, 1H), 5.57(dd, 1H), 7.74(br.s, 1H), 7.77(br.s, 1H)。

【0264】 實例 114A

4,6-二氯茚滿-1-醇(消旋物)



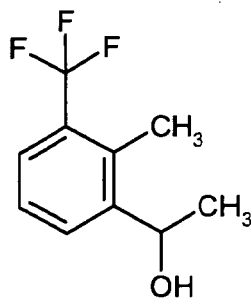
類似實例 98A，由 1.25 g(6.22 mmol)4,6-二氯茚滿-1-酮使用氫硼化鈉還原，並單離產物。產生 1.20 g(95 %理論值)標題化合物。

MS(方法 26 DCI/ NH_3)： $m/z = 202(M^+)$

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.75 - 1.90(m, 1H), 2.30 - 2.44(m, 1H), 2.64 - 2.78(m, 1H), 2.85 - 2.98(m, 1H), 5.09(q, 1H), 5.53(d, 1H), 7.32(s, 1H), 7.44(d, 1H)。

【0265】 實例 115A

1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇

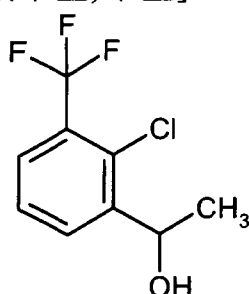


取 4.25 ml 甲基鎂化溴溶液(3M 乙醚溶液，12.75 mmol)滴加至含 2.00 g(10.6 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛之 50 ml 乙醚溶液中，此期間加溫反應混合

物至回流溫度。添加完畢後，再加熱反應混合物回流 1 小時。冷卻至室溫後，添加小塊冰，然後滴加 6N 鹽酸直到所形成之沉澱再度溶解為止。分相。水相再使用乙醚萃取一次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。產生 2.40 g 標題化合物(100%理論值，依據 NMR 仍含有約 10%乙醚)。
 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.48(d, 3H), 5.25(q, 1H), 7.32(t, 1H), 7.56(d, 1H), 7.76(d, 1H)。

【0266】 實例 116A

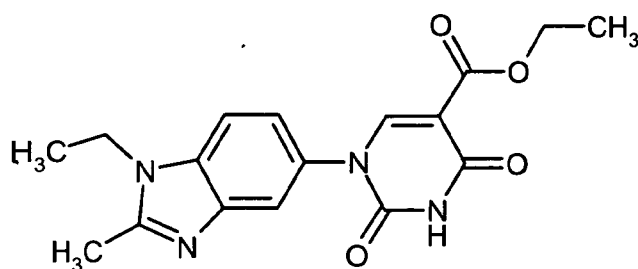
1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醇



類似實例 115A，由 2.00 g(9.59 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛與甲基鎂化溴反應。產生 2.40 g 標題化合物(89%理論值，依據 NMR 仍含有約 20%乙醚)。
 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.51(d, 3H), 5.41(q, 1H), 7.41(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.85(d, 1H)。

【0267】 實例 117A

1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 1.04 g(4.03 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 1.00 g(4.03 mmol)1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺二鹽酸鹽先加至 30 ml 乙醇中，然後添加 1.24 ml(8.87 mmol)三乙基胺，加熱混合物至回流 2 h。然後，於室溫下添加 452 mg(4.03 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物先於 RT 下攪

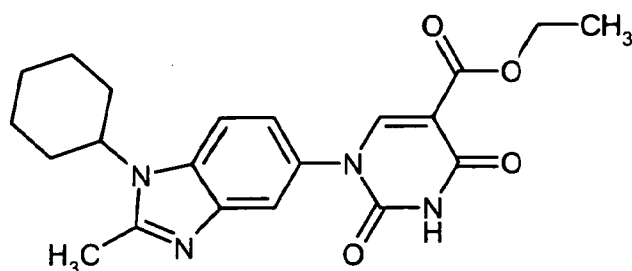
拌一夜，然後加熱至回流，在此溫度下攪拌一夜。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化。混合物濃縮至乾，殘質與二氯甲烷/甲醇(1：1)攪拌與過濾。濾液再濃縮一次，殘質與 MTBE/乙酸乙酯攪拌，濾出所形成之固體。於 HV 下乾燥後，得到 1.07 g(87%純度，68%理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 2)： $R_t = 1.06$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 343(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.41(t, 3H), 2.84(s, 3H), 4.18(q, 2H), 4.47(q, 2H), 7.64 - 7.70(m, 1H), 7.99 - 8.02(m, 1H), 8.06(d, 1H), 8.35(s, 1H), 11.75(s, 1H)。

【0268】 實例 118A

1-(1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯

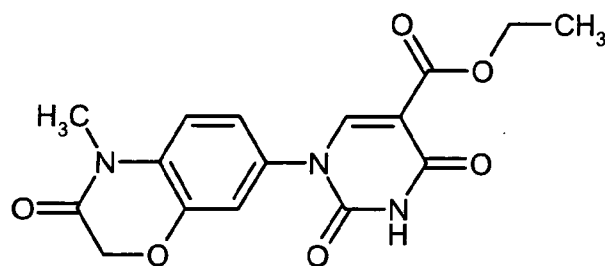


取 0.86 g(3.31 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯與 1.00 g(3.31 mmol)1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺二鹽酸鹽先加至 25 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 2 h。隨後，於室溫下添加 371 mg(3.31 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物於室溫下攪拌一夜，於回流下 5 天。操作時，反應混合物與水混合，使用 1N 鹽酸酸化，然後於旋轉蒸發器上濃縮。殘質於二氯甲烷/甲醇(1：1)中攪拌，濾出不可溶殘質。濾液濃縮，與乙醇混合，濾出所形成之固體，與乾燥。產生 1.85 g 標題化合物之粗產物，其未進一步純化即進行轉化。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.72$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 397(M+H)^+$ 。

【0269】 實例 119A

1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啡-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



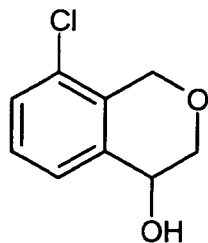
取 2.00 g(11.2 mmol)7-胺基-4-甲基-2H-1,4-苯并嘓咩-3(4H)-酮與 2.65 g(10.2 mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)胺甲醯基]丙烯酸乙基酯先加至 100 ml 乙醇中，加熱混合物至回流 2 h。冷卻至室溫後，添加 1.15 g(10.2 mmol)第三丁醇鉀，反應混合物再於室溫下攪拌兩天，然後於回流溫度下 1 h。操作時，反應混合物加水稀釋，使用 1M 鹽酸酸化。濾出所形成之固體，使用水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 2.79 mg(70 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 0.76$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 346(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.17(q, 2H), 4.71(s, 2H), 7.18 - 7.23(m, 2H), 7.28(d, 1H), 8.22(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

【0270】 實例 120A

8-氯-3,4-二氫-1H-異色烯-4-醇



於室溫下，在含 270 mg(1.48 mmol)8-氯-1H-異色烯-4(3H)-酮(反應物係自行製造，沒有文獻說明，但可自 ACD 供應商依據目錄編號與 CAS No.取得)之 5 ml 甲醇溶液中添加 224 mg(5.91 mmol)氫硼化鈉，混合物於室溫下攪拌 1 h。隨後，添加 5 ml 1N 鹽酸水溶液，再攪拌混合物 10 min，然後利用製備性 HPLC 分離(方法 15)。取合適溶離份於旋轉蒸發器上，在 130 mbar 下排除乙腈，其餘水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上，在 130 mbar 下濃縮。產生 400 mg 標題化合物，其依據 NMR 仍含有乙腈與二氯甲烷。直接用於製造實例 302。

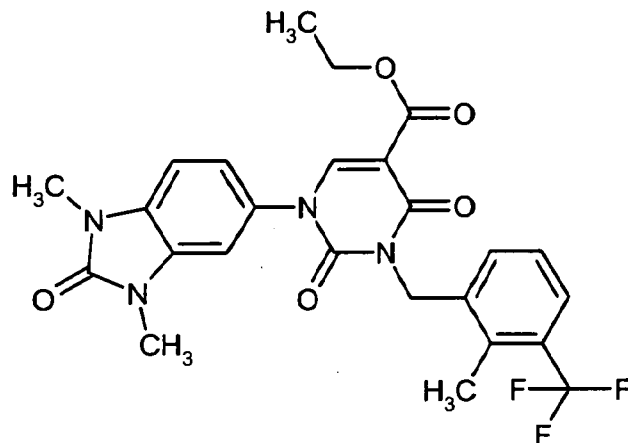
LC/MS(方法 4)： $R_t = 1.69$ min； $m/z = 167(M-OH)^+$

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : $\delta[\text{ppm}] = 2.57(\text{br. s, 1H}), 3.85(\text{dd, 1H}), 4.09(\text{dd, 1H}), 4.56(\text{br. s., 1H}), 4.62(\text{d, 1H}), 4.89(\text{d, 1H}), 7.22 - 7.35(\text{m, 2H}), 7.39(\text{d, 1H})$ 。

【0271】 操作實例：

【0272】 實例 1

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



在含 14.95 g(43.42 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)之 DMF(200 ml)溶液中添加 12.00 g(86.84 mmol)碳酸鉀、12.09 g(47.76 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基溴與 0.721 g(4.34 mmol)碘化鉀，反應混合物於 80°C 下攪拌 3 h。隨後，冷卻混合物至 RT，加水，濾出所形成之沉澱物。依序使用水與 MTBE 洗滌固體，於 50°C 下減壓乾燥。產生 21.04 g(94 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.07 \text{ min}$; $m/z = 517(\text{M}+\text{H})^+$ 。

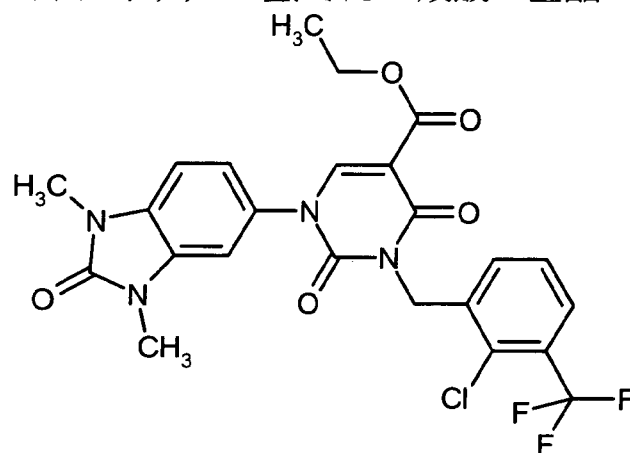
^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta [\text{ppm}] = 1.23(\text{t, 3H}), 2.46(\text{s, 3H}), 3.34(\text{s, 3H}), 3.37(\text{s, 3H}), 4.20(\text{q, 2H}), 5.09(\text{s, 2H}), 7.23 - 7.30(\text{m, 2H}), 7.32 - 7.43(\text{m, 3H}), 7.58 - 7.62(\text{m, 1H}), 8.42(\text{s, 1H})$ 。

【0273】 類似實例 1，使用上述 1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮-5-羧酸酯(尿嘧啶-5-羧酸酯)分別與苯甲基氯或苯甲基溴，於碳酸鉀與碘化鉀之存在下反應，得到下列經苯甲基取代之尿嘧啶化合物。其差異在於其中亦可能使用 1 至 3 當

量碳酸鉀與 0.1 至 2 當量碘化鉀。若化合物具有足夠溶解度，則有時候亦可使用乙腈作為溶劑。

【0274】 實例 2

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



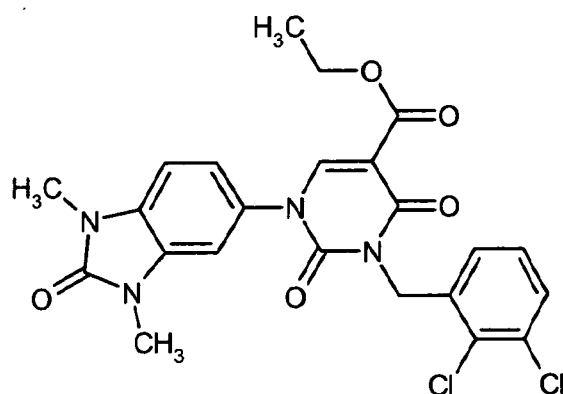
類似實例 1，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 175 mg(0.64 mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 234 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08 \text{ min}$ ； $m/z = 537(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.20(d, 2H), 5.16(s, 2H), 7.27(s, 2H), 7.39 - 7.42(m, 1H), 7.50 - 7.60(m, 2H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0275】 實例 3

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



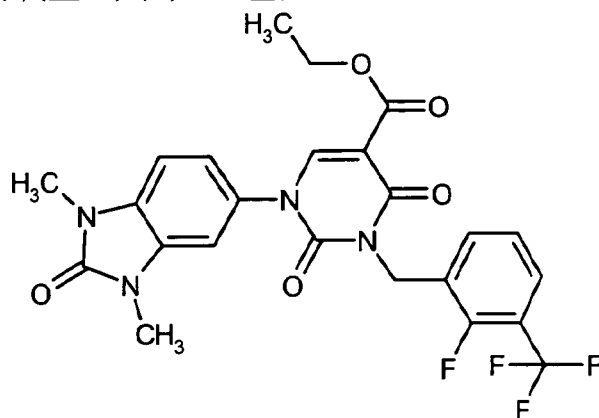
類似實例 1，使用乙腈作為溶劑，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 125 mg(0.64 mmol)2,3-二氯苯甲基氯製備與純化標題化合物，得到 241 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.05$ min； $m/z = 503(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.20 - 7.29(m, 3H), 7.31 - 7.36(m, 1H), 7.39 - 7.41(m, 1H), 7.56 - 7.60(m, 1H), 8.43(s, 1H)。

【0276】 實例 4

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



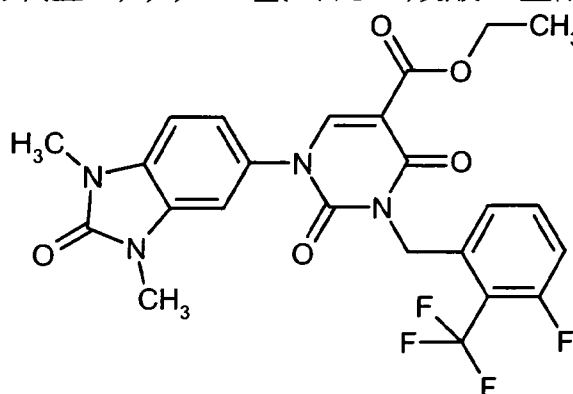
類似實例 1，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 164 mg(0.64 mmol)2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 162 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 521(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{d}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.19 - 7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.31 - 7.44(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0277】 實例 5

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



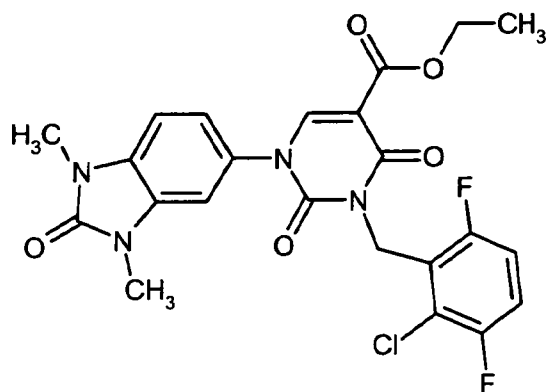
類似實例 1，由 179 mg(0.52 mmol) 1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 147 mg(0.57 mmol)3-氟-2-三氟苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 207 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 521(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta [\text{ppm}] = 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.21(\text{s}, 2\text{H}), 7.17 - 7.22(\text{m}, 1\text{H}), 7.22 - 7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.37 - 7.44(\text{m}, 2\text{H}), 7.63 - 7.71(\text{m}, 1\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0278】 實例 6

3-(2-氯-3,6-二氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



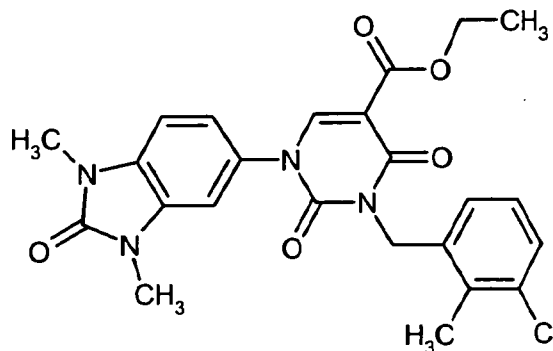
取 150 mg(0.43 mmol)來自實例 5A 之化合物與 417 mg 二羥硼酸酯(來自實例 3A)(60%純度, 0.87 mmol)與 0.18 ml(1.30 mmol)三乙基胺一起先加至乙腈 (2.06 ml)中。隨後, 添加分子篩(3Å)、118 mg(0.65 mmol)乙酸銅(II)與 0.13 ml(1.83 mmol)DMSO, 反應混合物於密封容器中, 在 80°C 下攪拌 3 天。操作時, 反應混合物與乙酸乙酯混合, 然後使用鹽酸(1M)洗滌 2 次, 使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌一次, 使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次。有機相經硫酸鎂脫水, 過濾, 及濃縮。殘質與甲醇攪拌, 抽吸濾出固體, 使用甲醇洗滌, 於 50°C 下減壓乾燥。產生 114 mg(84 %純度, 44 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 2): $R_t = 2.06 \text{ min}$; $m/z = 505(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.16(q, 2H), 5.21(s, 2H), 7.16(d, 1H), 7.22 - 7.31(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.38 - 7.48(m, 1H), 8.36(s, 1H)。

【0279】 實例 7

3-(3-氯-2-甲基苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 150 mg(0.46 mmol)來自實例 7A 之化合物與 267 mg 二羥硼酸酯(來自實例 3A)(0.93 mmol)及 0.19 ml(1.39 mmol)三乙基胺一起先加至乙腈(4.00 ml)中。

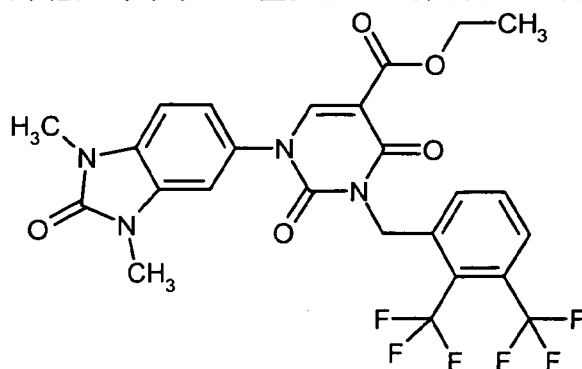
隨後，添加分子篩(3^Å)、126 mg(0.69 mmol)乙酸銅(II)與 0.13 ml(1.83 mmol)DMSO，反應混合物於密封容器中，在 80°C 下攪拌 1 天。操作時，反應混合物與乙酸乙酯混合，然後使用 1M 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌一次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與 MTBE 甲醇攪拌，抽吸濾出固體，於 50°C 下減壓乾燥。固體利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 78 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.34$ min； $m/z = 483(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.41(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.05(s, 2H), 7.05(d, 1H), 7.17(t, 1H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.41(d, 1H), 8.40(s, 1H)。

【0280】 實例 8

3-[2,3-雙(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



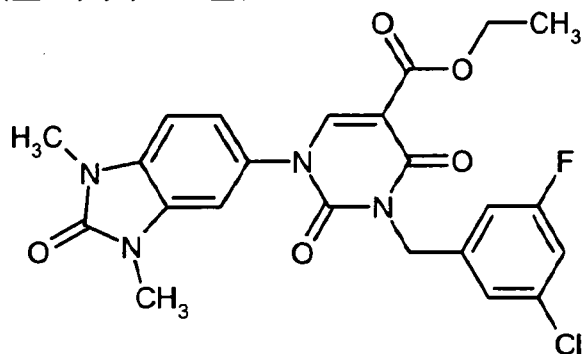
取 150 mg(0.37 mmol)來自實例 10A 之化合物與 248 mg 二羥硼酸酯(來自實例 3A)(85%純度，0.73 mmol)及 0.15 ml(1.10 mmol)三乙基胺一起先加至乙腈(4.00 ml)中。隨後，添加分子篩(3^Å)、100 mg(0.54 mmol)乙酸銅(II)與 0.13 ml(1.83 mmol)DMSO，反應混合物於密封容器中，在 80°C 下攪拌 3 天。操作時，反應混合物使用乙酸乙酯稀釋，然後使用 1M 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液與飽和氯化鈉溶液各洗滌一次。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 分離(方法 8)。取含產物溶離份於旋轉蒸發器上部份濃縮。濾出所形成之沉澱固體，使用水洗滌，於高度真空下乾燥。產生 127 mg(61 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05 \text{ min}$; $m/z = 571(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.2-3.4(2 s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 5.25(br.s, 2H), 7.26(q, 2H), 7.39(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.85(t, 1H), 7.98(d, 1H), 8.46(s, 1H) 。

【0281】 實例 9

3-(3-氯-5-氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



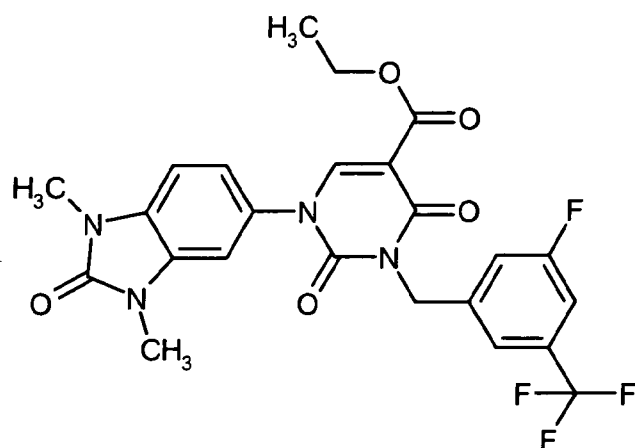
類似實例 1，反應時間為 1 h，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 142 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯製備與純化標題化合物，得到 255 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.97 \text{ min}$; $m/z = 487(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 1.23(t, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.03(s, 2H), 7.19(d, 1H), 7.22 - 7.25(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.28 - 7.31(m, 1H), 7.32 - 7.37(m, 1H), 7.40(d, 1H), 8.36(s, 1H) 。

【0282】 實例 10

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



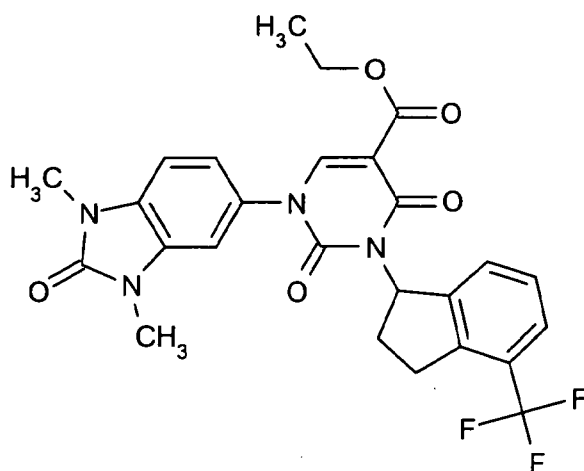
類似實例 1，反應時間為 1 h，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 164 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 278 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.01$ min； $m/z = 521(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 1.23(\text{s}, 3\text{H})$, $3.31(\text{s}, 3\text{H})$, $3.37(\text{s}, 3\text{H})$, $4.20(\text{q}, 2\text{H})$, $5.12(\text{s}, 2\text{H})$, $7.23(\text{dd}, 1\text{H})$, $7.28(\text{d}, 1\text{H})$, $7.39(\text{d}, 1\text{H})$, $7.52(\text{d}, 1\text{H})$, $7.58 - 7.63(\text{m}, 2\text{H})$, $8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0283】 實例 11

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



方法 A：類似實例 8，反應時間為 4 天，由 300 mg(80%純度，0.65 mmol) 2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基

酯(來自實例 21A)與 375 mg(1.30 mmol)1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(來自實例 3A)製備與純化標題化合物，再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 98:2)後，得到 190 mg(52%理論值)標題化合物。

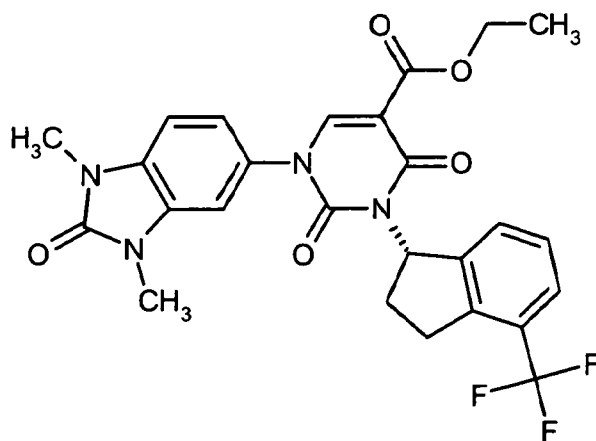
LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 529(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.35 - 2.43(m, 1H), 2.44 - 2.48(m, 1H), 3.03 - 3.15(m, 1H), 3.21 - 3.29(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.36(s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.35 - 6.58(m, 1H), 7.13 - 7.28(m, 2H), 7.37(t, 2H), 7.45 - 7.55(m, 2H), 8.33(s, 1H)。

方法 B：另一項實驗中，依類似方式使用 1.00 g 來自實例 21A 之化合物。然而，經快速層析法純化後，產物(1.20 g)僅 63%純度(相當於約 50%理論值)。其直接利用製備性對掌性 HPLC(方法 12)分離成對映異構物：得到 377 mg(24%理論值)首先溶離出之對映異構物(參見實例 12)與 331 mg(21%理論值)稍後溶離出之對映異構物(參見實例 13)。

【0284】 實例 12

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(S 對映異構物)



方法 A：其係實例 11 化合物之分離法中(方法 B)，從製備性 HPLC 之對掌相(方法 12)上首先溶離出之對映異構物(377 mg)。

對掌性 HPLC(方法 13)： $R_t = 9.39$ min, 100% ee 。

比旋光度： $\alpha_D^{20} = -117.1^\circ$ (乙腈, $c = 0.05$ g/100 ml)。

方法 B：於氬蒙氣下，取 5.68 g (16.49 mmol) 來自實例 2A 之化合物、4.00 g (19.79 mmol) (1R)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇 (來自實例 15A) 與 7.78 g (29.68 mmol) 三苯基磷先加至 200 ml DMF 與 100 ml THF 中，並冷卻至 0°C 。滴加 5.19 ml (5.33 g, 26.4 mmol) 偶氮二羧酸二異丙基酯。離開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌 2 h。隨後，添加 25 ml 1N 鹽酸，攪拌混合物 15 min。操作時，添加約 2 升 乙酸乙酯與 1.33 升稀鹽酸 (約 2.5N)。攪拌後，分離有機相，使用稀鹽酸洗滌 2 次，使用 1N 碳酸鈉溶液洗滌一次，及使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鈉脫水。於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質經製備性 HPLC 純化 (方法 11)。產生 5.15 g 標題化合物 (59% 理論值)。

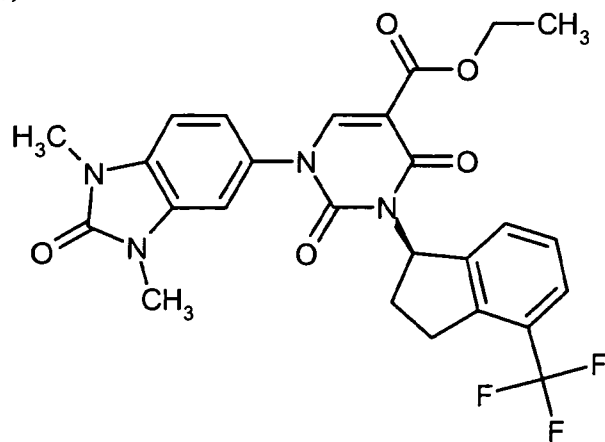
LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.36 - 2.51 (m, 1H), 2.59 (ddt, 1H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.57 - 6.68 (br. m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H)。

對掌性 HPLC (方法 13)： $R_t = 9.39$ min, 92% ee。

【0285】 實例 13

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



方法 A：，其係實例 11 化合物之分離法中(方法 B)，從製備性 HPLC 之對掌相(方法 12)上最後溶離出之對映異構物(331 mg)。

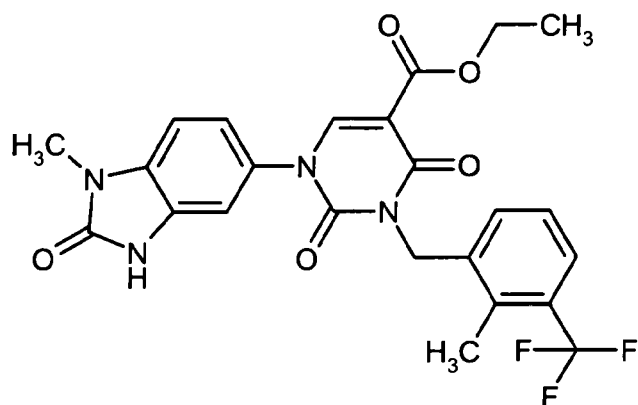
對掌性 HPLC(方法 13)： $R_t = 11.12 \text{ min}$, 92% ee。

方法 B：於氬蒙氣下，取 3.05 g(8.86 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)、2.15 g(10.63 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)與 6.97 g(26.6 mmol)三苯基膦先加至 THF/DMF 1：1(1.7 升)中，並冷卻至 -15°C 。慢慢添加 3.48 ml(17.71 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。隨後，反應混合物於室溫下再攪拌 30 min。使用冰冷卻期間，再滴加 0.8 當量(1.39 ml, 6.86 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯，反應混合物於室溫下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 -40°C ，與 1M 鹽酸混合，使用乙酸乙酯稀釋，激烈攪拌幾分鐘。分離有機相，使用 1M 碳酸鈉溶液洗滌 2 次，經飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與 MTBE 混合，於室溫下攪拌一夜，然後在冰浴冷卻下攪拌 20 min。抽吸濾出沉澱固體，使用冷的 MTBE 洗滌。取所有濾液濃縮，利用製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 2.90 g(62 %理論值)標題化合物。LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.05 \text{ min}$ ； $m/z = 529(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： $\delta = 1.36(\text{t}, 3\text{H})$, 2.42 - 2.55(m, 1H), 2.57 - 2.71(m, 1H), 3.12 - 3.24(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.43 - 3.58(m, 1H), 3.45(s, 3H), 4.33(q, 2H), 6.60 - 6.73(m, 1H), 6.99(s, 1H), 7.07(s, 2H), 7.30 - 7.42(m, 2H), 7.54(d, 2H), 8.36(s, 1H)。

【0286】 實例 14

1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



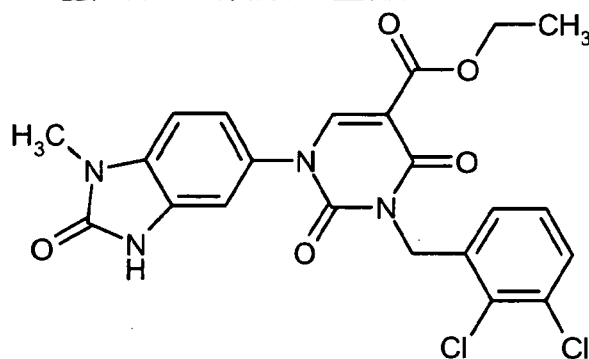
類似實例 1，反應時間為 1 h，由 500 mg(1.51 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36A)與 421 mg(1.67 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 606 mg(純度約 83%，66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.96$ min； $m/z = 503(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.19(q, 2H), 5.07(s, 2H), 7.18 - 7.23(m, 3H), 7.31 - 7.42(m, 2H), 7.57 - 7.62(m, 1H), 8.39(s, 1H), 11.13(s, 1H)。

【0287】 實例 15

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



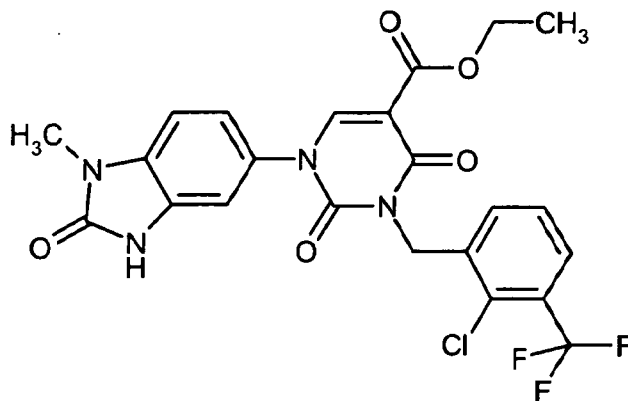
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.61 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36A)與 130 mg(0.67 mmol)2,3-二氯苯甲基氯製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 8)後，得到 40 mg(13%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.94$ min； $m/z = 489(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.19(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.16 - 7.27(m, 4H), 7.32(t, 1H), 7.56 - 7.60(m, 1H), 8.41(s, 1H), 11.14(s, 1H).

【0288】 實例 16

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



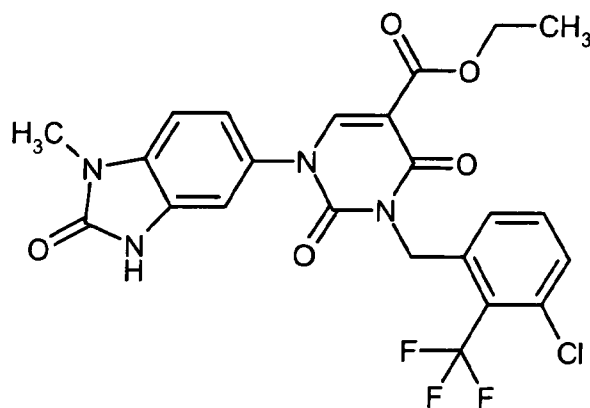
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.61 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36A)與 182 mg(0.67 mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC(方法 8)純化後，得到 33 mg(10%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.97$ min ; $m/z = 523(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 5.14(s, 2H), 7.19 - 7.23(m, 3H), 7.48 - 7.55(m, 1H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.42(s, 1H), 11.14(s, 1H)。

【0289】 實例 17

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



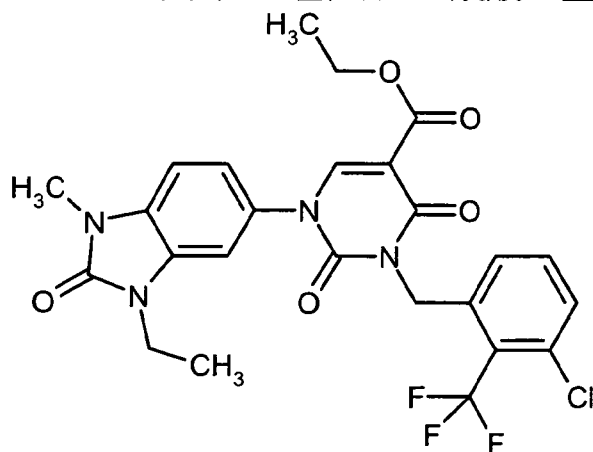
在含 0.74 g(2.24 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36A)之 28 ml DMF 溶液中添加 1.04 g(65%純度, 2.46 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(其製法參見: WO 2004/52858, 第 149 頁, 實例 176)、0.62 g(4.48 mmol)碳酸鉀與 0.04 g(0.22 mmol)碘化鉀, 混合物於 60°C 下攪拌 5 h。操作時, 反應混合物與水混合, 使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾, 及濃縮。殘質利用快速矽膠層析法純化(二氯甲烷/甲醇, 50:1)。產生 0.36 g(29 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): $R_t = 0.96$ min; MS(ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.3(s, 被 DMSO 訊號遮蔽), 4.19(q, 2H), 5.18 - 5.24(m, 2H), 7.16 - 7.23(m, 3H), 7.33 - 7.38(m, 1H), 7.55 - 7.67(m, 2H), 8.43(s, 1H), 11.15(s, 1H)。

【0290】 實例 18

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



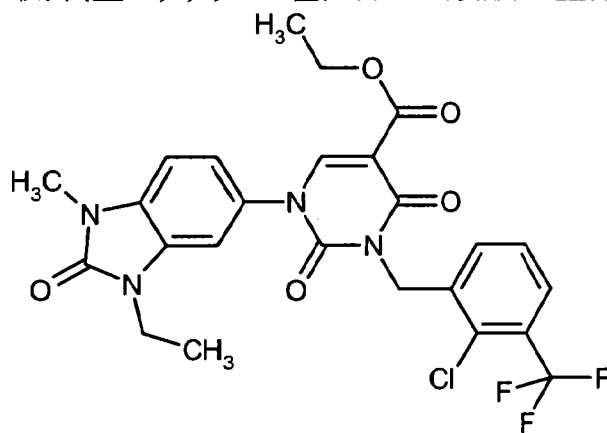
取 120 mg(0.23 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 17)先加至 DMF(3 ml)中，添加 39 mg(0.25 mmol)碘乙烷、63 mg(0.46 mmol)碳酸鉀與 4 mg(0.02 mmol)碘化鉀。反應混合物在 60°C 下攪拌 5 h。取冷卻至 RT 之反應混合物與水混合，抽吸濾出沉澱物，使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70:1)後，得到 73 mg(55% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 551(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.19 - 1.26(m, 6H), 3.37(s, 3H), 3.87(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.20 - 5.25(m, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.31 - 7.35(m, 1H), 7.44 - 7.46(m, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.47(s, 1H)。

【0291】 實例 19

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 18，由 90 mg(0.17 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 16)與 29 mg(0.19 mmol)碘乙烷製備與純化標題化合物，得到 75 mg(77%理論值)標題化合物。

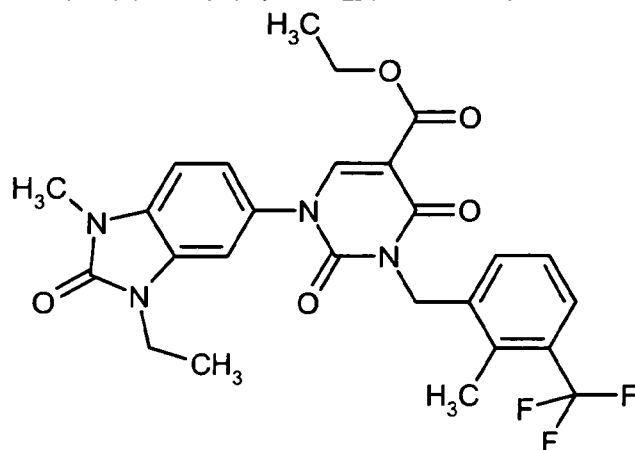
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 551(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.19 - 1.27(m, 6H), 3.37(s, 被水訊號部份遮蔽), 3.88(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.22 - 7.31(m, 2H), 7.44 -

7.48(m, 1H), 7.50 - 7.60(m, 2H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0292】 實例 20

1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



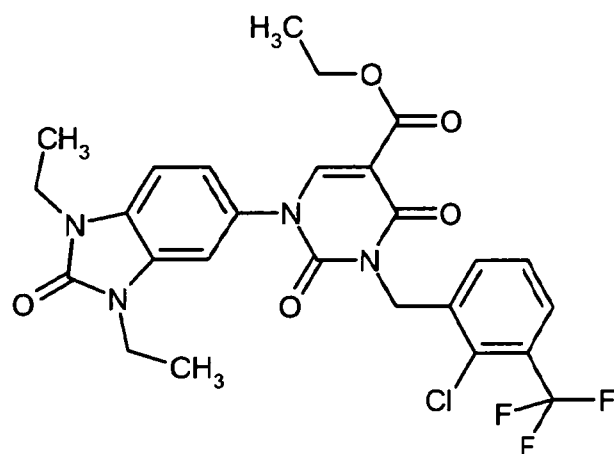
類似實例 18，由 214 mg(0.42 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)與 73 mg(0.47 mmol)碘乙烷製備與純化標題化合物，得到 152 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 531(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.19 - 1.26(m, 6H), 2.46(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.37(s, 被水訊號部份遮蔽), 3.87(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.23 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.39(m, 2H), 7.47 - 7.49(m, 1H), 7.59 - 7.62(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0293】 實例 21

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



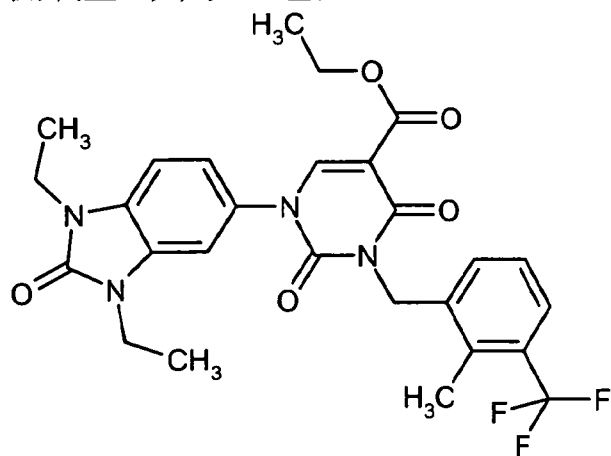
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.54 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (來自實例 22A) 與 162 mg(0.59 mmol) 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 204 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.17$ min； $m/z = 565(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.19 - 1.26(m, 9H), 3.84 - 3.95(m, 4H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.22 - 7.27(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.44 - 7.48(m, 1H), 7.50 - 7.60(m, 2H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0294】 實例 22

1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



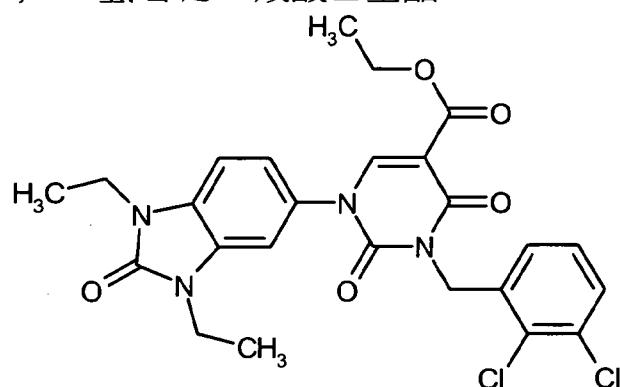
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.54 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 22A)與 150 mg(0.59 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 174 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 545(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(d, 9H), 2.46(s, 3H), 3.83 - 3.95(m, 4H), 4.20(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.22 - 7.26(m, 1H), 7.31 - 7.41(m, 3H), 7.46 - 7.49(m, 1H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 8.46(s, 1H)。

【0295】 實例 23

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



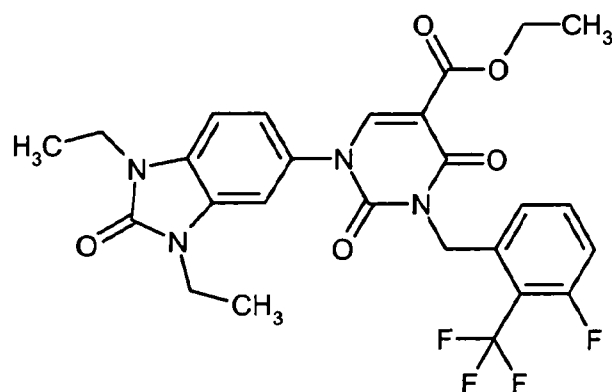
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.53 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 22A)與 115 mg(0.59 mmol)2,3-二氯苯甲基氯製備與純化標題化合物，得到 244 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.15$ min； $m/z = 531(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.18 - 1.27(m, 9H), 3.82 - 3.97(m, 4H), 4.20(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.19 - 7.27(m, 2H), 7.30 - 7.38(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.59(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0296】 實例 24

1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



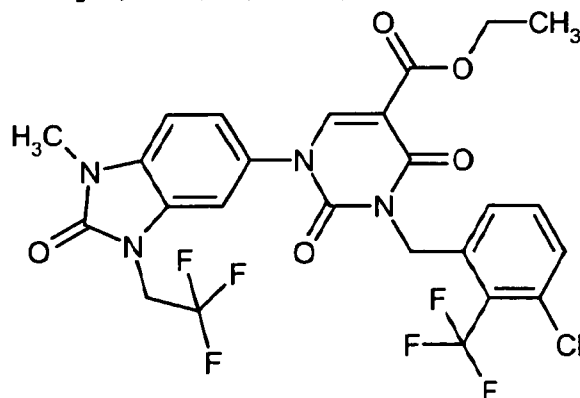
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 165 mg(0.44 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 22A)與 125 mg(0.48 mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 198 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.28$ min； $m/z = 549(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(td, 9H), 3.82 - 3.96(m, 4H), 4.20(q, 2H), 5.21(s, 2H), 7.17 - 7.26(m, 2H), 7.31 - 7.49(m, 3H), 7.67(q, 1H), 8.49(s, 1H)。

【0297】 實例 25

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 121 mg(0.23 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 17)先加至 DMF(3 ml)中，添加 76 μ l(130 mg, 0.46 mmol)三氯甲烷磺酸

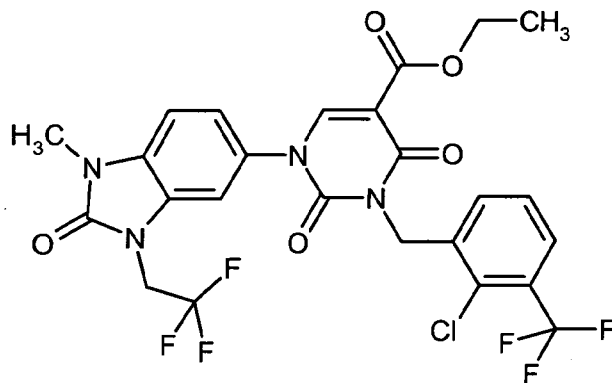
2,2,2-三氟乙基酯、64 mg(0.46 mmol)碳酸鉀與 4 mg(0.02 mmol)碘化鉀。反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。取冷卻至 RT 之反應混合物與水混合，抽吸濾出沉澱，使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70 : 1)後，得到 91 mg(63 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.16$ min ; $m/z = 605(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.41(s, 3H), 4.20(q, 2H), 4.80(q, 2H), 5.22(br.s, 2H), 7.31 - 7.39(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.44(s, 1H)。

【0298】 實例 26

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



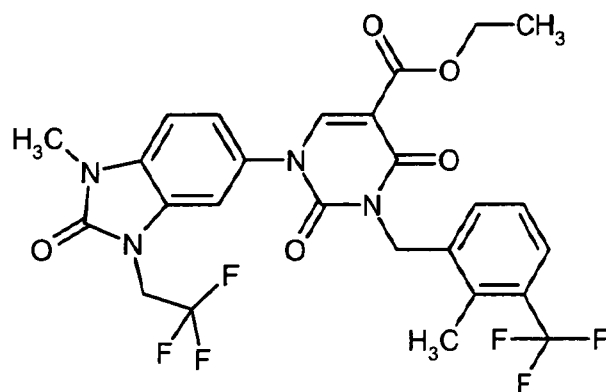
類似實例 25，由 89 mg(0.17 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 16)與 96 mg(0.34 mmol)三氯甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯製備與純化標題化合物，得到 80 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.16$ min ; $m/z = 605(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.41(s, 3H), 4.21(q, 2H), 4.80(q, 2H), 5.15(s, 2H), 7.31 - 7.39(m, 2H), 7.50 - 7.56(m, 2H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.43(s, 1H)。

【0299】 實例 27

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



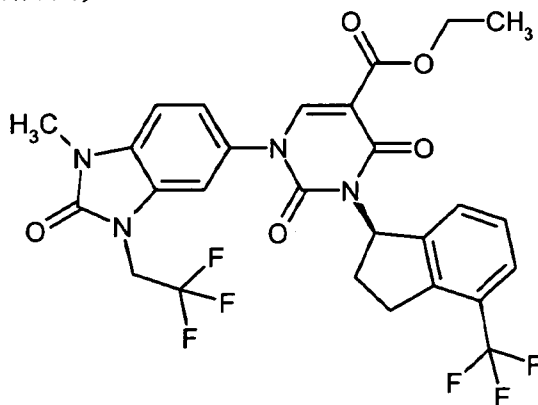
類似實例 25，由 133 mg(純度 75%, 0.19 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)與 111 mg(0.39 mmol)三氯甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯製備與純化標題化合物，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 100 : 1)後，得到 41 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.15$ min ; $m/z = 585(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.41(s, 3H), 4.20(q, 2H), 4.79(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.32 - 7.41(m, 4H), 7.54 - 7.57(m, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 8.41(s, 1H)。

【0300】 實例 28

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



於氬蒙氣下，取 400 mg(0.97 mmol) 1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 25A)、235 mg(1.16 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)與 763

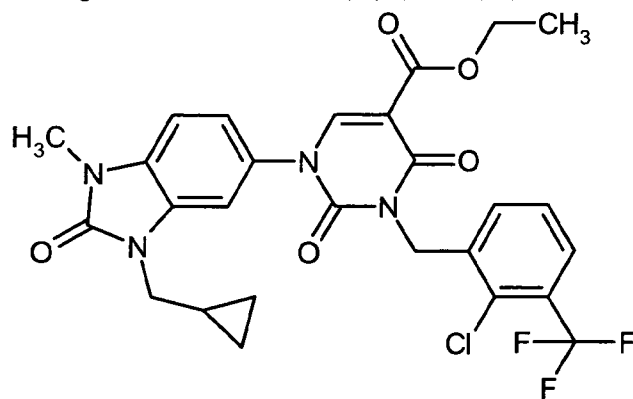
mg(2.91 mmol)三苯基膦先加至 DMF/THF 1 : 1(19.6 ml)中，反應混合物冷卻至 -15°C ，與 0.53 ml(2.71 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯混合。反應混合物 於室溫下攪拌 30 min 後，在冰冷卻下再滴加 0.2 當量(38 μl , 0.19 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯，混合物於室溫下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 0°C ，與 1 N 鹽酸混合，於室溫下攪拌 15 min。所形成之溶液使用乙酸乙酯萃取。有機相依序經 1 N 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸鈉溶液洗滌 2 次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質經製備性 HPLC(方法 7)純化。產生 370 mg(57 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) $R_t = 1.17 \text{ min}$; $m/z = 597(\text{M}+\text{H})^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.29 - 2.42(m, 1H), 2.43 - 2.57(m, 1H), 3.00 - 3.12(m, 1H), 3.31 - 3.44(m, 4H), 4.20(q, 2H), 4.41(q, 2H), 6.47 - 6.60(m, 1H), 6.94 - 7.07(m, 3H), 7.17 - 7.28(m, 2H), 7.41(d, 1H), 8.22(s, 1H)。

【0301】 實例 29

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



在含 90 mg(0.17 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 16)之 DMF(2 ml)溶液中添加 254 mg(0.18 mmol)(溴甲基)環丙烷、47 mg 碳酸鉀與 3 mg 碘化鉀。隨後，反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。冷卻至室溫後，加水，濾出所形成之沉澱。固體依序使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 下

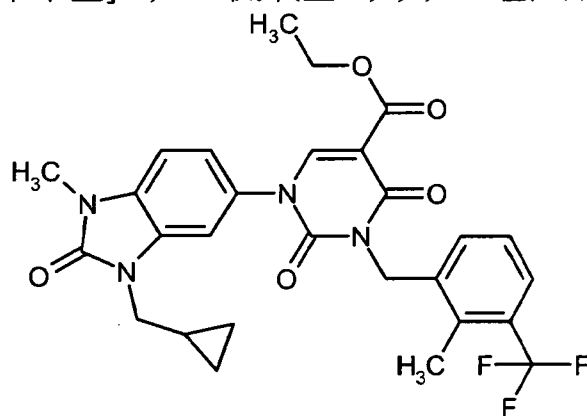
減壓乾燥。固體溶於二氯甲烷，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70/1)。所得產物於高度真空下乾燥。產生 67 mg(66 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.17 \text{ min}$; $m/z = 577(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.34 - 0.50(\text{m}, 4\text{H})$, $1.14 - 1.26(\text{m}, 4\text{H})$, $3.38(\text{s}, 3\text{H})$, $3.72(\text{d}, 2\text{H})$, $4.20(\text{q}, 2\text{H})$, $5.15(\text{s}, 2\text{H})$, $7.23 - 7.31(\text{m}, 2\text{H})$, $7.50 - 7.60(\text{m}, 3\text{H})$, $7.80(\text{d}, 1\text{H})$, $8.46(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0302】 實例 30

1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



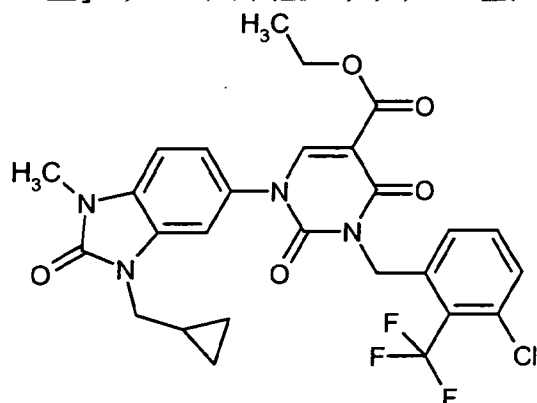
類似實例 29，由 133 mg(75%純度，0.19 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)與 29 mg(0.18 mmol)(溴甲基)環丙烷製備與純化標題化合物，得到 69 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.16 \text{ min}$; $m/z = 557(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta [\text{ppm}] = 0.35 - 0.41(\text{m}, 2\text{H})$, $0.42 - 0.49(\text{m}, 2\text{H})$, $1.16 - 1.26(\text{m}, 4\text{H})$, $2.46(\text{s}, 3\text{H})$, $3.38(\text{s}, 3\text{H})$, $3.72(\text{d}, 2\text{H})$, $4.20(\text{q}, 2\text{H})$, $5.09(\text{s}, 2\text{H})$, $7.23 - 7.30(\text{m}, 2\text{H})$, $7.33 - 7.40(\text{m}, 2\text{H})$, $7.52 - 7.54(\text{m}, 1\text{H})$, $7.59 - 7.62(\text{m}, 1\text{H})$, $8.44(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0303】 實例 31

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



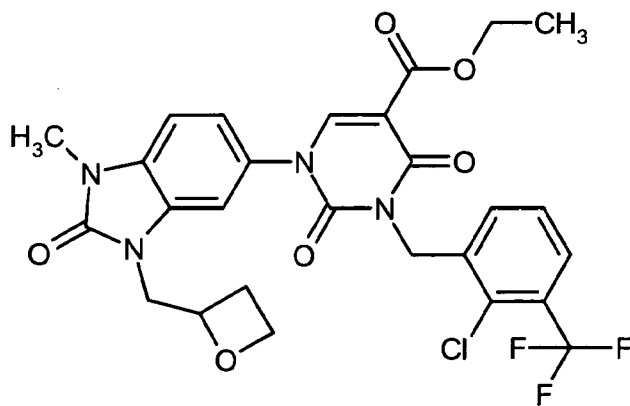
類似實例 29，由 120 mg(0.23 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 17)與 34 mg(0.25 mmol)(溴甲基)環丙烷製備與純化標題化合物，得到 89 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.17$ min； $m/z = 577(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.35 - 0.41(m, 2H), 0.41 - 0.49(m, 2H), 1.14 - 1.27(m, 4H), 3.38(s, 3H), 3.72(d, 2H), 4.20(q, 2H), 5.22(br.s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.31 - 7.36(m, 1H), 7.49 - 7.52(m, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.47(s, 1H)。

【0304】 實例 32

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-3-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



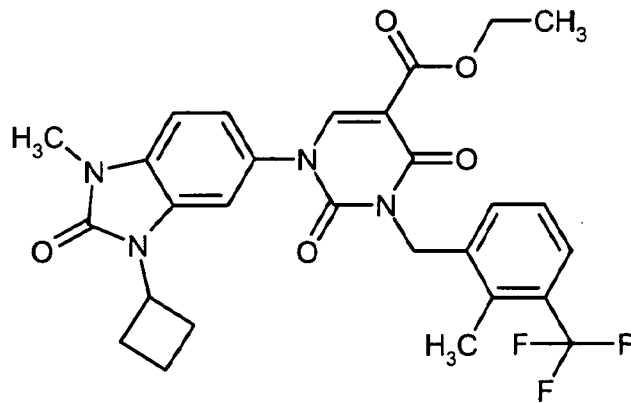
取 100 mg(0.23 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 16)先加至 2.4 ml DMF 中，添加 32 mg(0.21 mmol)2-(溴甲基)氧雜環丁烷、53 mg(0.38 mmol)碳酸鉀與 3 mg(0.02 mmol)碘化鉀。反應混合物於 60°C 下攪拌 2 h。隨後，再於室溫下添加 1 當量 2-(溴甲基)氧雜環丁烷，反應混合物於 80°C 下攪拌 2 h。操作時，反應混合物與水混合，抽吸濾出沉澱物，使用水洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。固體溶於二氯甲烷，利用快速矽膠層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70 : 1)。產生 56 mg(50 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 593(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.10 - 2.22(\text{m}, 1\text{H}), 2.25 - 2.38(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 3.39 - 3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.73(\text{q}, 1\text{H}), 3.85 - 3.92(\text{m}, 1\text{H}), 3.92 - 3.98(\text{m}, 1\text{H}), 4.11 - 4.17(\text{m}, 1\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.25 - 7.33(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.53(\text{t}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0305】 實例 33

1-(3-環丁基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



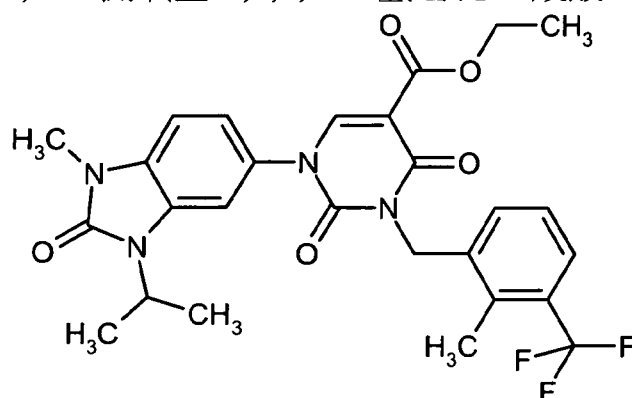
於氬蒙氣下，取 39 μl (0.49 mmol)環丁醇與 130 mg(0.49 mmol)三苯基膦先加至 THF(2.5 ml)中，慢慢滴加 98 μl (0.49 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯後，添加 100 mg(0.19 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)。反應混合物於室溫下攪拌 16 h。混合物濃縮，及利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 46 mg(41 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.16 \text{ min}$; $m/z = 557(M+H)^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.72 - 1.91(m, 2H), 2.20 - 2.30(m, 2H), 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.75 - 2.87(m, 2H), 3.31(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 4.78 - 4.88(m, 1H), 5.09(s, 2H), 7.24 - 7.29(m, 2H), 7.33 - 7.42(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.67(s, 1H), 8.45(s, 1H).

【0306】 實例 34

1-(3-異丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



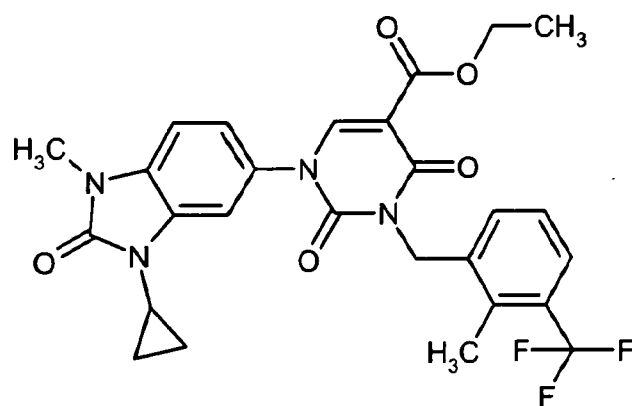
類似實例 33，由 100 mg(0.19 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)與 38 μl (0.49 mmol)2-丙醇製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 8)，得到 38 mg(34%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 545(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.45(d, 6H), 2.46(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.31(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 4.54 - 4.65(m, 1H), 5.09(s, 2H), 7.22 - 7.29(m, 2H), 7.32 - 7.41(m, 2H), 7.58 - 7.62(m, 2H), 8.43(s, 1H)。

【0307】 實例 35

1-(3-環丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



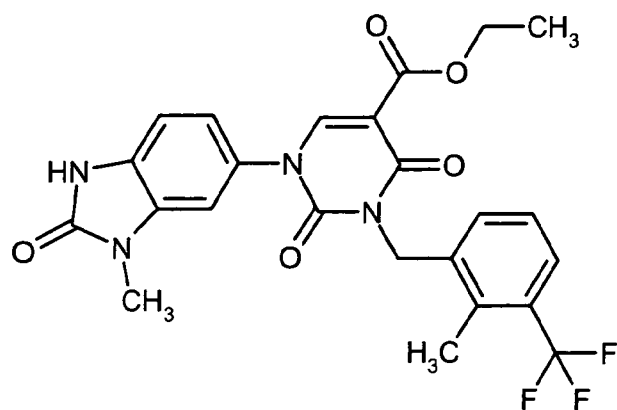
取 250 mg(0.49 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)、85 mg(0.99 mmol)環丙基二羥硼酸與 0.41 ml(2.98 mmol)三乙基胺先加至二氯甲烷(4 ml)。添加分子篩(3Å)與 271 mg(1.49 mmol)乙酸銅(II)，反應混合物於室溫下攪拌 3 天。混合物使用乙酸乙酯稀釋，使用 1M 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌一次及使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次。有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 155 mg(56 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 543(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 0.86 - 0.92(m, 2H), 0.99 - 1.06(m, 2H), 1.23(t, 3H), 2.46(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.87 - 2.95(m, 1H), 3.31(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.22 - 7.28(m, 2H), 7.32 - 7.43(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.60(d, 1H), 8.41(s, 1H)。

【0308】 實例 36

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



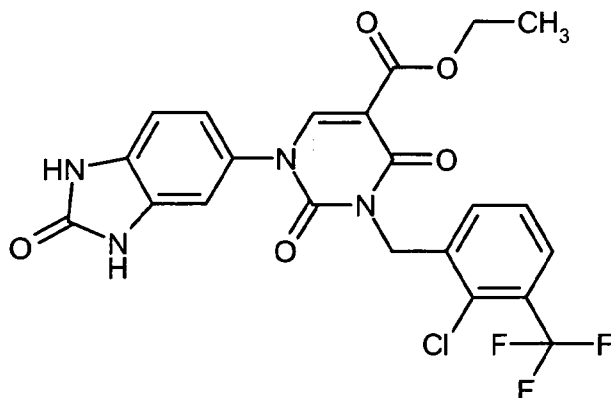
在含 250 mg(0.76 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 34A)之 10 ml DMF 溶液中添加 211 mg(0.83 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、209 mg(1.51 mmol)碳酸鉀與 13 mg(0.08 mmol)碘化鉀，混合物於 60°C 下攪拌 3 h。操作時，反應混合物與水混合，抽吸濾出所形成之沉澱物，使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 之高度真空下乾燥一夜。產生 42 mg(11 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.19$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 503(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.41(s, 3H), 4.17(q, 2H), 5.20(s, 2H), 7.07 - 7.16(m, 3H), 7.29 - 7.36(m, 1H), 7.46(s, 1H), 7.62(d, 1H), 8.28(s, 1H), 11.70(s, 1H)。

【0309】 實例 37

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 200 mg(0.63 mmol) 2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 26A)先加至 8 ml DMF 中。添加

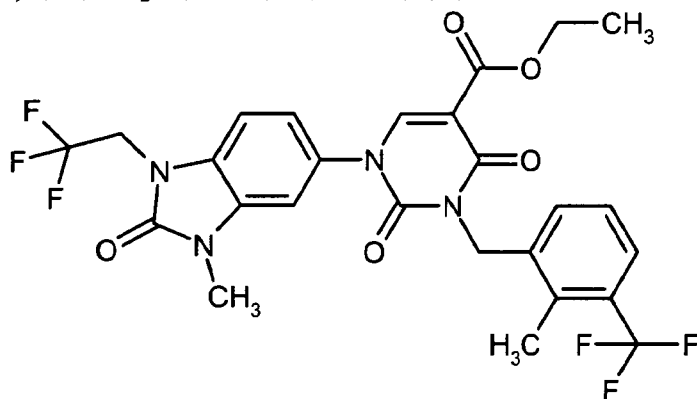
190 mg(0.70 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、175 mg(1.27 mmol)碳酸鉀與 10.5 mg(63 μ mol)碘化鉀，反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。冷卻至室溫後，加水至混合物中。濾出沉澱物，使用少量水與 MTBE 洗滌，於 50°C 乾燥箱中乾燥。所得產物溶於少量 DMF 中，利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 111 mg(35 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.13$ min ; $m/z = 509(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 4.20(q, 2H), 5.14(s, 2H), 7.02(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 7.15(s, 1H), 7.51(t, 1H), 7.59(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.41(s, 1H), 10.88(d, 2H)。

【0310】 實例 38

1-[3-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



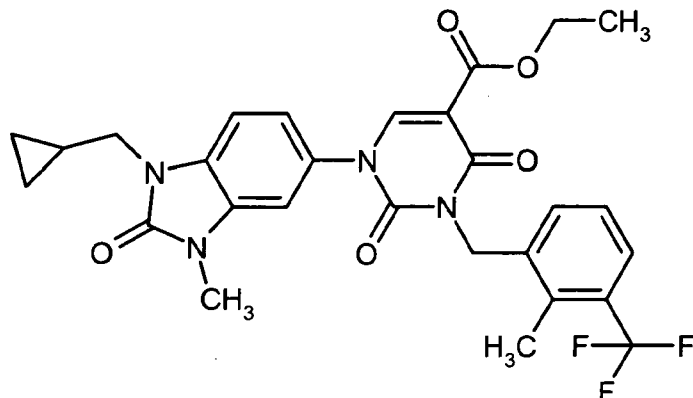
類似實例 25，由 91 mg(0.18 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36)與 101 mg(0.36 mmol)三氯甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯製備與純化標題化合物，得到 57 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 585(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.38(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.86(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.28 - 7.41(m, 3H), 7.44(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0311】 實例 39

1-[1-(環丙基甲基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



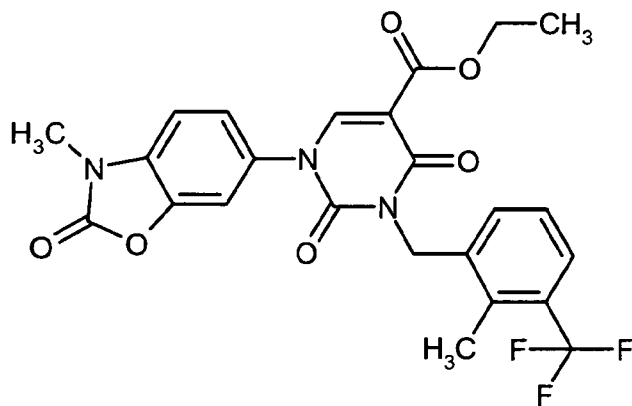
取 91 mg(0.18 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 36)，類似實例 29，與 26 mg(0.19 mmol)(溴甲基)環丙烷反應。反應時間 2 h 後，再加 24 mg(0.17 mmol)(溴甲基)環丙烷，反應混合物於 80°C 下再攪拌 1 h。加水並濾出沉澱產物。再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70 : 1)後，得到 51 mg(51 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 557(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta = 0.36 - 0.42(\text{m}, 2\text{H})$, $0.42 - 0.50(\text{m}, 2\text{H})$, $1.14 - 1.20(\text{m}, 1\text{H})$, $1.23(\text{t}, 3\text{H})$, $2.46(\text{s}, 3\text{H})$, $3.35(\text{s}, 3\text{H})$, $3.77(\text{d}, 2\text{H})$, $4.19(\text{q}, 2\text{H})$, $5.09(\text{s}, 2\text{H})$, $7.24(\text{dd}, 1\text{H})$, $7.32 - 7.44(\text{m}, 4\text{H})$, $7.58 - 7.62(\text{m}, 1\text{H})$, $8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0312】 實例 40

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



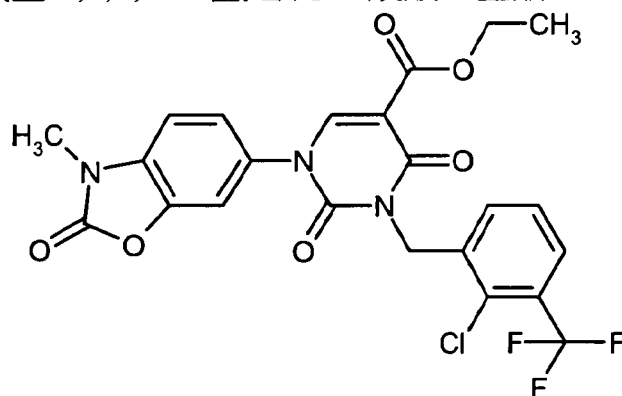
類似實例 1，反應時間 2 h，由 200 mg(0.60 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 28A)與 168 mg(0.66 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 288 mg(93%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.10 \text{ min}$ ； $m/z = 504(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.38(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.07(s, 2H), 7.31 - 7.42(m, 3H), 7.43 - 7.48(m, 1H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.63 - 7.66(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0313】 實例 41

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



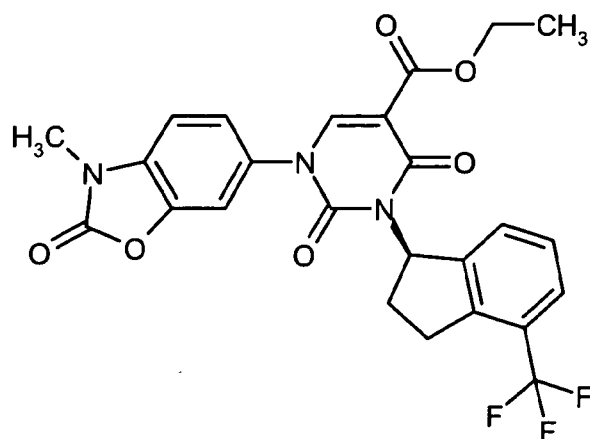
類似實例 1，反應時間為 2 h，由 200 mg(0.60 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 28A)與 181 mg(0.66 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 263 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.11 \text{ min}$ ； $m/z = 523(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ = 1.23(t, 3H), 3.38(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.14(s, 2H), 7.38 - 7.48(m, 2H), 7.53(t, 1H), 7.59(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.80(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0314】 實例 42

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



方法A: 取含 200 mg (0.60 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 28A)與 475 mg (1.81 mmol) 三苯基膦之 THF/DMF 1:1 (7.6 ml) 溶液於氬蒙氣下冷卻至 -30°C 。滴加 238 μl (1.20 mmol) 偶氮二羧酸二異丙基酯後，滴加含 146 mg (0.69 mmol) (1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)之約 1 ml THF 溶液。反應混合物回升至 RT，於室溫下攪拌 30 min。操作時，混合物冷卻至 0°C ，與 5 ml 1M 鹽酸混合，回升至 RT，攪拌 30 min。混合物使用乙酸乙酯萃取。有機相使用 1M 鹽酸洗滌 2 次，經飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質與乙醇攪拌萃取，抽吸濾出沉澱固體，棄置不要。取濾液濃縮，溶於少量二氯甲烷，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 120:1 $\rightarrow$ 20:1)。產生 135 mg (43% 理論值) 標題化合物，約 95% 純度。

LC-MS(方法 1): $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 516(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.37 - 2.43(m, 1H), 2.43 - 2.48(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.03 - 3.14(m, 1H), 3.22 - 3.30(m, 1H, 被水訊號部份遮蔽), 3.38(s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.34 - 6.56(m, 1H), 7.32 - 7.43(m, 3H), 7.45 - 7.50(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.55 - 7.64(m, 1H), 8.35(s, 1H)。

依類似實驗法，可單離出另一份純度 99% 產物。測定這批產物之比旋光度為：比旋光度： $\alpha_D^{20} = +132.9^{\circ}$ ，(氯仿， $c = 0.395 \text{ g}/100 \text{ ml}$)。

方法 B: 於氬蒙氣下，取含 5.0 g (15.1 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例)、6.73 g (25.7 mmol) 三苯基膦與 3.66 g (18.1 mmol) (1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-

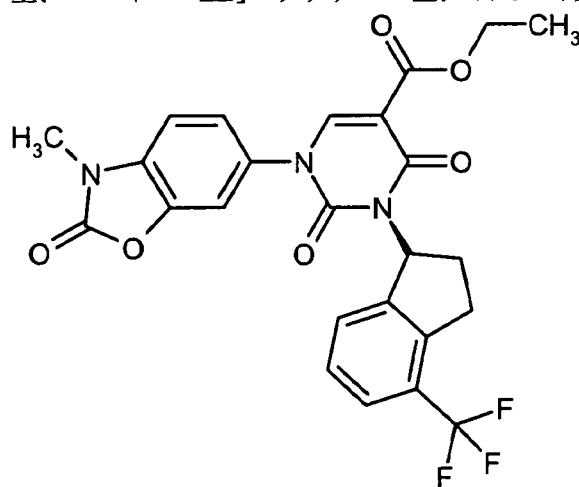
醇(來自實例 14A)先加至 240 ml DMF/THF 2 : 1(v/v)中，並冷卻至-15°C。慢慢滴加 4.76 ml(24.15 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯，滴加速率不應使反應混合物溫度上升超過-10°C。添加完畢時，混合物再於-10°C 攪拌 1 h，然後回升至 RT，倒至 1.3 升水上。混合物使用各 300 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質(18 g)分兩個層析步驟純化：先使用 200 g 矽膠管柱，使用二氯甲烷/丙酮 97.5 : 2.5 為溶離液。取所得含產物溶離份濃縮，殘質再加至 200 g 矽膠管柱上。使用 2.5 升環己烷/乙酸乙酯 1 : 1 作為溶離液進一步溶離雜質，然後使用二氯甲烷/甲醇 95 : 5 從管柱上溶離出所需產物。產生 3.40 g(44%理論值)標題化合物，95%純度(NMR 顯示約 5%乙酸乙酯)。由混合之溶離份再進行一次新的純化，再得到 920 mg。總產率：4.32 g(56%理論值)。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.15$ min ; $m/z = 516(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.31(t, 3H), 2.37 - 2.49(m, 1H), 2.59(dtd, 1H), 3.14(dt, 1H), 3.40(s, 3H), 3.42 - 3.53(m, 1H), 4.29(q, 2H), 6.54 - 6.68(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.26 - 7.36(m, 2H), 7.49(d, 1H), 8.28(s, 1H)。

【0315】 實例 43

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(S 對映異構物)



取 1.00 g(3.02 mmol) 來自實例 28A 之化合物、732 mg(3.62 mmol)來自實例 15A 之化合物與 1.35 g(5.13 mmol)三苯基磷先加至 9 ml THF 與 18 ml DMF 中，於室溫下滴加 951 μ l(4.83 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。反應混合物 於室溫下攪拌 1 h。操作時，添加 5 ml 1N 鹽酸至冰冷卻下之反應混合物中，攪拌混合物 10 min。混合物再使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相經 1N 鹽酸洗滌 2 次，經 1M 碳酸鈉溶液洗滌 2 次，及使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 590 mg(38 %理論值)標題化合物。

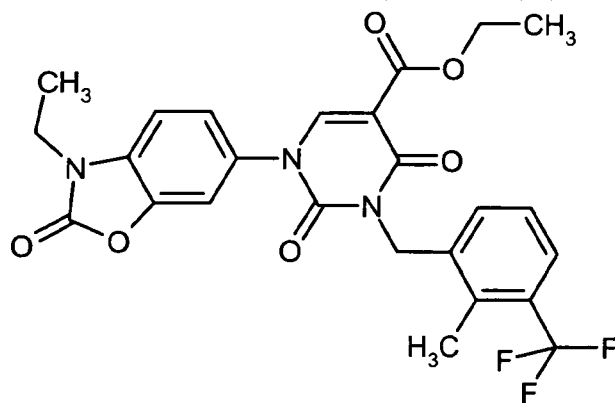
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 516(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.31(t, 3H), 2.33 - 2.50(m, 1H), 2.51 - 2.67(m, 1H), 3.14(dt, 1H), 3.39 - 3.52(m, 1H), 3.40(s, 3H), 4.29(q, 2H), 6.55 - 6.68(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.26 - 7.35(m, 2H), 7.49(d, 1H), 8.28(s, 1H)。

對掌性分析級HPLC(方法27)： $R_t = 9.94$ min；約93%ee

【0316】 實例 44

1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



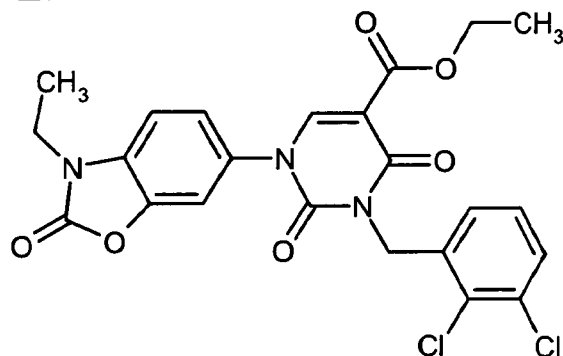
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 30A)與 161 mg(0.64 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 192 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 518(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.28(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.90(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.31 - 7.42(m, 2H), 7.43 - 7.50(m, 2H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.64 - 7.67(m, 1H), 8.45(s, 1H)。

【0317】 實例 45

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



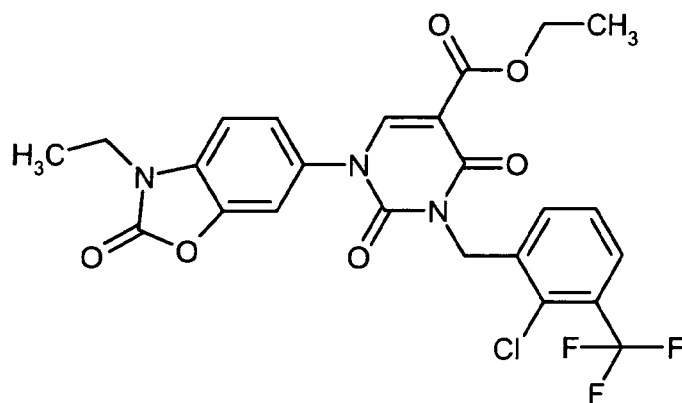
類似實例 1，反應時間為 5 h，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 30A)與 124 mg(0.64 mmol)1,2-二氯-3-(氯甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 220 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 1.09 min ; m/z = 504($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.10(s, 2H), 7.21 - 7.25(m, 1H), 7.30 - 7.36(m, 1H), 7.41 - 7.50(m, 2H), 7.56 - 7.60(m, 1H), 7.63 - 7.66(m, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0318】 實例 46

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



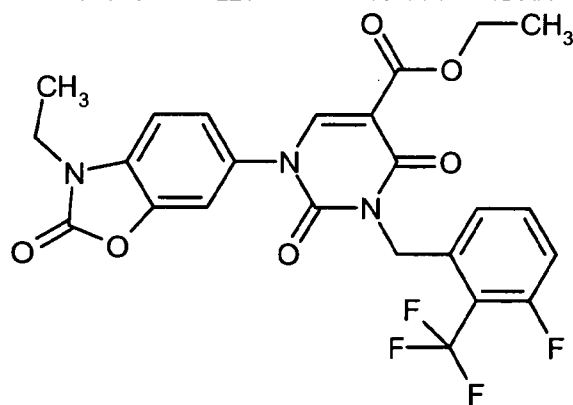
類似實例 37，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 30A)與 174 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 209 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 538(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.14(s, 2H), 7.42 - 7.56(m, 3H), 7.59(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.81(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0319】 實例 47

1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



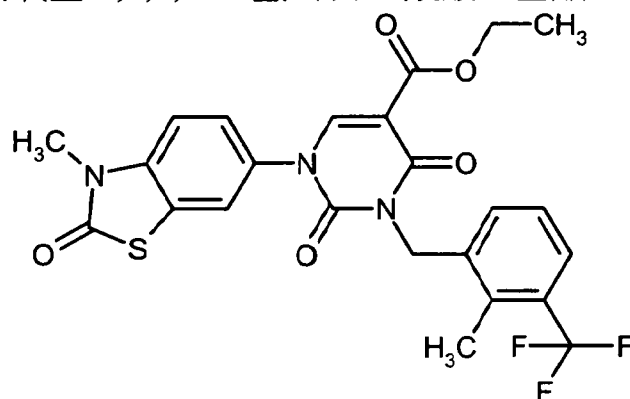
類似實例 37，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 30A)與 163 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 159 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.06 \text{ min}$; $m/z = 522(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.19(s, 2H), 7.18 - 7.23(m, 1H), 7.37 - 7.51(m, 3H), 7.62 - 7.70(m, 2H), 8.49(s, 1H) 。

【0320】 實例 48

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



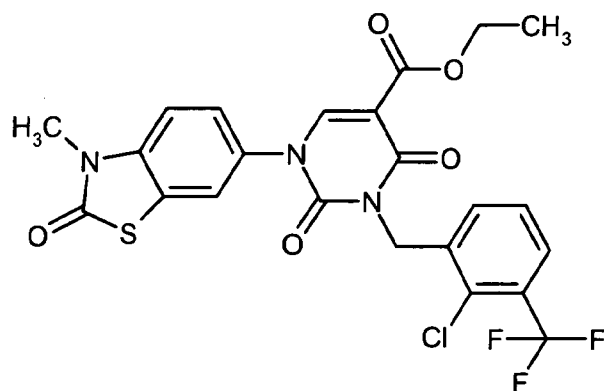
類似實例 37，由 500 mg(1.44 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 400 mg(1.58 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 392 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 520(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 被DMSO訊號部份遮蔽), 3.45(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.31 - 7.42(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.56 - 7.63(m, 2H), 7.88 - 7.91(m, 1H), 8.48(s, 1H) 。

【0321】 實例 49

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



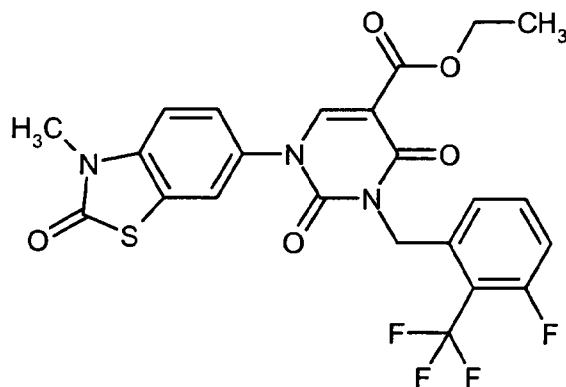
類似實例 37，由 184 mg(0.53 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 159 mg(0.58 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 216 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 540(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 3.45(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.15(s, 2H), 7.46(d, 1H), 7.49 - 7.55(m, 1H), 7.56 - 7.61(m, 2H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 7.88 - 7.90(m, 1H), 8.51(s, 1H)。

【0322】 實例 50

3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



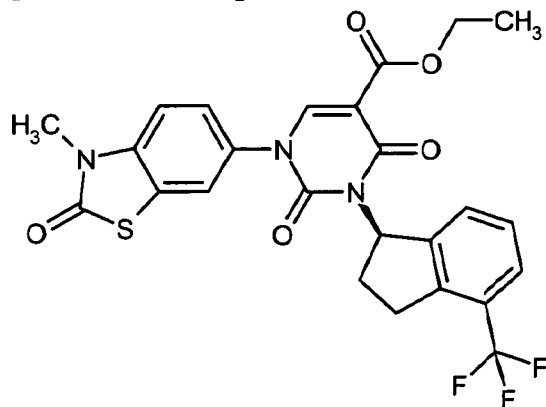
類似實例 37，由 200 mg(0.53 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 149 mg(0.58 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 241 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06$ min； $m/z = 524(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.45(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.19(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.41(t, 1H), 7.47(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.66(q, 1H), 7.88(d, 1H), 8.52(s, 1H)。

【0323】 實例 51

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



取 8.00 g(23.03 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)、5.12 g(25.33 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)與 10.27 g(39.15 mmol)三苯基膦先加至 317 ml THF 與 317 ml DMF 中，並冷卻至 5°C。分批添加 7.25 ml(36.85 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。離開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌 1 h。操作時，添加 200 ml 1N 鹽酸，激烈攪拌混合物 5 min。添加 400 ml 乙酸乙酯。激烈攪拌 10 分鐘後，排除有機相。水相再使用 400 ml 乙酸乙酯洗滌一次。合併之有機相經各 100 ml 飽和碳酸鈉溶液洗滌 2 次，然後使用 100 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，然後經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與 400 ml MTBE 混合，在冰浴冷卻下攪拌 30 min。抽吸濾出沉澱固體，使用冷 MTBE 洗滌 2 次。合併之濾液濃縮，殘質利用快速層析法純化(環己烷/乙酸乙酯 1 : 2 $\rightarrow$ 1 : 4)。所得產物自乙腈中再結晶，於高度真空下乾燥。產生 6.3 g(50 % 理論值)標題化合物。

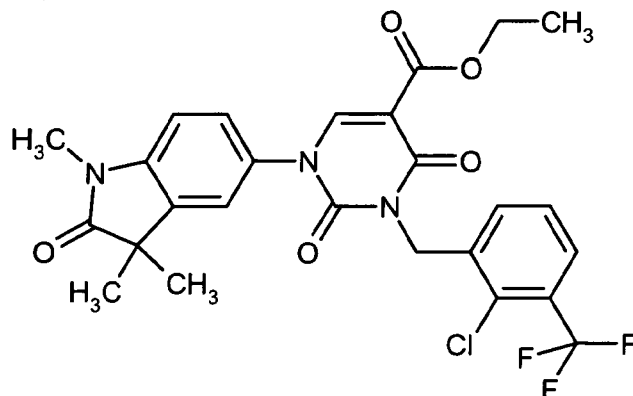
LC-MS(方法 1) : R_t = 1.18 min ; m/z = 532($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.31(t, 3H), 2.37 - 2.49(m, 1H), 2.53 - 2.65(m, 1H), 3.08 - 3.20(m, 1H), 3.40 - 3.52(m, 1H), 3.45(s, 3H), 4.29(q, 2H),

6.56 - 6.68(m, 1H), 7.09 - 7.18(m, 1H), 7.25 - 7.36(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.47 - 7.54(m, 1H), 8.29(s, 1H)。

【0324】 實例 52

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



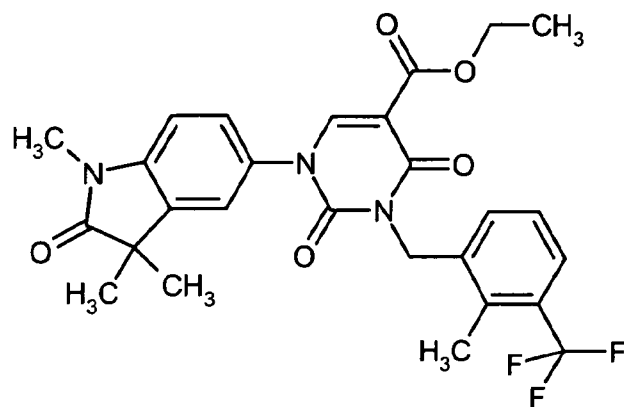
類似實例 37，由 200 mg(0.56 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59A)與 168 mg(0.61 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 241 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 550(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 1.30(s, 6H), 3.18(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.15(s, 2H), 7.16(d, 1H), 7.44 - 7.49(m, 1H), 7.50 - 7.60(m, 3H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0325】 實例 53

3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



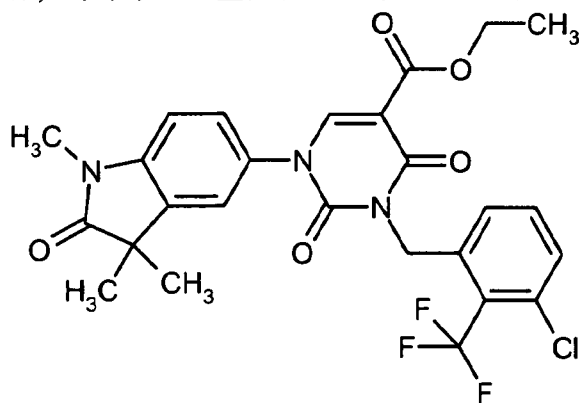
類似實例 37，由 500 mg(1.39 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59A)與 389 mg(1.53 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 571 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 530(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.29(s, 6H), 2.46(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.34 - 7.39(m, 2H), 7.44 - 7.49(m, 1H), 7.53 - 7.56(m, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 8.42(s, 1H)。

【0326】 實例 54

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 153 mg(0.42 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59A)，類似實例 37，與 198 mg(65%純度，0.47 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(其製法參見：WO 2004/52858，第 149 頁，實例 176)反應。操作時，冷卻反應混合物至 RT，

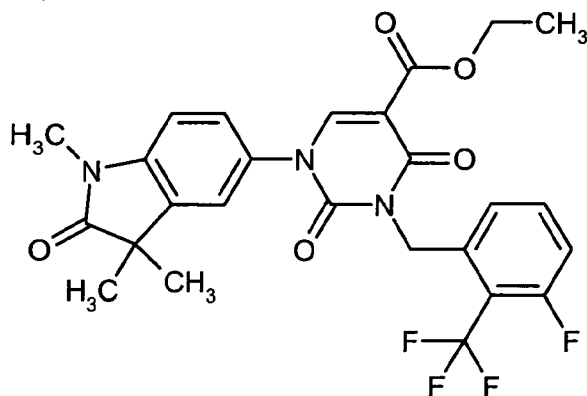
與水混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質與 MTBE 攪拌，抽吸濾出沉澱固體，使用 MTBE 洗滌，於高度真空幫浦下乾燥。產生 109 mg(46 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 550(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.29(s, 6H), 3.18(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.21(br.s, 2H), 7.16(d, 1H), 7.30 - 7.35(m, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.57 - 7.66(m, 2H), 8.45(s, 1H) 。

【0327】 實例 55

3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



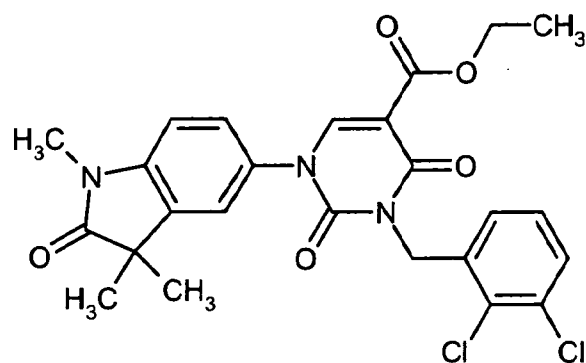
類似實例 37，由 200 mg(0.56 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59A)與 158 mg(0.61 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 247 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.06 \text{ min}$; $m/z = 534(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.29(s, 6H), 3.18(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.20(s, 2H), 7.13 - 7.22(m, 2H), 7.37 - 7.48(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.63 - 7.70(m, 1H), 8.45(s, 1H) 。

【0328】 實例 56

3-(2,3-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



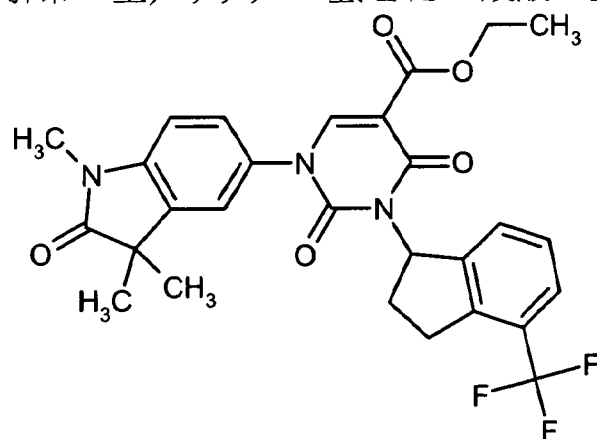
類似實例 37，由 200 mg(0.56 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59A)與 120 mg(0.61 mmol)1,2-二氯-3-(氯甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 230 mg(78%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 520(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.29(s, 6H), 3.18(s, 3H), 4.20(q, 2H), 7.15(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.33(t, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.58(d, 1H), 8.43(s, 1H)。

【0329】 實例 57

2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



類似實例 8，反應時間 2 天，由 190 mg(0.51 mmol) 2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 21A)與 310 mg(1.03 mmol)1,3,3-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)-1,3-二氫-2H-吡咯-2-酮(來自實例 68A)製備與純化標題化合物，再利用快

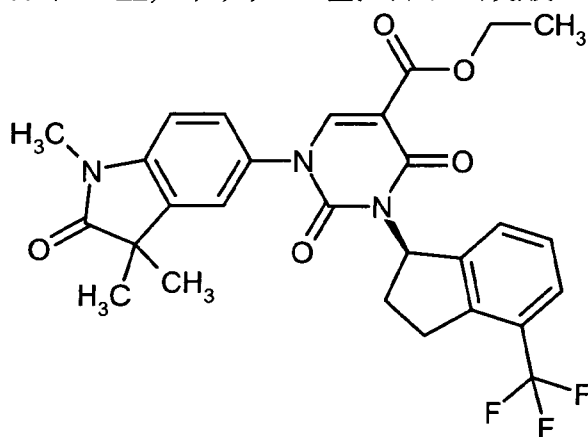
速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 98 : 2)後，共得到 169 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 542(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.20 - 1.25(m, 3H), 1.29(s, 6H), 2.38 - 2.43(m, 1H), 2.44 - 2.48(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.03 - 3.13(m, 1H), 3.17(s, 3H), 3.23 - 3.29(m, 1H, 被水訊號部份遮蔽), 4.18(q, 2H), 6.33 - 6.56(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.32 - 7.45(m, 2H), 7.45 - 7.57(m, 3H), 8.33(s, 1H)。

【0330】 實例 58

2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



取 700 mg(1.96 mmol)來自實例 59A 之化合物、515 mg(2.55 mmol)(S)-4-三氟甲基茛滿-1-醇(來自實例 14A)與 1.54 g(5.88 mmol)三苯基膦先加至 -15°C 之 20 ml THF 與 20 ml DMF 中，滴加 1.12 ml(5.68 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。反應混合物於室溫下攪拌 2 h。操作時，混合物再度冷卻至 -15°C ，與 30 ml 1N 鹽酸混合物，於室溫下攪拌 10 min，然後使用乙酸乙酯萃取。有機相使用 1N 鹽酸洗滌 2 次，使用 1M 碳酸鈉溶液洗滌一次，及使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，然後經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 725 mg(68 %理論值)標題化合物。

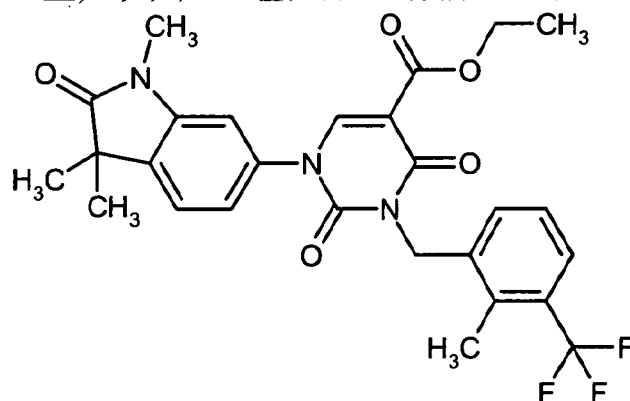
LC-MS(方法 5) : $R_t = 1.18 \text{ min}$; $m/z = 542(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.31(t, 3H), 1.35(s., 3H), 1.36(s., 3H), 2.37 - 2.50(m, 1H), 2.58(dtd, 1H), 3.08 - 3.18(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.47(br.s,

1H), 4.29(q, 2H), 6.54 - 6.68(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.16(br.s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.26 - 7.36(m, 2H), 7.49(d, 1H), 8.29(s, 1H)。

【0331】 實例 59

3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



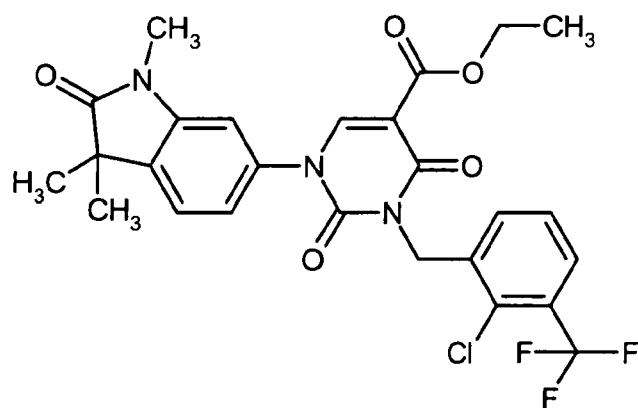
取 125 mg(0.35 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 64A)先加至 3 ml DMF 中。添加 97 mg(0.38 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、97 mg(0.70 mmol)碳酸鉀與 6 mg(0.04 mmol)碘化鉀，反應混合物於 60°C 下攪拌 2 h。冷卻至室溫後，加水至混合物中。濾出沉澱物，使用少量水與環己烷洗滌，於 50°C 乾燥箱中乾燥。產生 134 mg(90%純度，65 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 530(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 1.30(s, 6H), 2.47(s, 3H), 3.14(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.31 - 7.41(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.60(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0332】 實例 60

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



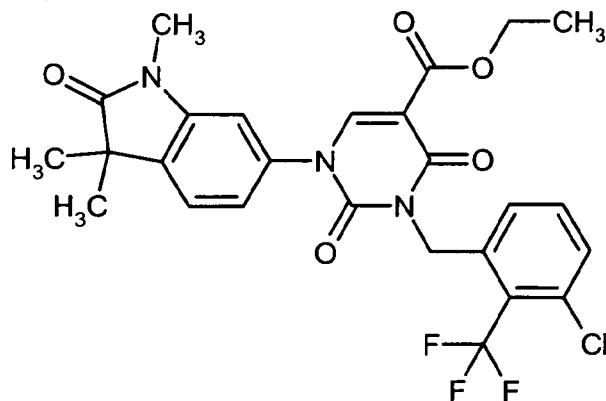
類似實例 59，由 125 mg(0.35 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 64A)與 105 mg(0.38 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 182 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 550(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 1.31(s, 6H), 3.15(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 7.50 - 7.55(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.80(d, 1H), 8.49(s, 1H)。

【0333】 實例 61

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 125 mg(0.35 mmol) 2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 64A)先加至 DMF(3 ml)中。添加 161 mg(65%純度，0.38 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯、96 mg(0.70 mmol)碳酸鉀與 6 mg(0.03 mmol)碘化鉀。隨後，反應混合物於 60°C

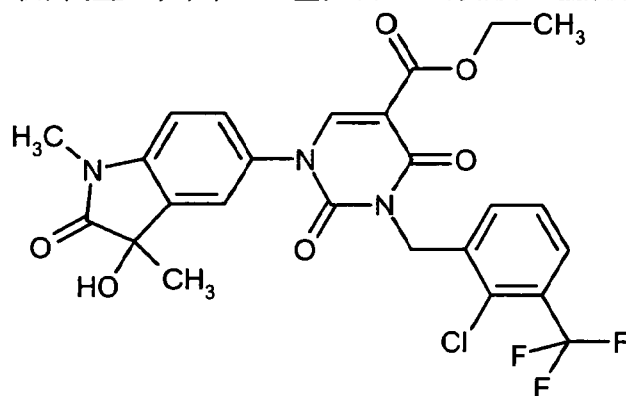
下攪拌 2 h。取冷卻至 RT 之混合物與水混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質與環己烷/乙酸乙酯攪拌，抽吸濾出沉澱固體，及減壓乾燥。產生 133 mg(62 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.16 \text{ min}$; $m/z = 550(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 1.30(s, 6H), 3.15(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.22(br.s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.56 - 7.68(m, 2H), 8.50(s, 1H)。

【0334】 實例 62

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-羥基-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



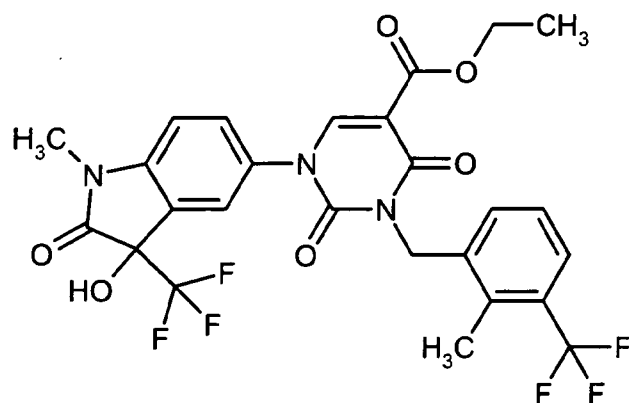
類似實例 1，反應時間為 1 h，由 105 mg(0.29 mmol) 1-(3-羥基-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 72A)與 88 mg(0.32 mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 133 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.98 \text{ min}$; $m/z = 552(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.41(s, 3H), 3.14(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.14(s, 2H), 6.13(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.47 - 7.57(m, 3H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.40(s, 1H)。

【0335】 實例 63

1-[3-羥基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



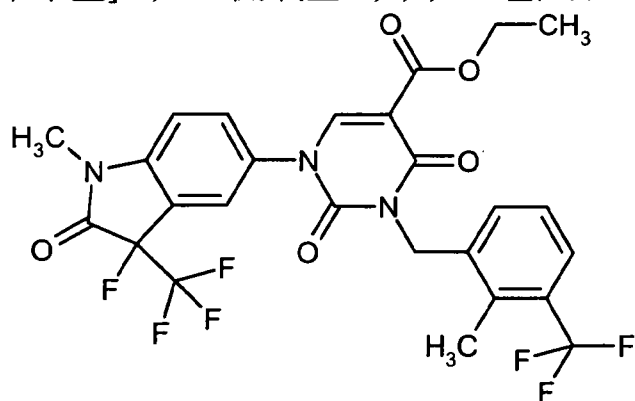
類似實例 1，反應時間為 45 min，由 200 mg(0.48 mmol) 1-[3-羥基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 69A)與 134 mg(0.53 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，再利用 HPLC 純化(方法 8)後，得到 76 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 585(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.22(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.07(s, 2H), 7.30(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.67 - 7.71(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.92(s, 1H), 8.40(s, 1H)。

【0336】 實例 64

1-[3-氟-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



類似實例 1，反應時間為 45 min，由 90 mg(0.21 mmol) 1-[3-氟-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 73A)與 60 mg(0.23 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)

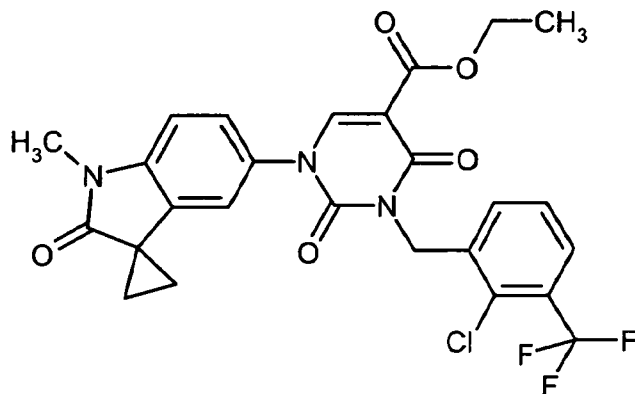
苯製備與純化標題化合物，再利用 HPLC 純化後(方法 8)，得到 97 mg(72% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.24$ min； $m/z = 588(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.27(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.07(s, 2H), 7.32 - 7.37(m, 1H), 7.38 - 7.45(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.84 - 7.88(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.53(s, 1H)。

【0337】 實例 65

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



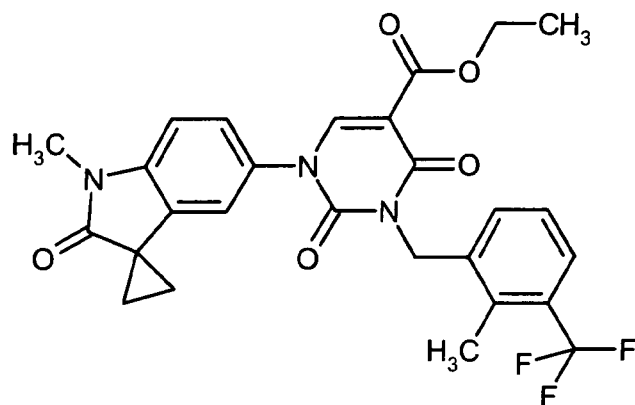
類似實例 1，反應時間為 1 h，由 120 mg(0.33 mmol) 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 63A)與 101 mg(0.37 mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 177 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.12$ min； $m/z = 548(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.55 - 1.60(m, 2H), 1.64 - 1.69(m, 2H), 3.26(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.14(s, 2H), 7.18 - 7.24(m, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.49 - 7.58(m, 2H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0338】 實例 66

1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



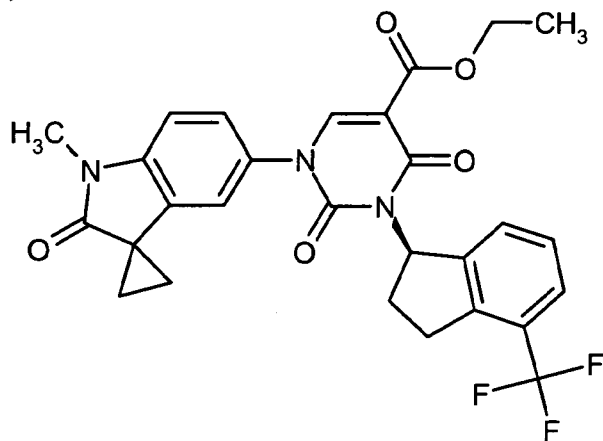
類似實例 1，反應時間為 1.5 h，由 120 mg(0.33 mmol) 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 63A)與 94 mg(0.37 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 140 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.12$ min； $m/z = 528(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.55 - 1.60(m, 2H), 1.64 - 1.69(m, 2H), 2.46(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.26(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.07(s, 2H), 7.17 - 7.25(m, 2H), 7.32 - 7.37(m, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.57 - 7.63(m, 1H), 8.42(s, 1H).

【0339】 實例 67

1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



於 RT 與氫蒙氣下，取 8.00 g(22.5 mmol) 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實

例 63A)、5.46 g(27.0 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)與 10.0 g(38.26 mmol)三苯基磷先加至 THF/DMF 1 : 1(215 ml)中。在此混合物中攪拌滴加 7.09 ml(36.02 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。1 h 後，再加 1.2 g(4.51 mmol)三苯基磷與 0.89 ml(4.51 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。反應混合物再於室溫下攪拌 1.5 h。在冰冷卻下，混合物與 10 ml 1M 鹽酸混合，攪拌 15 min，然後使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相經 1M 鹽酸洗滌 2 次，然後使用飽和碳酸鈉溶液洗滌 2 次，使用飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質與 100 ml MTBE 攪拌並靜置一夜。濾出所形成之固體並棄置不要。濾液於旋轉蒸發器上濃縮。殘質溶於少量二氯甲烷，利用快速層析法純化(溶離液：環己烷/乙酸乙酯 1 : 2)。產生 7.81 g(59%理論值，由 NMR 測定 92%純度)標題化合物。

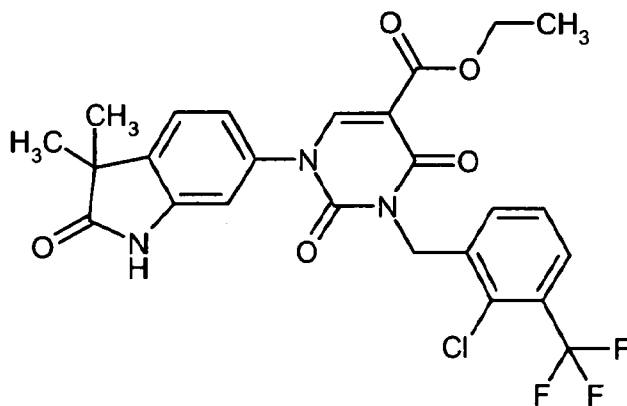
LC-MS(方法 4) : $R_t = 2.49$ min ; $m/z = 540(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.31(t, 3H), 1.54 - 1.61(m, 2H), 1.69 - 1.81(m, 2H), 2.35 - 2.49(m, 1H), 2.51 - 2.66(m, 1H), 3.05 - 3.21(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.39 - 3.54(m, 1H), 4.28(q, 2H), 6.54 - 6.67(m, 1H), 6.80(br.s, 1H), 6.97(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.24 - 7.36(m, 2H), 7.49(d, 1H), 8.26(s, 1H)。

比旋光度 : $\alpha_D^{20} = +131.7^\circ$, (氯仿, $c = 0.405$ g/100 ml)。

【0340】 實例 68

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



在含 629 mg(1.83 mmol) 1-(3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 65A)之 10 ml DMF 溶液

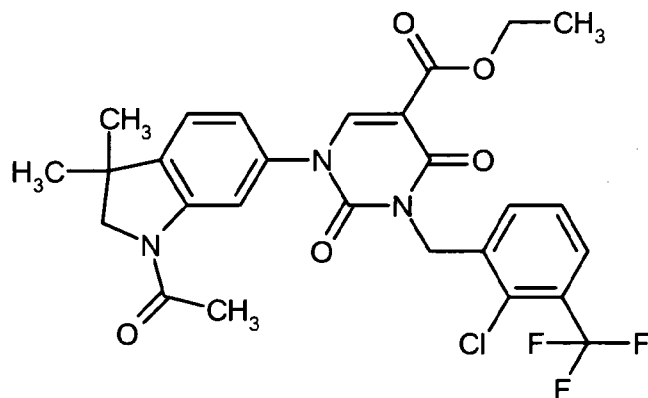
中添加 551 mg(2.02 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、506 mg(3.66 mmol)碳酸鉀與 30 mg(0.18 mmol)碘化鉀，混合物於 60°C 下攪拌 1.5 h。操作時，反應混合物與水混合，抽吸濾出所形成之沉澱物，使用水洗滌。所得粗產物利用快速矽膠層析法純化(二氯甲烷/甲醇，98：2)。產生 371 mg(88 %純度，33 %理論值)目標化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min；MS(ESIpos)： $m/z = 536(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(s, 3H), 1.28(s, 6H), 4.19(q, 2H), 5.13(s, 2H), 7.04 - 7.07(m, 1H), 7.11 - 7.15(m, 1H), 7.44 - 7.47(m, 1H), 7.48 - 7.54(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.77 - 7.82(m, 1H), 8.47(s, 1H), 10.61(s, 1H)。

【0341】 實例 69

1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



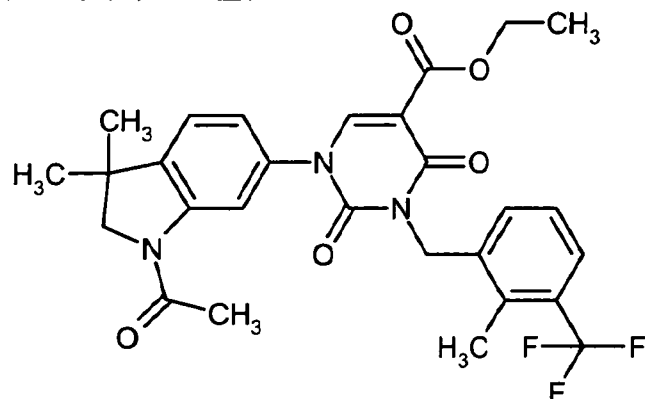
類似實例 1，反應時間為 2 h，由 200 mg(0.53 mmol) 1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 66A)與 162 mg(0.59 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 228 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.18$ min； $m/z = 564(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.34(s, 6H), 2.18(s, 3H), 3.94(s, 2H), 4.19(q, 2H), 5.12(s, 2H), 7.19(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 7.50(t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.41(s, 1H)。

【0342】 實例 70

1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



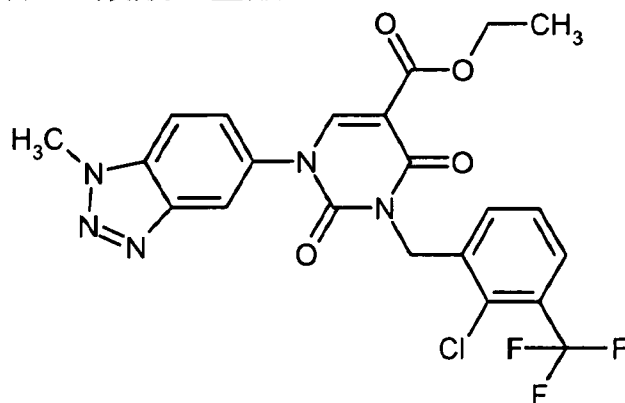
類似實例 1，反應時間為 2 h，由 200 mg(0.53 mmol) 1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 66A)與 149 mg(0.59 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 253 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.22 \text{ min}$ ； $m/z = 544(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.34(s, 6H), 2.18(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.93(s, 2H), 4.19(q, 2H), 5.06(s, 2H), 7.19(dd, 1H), 7.33(t, 1H), 7.40(d, 2H), 7.59(d, 1H), 8.13(d, 1H), 8.39(s, 1H)。

【0343】 實例 71

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 162 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 74A)先加至 6.5 ml DMF 中。添加 155 mg(0.56

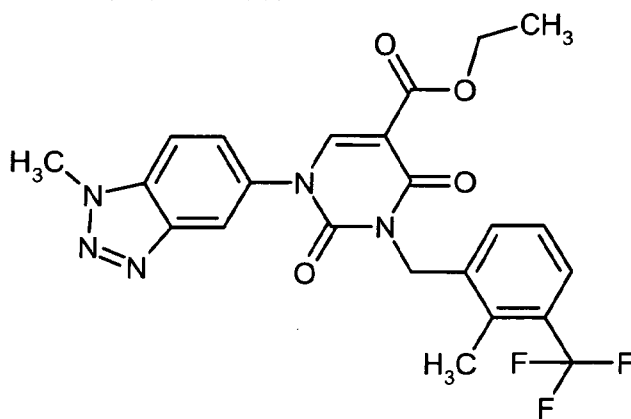
mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、142 mg(1.03 mmol)碳酸鉀與 9 mg(52 μ mol)碘化鉀，反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。冷卻至室溫後，加水至混合物中。濾出沉澱物，使用少量水與 MTBE 洗滌，於 50°C 乾燥箱中乾燥。產生 149 mg(95 %純度，54 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.03$ min ; $m/z = 508(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 4.21(q, 2H), 4.37(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.61 - 7.65(m, 1H), 7.71 - 7.75(m, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 7.99 - 8.02(m, 1H), 8.31 - 8.33(m, 1H), 8.61(s, 1H)。

【0344】 實例 72

1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



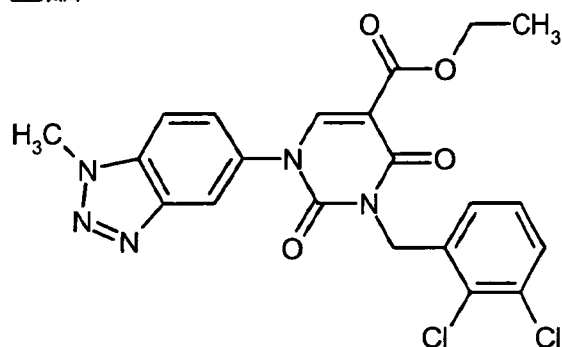
類似實例 71，由 162 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 74A)與 143 mg(0.56 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 152 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.02$ min ; $m/z = 488(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.47(s, 被DMSO訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 4.37(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.40 - 7.45(m, 1H), 7.58 - 7.64(m, 1H), 7.73(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.32 - 8.34(m, 1H), 8.58(s, 1H)。

【0345】 實例 73

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



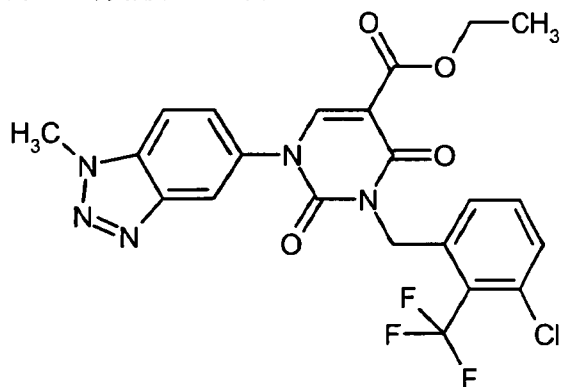
類似實例 71，由 162 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 74A)與 136 mg(0.56 mmol)2,3-二氯苯甲基溴製備與純化標題化合物，得到 188 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.99$ min； $m/z = 474(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 4.20(q, 2H), 4.37(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.27(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.59(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.00(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.59(s, 1H)。

【0346】 實例 74

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 162 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 74A)先加至 DMF(6 ml)中，添加 238 mg(65%純度，0.56 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯、142 mg(1.03 mmol)碳酸鉀與 8 mg(0.05 mmol)碘化鉀。隨後，反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。取冷卻至

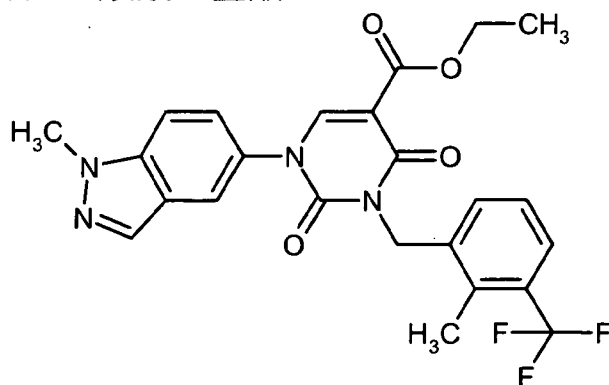
RT 之混合物與水混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與環己烷/乙酸乙酯攪拌，抽吸濾出沉澱固體，及減壓乾燥。產生 115 mg(43 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 508(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 4.21(q, 2H), 4.37(s, 3H), 5.23(br.s, 2H), 7.36 - 7.41(m, 1H), 7.58 - 7.67(m, 2H), 7.70 - 7.75(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.30 - 8.33(m, 1H), 8.62(s, 1H) 。

【0347】 實例 75

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



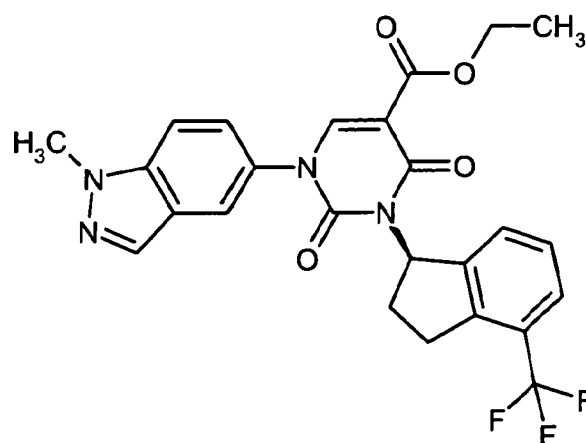
類似實例 1，反應時間為 2 h，由 200 mg(0.63 mmol) 1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 75A)與 177 mg(0.70 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 254 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 487(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.46(s, 3H), 4.10(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.32 - 7.44(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.49(s, 1H) 。

【0348】 實例 76

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



於氬蒙氣下，取 200 mg(0.63 mmol) 1-(1-甲基-1H-呋唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 75A)與 500 mg(1.90 mmol)三苯基磷先加至 THF/DMF 1 : 1(8.4 ml)，並冷卻至-30°C。滴加 257 mg(1.27 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯與含 154 mg(0.76 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)之 1 ml THF 溶液。反應混合物於室溫下攪拌 16 h。操作時，反應混合物冷卻至-40°C，與 1M 鹽酸混合，回升至 RT，使用乙酸乙酯萃取。有機相依序經 1M 鹽酸洗滌 2 次，經飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質利用 HPLC 純化(方法 8)。產生 142 mg(43 %理論值)標題化合物。

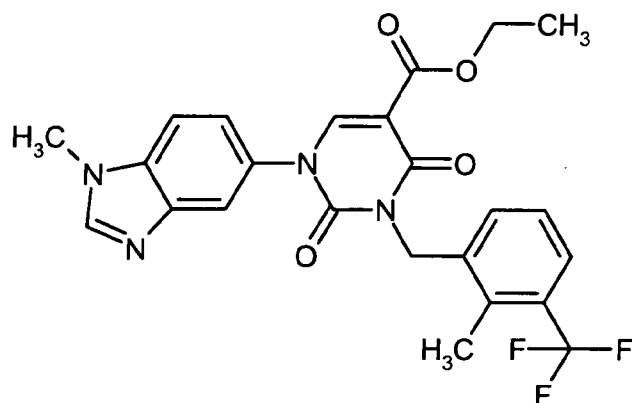
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 499(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.36(t, 3H), 2.40 - 2.52(m, 1H), 2.53 - 2.61(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.08 - 3.19(m, 1H), 3.45 - 3.58(m, 1H), 4.11(s, 3H), 4.35(q, 2H), 6.61 - 6.77(m, 1H), 7.23 - 7.33(m, 3H, 被 CDCl_3 訊號部份遮蔽), 7.44 - 7.53(m, 2H), 7.69(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.37(s, 1H)。

比旋光度 : $\alpha_D^{20} = +146.6^\circ$ (氯仿, $c = 0.405 \text{ g/100 ml}$)。

【0349】 實例 77

1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



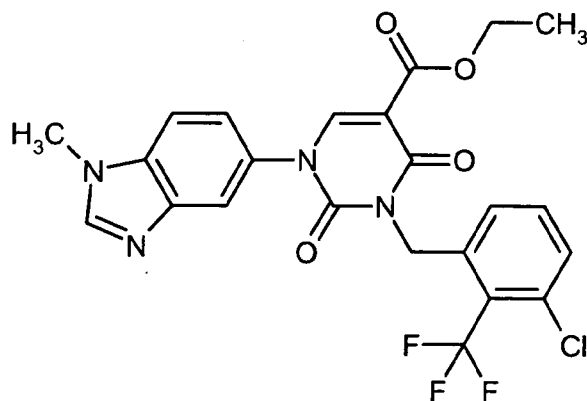
取 1.00 g(3.18 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 76A)先加至 DMF(8 ml)中，添加 886 mg(3.50 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、879 mg(6.36 mmol)碳酸鉀與 53 mg(0.32 mmol)碘化鉀。隨後，反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。取冷卻至 RT 之混合物與水混合，抽吸濾出沉澱物，使用水與乙醇/MTBE 洗滌，於 50°C 下減壓乾燥。產生 1.06 g(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.93$ min； $m/z = 487(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.32 - 7.46(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.33(s, 1H), 8.46(s, 1H)。

【0350】 實例 78

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 77，由 200 mg(0.63 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 76A)與 295 mg(65%純度，0.70

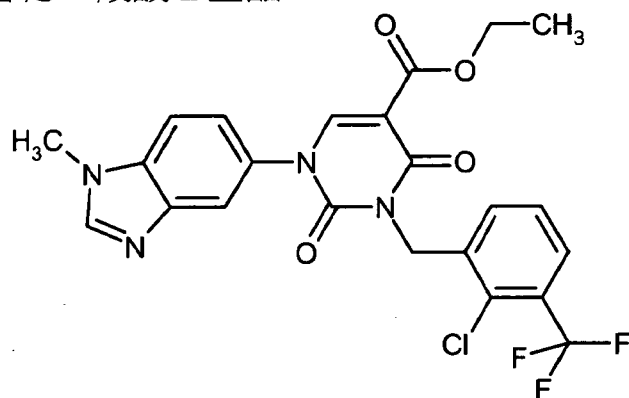
mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 82 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.97 \text{ min}$; $m/z = 507(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.89(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.23(s, 2H), 7.36(d, 1H), 7.41 - 7.46(m, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.87(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.49(s, 1H)。

【0351】 實例 79

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



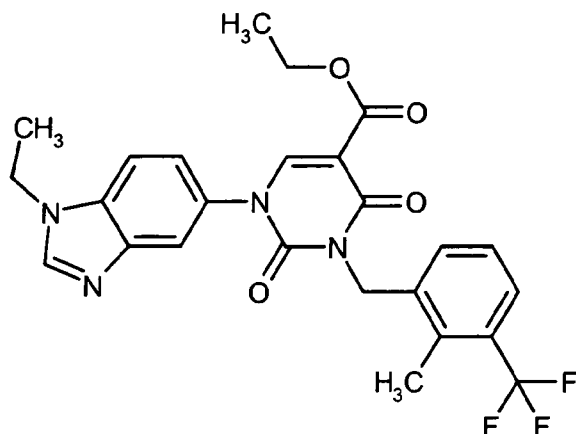
標題化合物係類似實例 77，由 200 mg(0.63 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 76A)與 191 mg(0.70 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 8)，得到 153 g(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.97 \text{ min}$; $m/z = 507(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.89(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.50 - 7.56(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 7.88(d, 1H), 8.33(s, 1H), 8.49(s, 1H)。

【0352】 實例 80

1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



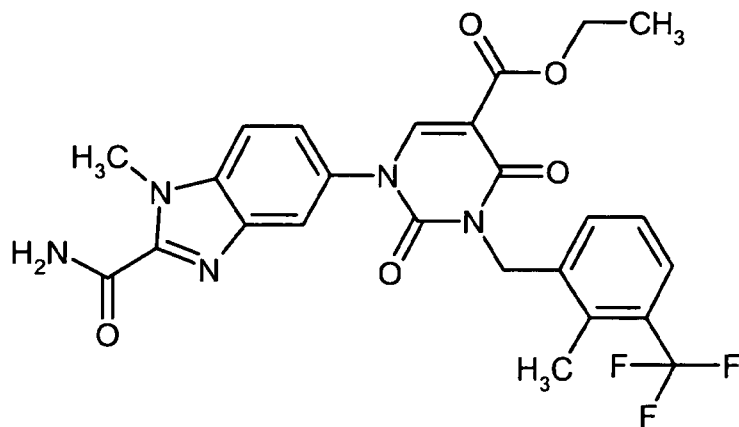
取 122.5 mg(0.37 mmol) 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 46A)與 103 mg(0.41 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯先加至 DMF(4 ml)中，添加 103 mg(0.74 mmol)碳酸鉀與 6 mg(0.04 mmol)碘化鉀。反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h，然後升至 RT，與水混合。抽吸濾出沉澱，使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 下減壓乾燥一夜。產生 38 mg(19 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.97$ min； $m/z = 501(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.43(t, 3H), 2.46(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.33(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.31 - 7.46(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.40(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0353】 實例 81

1-(2-胺甲醯基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



取 158 mg(0.44 mmol) 1-(2-胺甲醯基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 81A)先加至 DMF(3 ml)中，添加

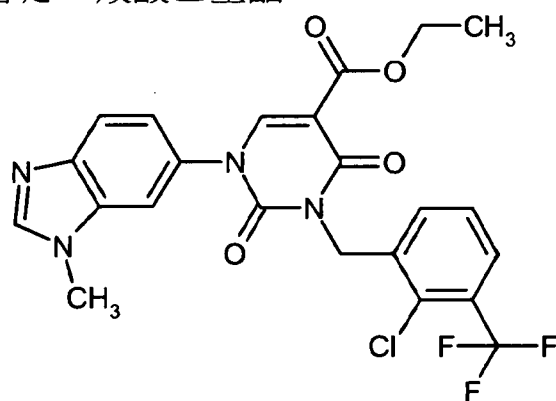
123 mg(0.48 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、122 mg(0.88 mmol)碳酸鉀與 7 mg(0.04 mmol)碘化鉀。反應混合物於 80°C 下攪拌 1 h。冷卻之混合物與水混合，濾出沉澱固體，使用水洗滌。濾液使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與前一份單離之固體合併，利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 131 mg(54 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.98$ min ; $m/z = 530(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 4.16(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.10(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.39 - 7.44(m, 1H), 7.53 - 7.63(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.92(br.s, 1H), 7.96 - 8.00(m, 1H), 8.32(br. s, 1H), 8.50(s, 1H)。

【0354】 實例 82

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



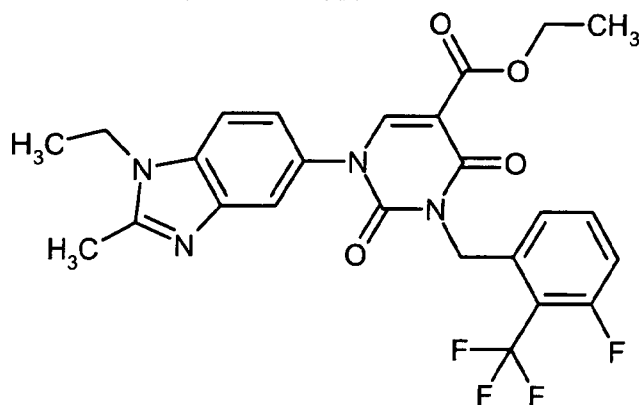
類似實例 80，反應時間為 1 h，由 150 mg(0.47 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 82A)與 143 mg(0.52 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 98 : 2)後，得到 110 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.92$ min ; $m/z = 507(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.87(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.17(s, 2H), 7.37(dd, 1H), 7.54(t, 1H), 7.61(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.52(s, 1H)。

【0355】 實例 83

1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



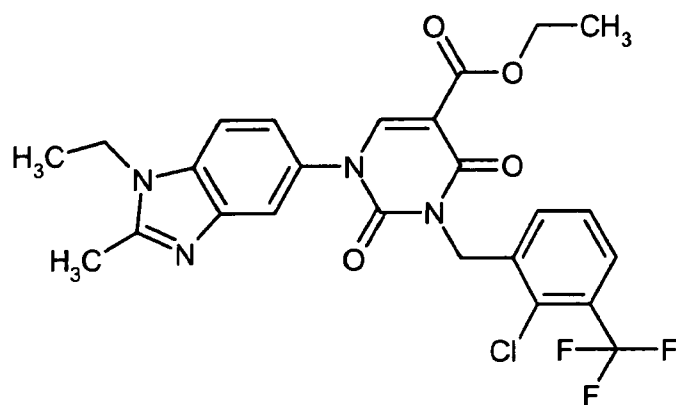
取 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 117A)先加至 DMF(7 ml)中,與 165 mg(0.64 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯、161 mg(1.17 mmol)碳酸鉀及 10 mg(0.06 mmol)碘化鉀混合。反應混合物於 60°C 下攪拌 5 h。冷卻之混合物與水混合,濾出沉澱固體,使用水洗滌。固體溶於二氯甲烷,利用快速矽膠層析法純化(二氯甲烷/甲醇, 30 : 1)。產生 153 mg(50 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.85$ min ; $m/z = 519(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.32(t, 3H), 2.58(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.28(q, 2H), 5.21(s, 2H), 7.22(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.41(t, 1H), 7.61 - 7.70(m, 2H), 7.70 - 7.75(m, 1H), 8.44 - 8.50(m, 1H)。

【0356】 實例 84

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



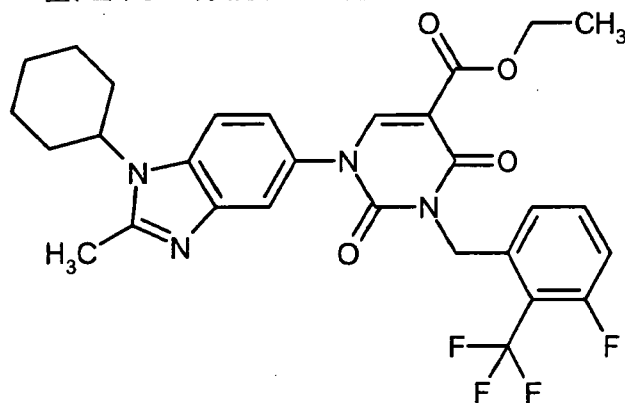
類似實例 83，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 117A)與 175 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 114 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.89$ min； $m/z = 535(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.31(t, 3H), 2.58(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.27(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.35(dd, 1H), 7.53(t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.80(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0357】 實例 85

1-(1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



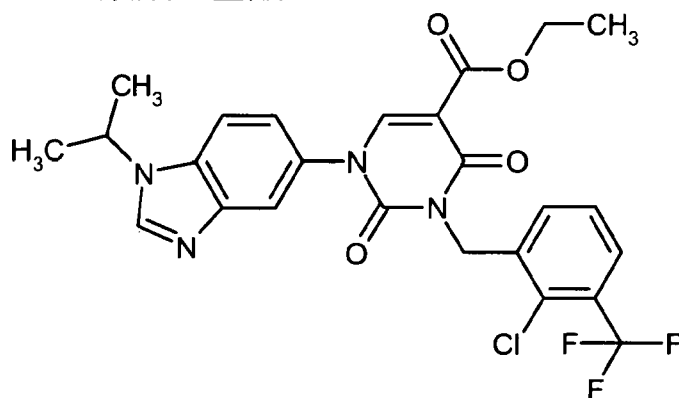
類似實例 83，由 200 mg(0.50 mmol) 1-(1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 118A)與 142 mg(0.55 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 90 mg(30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05$ min ; $m/z = 573(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.34 - 1.57(m, 3H), 1.67 - 1.75(m, 1H), 1.82 - 1.92(m, 4H), 2.10 - 2.23(m, 2H), 2.60(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.26 - 4.37(m, 1H), 5.20(s, 2H), 7.22(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.36 - 7.45(m, 1H), 7.62 - 7.70(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.47(s, 1H)。

【0358】 實例 86

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



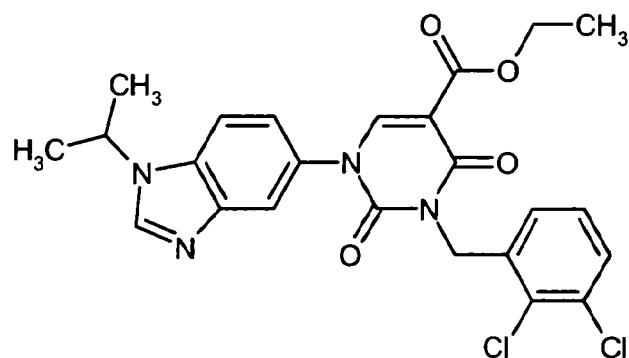
標題化合物係類似實例 83，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 51A)與 175 mg(0.64 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 50 : 1)後，得到 64 mg(19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05$ min ; $m/z = 535(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.56(d, 6H), 4.19(q, 2H), 4.82(spt, 1H), 5.16(s, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.54(t, 1H), 7.61(d, 1H), 7.80(d, 2H), 7.88(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.51(s, 1H)。

【0359】 實例 87

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



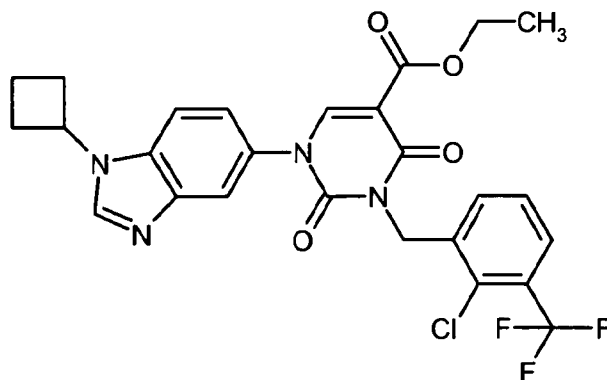
標題化合物係類似實例 83，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 51A)與 154 mg(0.64 mmol)1-(溴甲基)-2,3-二氯苯製備，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 50 : 1)後，得到 83 mg(28%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.02$ min ; $m/z = 501(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.56(d, 6H), 4.19(q, 2H), 4.82(spt, 1H), 5.11(s, 2H), 7.26(d, 1H), 7.34(t, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.49(s, 2H)。

【0360】 實例 88

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



標題化合物係類似實例 83，使用 200 mg(0.56 mmol) 1-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 41A)與 169 mg(0.62 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備。操作時，反應混合物與水混合，抽吸濾出沉澱物，使用水與 MTBE 洗滌，於 50°C 下減壓乾燥一夜。固體利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 70 : 1)。取含產物溶離份濃縮，殘

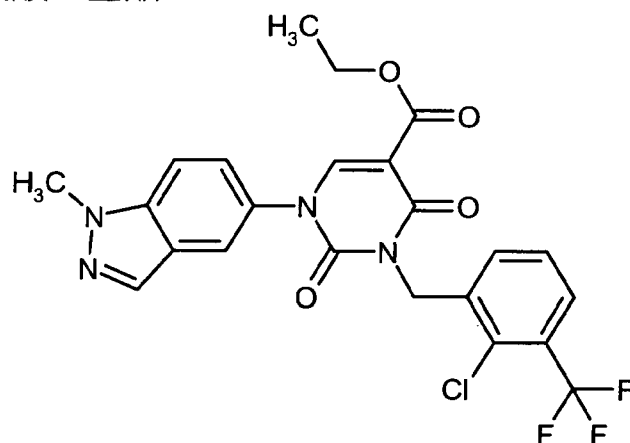
質於乙醇中攪拌萃取，過濾，使用乙醇洗滌，於高度真空下乾燥。產生 141 mg(42 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.06$ min ; $m/z = 547(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.86 - 1.96(m, 2H), 2.56(s, 4H, 被DMSO訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 5.04(quin, 1H), 5.16(s, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.53(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.50(s, 1H), 8.55(s, 1H)。

【0361】 實例 89

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



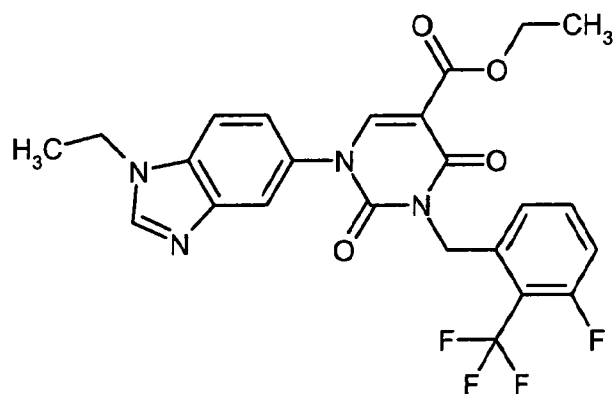
類似實例 80，由 200 mg(0.63 mmol) 1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 75A)與 191 mg(0.70 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 228 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11$ min ; $m/z = 507(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 4.10(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.49 - 7.57(m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.74 - 7.84(m, 2H), 7.98(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.52(s, 1H)。

【0362】 實例 90

1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



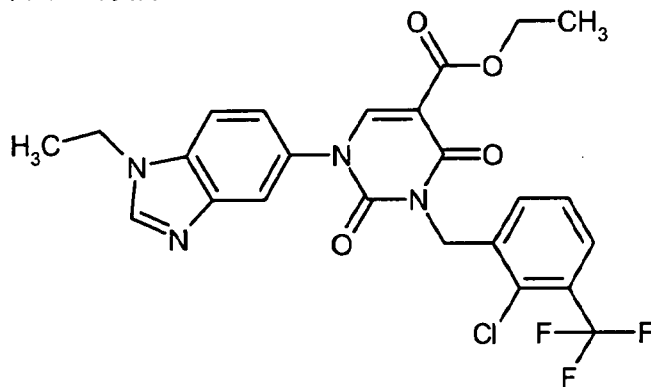
類似實例 1，由 122.5 mg(0.37 mmol) 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 46A)與 105 mg(0.41 mmol)1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 73 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.92$ min ; $m/z = 505(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.43(t, 3H), 4.20(q, 2H), 4.33(q, 2H), 5.21(br. s, 2H), 7.22(d, 1H), 7.36 - 7.46(m, 2H), 7.67(q, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84 - 7.90(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.51(s, 1H)。

【0363】 實例 91

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



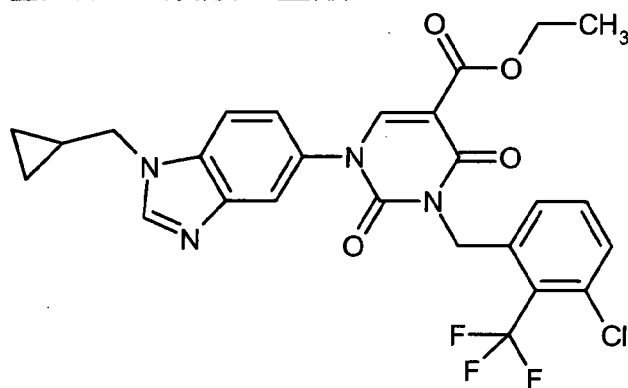
標題化合物係類似實例 80，由 122.5 mg(0.37 mmol) 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 46A)與 112 mg(0.41 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備，利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 30 : 1)後，得到 52 mg(27%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.01$ min ; $m/z = 521(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.43(t, 3H), 4.20(q, 2H), 4.34(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.53(t, 1H), 7.61(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.88(d, 1H), 8.40(s, 1H), 8.50(s, 1H)。

【0364】 實例 92

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



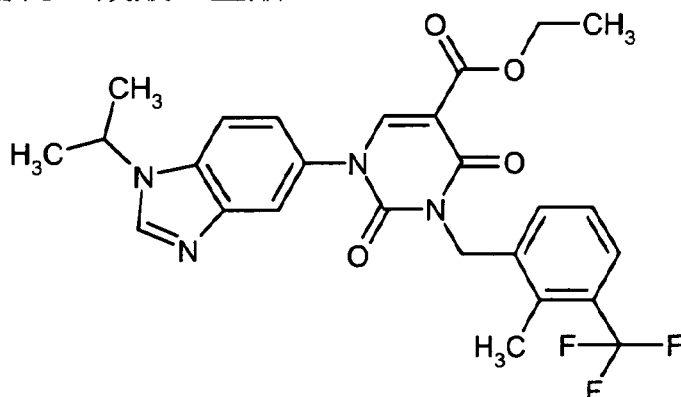
取 200 mg(0.56 mmol) 1-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 56A)先加至 7.1 ml DMF 中。添加 156 mg(1.13 mmol)碳酸鉀、9 mg(0.05 mmol)碘化鉀與 261 mg(65%純度, 0.62 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯，加熱混合物至 60°C 5 h。冷卻之反應混合物與水混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次，合併之有機相經飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質於乙醇中攪拌，抽吸濾出沉澱固體，於高度真空中乾燥。產生 137 mg(44 %理論值)標題化合物。濾液濃縮，殘質利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 50 : 1)。可再單離出 56 mg 標題化合物(總產率 61%理論值)。

LC-MS(方法 3) : R_t = 1.29 min ; m/z = 547($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.40 - 0.48(m, 2H), 0.51 - 0.58(m, 2H), 1.23(t, 3H), 1.27 - 1.37(m, 1H), 4.14 - 4.24(m, 4H), 5.23(s, 2H), 7.36(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.56 - 7.68(m, 2H), 7.81(d, 1H), 7.87(d, 1H), 8.43(s, 1H), 8.53(s, 1H)。

【0365】 實例 93

1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



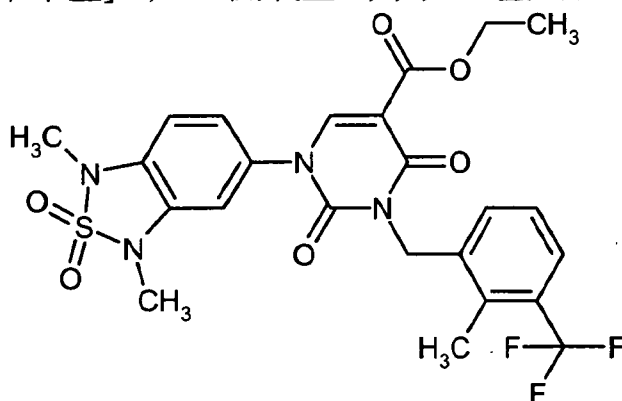
標題化合物係類似實例 80，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 51A)與 162 mg(0.64 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備，再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 50 : 1)後，得到 90 mg(29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.04 \text{ min}$; $m/z = 515(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.56(d, 6H), 2.46(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.82(spt, 1H), 5.09(s, 2H), 7.32 - 7.46(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.48(d, 2H)。

【0366】 實例 94

1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 1，反應時間為 2 h，由 160 mg(0.42 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧

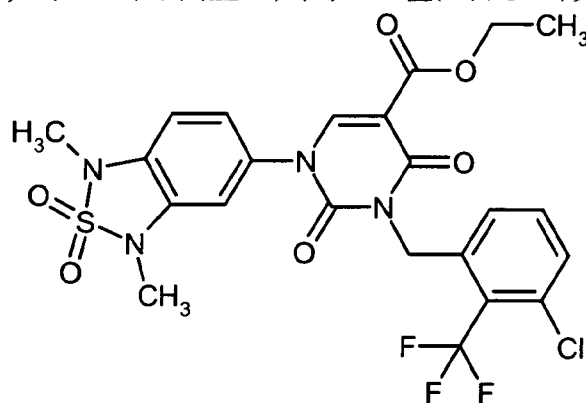
酸乙基酯(來自實例 87A)與 117 mg(0.46 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 195 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 553(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.31 - 7.39(m, 2H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 8.45(s, 1H)。

【0367】 實例 95

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



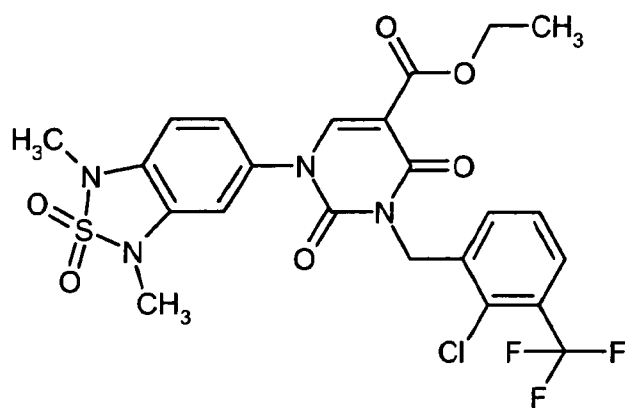
類似實例 1，反應時間為 2 h，由 160 mg(0.42 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 87A)與 194 mg(65%純度，0.46 mmol)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(其製法參見：WO 2004/52858，第 149 頁，實例 176)製備與純化標題化合物，再利用快速層析法純化(二氯甲烷/甲醇 250：1)後，得到 120 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 573(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.27(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.21(br.s, 2H), 7.17(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.56 - 7.67(m, 2H), 8.49(s, 1H)。

【0368】 實例 96

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



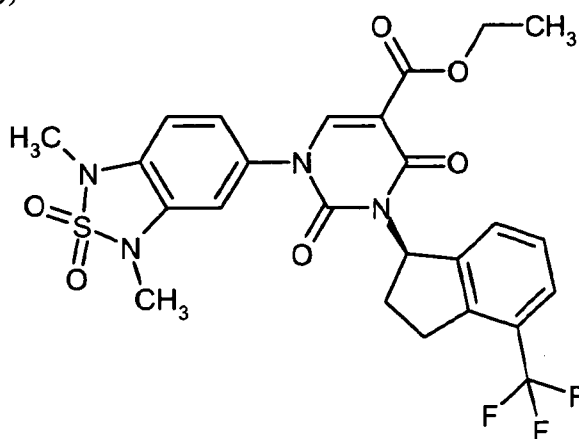
類似實例 1，由 160 mg(0.42 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 87A)與 126 mg(0.46 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 167 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 573(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 3.27(s, 3H), 3.31(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.15(s, 2H), 7.16(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.49 - 7.60(m, 2H), 7.80(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0369】 實例 97

1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



類似實例 42(方法 A)，由 200 mg(0.52 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基

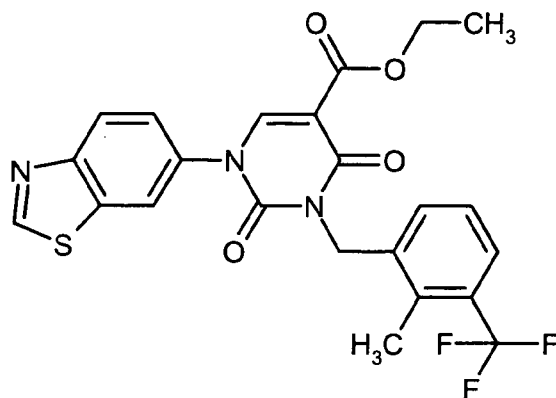
酯(來自實例 87A)與 127 mg(0.63 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)製備與純化標題化合物，得到 149 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.15 \text{ min}$; $m/z = 565(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.35 - 2.43(m, 1H), 2.43 - 2.48(m, 1H, 被DMSO訊號部份遮蔽), 3.03 - 3.15(m, 1H), 3.22 - 3.27(m, 4H), 3.29(s, 3H), 4.17(q, 2H), 6.31 - 6.59(m, 1H), 7.09 - 7.31(m, 3H), 7.36(t, 1H), 7.47(d, 1H), 7.53(d, 1H), 8.37(s, 1H) 。

【0370】 實例 98

1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



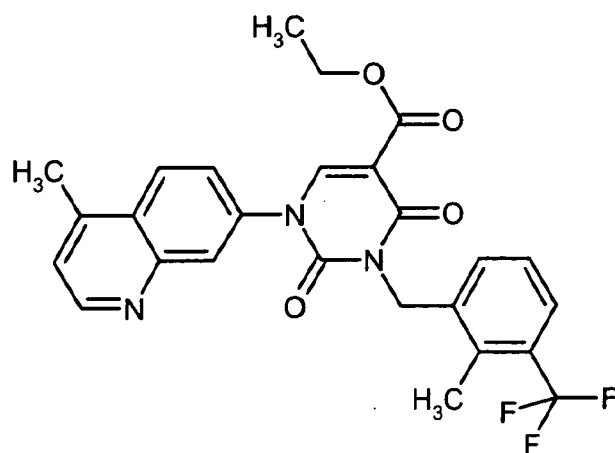
類似實例 80，由 200 mg(0.63 mmol) 1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 88A)與 175 mg(0.69 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 204 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 490(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.10(s, 2H), 7.36(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 8.22(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.59(s, 1H), 9.54(s, 1H) 。

【0371】 實例 99

1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



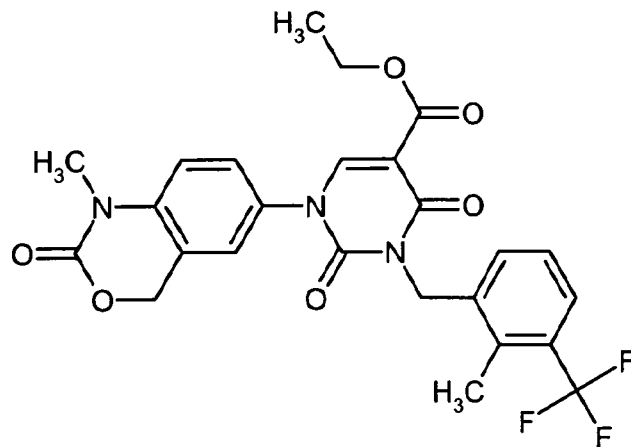
類似實例 80，由 200 mg(0.61 mmol) 1-(4-甲基喹啉-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 93A)與 171 mg(0.67 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 230 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.13$ min； $m/z = 498(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 2.47(s, 3H), 2.74(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.43 - 7.47(m, 1H), 7.48 - 7.51(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.77 - 7.81(m, 1H), 8.22 - 8.27(m, 2H), 8.62(s, 1H), 8.85(d, 1H)。

【0372】 實例 100

1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘓咁-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



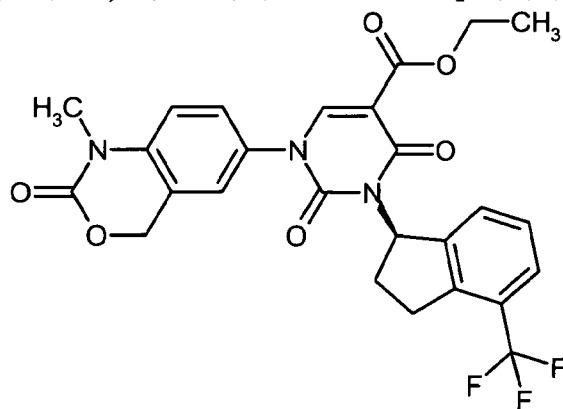
類似實例 1，反應時間為約 16 h，由 200 mg(0.57 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 92A)與 161 mg(0.63 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 255 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.07$ min； $m/z = 518(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.20(q, 2H), 5.07(s, 2H), 5.30(s, 2H), 7.24(d, 1H), 7.30 - 7.41(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.54 - 7.62(m, 2H), 8.44(s, 1H)。

【0373】 實例 101

1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



類似實例 67，由 200 mg(0.56 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 92A)與 140 mg(0.69 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)製備與純化標題化合物，利用 HPLC(方法 8)純化後，得到 160 mg(51%理論值)標題化合物。

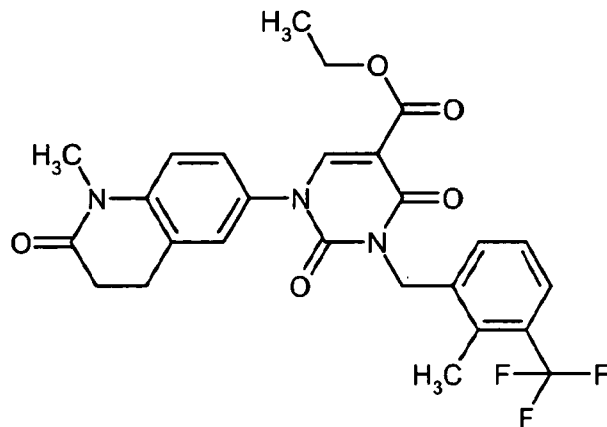
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.07$ min； $m/z = 530(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)： δ [ppm] = 1.36(t, 3H), 2.37 - 2.48(m, 1H), 2.53 - 2.60(m, 1H), 3.08 - 3.19(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.45 - 3.58(m, 1H), 4.36(q, 2H), 5.21(s, 2H), 6.61 - 6.73(m, 1H), 7.03(d, 1H), 7.13(s, 1H), 7.26(d, 3H, 被 $CHCl_3$ 訊號部份遮蔽), 7.47(d, 1H), 8.26 - 8.30(m, 1H)。

比旋光度： $\alpha_D^{20} = +124.4^\circ$ (氯仿， $c = 0.360$ g/100 ml)。

【0374】 實例 102

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



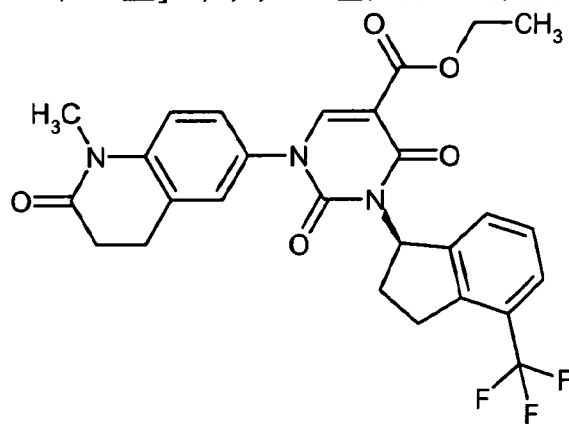
類似實例 80，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 91A)與 162 mg(0.64 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，得到 267 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 516(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.46(s, 3H), 2.58(t, 2H), 2.92(t, 2H), 3.28(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.08(s, 2H), 7.22(d, 1H), 7.31 - 7.39(m, 2H), 7.40 - 7.46(m, 2H), 7.60(d, 1H), 8.41(s, 1H)。

【0375】 實例 103

1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



於氫蒙氣下，取 200 mg(0.58 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 91A)與 475

mg(1.81 mmol)三苯基磷先加至 THF/DMF 1 : 1(7.6 ml)中。滴加 235 mg(1.16 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯後，添加 141 mg(0.69 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇(來自實例 14A)。反應混合物於室溫下攪拌 16 h。操作時，混合物與 1M 鹽酸混合，使用乙酸乙酯稀釋，及分相。有機相依序經 1M 鹽酸洗滌 2 次，經飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 125 mg(40 %理論值)標題化合物。

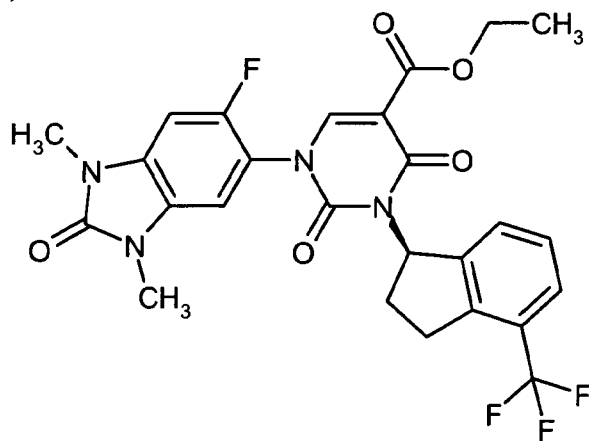
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 528(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.36(t, 3H), 2.38 - 2.50(m, 1H), 2.53 - 2.61(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.67(t, 2H), 2.94(t, 2H), 3.08 - 3.19(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.46 - 3.58(m, 1H), 4.36(q, 2H), 6.62 - 6.74(m, 1H), 7.05(d, 1H), 7.13(s, 1H), 7.18 - 7.23(m, 1H), 7.24 - 7.30(m, 2H), 7.47(d, 1H), 8.29(s, 1H)。

比旋光度 : $\alpha_D^{20} = +128.5^\circ$, (氯仿, $c = 0.415$ g/100 ml)。

【0376】 實例 104

1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



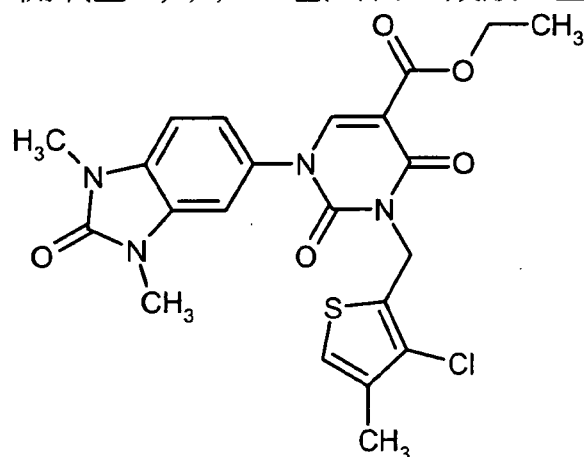
於氬蒙氣下，取 200 mg(0.55 mmol) 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 95A)

與 434 mg(1.66 mmol)三苯基膦先加至 THF/DMF 1 : 1(7.3 ml)中，並冷卻至 -30°C。添加 218 μ l(1.10 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯，然後滴加含 134 mg(0.66 mmol)(1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 14A)之 3 ml THF 溶液。反應混合物回升至 RT，於室溫下攪拌 30 min。操作時，反應混合物冷卻至 0°C，與 5 ml 1M 鹽酸混合，然後於室溫下使用乙酸乙酯萃取。有機相依序經 1M 鹽酸洗滌 2 次，經飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質與乙醇攪拌萃取，抽吸濾出沉澱固體，棄置不要。濾液於旋轉蒸發器上濃縮，溶於少量二氯甲烷，利用快速層析法純化(溶離液：二氯甲烷/甲醇 120 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1)。所得產物於 HV 下乾燥，然後於 10 ml 環己烷/乙酸乙酯 1 : 1 中攪拌。濾出固體，於 HV 下乾燥。產生 146 mg(47 %理論值)標題化合物。LC-MS(方法 1) : R_t = 1.10 min ; m/z = 547(M+H)⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.30 - 2.42(m, 1H), 2.52 - 2.53(m, 1H, 被DMSO訊號部份遮蔽), 3.04 - 3.15(m, 1H), 3.22 - 3.30(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.35(s, 3H), 4.19(q, 2H), 6.37 - 6.57(m, 1H), 7.33 - 7.50(m, 4H), 7.54(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0377】 實例 105

3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



於氬蒙氣與室溫下，先添加含 33 mg(0.20 mmol)(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲醇(來自實例 96A)與 74 mg(0.28 mmol)之 2 ml 無水 THF 溶液後，滴加 45 μ l(0.23 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。5 min 後，添加 65 mg(0.18 mmol) 1-(1,3-二甲

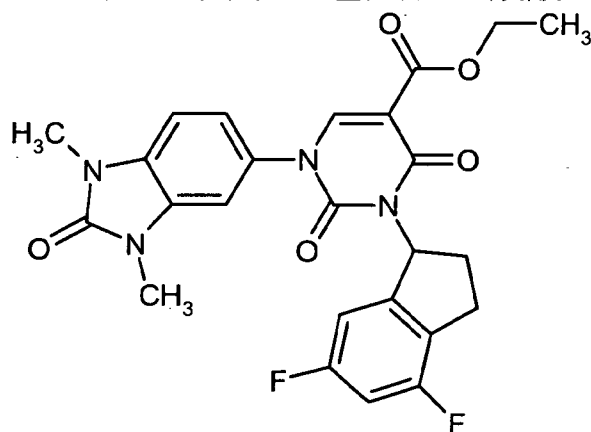
基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)，反應混合物於室溫下攪拌一夜。操作時，添加 3 滴 1N 鹽酸，利用製備性 HPLC 分離整個反應混合物(方法 8)。取含產物溶離份於旋轉蒸發器上濃縮，殘質於乙醚中攪拌。抽吸濾出固體，於高度真空下乾燥。產生 26 mg(26 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.00$ min； $m/z = 489(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.12(s, 3H), 3.30(s, 3H, 被水訊號部份遮蔽), 3.37(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.19(s, 2H), 7.14 - 7.23(m, 1H), 7.24 - 7.32(m, 2H), 7.38(s, 1H), 8.36(s, 1H)。

【0378】 實例 106

3-(4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



於氬蒙氣與-40°C 下，取 229 μl (1.16 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯先滴加至含 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 457 mg(1.74 mmol)三苯基磷之 16 ml THF/DMF 1:1 溶液中。添加 128 mg(1.16 mmol)4,6-二氟茛滿-1-醇(來自實例 97A)。反應混合物回升至 RT，再攪拌一夜。操作時，在冰冷卻下，添加 5 ml 1N 鹽酸，混合物再攪拌 15 min，然後使用乙酸乙酯萃取。有機相使用 1N 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 2 次，然後使用飽和氯化鈉溶液洗滌，然後經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發

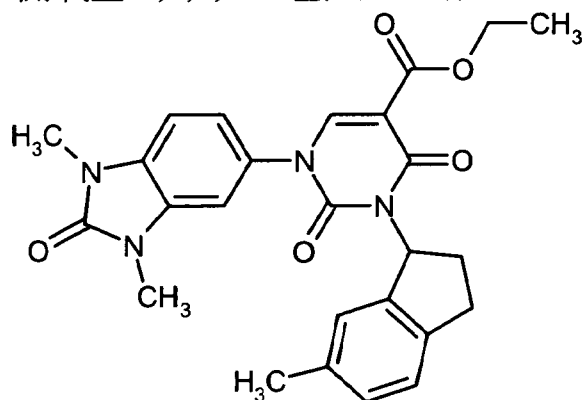
器上濃縮。殘質利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 178 mg(61 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; $m/z = 497(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.35 - 2.48(m, 2H), 2.84 - 2.96(m, 1H), 3.02 - 3.16(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.25 - 6.55(m, 1H), 6.93 - 7.08(m, 2H), 7.13 - 7.30(m, 2H), 7.31 - 7.45(m, 1H), 8.33(s, 1H)。

【0379】 實例 107

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(6-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



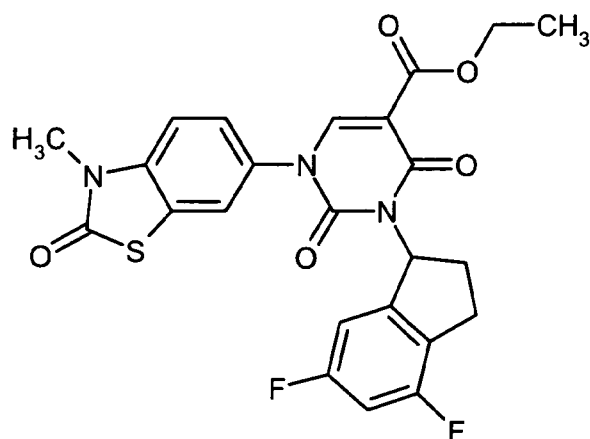
類似實例 106，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 112 mg(0.75 mmol)6-甲基茛滿-1-醇(來自實例 100A)製備與純化標題化合物，得到 130 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 475(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.21(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.31 - 2.43(m, 2H), 2.79 - 2.91(m, 1H), 3.04 - 3.18(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.17(q, 2H), 6.24 - 6.51(m, 1H), 6.93 - 7.01(m, 2H), 7.09(d, 1H), 7.14 - 7.29(m, 2H), 7.31 - 7.47(m, 1H), 8.31(s, 1H)。

【0380】 實例 108

3-(4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



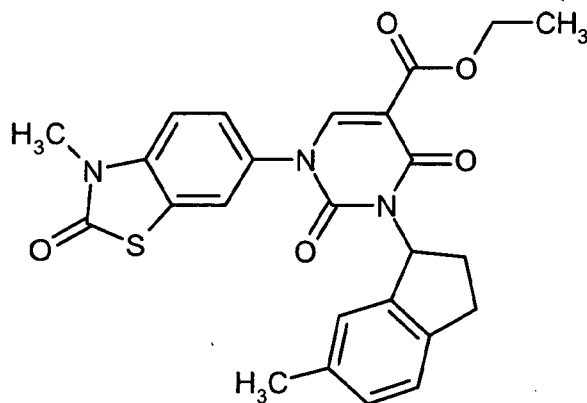
標題化合物係類似實例 103，但反應時間改為 1 h，由 200 mg(0.57 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 127 mg(0.74 mmol)4,6-二氟茛滿-1-醇(來自實例 97A)製備。產物經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 173 mg(57 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 500(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.35 - 2.48(m, 2H), 2.84 - 2.96(m, 1H), 3.00 - 3.15(m, 1H), 3.44(s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.27 - 6.52(m, 1H), 6.93 - 7.07(m, 2H), 7.39 - 7.65(m, 2H), 7.76 - 7.92(m, 1H), 8.40(s, 1H)。

【0381】 實例 109

3-(6-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



類似實例 108，由 200 mg(0.57 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 111

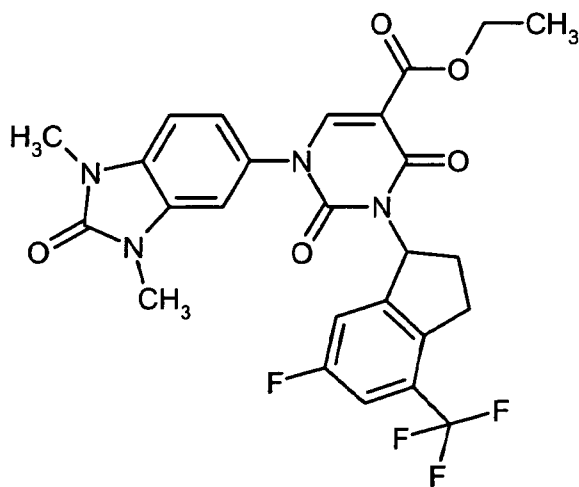
mg(0.74 mmol)6-甲基茛滿-1-醇(來自實例 100A)製備與純化標題化合物，得到 131 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 478(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.24(s, 3H), 2.31 - 2.43(m, 2H), 2.79 - 2.91(m, 1H), 3.01 - 3.17(m, 1H), 3.44(s, 3H), 4.17(q, 2H), 6.21 - 6.51(m, 1H), 6.91 - 7.02(m, 2H), 7.09(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.48 - 7.63(m, 1H), 7.77 - 7.92(m, 1H), 8.38(s, 1H)。

【0382】 實例 110

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



類似實例 108，由 60 mg(0.17 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2A)與 50 mg(0.22 mmol)6-氟-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇(來自實例 98A)製備與純化標題化合物，得到 68 mg(71%理論值)標題化合物。

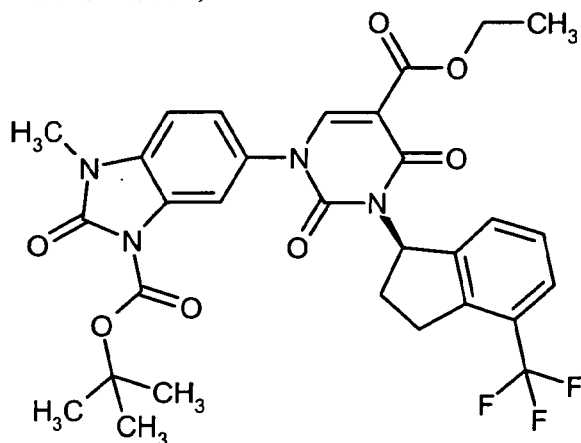
LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.38$ min； $m/z = 547(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.33 - 2.46(m, 1H), 2.48 - 2.60(m, 1H), 2.95 - 3.07(m, 1H), 3.26 - 3.40(m, 7H), 4.21(q, 2H), 6.47 - 6.57(m,

1H), 6.86(s, 1H), 6.92 - 7.01(m, 3H), 7.08 - 7.17(m, 1H), 8.24(s, 1H)。

【0383】 實例 111

6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-羧酸第三丁基酯(R 對映異構物)



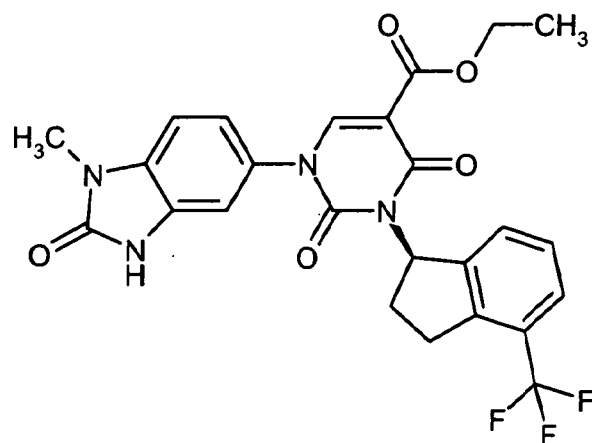
類似實例 108，先在冰浴冷卻下，由 2.50 g(5.80 mmol) 6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-1-羧酸第三丁基酯(來自實例 101A)與 1.29 g(6.39 mmol)4-(三氟甲基)茛滿-1-醇(S 對映異構物)(來自實例 14A)製備與純化標題化合物，得到 2.29 g(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.24$ min； $m/z = 615(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.21(t, 3H), 1.56(s, 9H), 2.35 - 2.43(m, 1H), 2.43 - 2.48(m, 1H), 3.02 - 3.14(m, 1H), 3.21 - 3.30(m, 1H), 3.32(br.s, 3H), 4.18(q, 2H), 6.33 - 6.59(m, 1H), 7.26 - 7.45(m, 3H), 7.46 - 7.58(m, 2H), 7.77 - 7.96(m, 1H), 8.32(s, 1H)。

【0384】 實例 112

1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



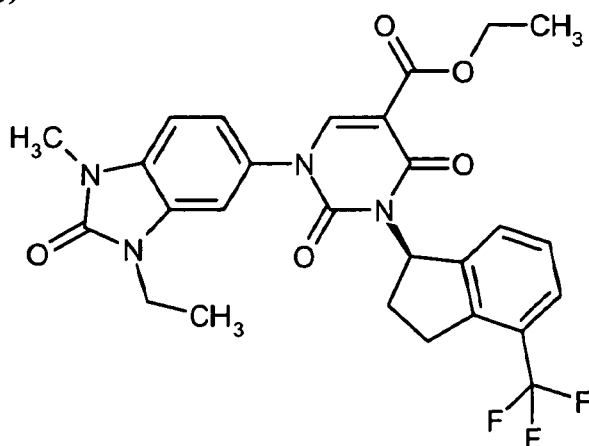
取 2.29 g(3.73 mmol)來自實例 111 化合物於室溫下之 50 ml 二氯甲烷與 50 ml 三氟乙酸中攪拌 1 h。反應混合物於旋轉蒸發器上濃縮至乾。殘質與乙酸乙酯及 1M 碳酸鈉溶液混合。分離有機相，使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質於 HV 下乾燥。產生 1.66 g(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.03 \text{ min}$ ； $m/z = 515(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm]= 1.22(t, 3H), 2.34 - 2.55(m, 2H), 3.01 - 3.15(m, 1H), 3.21 - 3.33(m, 1H), 3.30(s, 3H), 4.17(q, 2H), 6.46(br. m., 1H), 7.06 - 7.23(m, 2H), 7.36(t, 1H), 7.45 - 7.55(m, 2H), 8.31(s, 1H), 11.12(br.s, 1H)。

【0385】 實例 113

1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



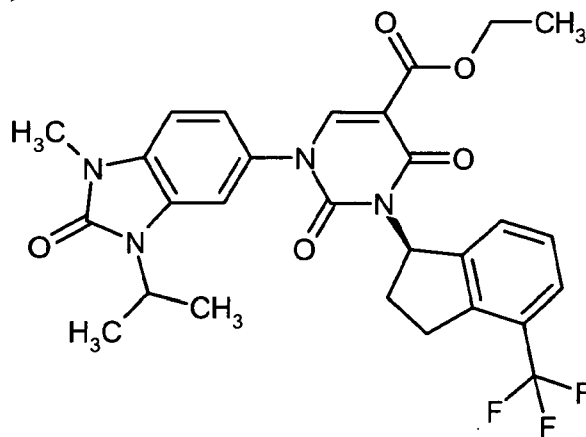
取 100 mg(0.19 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)(來自實例 112)先加至 DMF(3 ml)中。添加 36 mg(0.23 mmol) 碘乙烷與 126 mg(0.38 mmol)碳酸鉀。反應混合物於 60°C 下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 RT，過濾，濾液使用製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 77 mg(72 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.40$ min； $m/z = 543(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.22(t, 6H), 2.31 - 2.45(m, 1H), 2.45 - 2.56(m, 1H), 2.99 - 3.12(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.35 - 3.43(m, 1H), 3.82(q, 2H), 4.20(q, 2H), 6.48 - 6.59(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.91 - 6.98(m, 2H), 7.17 - 7.29(m, 2H), 7.41(d, 1H), 8.24(s, 1H)。

【0386】 實例 114

1-(3-異丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



類似實例 113，由 200 mg(0.30 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)(來自實例 112)與 79 mg(0.46 mmol)2-碘丙烷製備與純化標題化合物，得到 125 mg(57%理論值)標題化合物。

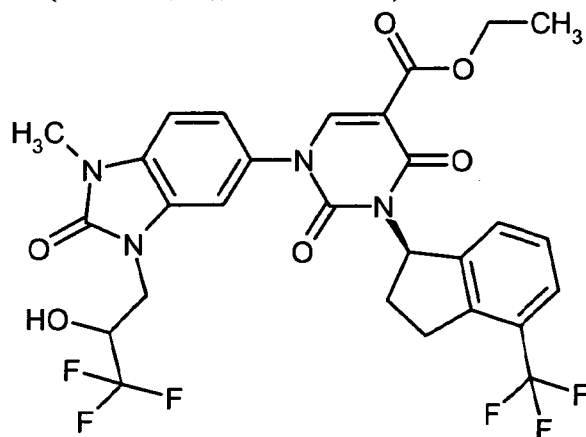
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.17$ min； $m/z = 557(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 1.40 - 1.44(m, 6H), 2.31 -

2.43(m, 1H), 2.45 - 2.57(m, 1H), 3.00 - 3.12(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.34 - 3.46(m, 1H), 4.20(q, 2H), 4.49 - 4.59(m, 1H), 6.47 - 6.60(m, 1H), 6.93(s, 3H), 7.17 - 7.28(m, 2H), 7.41(d, 1H), 8.23(s, 1H)。

【0387】 實例 115

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物)



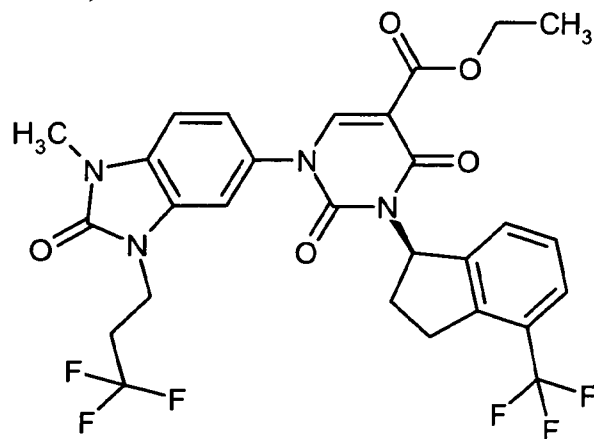
類似實例 113，反應時間 16 h，由 250 mg(0.48 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)(來自實例 112)與 112 mg(0.58 mmol)3-溴-1,1,1-三氟丙-2-醇(消旋物)製備與純化標題化合物，得到 186 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 627(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.28 - 2.43(m, 1H), 2.44 - 2.57(m, 1H), 2.98 - 3.12(m, 1H), 3.33 - 3.44(m, 4H), 4.00 - 4.10(m, 1H), 4.11 - 4.24(m, 3H), 4.25 - 4.47(m, 2H), 6.47 - 6.60(m, 1H), 6.94 - 7.06(m, 3H), 7.17 - 7.29(m, 2H), 7.41(d, 1H), 8.21(s, 1H)。

【0388】 實例 116

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(3,3,3-三氟丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



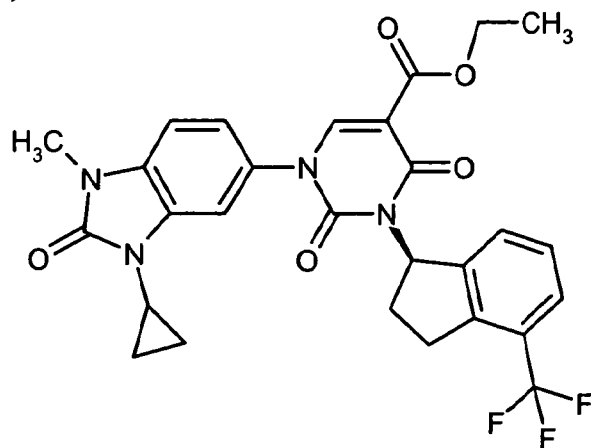
取含 250 mg(0.48 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)(來自實例 112)、317 mg(0.97 mmol)碳酸鉍、2 mg(12 μ mol)碘化鉀與 103 mg(0.58 mmol)3-溴-1,1,1-三氟丙烷之 7.5 ml DMF 於 60°C 下攪拌。由於 16 h 後仍無適當轉化，因此在 16 h 後再加各 1 eq.碳酸鉍與 3-溴-1,1,1-三氟丙烷，40 h 後再加一次，混合物於 60°C 下攪拌一夜。隨後，反應混合物冷卻至 RT，使用乙酸乙酯稀釋，使用 1 N 鹽酸洗滌 2 次。有機相經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質於 MTBE 中攪拌，抽吸濾出所形成之固體。固體為未反應之反應物(88 mg)。取濾液濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 106 mg(35 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)：Rt = 1.19 min；m/z = 611(M+H)⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.36 - 2.44(m, 1H), 2.44 - 2.48(m, 1H), 2.69 - 2.82(m, 2H), 3.03 - 3.15(m, 1H), 3.23 - 3.30(m, 1H), 3.37(s, 3H), 4.10(t, 2H), 4.18(q, 2H), 6.36 - 6.55(m, 1H), 7.17 - 7.32(m, 2H), 7.37(t, 1H), 7.45 - 7.51(m, 2H), 7.51 - 7.56(m, 1H), 8.35(s, 1H)。

【0389】 實例 117

1-(3-環丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



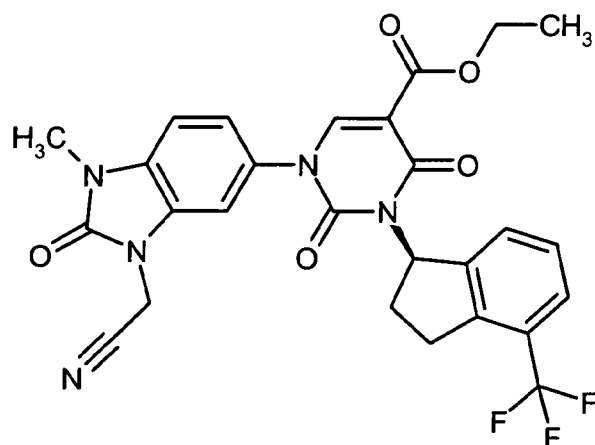
取含 100 mg(0.19 mmol)來自實例 112 之化合物、33.4 mg(0.39 mmol)環丙基二羧硼酸、24 mg(0.19 mmol)乙酸亞銅(I)、41.2 mg(0.39 mmol)碳酸鈉、31 μ l(0.39 mmol)吡啶之 2 ml 甲苯混合物於 70°C 下攪拌 6 h。隨後，反應混合物冷卻至 RT，使用乙酸乙酯稀釋，使用 1 N 鹽酸洗滌 2 次。有機相經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上排除溶劑。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 90 mg(84 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 555(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 0.92 - 1.01(m, 2H), 1.04 - 1.11(m, 2H), 1.31(t, 3H), 2.39 - 2.51(m, 1H), 2.53 - 2.65(m, 1H), 2.86(br. spt, 1H), 3.08 - 3.21(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.42 - 3.55(m, 1H), 4.29(q, 2H), 6.55 - 6.68(m, 1H), 6.96 - 7.05(m, 2H), 7.11 - 7.16(m, 1H), 7.27 - 7.32(m, 1H), 7.33(d, 1H), 7.49(d, 1H), 8.32(s, 1H)。

【0390】 實例 118

1-[3-(氰基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)



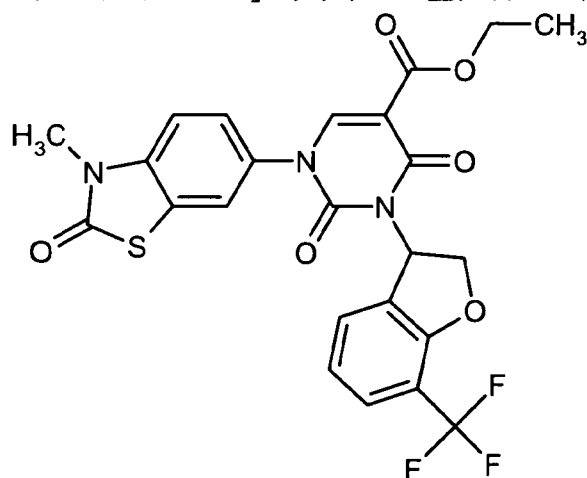
取 200 mg(0.38 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯 (R 對映異構物)(來自實例 112)先加至乙腈(3.7 ml)中，添加 93 mg(0.77 mmol) 溴乙腈與 161 mg(1.16 mmol)碳酸鉀。反應混合物於 70°C 下攪拌 2 h。反應混合物冷卻至 RT，與 3 ml 1 N 鹽酸混合，攪拌 10 min。全部混合物直接利用製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 180 mg(83 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 554(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.38 - 2.47(m, 2H), 3.03 - 3.15(m, 1H), 3.23 - 3.28(m, 1H), 3.40(s, 3H), 4.17(q, 2H), 5.13(s, 2H), 6.35 - 6.56(m, 1H), 7.26 - 7.40(m, 3H), 7.46 - 7.61(m, 3H), 8.36(s, 1H)。

【0391】 實例 119

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



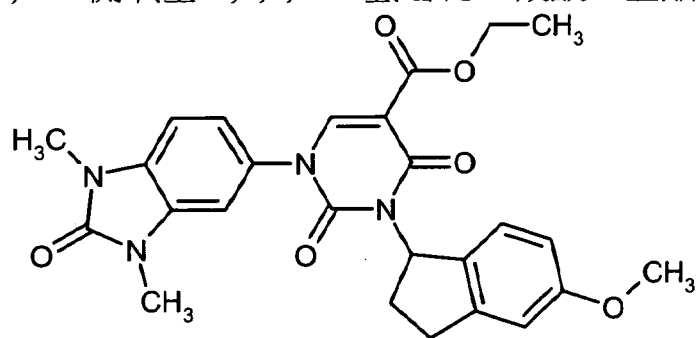
類似實例 108，由 71 mg(0.20 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31A)與 50 mg(0.24 mmol)7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(消旋物)(來自實例 99A)製備與純化標題化合物，得到 35 mg(31%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.35$ min； $m/z = 534(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.24(t, 3H), 3.37(s, 3H), 4.22(q, 2H), 4.69 - 4.75(m, 1H), 4.79(t, 1H), 6.75 - 6.82(m, 1H), 6.87(t, 1H), 7.05(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.30(d, 1H), 7.33 - 7.38(m, 2H), 8.21(s, 1H)。

【0392】 實例 120

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



於氫蒙氣下，取 200 mg(0.58 mmol)來自實例 2A 之化合物與 457 mg(1.74 mmol)三苯基磷先加至 8 ml DMF 與 8 ml THF 中，並冷卻至 -40°C 。依序滴加 229 μl (1.16 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯與 155 mg(80%純度，0.76 mmol)來自實例 102A 之化合物。離開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌一夜。隨後，添加 25 ml 1N 鹽酸，再攪拌混合物 15 min。操作時，在冰冷卻下，添加 5 ml 1N 鹽酸至反應混合物中，混合物再攪拌 15 min，然後使用乙酸乙酯萃取。有機相使用 1N 鹽酸洗滌 2 次，使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌 2 次，然後使用飽和氯化鈉溶液洗滌，然後經硫酸鈉脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 89 mg(30 %理論值)標題化合物。

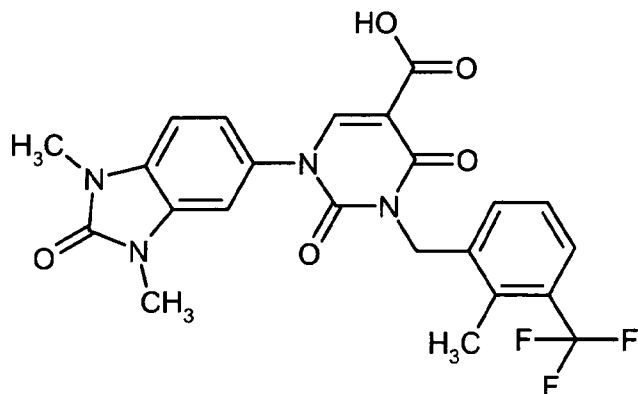
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.96$ min； $m/z = 491(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.24 - 2.48(m, 2H), 2.80 - 2.96(m, 1H), 3.09 - 3.21(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.17(q,

2H), 6.25 - 6.48(m, 1H), 6.69(dd, 1H), 6.78(s, 1H), 7.04(d, 1H), 7.10 - 7.29(m, 2H), 7.37(br.s, 1H), 8.30(s, 1H)。

【0393】 實例 121

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



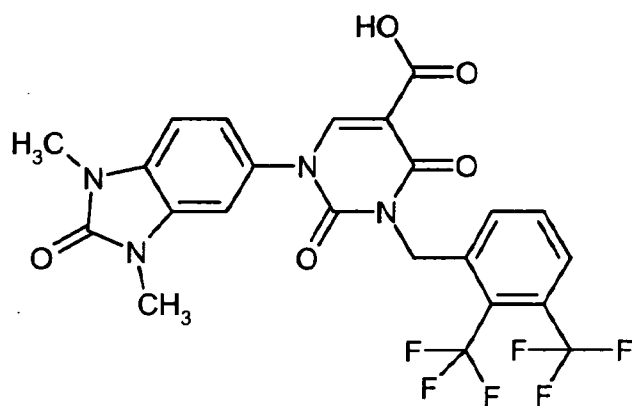
取 5.60 g(10.84 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 1)先加至 78 ml 冰醋酸與 39 ml 濃鹽酸中，於 120°C 下攪拌 1 h。隨後，取冷卻至 RT 之混合物與水混合，抽吸濾出沉澱。固體依序使用水與 MTBE 洗滌，然後於 50°C 下減壓乾燥。產生 5.11 g(96 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.98$ min； $m/z = 489(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.43(m, 3H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0394】 實例 122

3-[2,3-雙(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



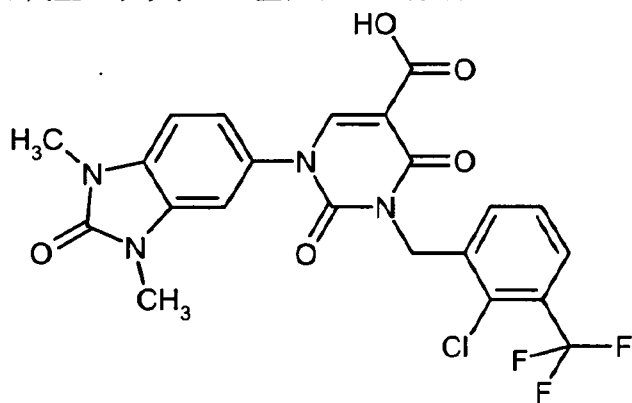
類似實例 121，由 114 mg(0.20 mmol) 3-[2,3-雙(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 8)製備與純化標題化合物，得到 92 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.01 \text{ min}$ ； $m/z = 543(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.27(m, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.37 - 7.40(m, 1H), 7.73 - 7.77(m, 1H), 7.82 - 7.88(m, 1H), 7.96 - 8.00(m, 1H), 8.47(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0395】 實例 123

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



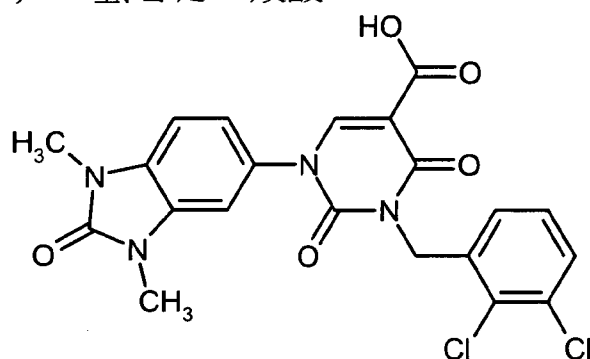
類似實例 121，由 200 mg(0.37 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 2)製備與純化標題化合物，得到 67 mg(88%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.21 \text{ min}$; $m/z = 509(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.38 - 7.41(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.47(s, 1H), 12.72(br.s, 1H) 。

【0396】 實例 124

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



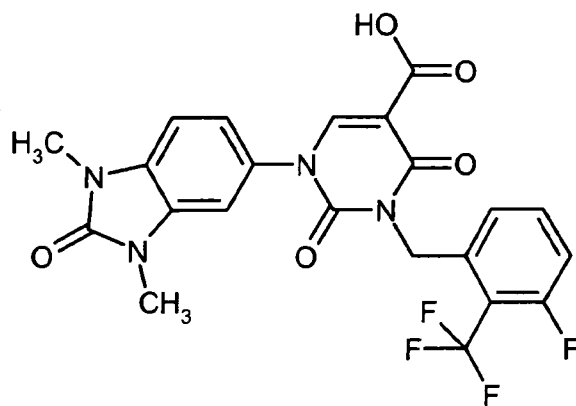
類似實例 121，由 200 mg(0.40 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 3)製備與純化標題化合物，得到 147 mg(78%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.00 \text{ min}$; $m/z = 475(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.13(s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 3H), 7.31 - 7.37(m, 1H), 7.38 - 7.41(m, 1H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.72(br.s, 1H) 。

【0397】 實例 125

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



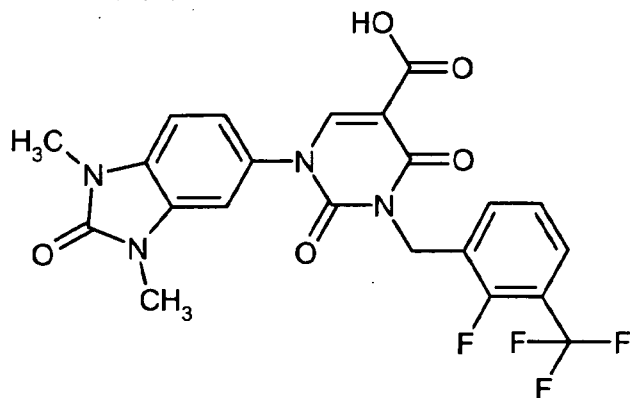
類似實例 121，由 170 mg(0.33 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 5)製備與純化標題化合物，得到 141 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.98$ min； $m/z = 493(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.22(s, 2H), 7.19 - 7.30(m, 3H), 7.36 - 7.45(m, 2H), 7.63 - 7.71(m, 1H), 8.47(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0398】 實例 126

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



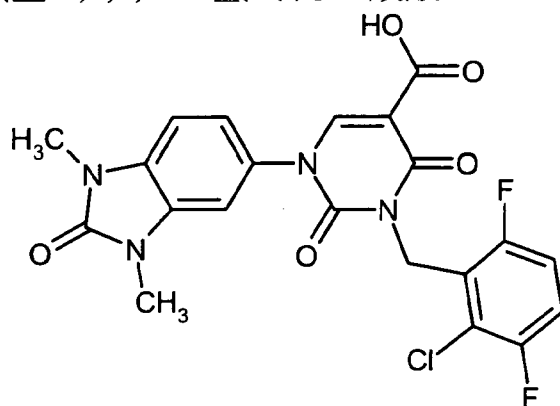
類似實例 121，由 161 mg(0.31 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 4)製備與純化標題化合物，得到 115 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.98 \text{ min}$; $m/z = 493(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.34(s, 3H), 3.36 - 3.39(m, 3H), 5.17(s, 2H), 7.21 - 7.29(m, 2H), 7.38(s, 2H), 7.65 - 7.74(m, 2H), 8.42(s, 1H), 12.72(br.s, 1H) 。

【0399】 實例 127

3-(2-氯-3,6-二氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



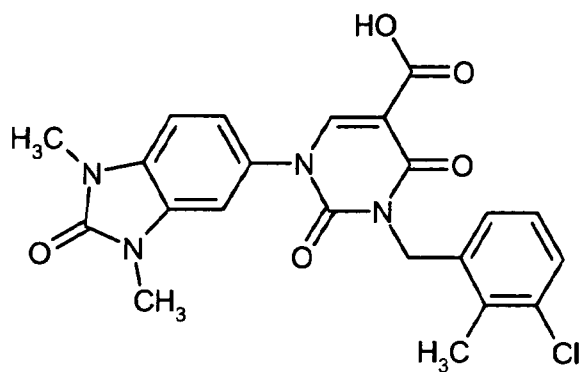
類似實例 121，反應時間 30 min，由 110 mg(0.22 mmol) 3-(2-氯-3,6-二氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 6)製備與純化標題化合物，得到 80 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.93 \text{ min}$; $m/z = 477(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.2-3.4(2 s, 被水訊號遮蔽), 5.24(s, 2H), 7.14 - 7.19(m, 1H), 7.23 - 7.32(m, 2H), 7.32 - 7.36(m, 1H), 7.40 - 7.48(m, 1H), 8.39(s, 1H), 12.74(br.s, 1H) 。

【0400】 實例 128

3-(3-氯-2-甲基苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



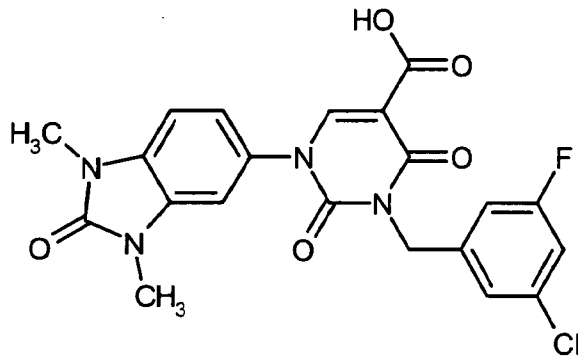
類似實例 121，反應時間 30 min，由 75 mg(0.16 mmol) 3-(3-氯-2-甲基苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 7)製備與純化標題化合物，得到 62 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.96$ min； $m/z = 455(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.41(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.08(s, 2H), 7.06 - 7.09(m, 1H), 7.17(t, 1H), 7.22 - 7.29(m, 2H), 7.33 - 7.37(m, 1H), 7.39 - 7.42(m, 1H), 8.44(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0401】 實例 129

3-(3-氯-5-氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，反應時間為 45 min，由 244 mg(0.50 mmol) 3-(3-氯-5-氟苯甲基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 9)製備與純化標題化合物，得到 198 mg(85%理論值)標題化合物。

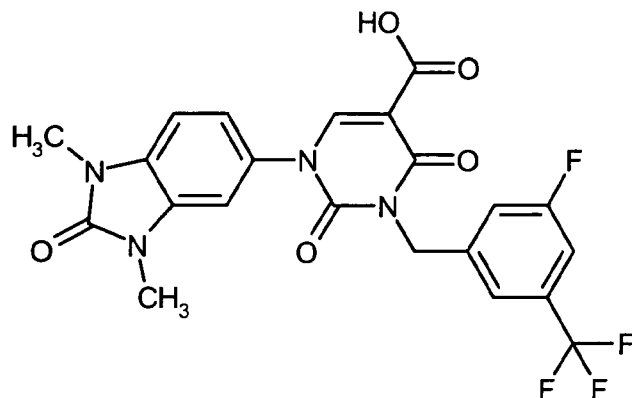
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.98$ min； $m/z = 459(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.02 -

5.09(m, 2H), 7.19 - 7.33(m, 4H), 7.33 - 7.38(m, 1H), 7.39(s, 1H), 8.39(s, 1H), 12.73(s, 1H)。

【0402】 實例 130

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



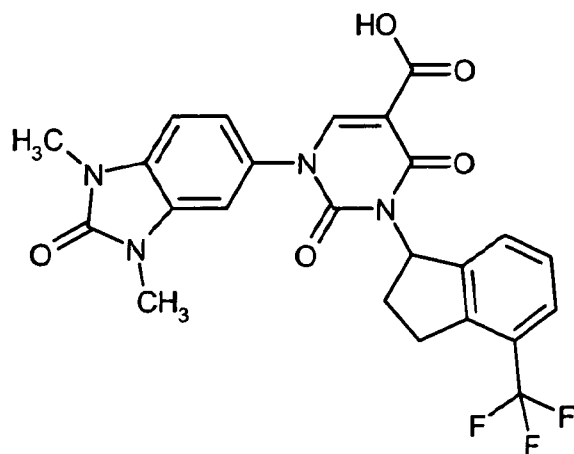
類似實例 121，反應時間為 45 min，由 268 mg(0.51 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 10)製備與純化標題化合物，得到 215 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.00$ min； $m/z = 493(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.15(s, 2H), 7.23(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.58 - 7.65(m, 2H), 8.40(s, 1H), 12.73(s, 1H)。

【0403】 實例 131

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



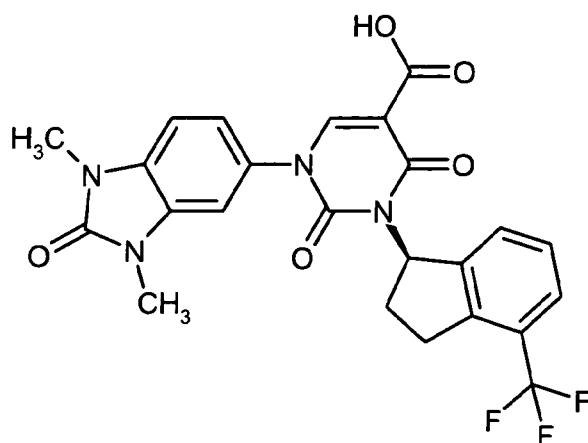
取 103 mg(0.19 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-喹-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 11)先加至乙腈/水 1.5 : 1(2.5 ml)中，添加 36 mg(0.43 mmol)碳酸氫鈉，混合物於 80°C 下攪拌 4 h。取冷卻之反應混合物使用 1N 鹽酸酸化，使用乙酸乙酯萃取 2 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用 HPLC 分離(方法 7)。取產物溶離份於旋轉蒸發器上幾近完全濃縮，濾出沉澱固體，於高度真空幫浦下乾燥。產生 32 mg(33 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; $m/z = 501(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.39 - 2.46(m, 1H), 2.46 - 2.48(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.04 - 3.16(m, 1H), 3.23 - 3.29(m, 1H, 被水訊號部份遮蔽), 3.31(s, 3H), 3.35 - 3.38(m, 3H), 6.36 - 6.60(m, 1H), 7.13 - 7.29(m, 2H), 7.31 - 7.42(m, 2H), 7.49 - 7.57(m, 2H), 8.38(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0404】 實例 132

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-喹-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



取 4.20 g (7.79 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 13)與 40 ml 冰醋酸及 20 ml 濃鹽酸於回流溫度下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 RT，然後使用 300 ml 水稀釋。抽吸濾出沉澱固體，使用少量水洗滌，於 HV 下乾燥。所得固體與 45 ml 甲苯攪拌。初期其先完全溶解，但幾分鐘後即形成固體結晶。混合物冷卻至 0°C，於此溫度下攪拌 30 min。隨後，濾出固體，使用 5 ml 甲苯洗滌，於 HV 下乾燥。產生 3.17 g (81 % 理論值) 標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06$ min； $m/z = 501(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.38 - 2.46(m, 1H), 2.46 - 2.60(m, 1H 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.10(dt, 1H), 3.23 - 3.35(m, 1H 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.31(s, 4H), 3.36(s, 3H), 6.36 - 6.60(m, 1H), 7.12 - 7.30(m, 2H), 7.31 - 7.43(m, 2H), 7.48 - 7.58(m, 2H), 8.38(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.42 - 2.53(m, 1H), 2.60 - 2.72(m, 1H), 3.11 - 3.25(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.45 - 3.55(m, 1H), 6.59 - 6.71(m, 1H), 6.94(br. s, 1H), 7.04(s, 2H), 7.28 - 7.41(m, 2H), 7.54(d, 1H), 8.57(s, 1H), 12.45(br. s, 1H)。

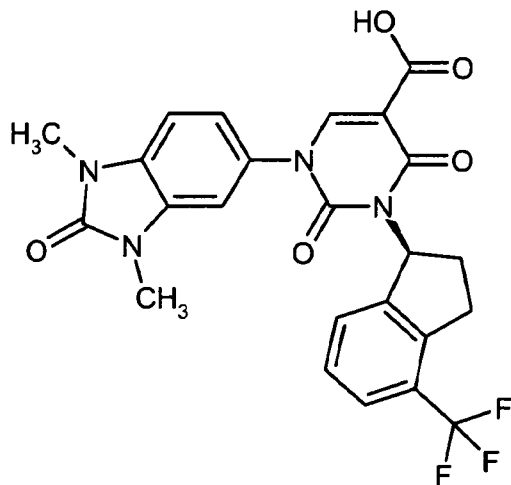
依類似實驗，可單離出 99% 純度之產物。此批產物之比旋光度為：

比旋光度： $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$ (甲醇， $c = 0.405$ g/100 ml)。

與凝乳酶之複合物經過 x-射線結構分析證實此對映異構物呈 R 組態。

【0405】 實例 133

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(S 對映異構物)



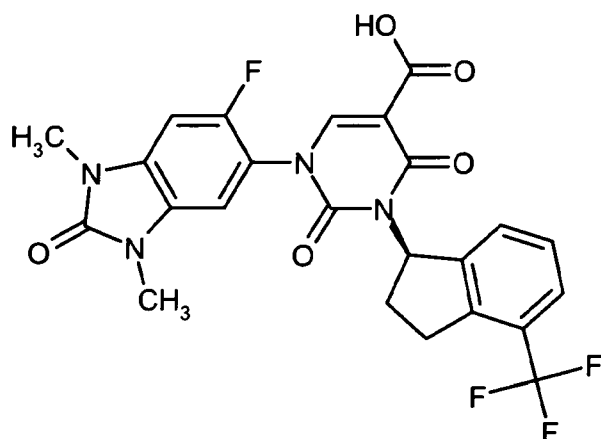
取 5.10 g(9.65 mmol)來自實例 12 化合物於 50 ml 冰醋酸與 25 ml 濃鹽酸中，於回流溫度下攪拌 15 min。冷卻至室溫後，混合物使用 5 ml 乙腈稀釋，分批經過製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 4.5 g(93 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.02$ min； $m/z = 501(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm]= 2.33 - 2.46(m, 1H), 2.58(dtd, 1H), 3.04 - 3.16(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.36 - 3.47(m, 1H), 6.50 - 6.66(m, 1H), 6.86(br.s, 1H), 6.95(br. s, 2H), 7.20 - 7.33(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.49(s, 1H), 12.38(br.s, 1H)。

【0406】 實例 134

1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)

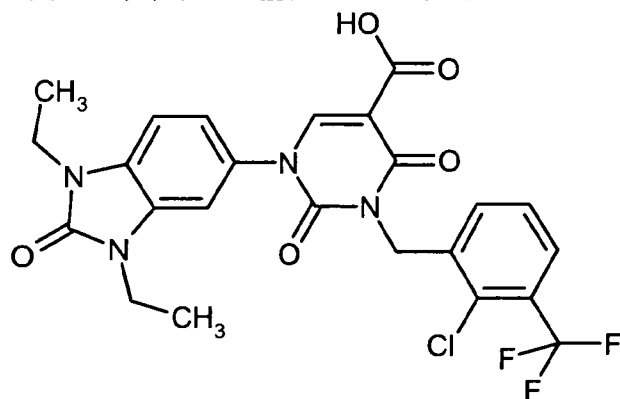


類似實例 121，反應時間 45 min，由 120 mg(0.22 mmol) 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 104)製備與純化標題化合物，再利用 HPLC 純化後(方法 8)，得到 92 mg(80%理論值)標題化合物。LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 519(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.31 - 2.43(m, 1H), 2.51 - 2.62(m, 1H), 3.03 - 3.14(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.29(s, 3H), 3.34 - 3.47(m, 1H), 6.50 - 6.58(m, 1H), 6.76 - 6.84(m, 2H), 7.21 - 7.27(m, 2H), 7.41 - 7.47(m, 1H), 8.41(s, 1H), 12.31(s, 1H)。

【0407】 實例 135

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 170 mg(0.30 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶

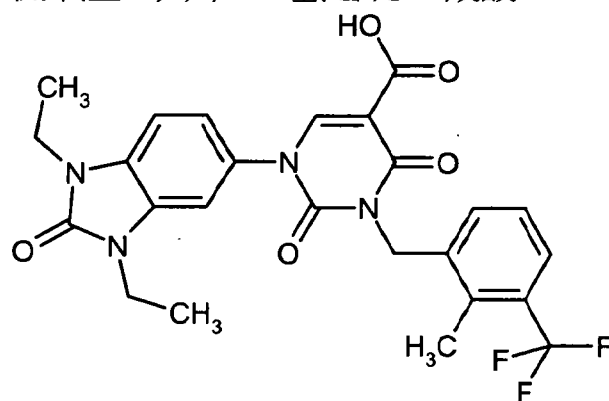
-5-羧酸乙基酯(來自實例 21)製備與純化標題化合物，得到 133 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.20 \text{ min}$; $m/z = 537(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 6H), 3.82 - 3.96(m, 4H), 5.18(s, 2H), 7.21 - 7.27(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.43 - 7.48(m, 1H), 7.50 - 7.63(m, 2H), 7.77 - 7.84(m, 1H), 8.50(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0408】 實例 136

1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



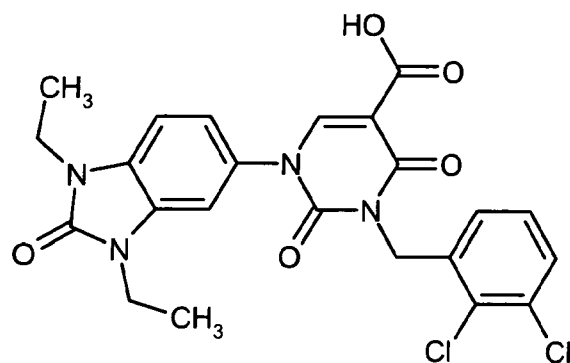
類似實例 121，由 170 mg(0.31 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 22)製備與純化標題化合物，得到 144 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.10 \text{ min}$; $m/z = 517(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 6H), 2.47(s, 3H), 3.84 - 3.95(m, 4H), 5.12(s, 2H), 7.22 - 7.26(m, 1H), 7.33(s, 3H), 7.46 - 7.48(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0409】 實例 137

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



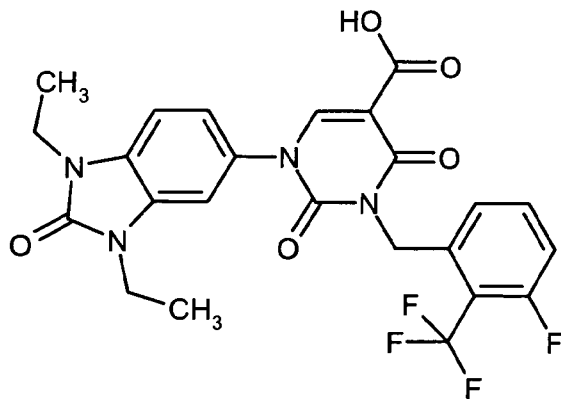
類似實例 121，由 244 mg(0.46 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 23)製備與純化標題化合物，得到 188 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 503(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 6H), 3.83 - 3.95(m, 4H), 5.14(s, 2H), 7.21 - 7.27(m, 2H), 7.31 - 7.37(m, 2H), 7.45 - 7.47(m, 1H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0410】 實例 138

1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



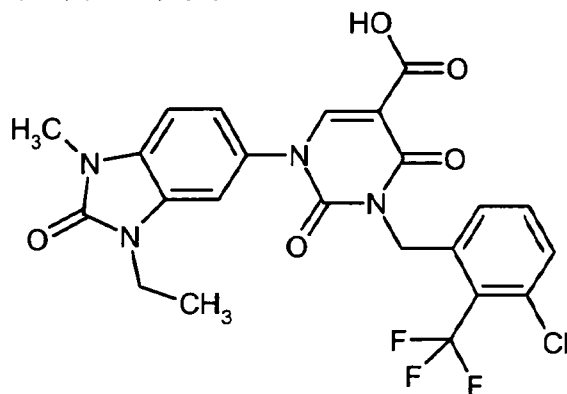
類似實例 121，由 167 mg(0.30 mmol) 1-(1,3-二乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 24)製備與純化標題化合物，得到 96 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.24$ min； $m/z = 521(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 6H), 3.83 - 3.96(m, 4H), 5.23(s, 2H), 7.19 - 7.26(m, 2H), 7.31 - 7.37(m, 1H), 7.37 - 7.48(m, 2H), 7.63 - 7.72(m, 1H), 8.50(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0411】 實例 139

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



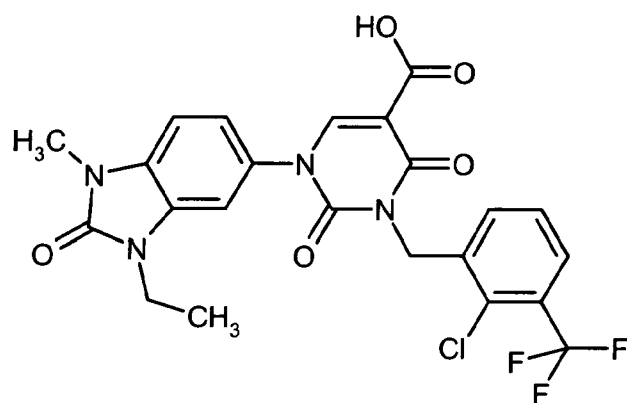
類似實例 121，由 73 mg(0.13 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 18)製備與純化標題化合物，得到 50 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 1.08 min ; m/z = 523($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.37(s, 3H), 3.88(q, 2H), 5.21 - 5.27(m, 2H), 7.21 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.37(m, 1H), 7.43 - 7.46(m, 1H), 7.58 - 7.68(m, 2H), 8.49(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0412】 實例 140

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



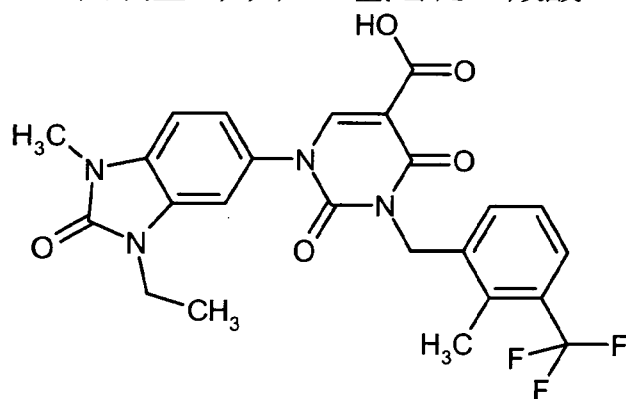
類似實例 121，由 75 mg(0.14 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 19)製備與純化標題化合物，得到 35 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.02 \text{ min}$ ； $m/z = 523(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.37(s, 3H), 3.88(q, 2H), 5.18(s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.44 - 7.47(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0413】 實例 141

1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



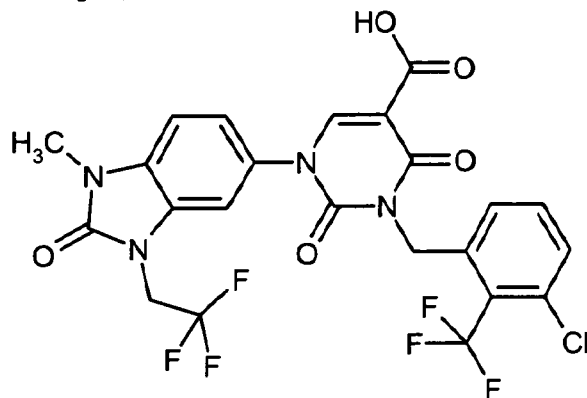
類似實例 121，由 53 mg(0.10 mmol) 1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 20)製備與純化標題化合物，得到 23 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 503(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.47(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.87(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.22 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.43(m, 2H), 7.46 - 7.49(m, 1H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0414】 實例 142

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



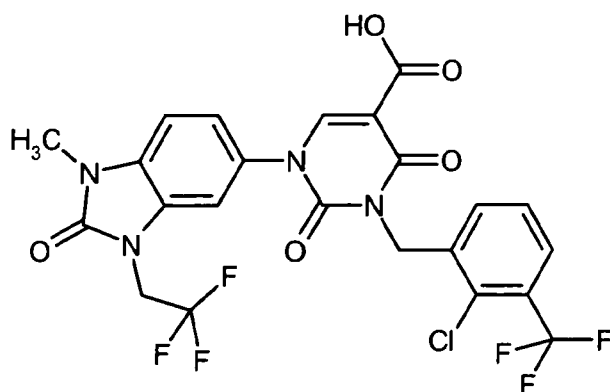
類似實例 121，由 90 mg(0.15 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 25)製備與純化標題化合物，得到 55 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 1.12 min ; m/z = 577($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.41(s, 3H), 4.81(q, 2H), 5.22 - 5.26(m, 2H), 7.30 - 7.39(m, 3H), 7.51 - 7.55(m, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.46(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0415】 實例 143

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



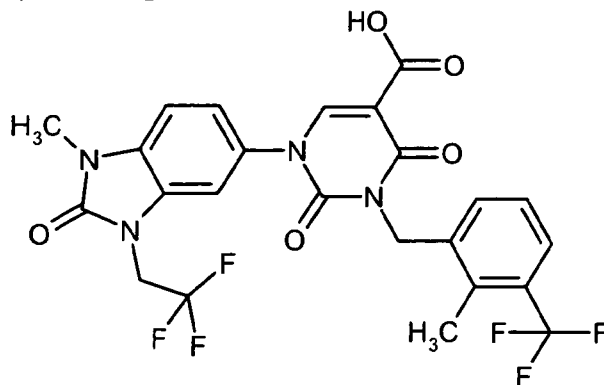
類似實例 121，由 80 mg(0.13 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 26)製備與純化標題化合物，得到 46 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.12$ min； $m/z = 577(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.41(s, 3H), 4.80(q, 2H), 5.17(s, 2H), 7.31 - 7.38(m, 2H), 7.50 - 7.56(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.75(br.s, 1H)。

【0416】 實例 144

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



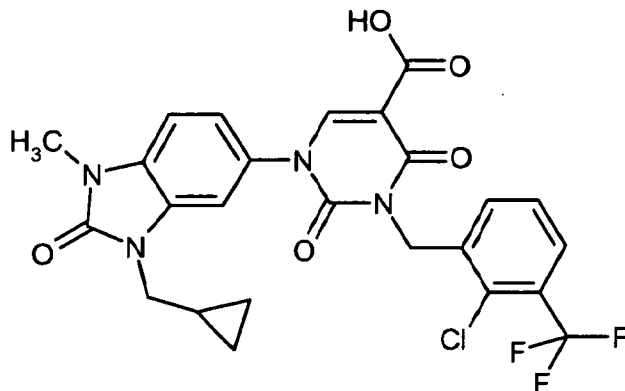
類似實例 121，由 41 mg(0.07 mmol) 1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 27)製備與純化標題化合物，得到 25 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.33$ min； $m/z = 557(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.41(s, 3H), 4.80(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.31 - 7.43(m, 4H), 7.55(s, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 8.43(s, 1H), 12.76(br.s, 1H)。

【0417】 實例 145

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



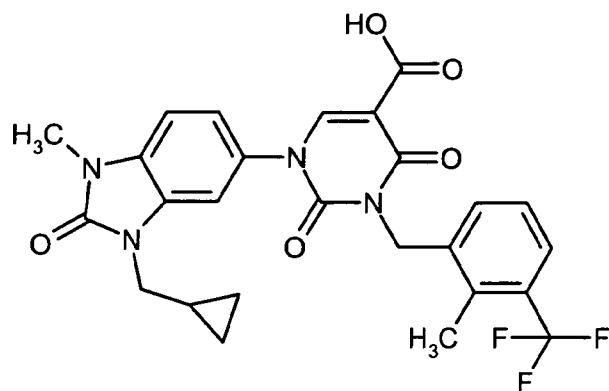
類似實例 121，由 65 mg(0.11 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 29)製備與純化標題化合物。所得產物再利用製備性 HPLC 純化(方法 22)。產生 23 mg(62 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.08 min; m/z = 549($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.35 - 0.49(m, 4H), 1.14 - 1.26(m, 1H), 2.5(s, 被 DMSO 訊號遮蔽), 3.38(s, 3H), 3.72(d, 2H), 5.18(s, 2H), 7.22 - 7.31(m, 2H), 7.50 - 7.57(m, 2H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0418】 實例 146

1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



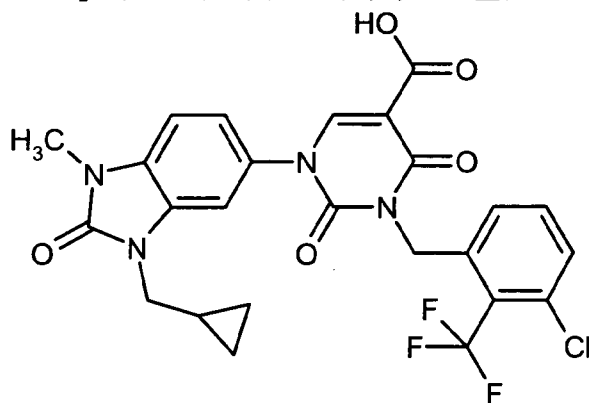
類似實例 121，由 69 mg(0.12 mmol) 1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 30)製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 10)，得到 29 mg(90%, 40%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 529(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.35 - 0.41(m, 2H), 0.42 - 0.49(m, 2H), 1.15 - 1.25(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.38(s, 被 DMSO 訊號遮蔽), 3.72(d, 2H), 5.12(s, 2H), 7.23 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.43(m, 2H), 7.51 - 7.54(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.47(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0419】 實例 147

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 115 mg(0.23 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[3-(環丙基甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-

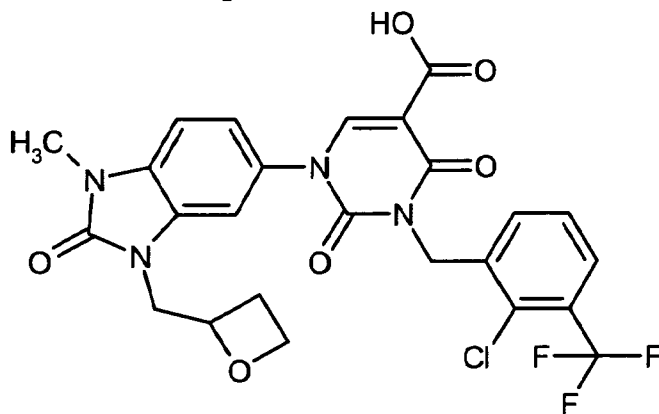
四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 31)製備與純化標題化合物，得到 92 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 549(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.35 - 0.41(m, 2H), 0.41 - 0.49(m, 2H), 1.15 - 1.25(m, 1H), 3.4(s, 被水訊號遮蔽), 3.72(d, 2H), 5.25(br.s, 2H), 7.22 - 7.31(m, 2H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.49 - 7.52(m, 1H), 7.57 - 7.68(m, 2H), 8.48(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0420】 實例 148

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-3-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



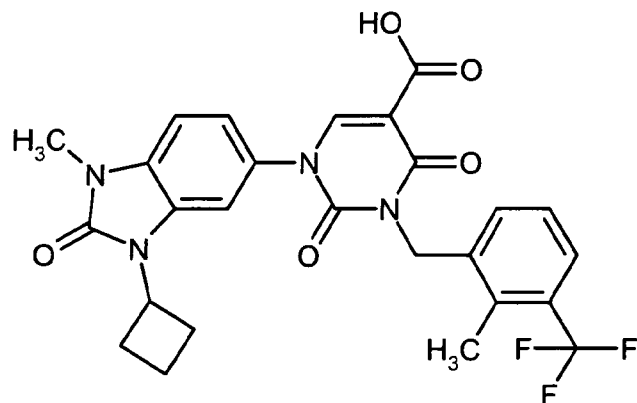
類似實例 121，由 56 mg(0.09 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-甲基-3-(氧雜環丁烷-2-基甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 32)製備與純化標題化合物，得到 10 mg(18%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.24 \text{ min}$; $m/z = 565(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.11 - 2.21(m, 1H), 2.26 - 2.36(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.72(q, 1H), 3.84 - 3.91(m, 1H), 3.93 - 3.99(m, 1H), 4.11 - 4.18(m, 1H), 5.09 - 5.20(m, 3H), 7.25 - 7.32(m, 2H), 7.43 - 7.46(m, 1H), 7.50 - 7.57(m, 1H), 7.60 - 7.65(m, 1H), 7.78 - 7.84(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0421】 實例 149

1-(3-環丁基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



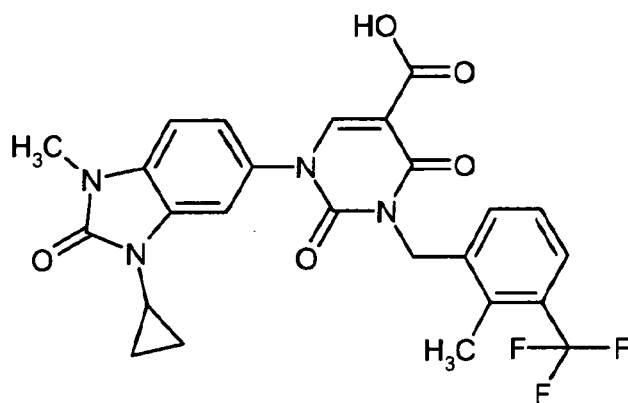
類似實例 121，於 60°C 之反應時間 5.5 h。由 33 mg(0.06 mmol) 1-(3-環丁基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 33)製備與純化標題化合物，得到 18 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 529(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.73 - 1.90(m, 2H), 2.21 - 2.31(m, 2H), 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.75 - 2.87(m, 2H), 3.34(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.78 - 4.89(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.24 - 7.29(m, 2H), 7.34 - 7.39(m, 1H), 7.40 - 7.44(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.64 - 7.67(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0422】 實例 150

1-(3-環丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



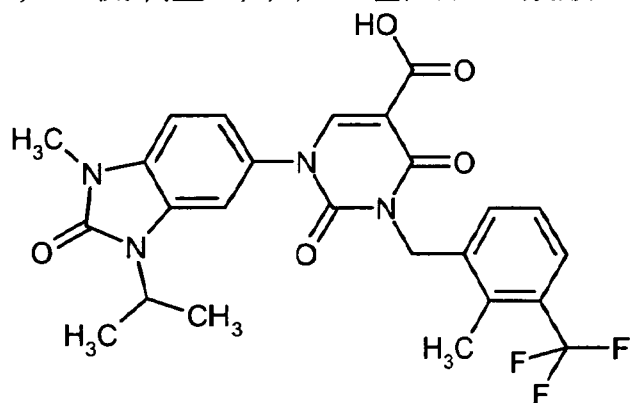
類似實例 121，60°C 下之反應時間 2 h，由 141 mg(0.26 mmol) 1-(3-環丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 35)製備與純化標題化合物，得到 107 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.07$ min； $m/z = 515(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.86 - 0.92(m, 2H), 0.99 - 1.05(m, 2H), 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.88 - 2.95(m, 1H), 3.31(s, 被水訊號部份遮蔽), 5.11(s, 2H), 7.25(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.40 - 7.47(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0423】 實例 151

1-(3-異丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，60°C 下反應時間 5.5 h，由 33 mg(0.06 mmol) 1-(3-異丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲

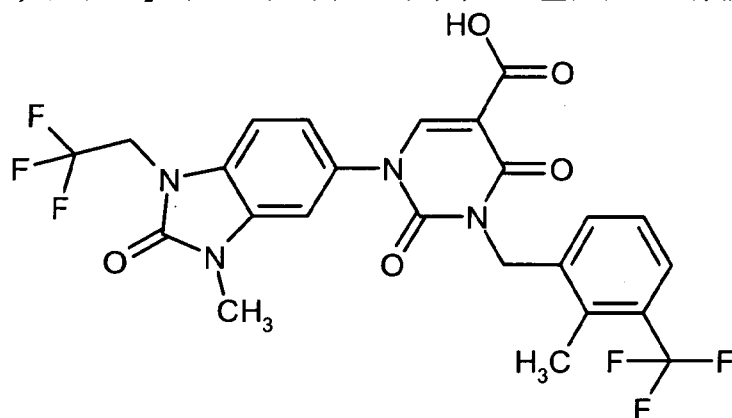
基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 34)製備與純化標題化合物，得到 25 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.06 \text{ min}$; $m/z = 517(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.44(d, 6H), 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.35(s, 被水訊號部份遮蔽), 4.55 - 4.64(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.21 - 7.28(m, 2H), 7.33 - 7.43(m, 2H), 7.58 - 7.63(m, 2H), 8.47(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0424】 實例 152

1-[3-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



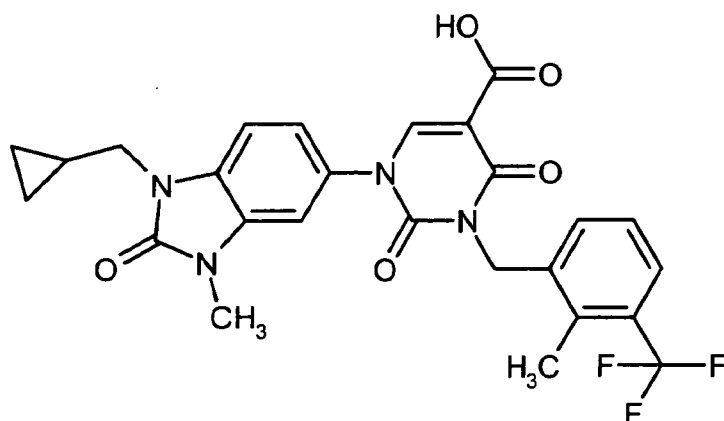
類似實例 121，由 57 mg(0.09 mmol) 1-[3-甲基-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 38)製備與純化標題化合物，得到 48 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 557(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.85(q, 2H), 5.11(s, 2H), 7.30(dd, 1H), 7.33 - 7.45(m, 3H), 7.47 - 7.50(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0425】 實例 153

1-[1-(環丙基甲基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



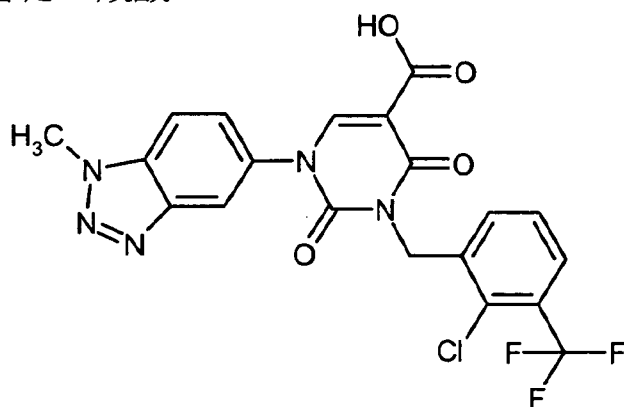
類似實例 121，由 52 mg(0.09 mmol) 1-[1-(環丙基甲基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 39)製備與純化標題化合物，利用 HPLC 純化(方法 8)，且化合物再利用 HPLC 純化(方法 23)，得到 19 mg(37% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 529(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.36 - 0.42(m, 2H), 0.44 - 0.50(m, 2H), 1.15 - 1.25(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.35(br.s, 3H, 被水訊號部份遮蔽), 3.77(d, 2H), 5.11(s, 2H), 7.24(dd, 1H), 7.33 - 7.43(m, 4H), 7.61(d, 1H), 8.47(s, 1H), 12.72(s, 1H)。

【0426】 實例 154

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



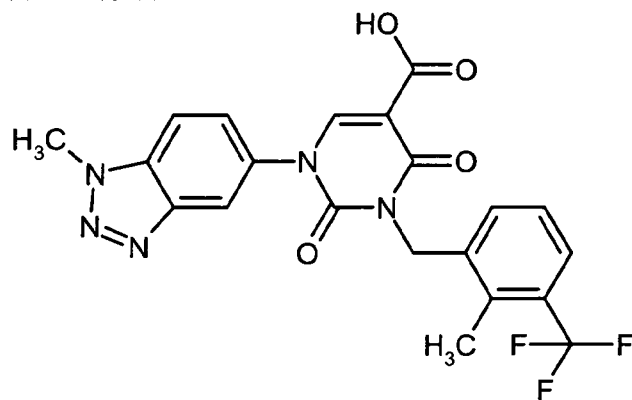
類似實例 121，由 149 mg(0.29 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 71)製備與純化標題化合物，得到 115 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.03 \text{ min}$ ； $m/z = 480(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.37(s, 3H), 5.19(s, 2H), 7.51 - 7.58(m, 1H), 7.62 - 7.67(m, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.79 - 7.84(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.30 - 8.33(m, 1H), 8.62(s, 1H), 12.76(br.s, 1H)。

【0427】 實例 155

1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



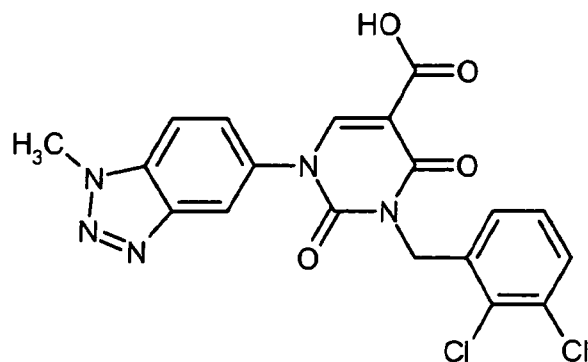
類似實例 121，由 151 mg(0.31 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 72)製備與純化標題化合物，得到 124 mg(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.02 \text{ min}$ ； $m/z = 460(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 4.37(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.40(m, 1H), 7.42 - 7.48(m, 1H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 7.70 - 7.76(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.31 - 8.35(m, 1H), 8.61(s, 1H), 12.75(br.s, 1H)。

【0428】 實例 156

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



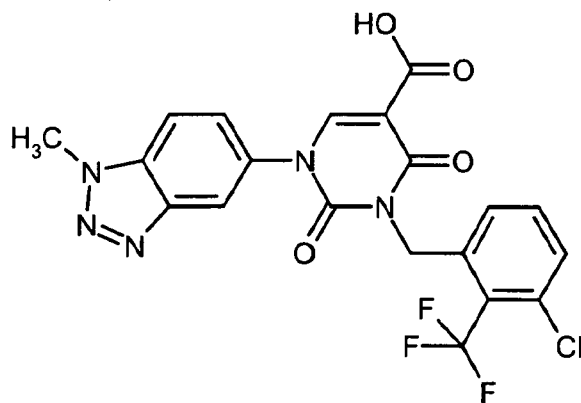
類似實例 121，由 188 mg(0.40 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 73)製備與純化標題化合物，得到 143 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.00$ min； $m/z = 446(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.37(s, 3H), 5.14(s, 2H), 7.27 - 7.31(m, 1H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.56 - 7.62(m, 1H), 7.70 - 7.74(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.30 - 8.33(m, 1H), 8.61(s, 1H), 12.75(br.s, 1H)。

【0429】 實例 157

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 115 mg(0.31 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 74)製備與純化標題化合物，得到 92 mg(84%理論值)標題化合物。

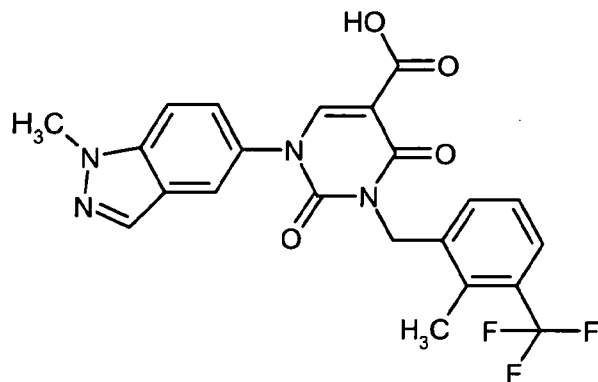
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.03$ min； $m/z = 480(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.37(s, 3H), 5.22 - 5.28(m, 2H), 7.37 - 7.42(m, 1H), 7.58 - 7.68(m, 2H), 7.69 - 7.74(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.29 -

8.33(m, 1H), 8.63(s, 1H), 12.75(br.s, 1H)。

【0430】 實例 158

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



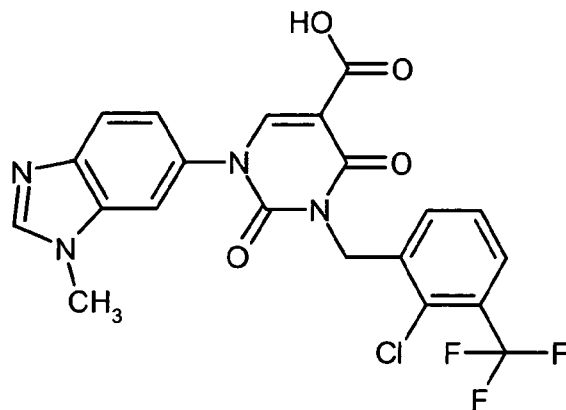
類似實例 121，由 254 mg(0.52 mmol) 1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 75)製備與純化標題化合物，得到 212 mg(88%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 459(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 4.10(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.41 - 7.46(m, 1H), 7.52 - 7.56(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.76 - 7.80(m, 1H), 7.97 - 7.99(m, 1H), 8.16 - 8.19(m, 1H), 8.52(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0431】 實例 159

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



取含 94 mg(0.18 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸

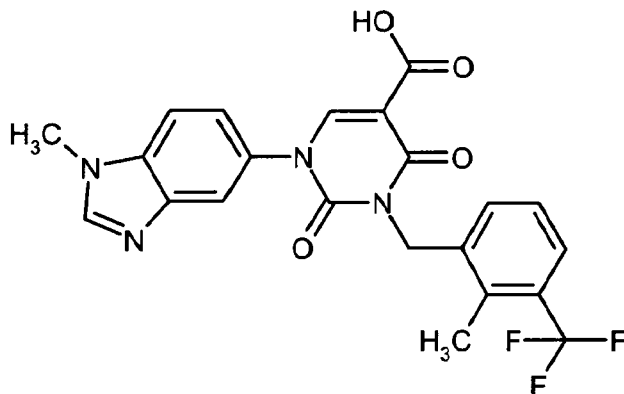
-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 82)之 1.5 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)加熱至 120°C 30 min。取冷卻之反應混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質與乙酸乙酯攪拌，抽吸濾出沉澱固體，於 50°C 下減壓乾燥。產生 88 mg(98 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.12$ min ; $m/z = 479(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.00(s, 3H), 5.19(s, 2H), 7.54(t, 1H), 7.59 - 7.67(m, 2H), 7.81(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.56(s, 1H), 9.13(s, 1H)。

【0432】 實例 160

1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



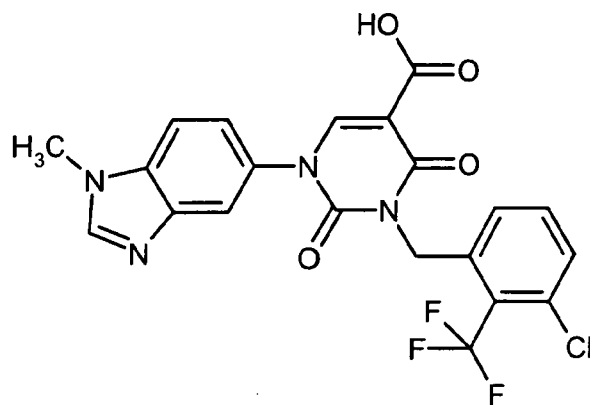
類似實例 121，由 170 mg(0.35 mmol) 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 77)製備與純化標題化合物，得到 124 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.90$ min ; $m/z = 459(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.40(m, 1H), 7.41 - 7.46(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.86 - 7.89(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.50(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0433】 實例 161

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



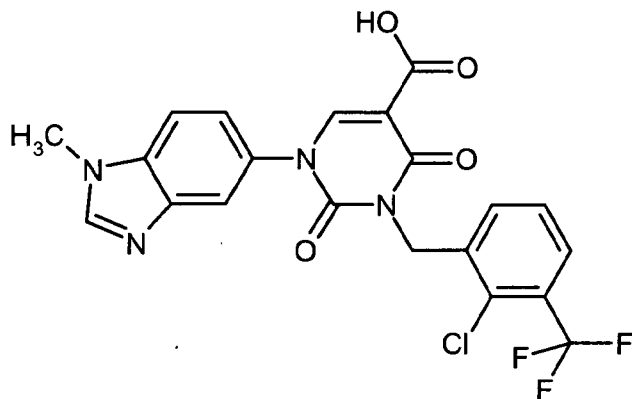
類似實例 121，由 82 mg(0.16 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 78)製備與純化標題化合物，得到 52 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.93$ min； $m/z = 479(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.89(s, 3H), 5.25(br.s, 2H), 7.35 - 7.46(m, 2H), 7.58 - 7.68(m, 2H), 7.71(d, 1H), 7.84 - 7.88(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.51(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0434】 實例 162

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 120 mg(0.16 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 79)製備與純化標題化合物，得到 83 mg(74%理論值)標題化合物。

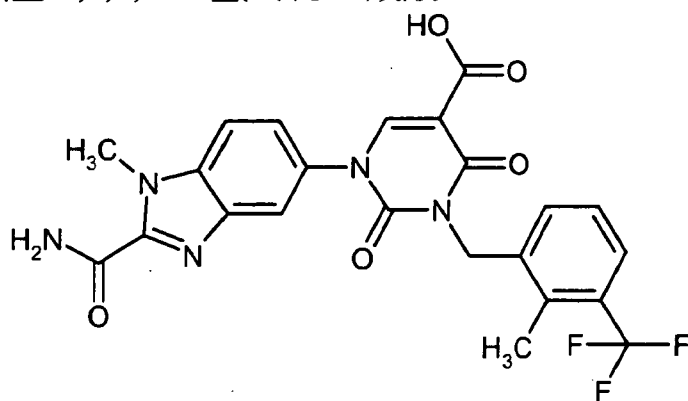
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.89$ min； $m/z = 479(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.89(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.42 -

7.47(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.61 - 7.65(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 7.86 - 7.89(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.51(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0435】 實例 163

1-(2-胺甲醯基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



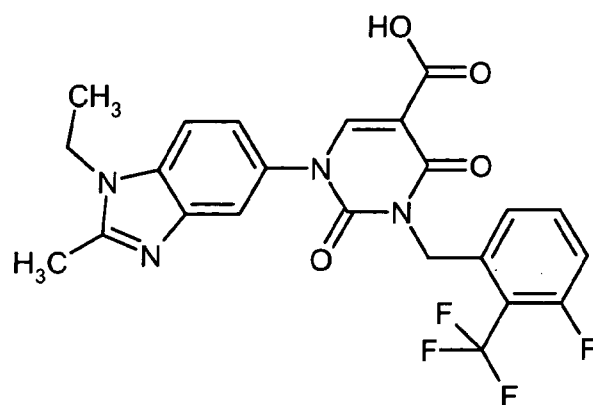
類似實例 121，於 60°C 之反應時間 3.5 h，由 116 mg(0.21 mmol) 1-(2-胺甲醯基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 81)製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 9)，得到 40 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.96$ min； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 4.16(s, 3H), 5.13(s, 2H), 7.34 - 7.40(m, 1H), 7.42 - 7.47(m, 1H), 7.54 - 7.58(m, 1H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.90 - 7.94(m, 1H), 7.96 - 7.99(m, 1H), 8.30 - 8.35(m, 1H), 8.53(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0436】 實例 164

1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



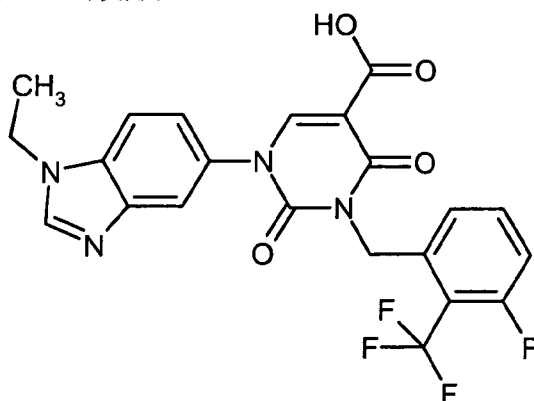
取 153 mg(0.30 mmol) 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 83)先加至 2.1 ml 冰醋酸與 1.1 ml 濃鹽酸中，於 120°C 下攪拌 1 h。隨後，取冷卻至 RT 之混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。為了排除殘留之乙酸，殘質與甲醇/二氯甲烷攪拌，再度濃縮及減壓乾燥。產生 120 mg(81 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.02$ min； $m/z = 491(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.36(t, 3H), 2.72(s, 3H), 4.38(q, 2H), 5.23(s, 2H), 7.23 - 7.28(m, 1H), 7.38 - 7.45(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.64 - 7.71(m, 1H), 7.86 - 7.93(m, 2H), 8.54(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0437】 實例 165

1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



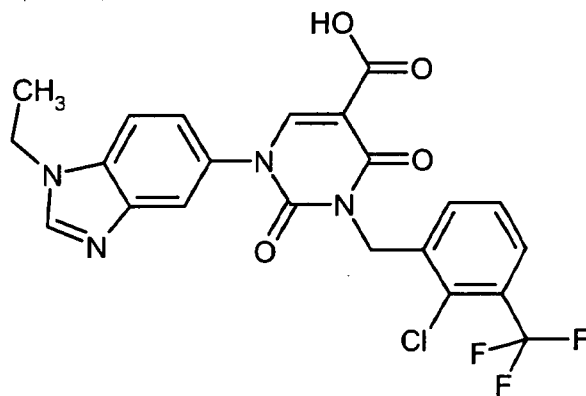
類似實例 121，由 73 mg(0.15 mmol)1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 90)製備與純化標題化合物，得到 16 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.89$ min； $m/z = 477(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.43(t, 3H), 4.33(q, 2H), 5.23(s, 2H), 7.21 - 7.27(m, 1H), 7.37 - 7.45(m, 2H), 7.63 - 7.71(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84 - 7.88(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.49(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0438】 實例 166

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



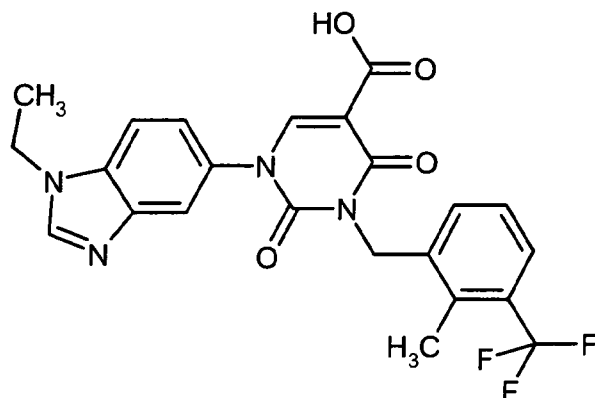
取 53 mg(0.10 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 91)先加至 0.7 ml 冰醋酸與 0.4 ml 濃鹽酸中，於 120°C 下攪拌 1 h。隨後，取冷卻至 RT 之混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。產生 37 mg(75 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.94$ min； $m/z = 493(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.43(t, 3H), 4.33(q, 2H), 5.18(s, 2H), 7.40 - 7.45(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.60 - 7.64(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 7.86 - 7.88(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0439】 實例 167

1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



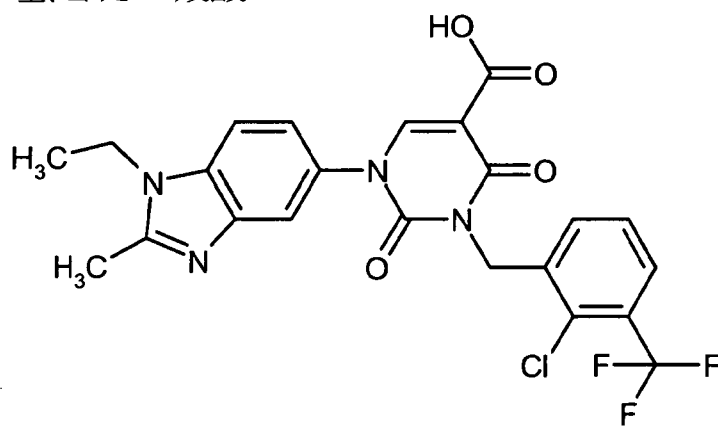
類似實例 166，由 38 mg(0.08 mmol) 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 80)製備與純化標題化合物，得到 9 mg(25%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.94 \text{ min}$ ； $m/z = 473(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.43(t, 3H), 2.47(s, 3H), 4.33(q, 2H), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.40 - 7.45(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.86 - 7.88(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.46(s, 1H)。

【0440】 實例 168

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



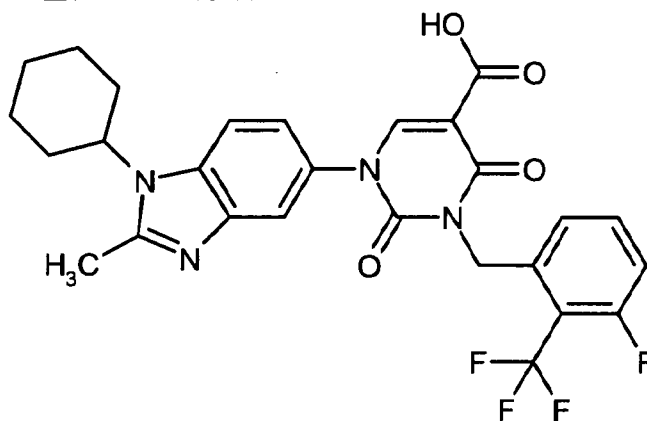
類似實例 166，由 114 mg(0.21 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 84)製備與純化標題化合物，得到 93 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.09 \text{ min}$; $m/z = 507(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.34(t, 3H), 2.66(s, 3H), 4.33(q, 2H), 5.18(s, 2H), 7.43 - 7.49(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.61 - 7.65(m, 1H), 7.76 - 7.85(m, 3H), 8.51(s, 1H), 12.70(br.s, 1H) 。

【0441】 實例 169

1-(1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



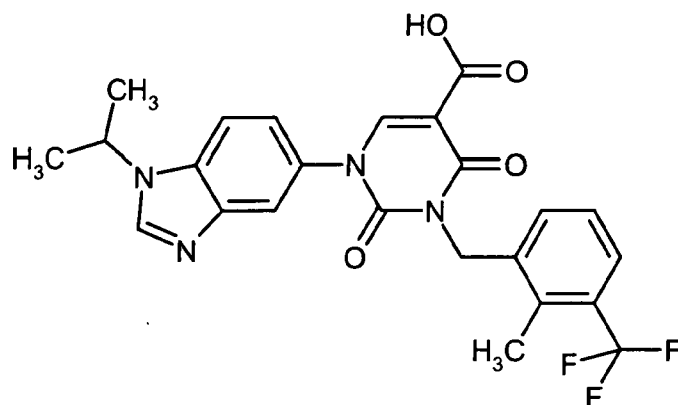
類似實例 166，由 90 mg(0.15 mmol) 1-(1-環己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 85)製備與純化標題化合物，得到 74 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; $m/z = 545(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.38 - 1.57(m, 3H), 1.67 - 1.74(m, 1H), 1.84 - 1.94(m, 4H), 2.12 - 2.25(m, 2H), 2.68(s, 3H), 4.33 - 4.43(m, 1H), 5.23(s, 2H), 7.25(d, 1H), 7.36 - 7.46(m, 2H), 7.64 - 7.71(m, 1H), 7.77 - 7.82(m, 1H), 7.92 - 8.01(m, 1H), 8.51(s, 1H), 12.70(br.s, 1H) 。

【0442】 實例 170

1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



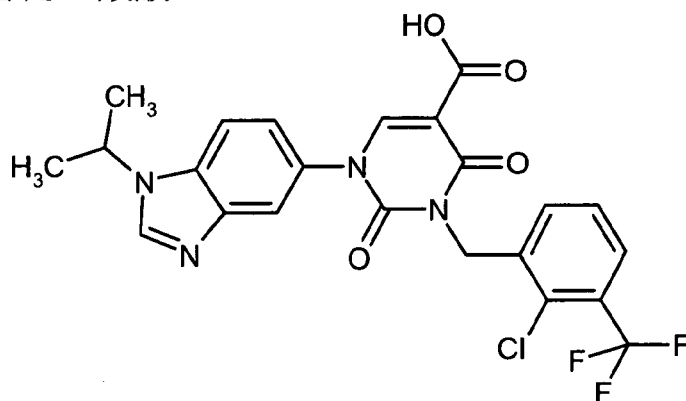
取 91 mg(0.18 mmol) 1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 93)先加至 1.3 ml 冰醋酸與 0.6 ml 濃鹽酸中，於 120°C 下攪拌 1 h。隨後，取冷卻至 RT 之混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與甲醇攪拌，濾出固體，及減壓乾燥。濾液再度濃縮，殘質減壓乾燥。共產生 61 mg(70 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.01$ min； $m/z = 487(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.56(d, 6H), 2.47(s, 3H), 4.78 - 4.87(m, 1H), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.40 - 7.46(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.87 - 7.90(m, 1H), 8.48 - 8.52(m, 2H), 12.71(br.s, 1H)。

【0443】 實例 171

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



取 65 mg(0.12 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 86)先加至 0.9 ml

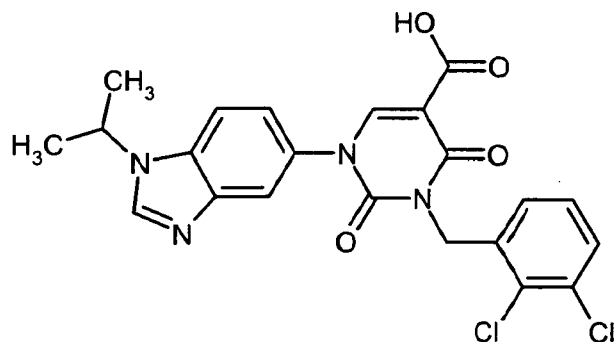
冰醋酸與 0.4 ml 濃鹽酸中，於 120°C 下攪拌 1 h。隨後，取冷卻至 RT 之混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與甲醇攪拌，濾出固體，使用甲醇洗滌，減壓乾燥。濾液濃縮，殘質減壓乾燥。共產生 44 mg(71 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.01$ min ; $m/z = 507(M+H)^+$.

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.55(s, 3H), 1.57(s, 3H), 4.78 - 4.87(m, 1H), 5.18(s, 2H), 7.39 - 7.45(m, 1H), 7.51 - 7.57(m, 1H), 7.61 - 7.66(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 2H), 7.86 - 7.89(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.52(s, 1H), 12.70(br.s, 1H).

【0444】 實例 172

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



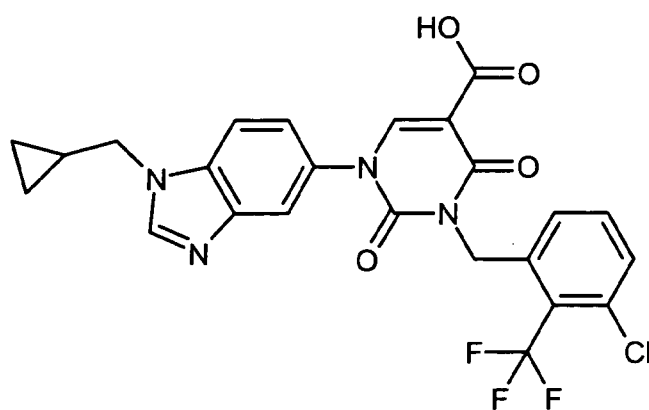
類似實例 171，由 83 mg(0.17 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 87)製備與純化標題化合物，得到 59 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.99$ min ; $m/z = 473(M+H)^+$.

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.56(d, 6H), 4.78 - 4.86(m, 1H), 5.14(s, 2H), 7.26 - 7.30(m, 1H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.40 - 7.44(m, 1H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.86 - 7.89(m, 1H), 8.48 - 8.52(m, 2H), 12.70(br.s, 1H).

【0445】 實例 173

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



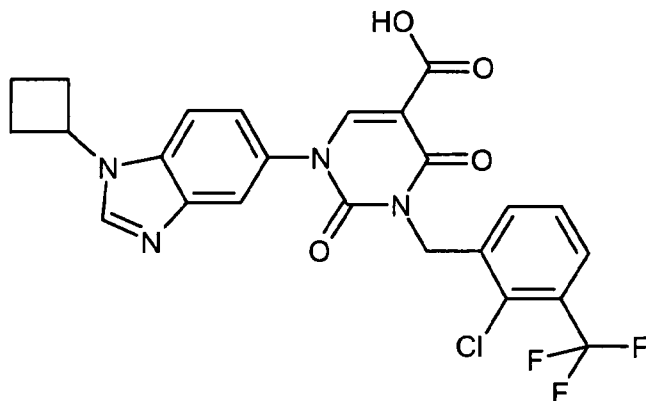
類似實例 171，由 135 mg(0.24 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-[1-(環丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 92)製備與純化標題化合物，得到 59 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.00$ min； $m/z = 519(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.41 - 0.48(m, 2H), 0.52 - 0.58(m, 2H), 1.27 - 1.36(m, 1H), 4.17(d, 2H), 5.25(s, 2H), 7.36 - 7.44(m, 2H), 7.58 - 7.68(m, 2H), 7.81(d, 1H), 7.85 - 7.89(m, 1H), 8.43(s, 1H), 8.53(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0446】 實例 174

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



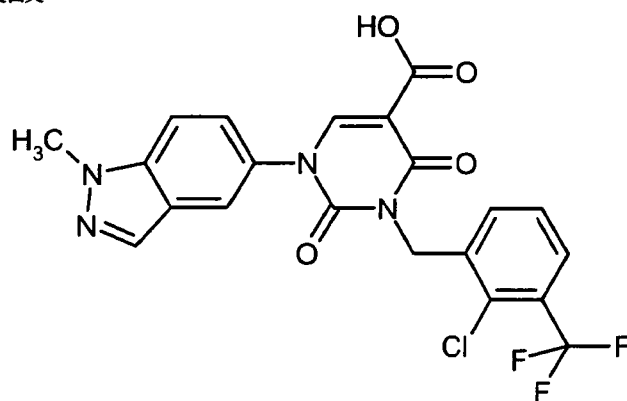
類似實例 171，由 153 mg(0.25 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-環丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 88)製備與純化標題化合物，得到 90 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.02$ min； $m/z = 519(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.86 - 1.96(m, 2H), 2.5 - 2.6(m, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 4.99 - 5.09(m, 1H), 5.18(s, 2H), 7.40 - 7.45(m, 1H), 7.50 - 7.57(m, 1H), 7.60 - 7.66(m, 1H), 7.75(d, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 7.87 - 7.90(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.55(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0447】 實例 175

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



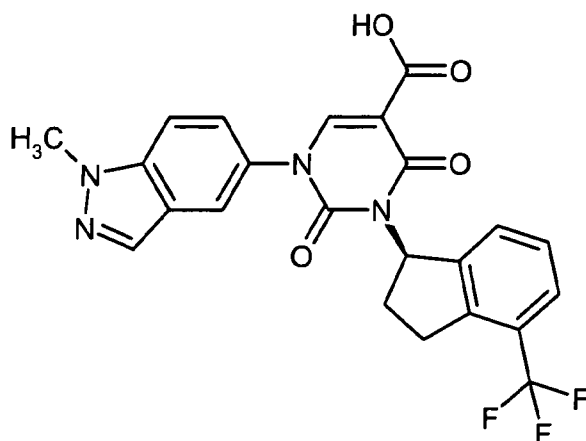
類似實例 121，由 228 mg(0.45 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 89)製備與純化標題化合物，得到 170 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 479(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 4.10(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.51 - 7.57(m, 2H), 7.61 - 7.66(m, 1H), 7.76 - 7.83(m, 2H), 7.96 - 7.99(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.54(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0448】 實例 176

1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



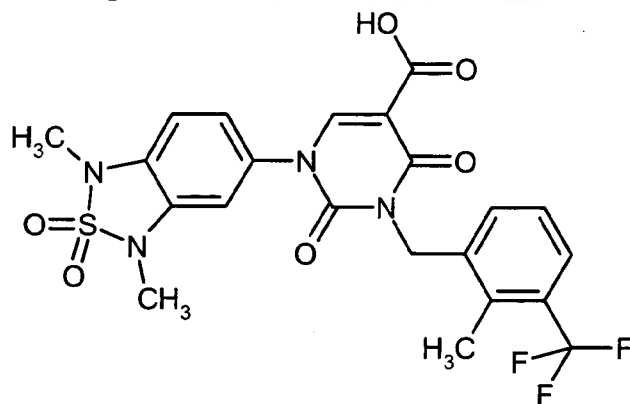
類似實例 121，反應時間 45 min，由 119 mg(0.24 mmol) 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 76)製備與純化標題化合物，得到 81 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 471(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ [ppm] = 2.45 - 2.54(m, 1H), 2.65 - 2.72(m, 1H), 3.13 - 3.24(m, 1H), 3.48 - 3.61(m, 1H), 4.12(s, 3H), 6.62 - 6.71(m, 1H), 7.28 - 7.35(m, 3H), 7.48 - 7.56(m, 2H), 7.70(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.63(s, 1H), 12.53(s, 1H)。

【0449】 實例 177

1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 195 mg(0.35 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基

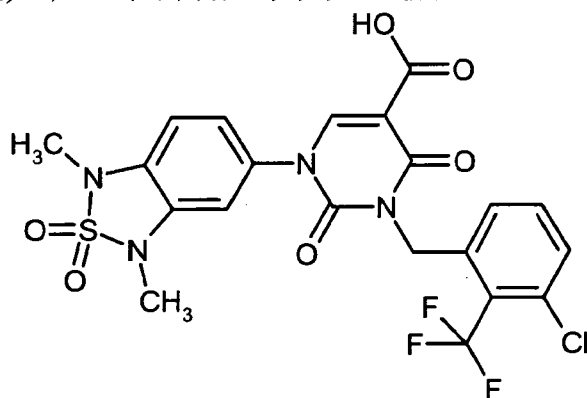
-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 94)製備與純化標題化合物，得到 153 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 525(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 5.10(s, 2H), 7.13 - 7.17(m, 1H), 7.20 - 7.24(m, 1H), 7.26 - 7.30(m, 1H), 7.32 - 7.42(m, 2H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0450】 實例 178

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



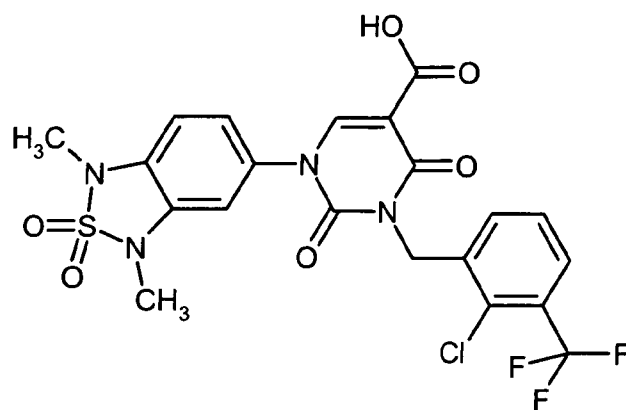
類似實例 121，由 120 mg(0.21 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 95)製備與純化標題化合物，得到 98 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 545(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.27(s, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.30(s, 3H), 5.23(s, 2H), 7.13 - 7.18(m, 1H), 7.18 - 7.23(m, 1H), 7.24 - 7.27(m, 1H), 7.31 - 7.36(m, 1H), 7.56 - 7.67(m, 2H), 8.50(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0451】 實例 179

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



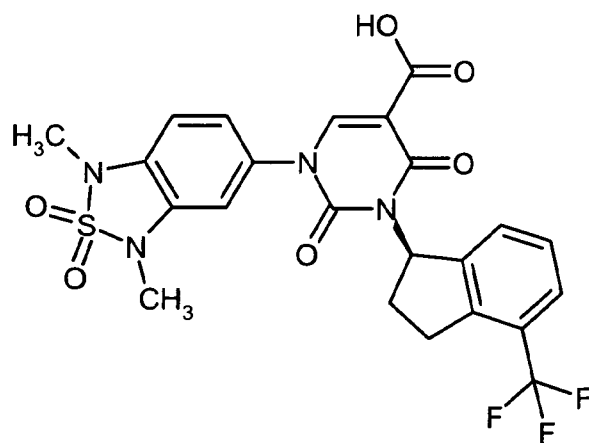
類似實例 121，由 167 mg(0.29 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 96)製備與純化標題化合物，得到 129 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.12$ min； $m/z = 545(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.27(s, 3H), 3.30(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.13 - 7.18(m, 1H), 7.20 - 7.24(m, 1H), 7.25 - 7.28(m, 1H), 7.50 - 7.56(m, 1H), 7.56 - 7.61(m, 1H), 7.79 - 7.83(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0452】 實例 180

1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



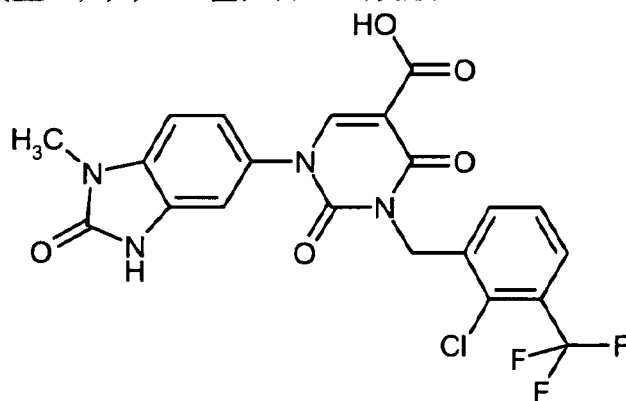
類似實例 121，由 130 mg(0.23 mmol) 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧離子基-1,3-二氫-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-

基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 97)製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 8)後，得到 50 mg(40%理論值)標題化合物。LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.44$ min； $m/z = 537(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.32 - 2.44(m, 1H), 2.51 - 2.63(m, 1H), 3.04 - 3.16(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.36 - 3.47(m, 1H), 6.51 - 6.60(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.21 - 7.30(m, 2H), 7.42 - 7.49(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0453】 實例 181

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



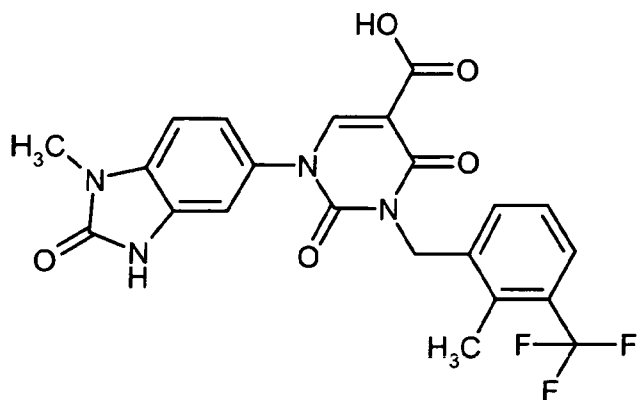
類似實例 121，由 20 mg(0.04 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 16)製備與純化標題化合物，得到 14 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 495(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$)： δ [ppm] = 3.30(s, 3H), 5.16(s, 2H), 7.17 - 7.23(m, 3H), 7.49 - 7.55(m, 1H), 7.60 - 7.64(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.44(s, 1H), 11.14(s, 1H), 12.69(br.s, 1H)。

【0454】 實例 182

1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



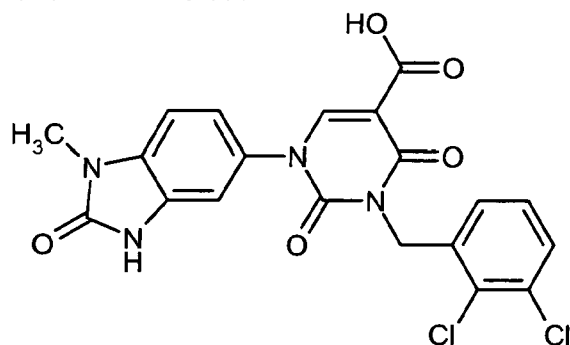
類似實例 121，由 129 mg(0.26 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 14)製備與純化標題化合物，得到 113 mg(93%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.94$ min； $m/z = 475(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.46(s, 3H), 3.32(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.17 - 7.23(m, 3H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.40 - 7.45(m, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 8.43(s, 1H), 11.14(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0455】 實例 183

3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 30 mg(0.06 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 15)製備與純化標題化合物，得到 22 mg(73%理論值)標題化合物。

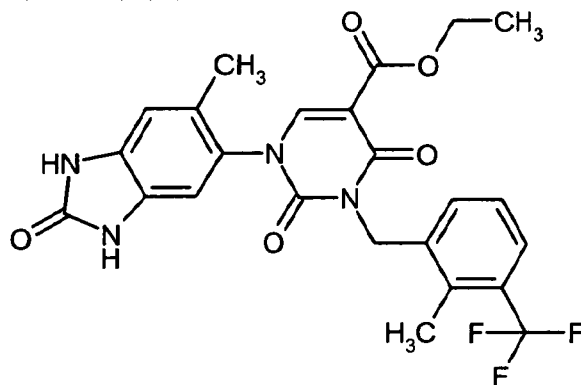
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.91$ min； $m/z = 461(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽), 5.12(s,

2H), 7.20(s, 3H), 7.25 - 7.29(m, 1H), 7.30 - 7.36(m, 1H), 7.56 - 7.61(m, 1H), 8.43(s, 1H), 11.14(s, 1H), 12.69(br.s, 1H)。

【0456】 實例 184

1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



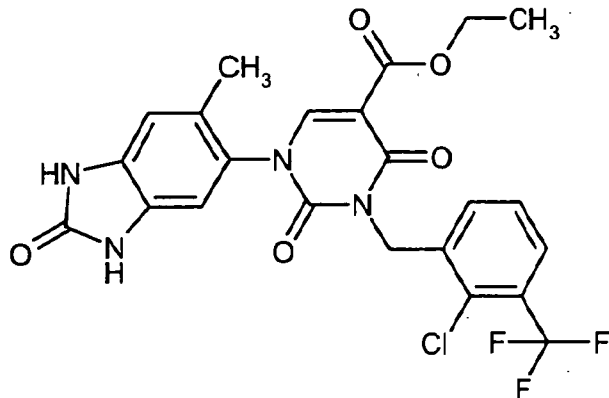
類似實例 1，由 200 mg(0.60 mmol) 1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 27A)與 168 mg(0.66 mmol)1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯製備與純化標題化合物，再從乙醇中再結晶後，得到 207 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.98$ min； $m/z = 503(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.09(s, 3H), 2.45(s, 3H), 4.18(q, 2H), 5.08(d, 2H), 6.89(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.30 - 7.36(m, 2H), 7.57 - 7.62(m, 1H), 8.37(s, 1H), 10.80(s, 1H)。

【0457】 實例 185

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



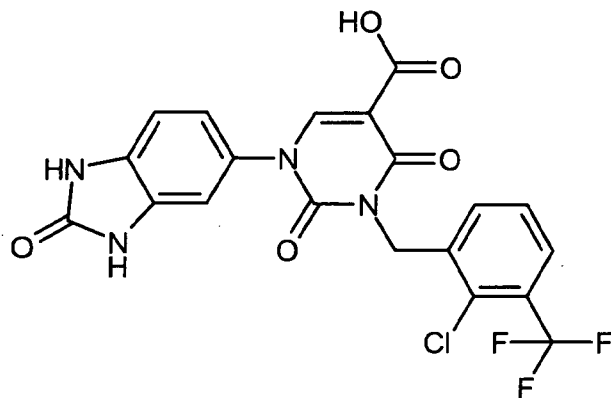
標題化合物係類似實例 37，由 200 mg(0.60 mmol) 1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 27A)與 182 mg(0.66 mmol)1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯製備，利用製備性 HPLC 純化(方法 8)後，得到 178 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.01 \text{ min}$ ； $m/z = 523(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.10(s, 3H), 4.19(q, 2H), 5.15(s, 2H), 6.89(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.49 - 7.57(m, 2H), 7.77 - 7.83(m, 1H), 8.39(s, 1H), 10.80(s, 2H)。

【0458】 實例 186

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



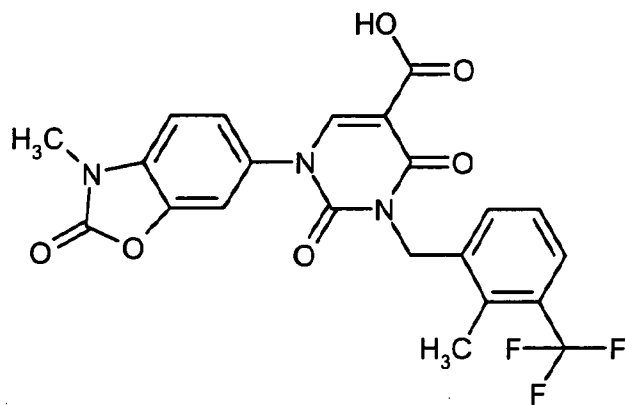
類似實例 121，反應時間 1 h，由 99 mg(0.19 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 37)製備與純化標題化合物，得到 79 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.89 \text{ min}$ ； $m/z = 481(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 5.16(s, 2H), 7.00 - 7.04(m, 1H), 7.07 - 7.11(m, 1H), 7.13 - 7.16(m, 1H), 7.49 - 7.55(m, 1H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.43(s, 1H), 10.87 - 10.92(m, 2H), 12.68(br.s, 1H)。

【0459】 實例 187

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并嘧啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



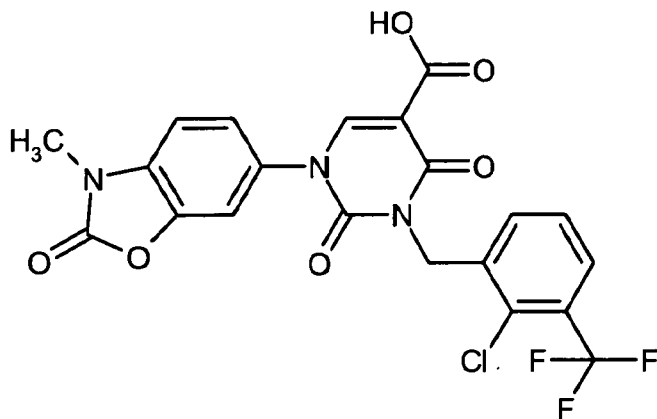
類似實例 121，反應時間 1 h，由 280 mg(0.55 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 40)製備與純化標題化合物，得到 186 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.06$ min； $m/z = 476(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.38(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.32 - 7.47(m, 4H), 7.58 - 7.66(m, 2H), 8.47(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0460】 實例 188

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



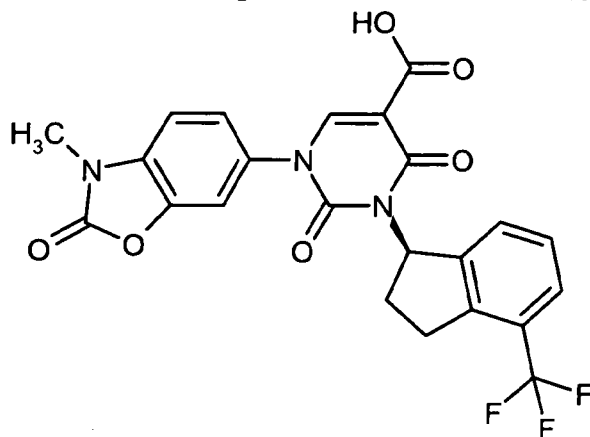
類似實例 121，反應時間 1 h，由 250 mg(0.47 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 41)製備與純化標題化合物，得到 220 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.07$ min； $m/z = 496(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.38(s, 3H), 5.16(s, 2H), 7.38 - 7.47(m, 2H), 7.50 - 7.56(m, 1H), 7.58 - 7.64(m, 2H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0461】 實例 189

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



取含 3.40 g(6.60 mmol)來自實例 42 之化合物之 44 ml 冰醋酸與 22 ml 濃鹽酸於回流溫度下攪拌 1 h。稍微冷卻後(約 60°C)，混合物完全減壓濃縮。取非晶型殘質與 50 ml 異丙醇混合，加熱至回流 15 min，此過程中有固體形成。取懸浮液冷卻至 10°C，然後抽吸濾出固體。固體使用各 15 ml 異丙醇洗滌 2 次，抽吸濾出，於 HV 下乾燥。產生 2.53 g(79 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 1.12 min ; m/z = 488($M+H$) $^+$ 。

對掌性分析級HPLC(方法14) : R_t = 13.3 min ; 約99%ee

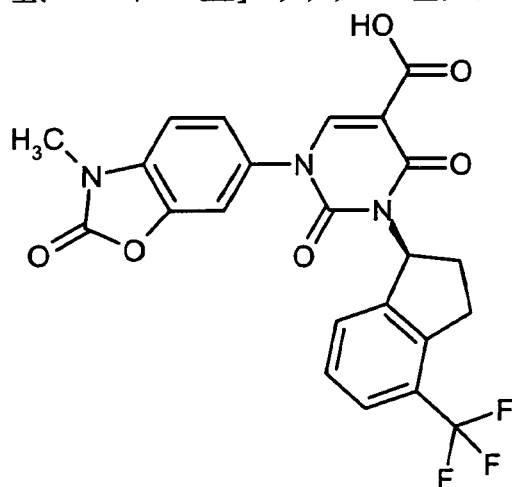
^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 2.40 - 2.52(m, 1H), 2.59 - 2.72(m, 1H), 3.12 - 3.25(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.44 - 3.56(m, 1H), 6.58 - 6.69(m, 1H), 7.04 - 7.11(m, 1H), 7.15 - 7.21(m, 1H), 7.24(br.s, 1H), 7.29 - 7.38(m, 2H), 7.53(s, 1H), 8.54(s, 1H), 12.39(br. s, 1H)。

比旋光度 α_D^{20} = +135.3°(甲醇, c = 0.43)。

依類似實驗，於氯仿中測定產物之比旋光度： α_D^{20} = +159.5°(氯仿, c = 0.395)。
與凝乳酶之複合物經過 x-射線結構分析證實該對映異構物係呈 R 組態。

【0462】 實例 190

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(S 對映異構物)



取含 420 mg(0.80 mmol)來自實例 43 之化合物之 7.7 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)加熱至回流 1 h。隨後，反應混合物於旋轉蒸發器上濃縮，殘質於 HV 下乾燥。產生 390 mg(96 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 488(M+H)^+$ 。

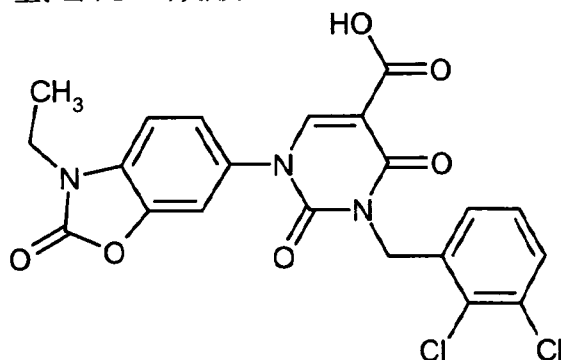
1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 2.37 - 2.53(m, 1H), 2.66(dtd, 1H), 3.10 - 3.26(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.44 - 3.55(m, 1H), 6.58 - 6.71(m, 1H), 7.08(d, 1H), 7.19(br. d, 1H), 7.24(br. s, 1H), 7.30 - 7.38(m, 2H), 7.50 - 7.59(m, 1H), 8.55(s, 1H)。

對掌性分析級 HPLC(方法 14) : $R_t = 9.97$ min，約 95%ee。

比旋光度 ; $\alpha_D^{20} = -122.5^\circ$ (c = 0.5, 甲醇)。

【0463】 實例 191

3-(2,3-二氯苯基)-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



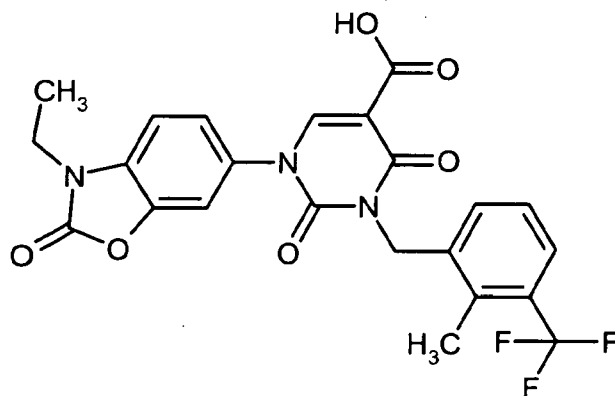
類似實例 121，由 210 mg(0.42 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 45)製備與純化標題化合物，得到 180 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 476(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 5.12(s, 2H), 7.23 - 7.28(m, 1H), 7.31 - 7.36(m, 1H), 7.47(s, 2H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 7.62 - 7.65(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.70(br.s, 1H)。

【0464】 實例 192

1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



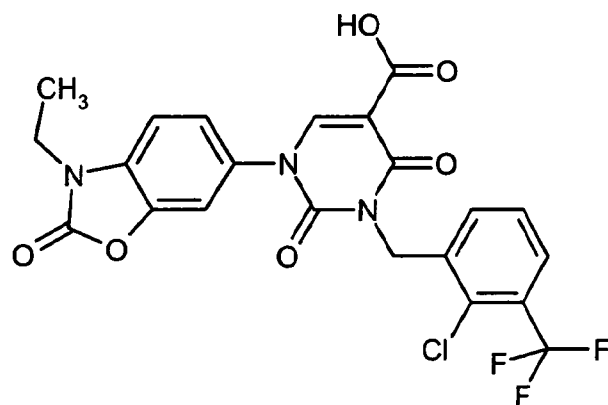
類似實例 121，由 185 mg(0.36 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 44)製備與純化標題化合物，得到 159 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.10 \text{ min}$; $m/z = 490(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.28(t, 3H), 2.47(s, 3H), 3.90(q, 2H), 5.10(s, 2H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.39 - 7.50(m, 3H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 7.64 - 7.66(m, 1H), 8.48(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0465】 實例 193

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



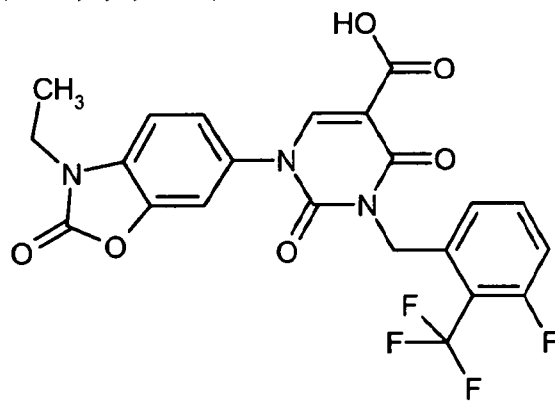
類似實例 121，由 200 mg(0.37 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 46)製備與純化標題化合物，得到 165 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 510(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.28(d, 3H), 3.90(q, 2H), 5.17(s, 2H), 7.42 - 7.56(m, 3H), 7.58 - 7.65(m, 2H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0466】 實例 194

1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



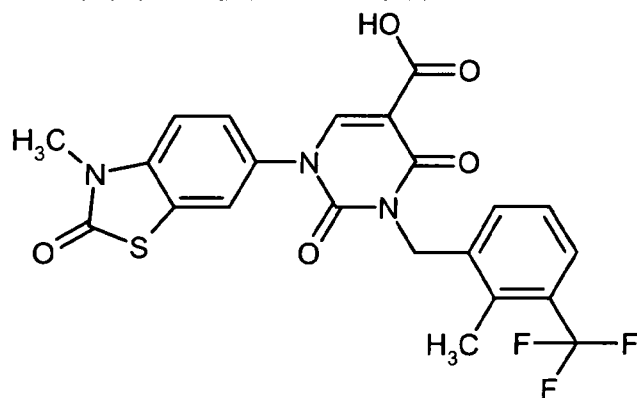
類似實例 121，由 150 mg(0.29 mmol) 1-(3-乙基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 47)製備與純化標題化合物，得到 105 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05 \text{ min}$; $m/z = 494(M+H)^+$.

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.28(t, 3H), 3.90(q, 2H), 5.21(s, 2H), 7.19 - 7.25(m, 1H), 7.38 - 7.51(m, 3H), 7.61 - 7.70(m, 2H), 8.50(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0467】 實例 195

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



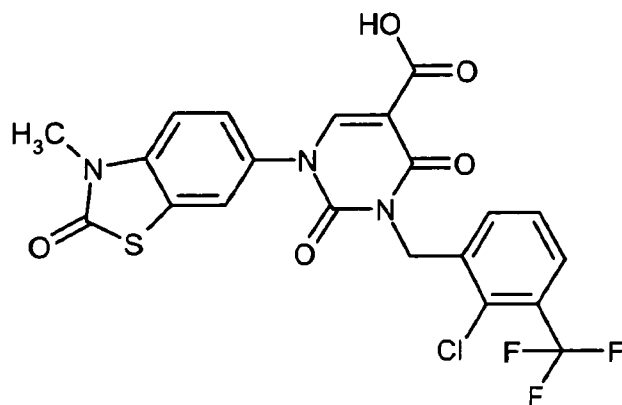
類似實例 121，由 390 mg(0.75 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 48)製備與純化標題化合物，得到 314 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.33 \text{ min}$; $m/z = 492(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.45(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.39 - 7.43(m, 1H), 7.46(d, 1H), 7.60(s, 2H), 7.89(d, 1H), 8.52(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0468】 實例 196

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



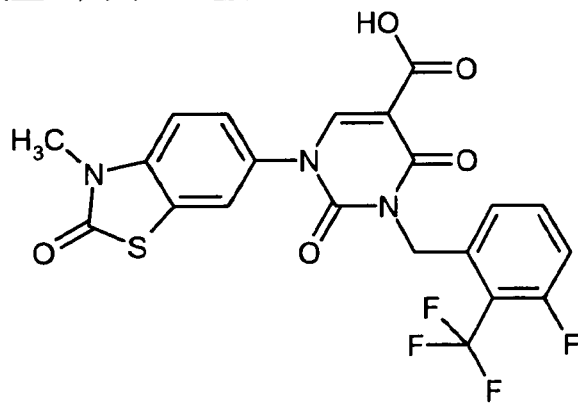
類似實例 121，由 216 mg(0.40 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 49)製備與純化標題化合物，得到 155 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.33$ min； $m/z = 512(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 3.45(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.46(d, 1H), 7.49 - 7.64(m, 3H), 7.78 - 7.84(m, 1H), 7.89(d, 1H), 8.53(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0469】 實例 197

3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



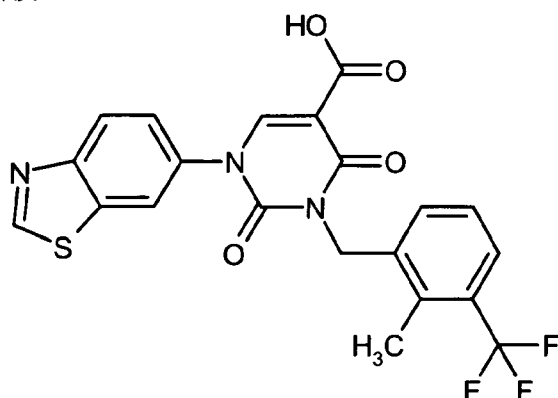
類似實例 121，由 241 mg(0.46 mmol) 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 50)製備與純化標題化合物，得到 180 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.27 \text{ min}$; $m/z = 496(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.45(s, 3H), 5.21(s, 2H), 7.19 - 7.25(m, 1H), 7.37 - 7.49(m, 2H), 7.55 - 7.60(m, 1H), 7.62 - 7.70(m, 1H), 7.86 - 7.90(m, 1H), 8.53(s, 1H), 12.73(br.s, 1H).

【0470】 實例 198

1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



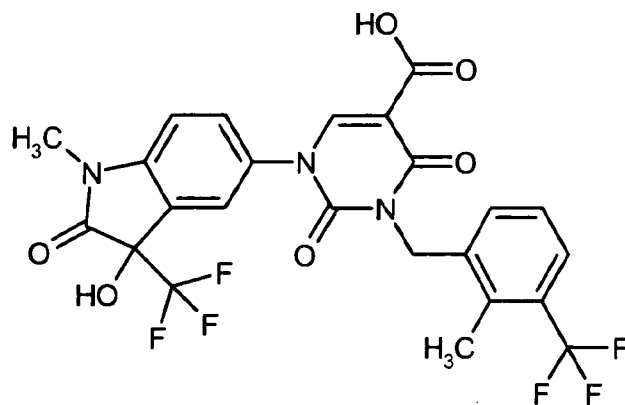
類似實例 121，由 204 mg(0.41 mmol) 1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 98)製備與純化標題化合物，得到 160 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.07 \text{ min}$; $m/z = 462(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.47(被 DMSO 訊號部份遮蔽), 5.12(s, 2H), 7.33 - 7.39(m, 1H), 7.42 - 7.47(m, 1H), 7.58 - 7.64(m, 1H), 7.70 - 7.75(m, 1H), 8.22(d, 1H), 8.39 - 8.43(m, 1H), 8.61(s, 1H), 9.54(s, 1H), 12.75(br.s, 1H) 。

【0471】 實例 199

1-[3-羥基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



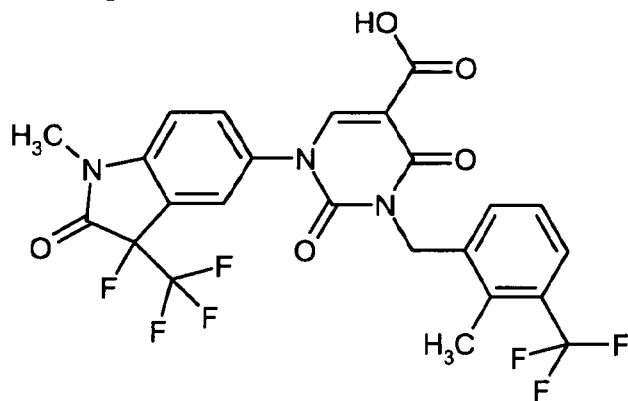
類似實例 121，反應時間為 20 min，由 74 mg(0.12 mmol) 1-[3-羥基-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 63)製備與純化標題化合物，得到 37 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 558(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.46(s, 3H), 3.22(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.29(d, 1H), 7.32 - 7.38(m, 1H), 7.41 - 7.45(m, 1H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 7.66 - 7.73(m, 2H), 7.92(s, 1H), 8.44(s, 1H), 12.74(br. s, 1H)。

【0472】 實例 200

1-[3-氟-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



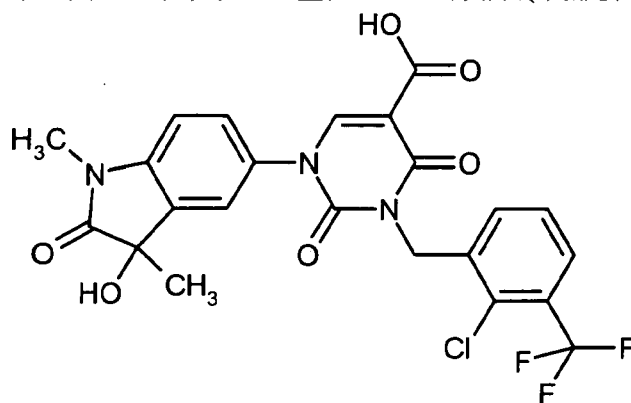
類似實例 121，由 85 mg(0.14 mmol) 1-[3-氟-1-甲基-2-側氧基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 64)製備與純化標題化合物，得到 66 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.18 \text{ min}$; $m/z = 560(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 2.46(s, 被DMSO訊號部份遮蔽), 3.26(s, 被水訊號部份遮蔽), 5.10(s, 2H), 7.31 - 7.38(m, 1H), 7.39 - 7.45(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.82 - 7.88(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.57(s, 1H), 12.75(br.s, 1H) 。

【0473】 實例 201

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-羥基-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



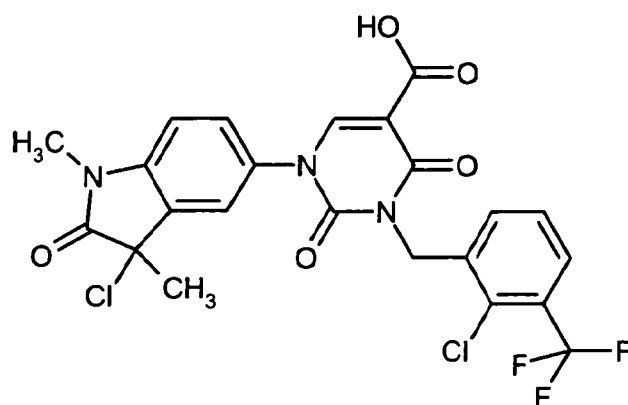
類似實例 121，反應時間 45 min，由 124 mg(0.22 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3-羥基-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 62)製備與純化標題化合物，得到 54 mg(50%理論值)標題化合物，其中 24 mg(22%理論值)為實例 202。標題化合物之分析數據：

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.95 \text{ min}$; $m/z = 524(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.41(s, 3H), 3.14(s, 3H), 5.16(s, 2H), 6.12(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.47 - 7.57(m, 3H), 7.59 - 7.64(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.42(s, 1H), 12.73(br. s, 1H) 。

【0474】 實例 202

1-(3-氯-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



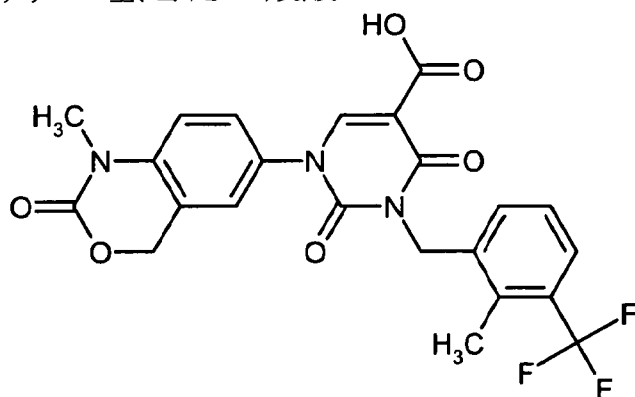
在實例 201 之合成法中單離出標題化合物(24 mg)。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 542(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.87(s, 3H), 3.22(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.26(d, 1H), 7.51 - 7.56(m, 1H), 7.57 - 7.64(m, 2H), 7.77 - 7.84(m, 2H), 8.48(s, 1H), 12.75(br. s, 1H)。

【0475】 實例 203

3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，反應時間 15 min，由 265 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 100)製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 純化(方法 8)後，得到 121 mg(46%理論值)標題化合物。

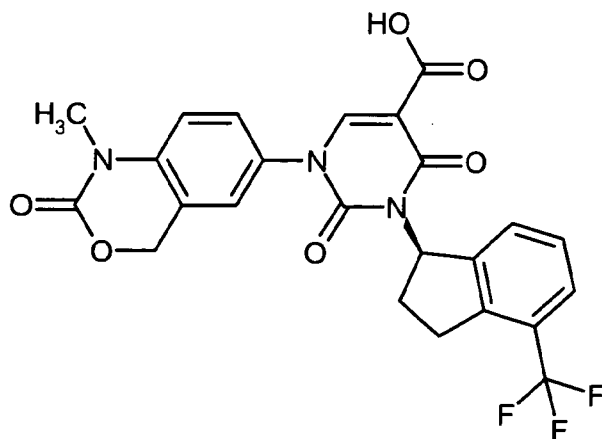
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.03$ min ; $m/z = 490(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.3(被水訊號遮蔽), 5.10(s, 2H), 5.30(s, 2H), 7.21 - 7.26(m, 1H), 7.31 - 7.43(m, 2H), 7.45 - 7.48(m,

1H), 7.53 - 7.62(m, 2H), 8.46(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0476】 實例 204

1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔啡-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



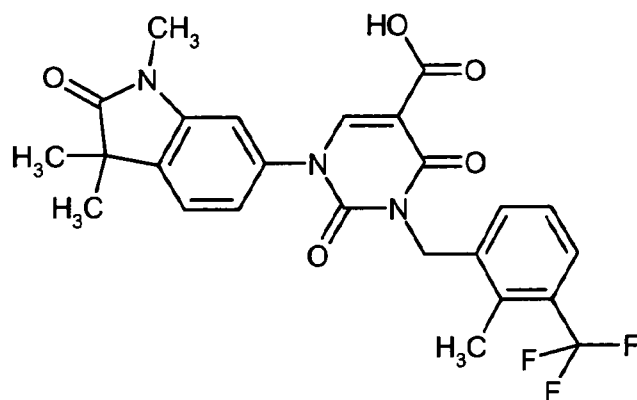
類似實例 121，反應時間 45 min，由 135 mg(0.25 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔啡-6-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 101)製備與純化標題化合物，得到 81 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)： δ [ppm] = 2.39 - 2.52(m, 1H), 2.64 - 2.71(m, 1H), 3.12 - 3.25(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.47 - 3.61(m, 1H), 5.22(s, 2H), 6.60 - 6.70(m, 1H), 7.05(d, 1H), 7.15(s, 1H), 7.28 - 7.36(m, 3H), 7.50 - 7.57(m, 1H), 8.53(s, 1H), 12.18 - 12.70(m, 2H)。

【0477】 實例 205

3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸

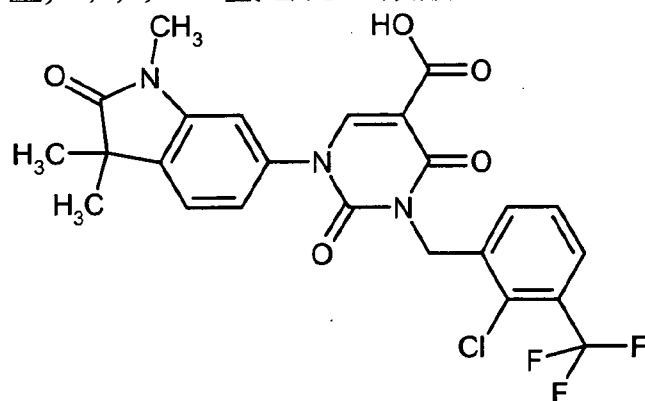


類似實例 121，反應時間 45 min，由 127 mg(0.24 mmol) 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 59)製備與純化標題化合物，利用製備性 HPLC 進一步純化(方法 8)後，得到 76 mg(63%理論值)標題化合物。LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.30(s, 6H), 2.47(s, 3H), 3.14(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.19 - 7.24(m, 1H), 7.25 - 7.28(m, 1H), 7.32 - 7.43(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.61(d, 1H), 8.48(s, 1H), 12.74(br.s, 1H)。

【0478】 實例 206

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



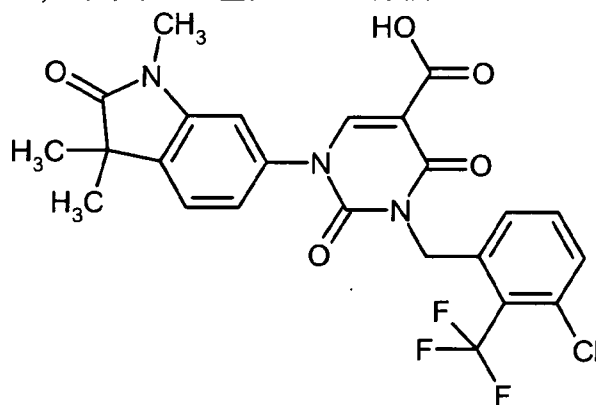
類似實例 121，反應時間 2 h，但改用環己烷替代 MTBE 進行操作，由 125 mg(0.35 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 60)製備與純化標題化合物，得到 134 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 522(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.30(s, 6H), 3.15(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.19 - 7.24(m, 1H), 7.24 - 7.27(m, 1H), 7.48 - 7.56(m, 2H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.49(s, 1H), 12.74(br.s, 1H) 。

【0479】 實例 207

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



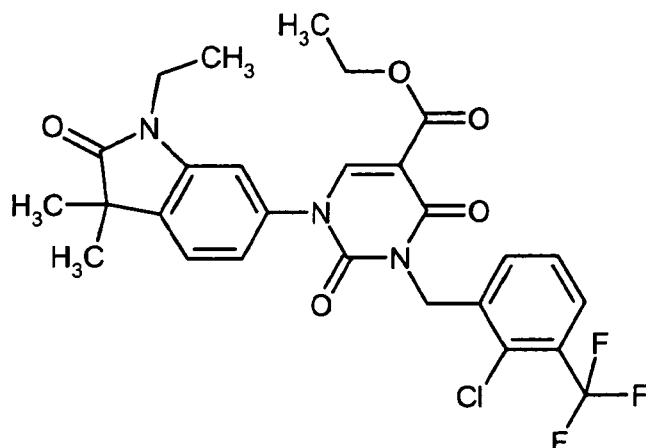
類似實例 121，反應時間 45 min，由 122 mg(0.22 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 61)製備與純化標題化合物，得到 87 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 522(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.30(s, 6H), 3.15(s, 3H), 5.24(br.s, 2H), 7.19 - 7.23(m, 1H), 7.23 - 7.26(m, 1H), 7.33 - 7.37(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.50(s, 1H), 12.73(br.s, 1H) 。

【0480】 實例 208

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



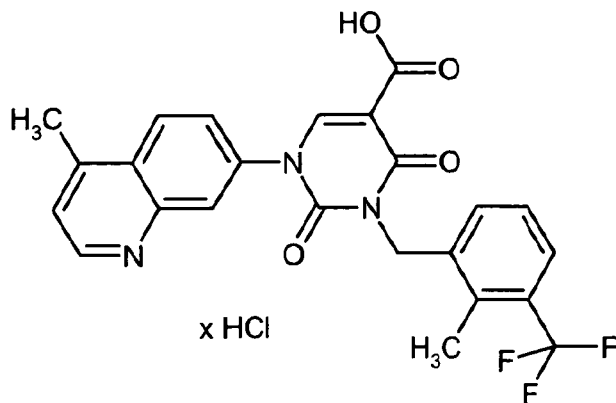
於 0°C 與氫蒙氣下，先添加含 371 mg(0.69 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 68) 之 THF(5 ml)，添加 29 mg(含量 60%, 0.72 mmol)氫化鈉。混合物於室溫下攪拌 30 min，然後再冷卻至 0°C。滴加含 113 mg(0.72 mmol)碘乙烷之 1 ml THF 溶液。反應混合物於室溫下攪拌 2 天。操作時，混合物與水混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水及濃縮。殘質利用製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 50 mg(12 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.37$ min ; $m/z = 564(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.16(t, 3H), 1.24(t, 3H), 1.30(s, 6H), 3.70(q, 2H), 4.20(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.21(dd, 1H), 7.31(d, 1H), 7.49 - 7.60(m, 3H), 7.78 - 7.82(m, 1H), 8.52(s, 1H)。

【0481】 實例 209

1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸鹽酸鹽



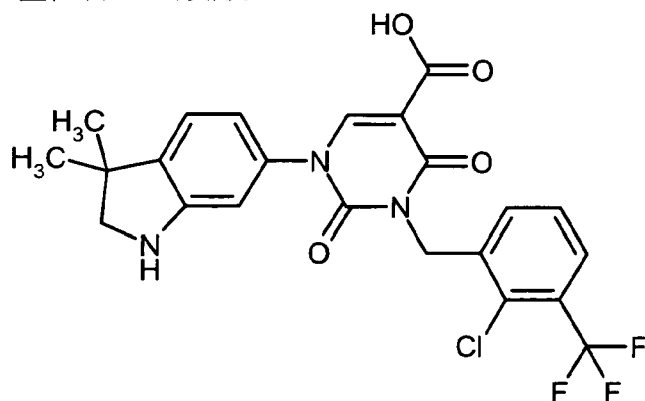
類似實例 121，由 200 mg(0.40 mmol) 1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 99)製備與純化標題化合物，得到 173 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.25$ min； $m/z = 470(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.48(s, 3H), 2.80(s, 3H), 3.80(br.s, 1H), 5.14(s, 2H), 7.34 - 7.40(m, 1H), 7.46 - 7.51(m, 1H), 7.59 - 7.65(m, 2H), 7.84 - 7.90(m, 1H), 8.28 - 8.36(m, 2H), 8.68(s, 1H), 8.93 - 8.98(m, 1H), 12.75(br.s, 1H)。

【0482】 實例 210

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



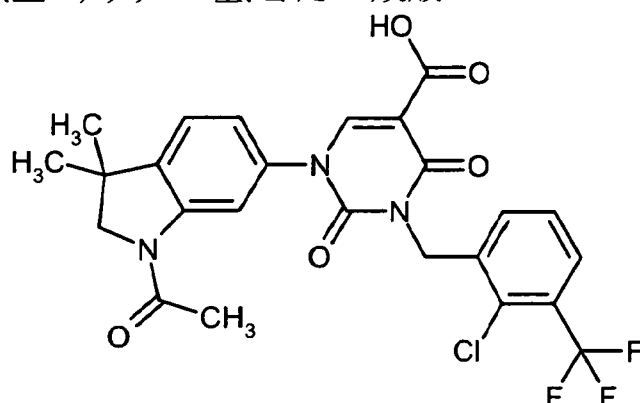
取含 228 mg(0.40 mmol)來自實例 69 之化合物之 4.4 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)於 120°C(槽溫)下攪拌 1 h。冷卻至室溫後，混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，於旋轉蒸發器上濃縮。殘質於 MTBE 中攪拌，濾出所形成之固體，使用少量 MTBE 洗滌，於 HV 下乾燥。產生 160 mg(80 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.23$ min； $m/z = 494(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.25(s, 6H), 3.25(s, 2H), 5.15(s, 2H), 5.88(br.s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.65(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.47 - 7.55(m, 1H), 7.56 - 7.61(m, 1H), 7.80(d, 1H), 8.36(s, 1H), 12.67(br.s, 1H)。

【0483】 實例 211

1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



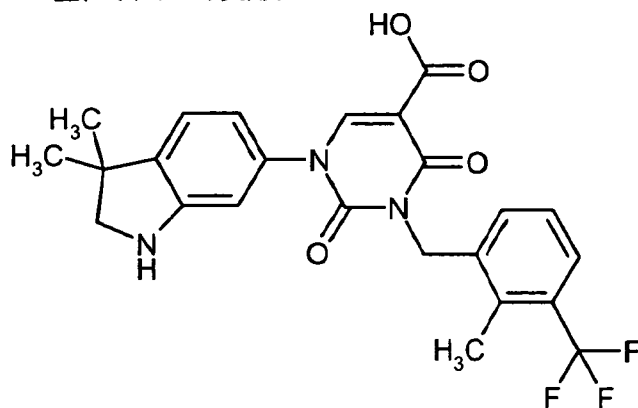
取 160 mg(0.32 mmol)來自實例 210 之化合物先加至 THF(1.4 ml)中，然後添加 90 μ l(0.65 mmol)三乙基胺與 34 μ l(0.36 mmol)乙酸酐，混合物於室溫下攪拌一夜。然後由反應混合物與 1M 鹽酸混合，使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質與甲醇攪拌，濾出固體，及減壓乾燥。產生 85 mg(47 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.13$ min ; $m/z = 536(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.34(s, 6H), 2.18(s, 3H), 3.94(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.16 - 7.21(m, 1H), 7.38 - 7.43(m, 1H), 7.48 - 7.54(m, 1H), 7.61 - 7.65(m, 1H), 7.77 - 7.82(m, 1H), 8.13 - 8.16(m, 1H), 8.42(s, 1H), 12.69(br.s, 1H)。

【0484】 實例 212

1-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



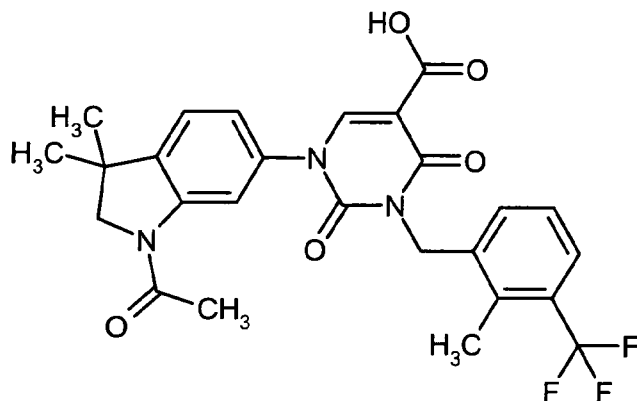
類似實例 210，由 253 mg(0.47 mmol)來自實例 70 之化合物水解，並純化產物。產生 174 mg(77 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 1.23 \text{ min}$; $m/z = 474(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.24(s, 6H), 2.46(s, 3H), 3.24(s, 2H), 5.09(s, 2H), 5.86(br.s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.64(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.26 - 7.45(m, 2H), 7.60(d, 1H), 8.35(s, 1H), 12.68(br.s, 1H)。

【0485】 實例 213

1-(1-乙醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



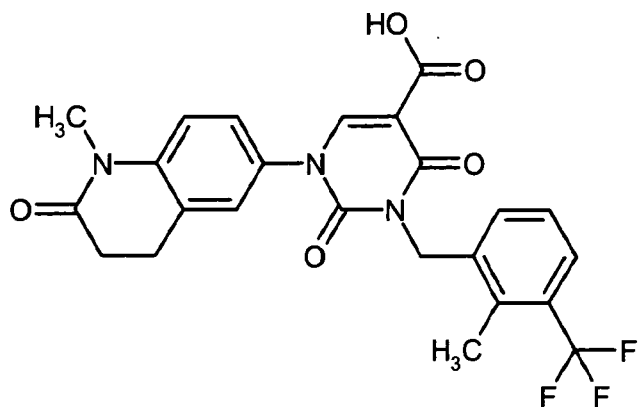
類似實例 211，由 174 mg(0.36 mmol)1-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(來自實例 212)製備與純化標題化合物，得到 135 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 1.18 \text{ min}$; $m/z = 516(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.34(s, 6H), 2.18(s, 3H), 2.46(s, 3H), 3.93(s, 2H), 5.09(s, 2H), 7.16 - 7.21(m, 1H), 7.31 - 7.37(m, 1H), 7.38 - 7.44(m, 1H), 7.57 - 7.62(m, 1H), 8.12 - 8.15(m, 1H), 8.40(s, 1H), 12.69(br.s, 1H)。

【0486】 實例 214

1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



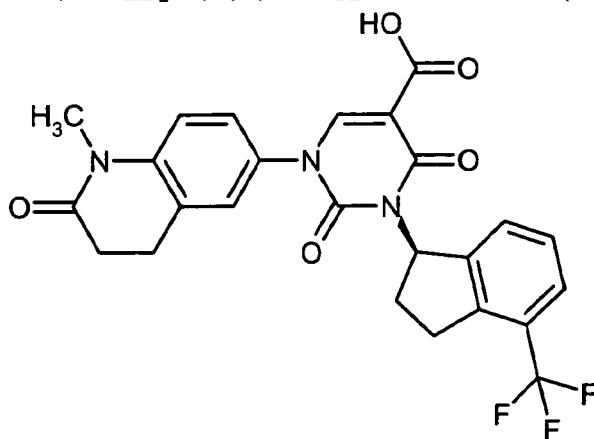
類似實例 121，由 267 mg(0.51 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 102)製備與純化標題化合物，得到 218 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.28$ min； $m/z = 488(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.47(s, 3H), 2.56 - 2.61(m, 2H), 2.89 - 2.94(m, 2H), 3.28(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.20 - 7.24(m, 1H), 7.32 - 7.46(m, 4H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 8.43(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0487】 實例 215

1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



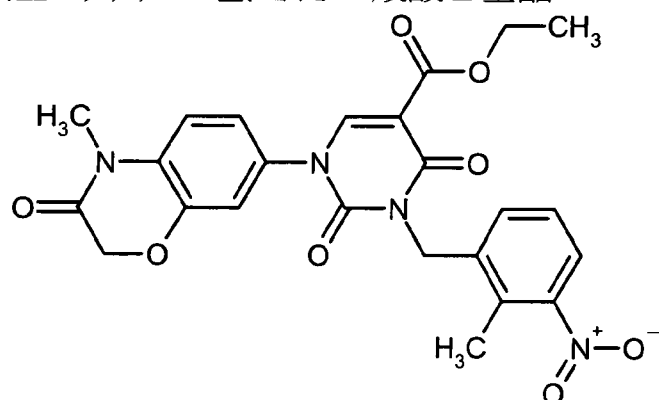
類似實例 121，反應時間 45 min，由 83 mg(0.15 mmol) 1-(1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 103)製備與純化標題化合物，得到 39 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.10 \text{ min}$; $m/z = 500(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, CDCl}_3)$: δ [ppm] = 2.42 - 2.52(m, 1H), 2.63 - 2.66(m, 1H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 2.69(t, 2H), 2.95(t, 2H), 3.12 - 3.20(m, 1H, 3.37(s, 3H), 3.48 - 3.60(m, 1H), 6.60 - 6.71(m, 1H), 7.06(d, 1H), 7.14(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.28 - 7.34(m, 2H), 7.50 - 7.56(m, 1H), 8.55(s, 1H), 12.49(s, 1H) 。

【0488】 實例 216

3-(2-甲基-3-硝基苯基)-1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



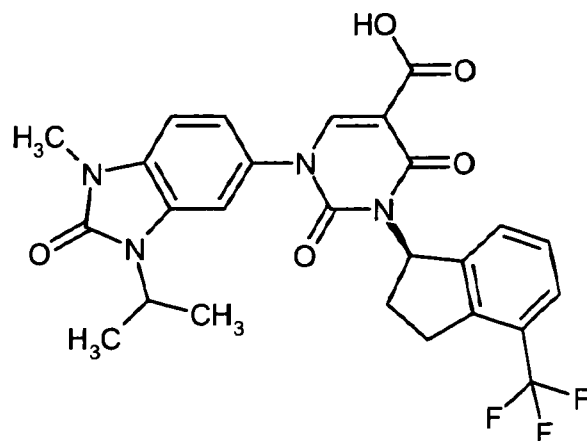
取 200 mg(0.58 mmol) 1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 119A)先加至乙腈(7.5 ml)中。添加 108 mg(0.58 mmol)2-甲基-3-硝基苯基氯、160 mg(1.16 mmol)碳酸鉀與 48 mg(0.29 mmol)碘化鉀，混合物於 60°C 下攪拌 41 h。取冷卻至 RT 之混合物利用製備性 HPLC 完全分離(方法 8)，單離之產物於 HV 下乾燥。產生 218 mg(75 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.13 \text{ min}$; $m/z = 495(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-d}_6)$: δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.41(s, 3H), 4.21(q, 2H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽, 3H), 4.71(s, 2H), 5.06(s, 2H), 7.22 - 7.32(m, 3H), 7.36(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.38(s, 1H) 。

【0489】 實例 217

1-(3-異丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)

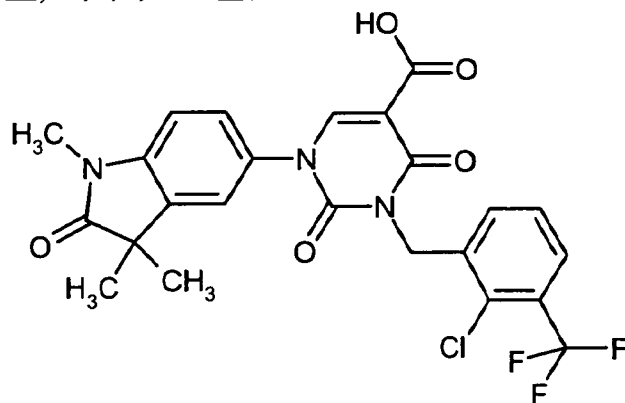


取 122 mg(0.22 mmol)來自實例 114 之化合物於 3.8 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2:1(v/v) 中加熱至 120°C(槽溫) 1 h。冷卻至室溫後，添加 30 ml 水，抽吸濾出沉澱產物。固體使用水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 107 mg(91%理論值)標題化合物。LC-MS(方法 3)： $R_t = 2.43$ min； $m/z = 529(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.42(d, 3H), 1.43(d, 3H), 2.34 - 2.46(m, 1H), 2.52 - 2.64(m, 1H), 3.04 - 3.16(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.37 - 3.50(m, 1H), 4.54(sept, 1H), 6.51 - 6.62(m, 1H), 6.88 - 7.01(m, 3H), 7.21 - 7.31(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.49(s, 1H), 12.29(br. s, 1H)。

【0490】 實例 218

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



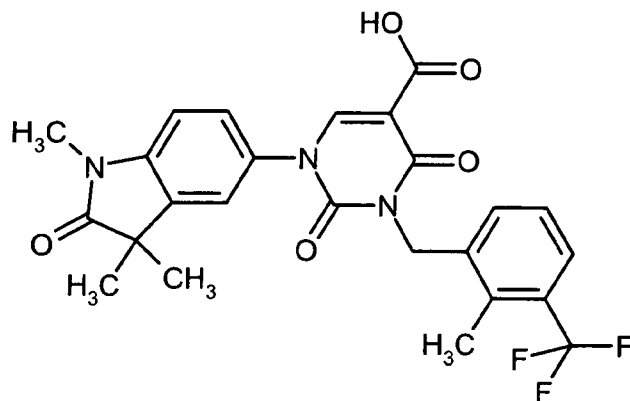
類似實例 121，由 200 mg(0.36 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 52)製備與純化標題化合物，得到 161 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.29 \text{ min}$; $m/z = 522(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.30(s, 6H), 3.18(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.43 - 7.48(m, 1H), 7.50 - 7.56(m, 2H), 7.57 - 7.62(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.46(s, 1H), 12.73(br.s, 1H) 。

【0491】 實例 219

3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



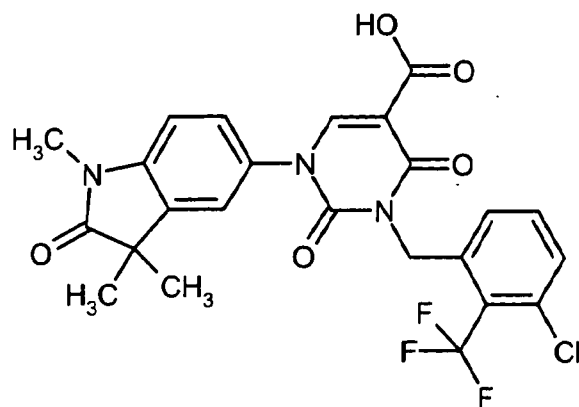
類似實例 121，由 200 mg(0.38 mmol) 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 53)製備與純化標題化合物，得到 153 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.07 \text{ min}$; $m/z = 502(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.29(s, 6H), 2.47(s, 3H), 3.17(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.32 - 7.42(m, 2H), 7.46(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.58 - 7.64(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.73(br.s, 1H) 。

【0492】 實例 220

3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



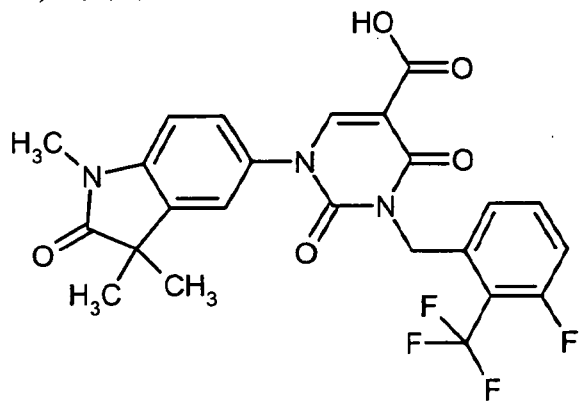
類似實例 121，由 109 mg(0.20 mmol) 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 54)製備與純化標題化合物，得到 83 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 522(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 1.29(s, 6H), 3.17(s, 3H), 5.24(br.s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.32 - 7.37(m, 1H), 7.42 - 7.47(m, 1H), 7.50 - 7.54(m, 1H), 7.57 - 7.67(m, 2H), 8.47(s, 1H), 12.71(br.s, 1H)。

【0493】 實例 221

3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



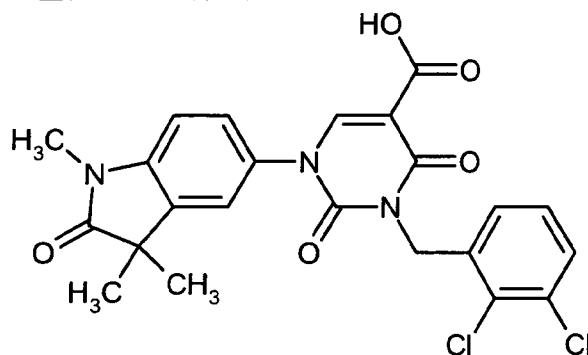
類似實例 121，由 230 mg(0.43 mmol) 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 55)製備與純化標題化合物，得到 193 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 506(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.29(s, 6H), 3.17(s, 3H), 5.22(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.18 - 7.24(m, 1H), 7.38 - 7.43(m, 1H), 7.43 - 7.47(m, 1H), 7.52 - 7.54(m, 1H), 7.63 - 7.70(m, 1H), 8.46(s, 1H), 12.72(br.s, 1H) 。

【0494】 實例 222

3-(2,3-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



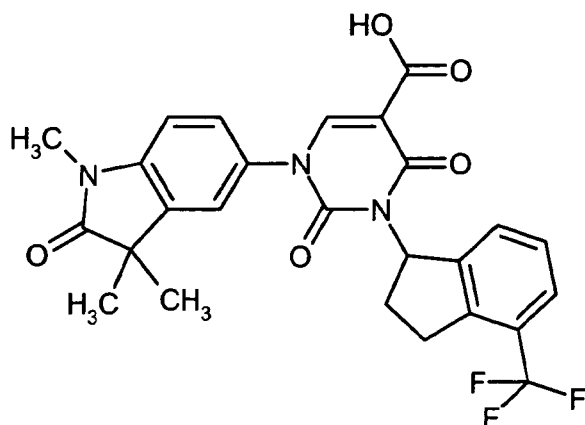
類似實例 121，由 200 mg(0.39 mmol) 3-(2,3-二氯苯甲基)-2,4-二側氧基-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 56)製備與純化標題化合物，得到 173 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05 \text{ min}$; $m/z = 488(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] = 1.29(s, 6H), 3.17(s, 3H), 5.13(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.22 - 7.27(m, 1H), 7.34(t, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.57 - 7.61(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.72(br.s, 1H)。

【0495】 實例 223

2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



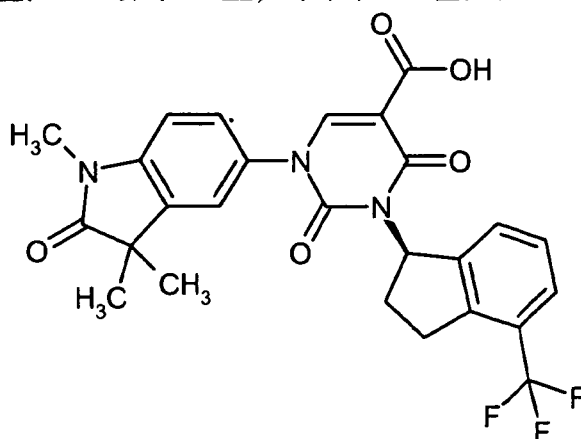
類似實例 131，由 507 mg(0.93 mmol) 2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 57)製備與純化標題化合物，利用 HPLC 純化(方法 8)後，得到 131 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.15$ min； $m/z = 514(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.29(br.s, 6H), 2.38 - 2.47(m, 1H), 2.46-2.48(m, 1H, 被 DMSO 訊號遮蔽), 3.03 - 3.14(m, 1H), 3.17(s, 3H), 3.20 - 3.27(m, 1H, 被水訊號部份遮蔽), 6.34 - 6.60(m, 1H), 7.08 - 7.18(m, 1H), 7.33 - 7.46(m, 2H), 7.47 - 7.58(m, 3H), 8.38(s, 1H), 12.69(br. s, 1H)。

【0496】 實例 224

2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



類似實例 217，由 147 mg(0.27 mmol)來自實例 58 之化合物水解，單離產物。產生 120 mg(84 %理論值)標題化合物。

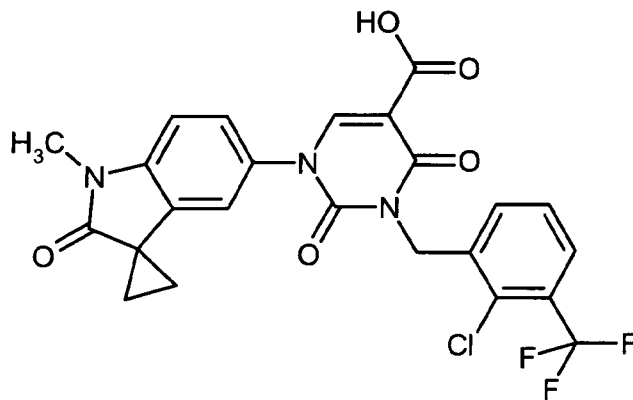
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 514(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.29(br.s, 6H), 2.39 - 2.46(m, 1H), 2.46-2.60(m, 1H, 被 DMSO 訊號遮蔽), 3.04 - 3.18(m, 1H), 3.17(s, 3H), 3.22 - 3.36(m, 1H 被水訊號部份遮蔽), 6.34 - 6.61(br. m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.33 - 7.46(m, 2H), 7.47 - 7.57(m, 3H), 8.38(s, 1H), 12.69(br. s, 1H) 。

α_D^{20} [氯仿, $c = 0.385$] = $+130.1^\circ$ 。

【0497】 實例 225

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



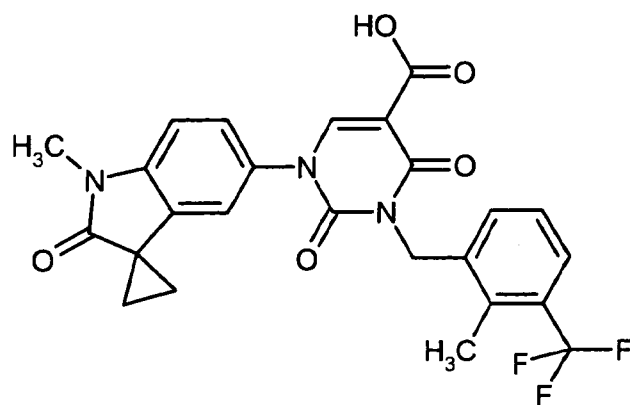
類似實例 131，由 147 mg(0.26 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 65)製備與純化標題化合物，利用 HPLC 純化(方法 7)後，得到 30 mg(21%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 520(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.55 - 1.60(m, 2H), 1.65 - 1.70(m, 2H), 3.26(s, 3H), 5.16(s, 2H), 7.20 - 7.23(m, 2H), 7.41 - 7.46(m, 1H), 7.50 - 7.55(m, 1H), 7.56 - 7.60(m, 1H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.46(s, 1H), 12.73(br.s, 1H) 。

【0498】 實例 226

1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



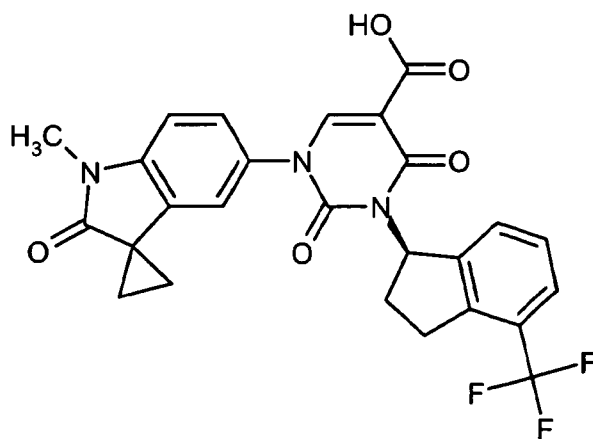
類似實例 131，由 130 mg(0.24 mmol) 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 66)製備與純化標題化合物，利用 HPLC 純化後(方法 7)，得到 27 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 500(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.55 - 1.60(m, 2H), 1.65 - 1.69(m, 2H), 2.46(s, 3H), 3.26(s, 3H), 5.10(s, 2H), 7.18 - 7.24(m, 2H), 7.32 - 7.40(m, 2H), 7.42 - 7.46(m, 1H), 7.59 - 7.63(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0499】 實例 227

1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



取含 7.81 g(92%純度，13.31 mmol) 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二側氧基-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 67)之 117 ml 乙酸/水/濃硫酸(12：8：1)混

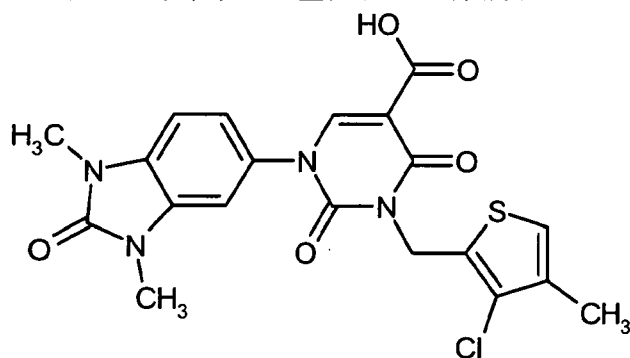
合物於 120°C 下攪拌 2.5 h。取冷卻之反應混合物與水混合，抽吸濾出沉澱固體，使用水洗滌，於高度真空下乾燥。母液使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及濃縮。殘質與前一份單離之固體一起利用 HPLC 純化(方法 7)。取單離之產物(95%純度)溶於煮沸之 2-丙醇中，溶液冷卻一夜。抽吸濾出所形成之固體，使用 2-丙醇洗滌，然後於高度真空下乾燥。產生 5.22 g(74 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08$ min ; $m/z = 512(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.46 - 1.53(m, 2H), 1.62 - 1.69(m, 2H), 2.31 - 2.44(m, 1H), 2.50 - 2.63(m, 1H), 3.04 - 3.14(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.35 - 3.48(m, 1H), 6.50 - 6.60(m, 1H), 6.71(br.s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.08 - 7.16(m, 1H), 7.20 - 7.29(m, 2H), 7.42 - 7.49(m, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0500】 實例 228

3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



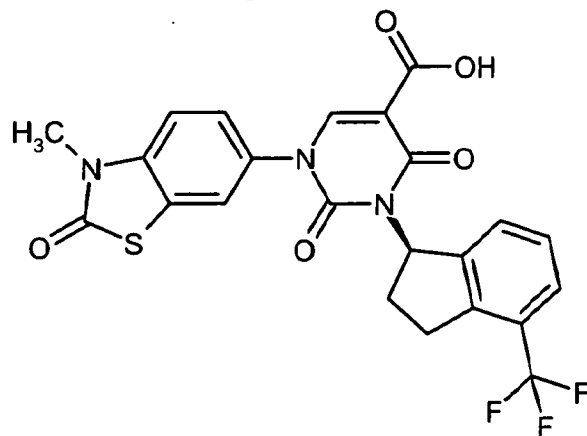
取含 22 mg(43 μmol)來自實例 105 之化合物於 1 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1 中加熱至 120°C(槽溫) 4 h。冷卻至室溫後，添加 10 ml 水，抽吸濾出沉澱產物。固體與乙醚攪拌，抽吸濾出，再度於 HV 下乾燥。產生 15 mg(74 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.97$ min ; $m/z = 461(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 2.12(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.21(s, 2H), 7.20(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.37(d, 1H), 8.37(s, 1H), 12.74(br. s, 1H)。

【0501】 實例 229

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



取含 6.20 g(11.3 mmol)來自實例 51 之化合物之 150 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2:1 加熱至 120°C(槽溫)1 h。冷卻至室溫後，反應混合物倒至 1 升冰-水中。抽吸濾出沉澱產物。固體與乙醚攪拌，抽吸濾出，再度於 HV 下乾燥。產生 5.04 g(88 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 504(M+H)^+$ 。

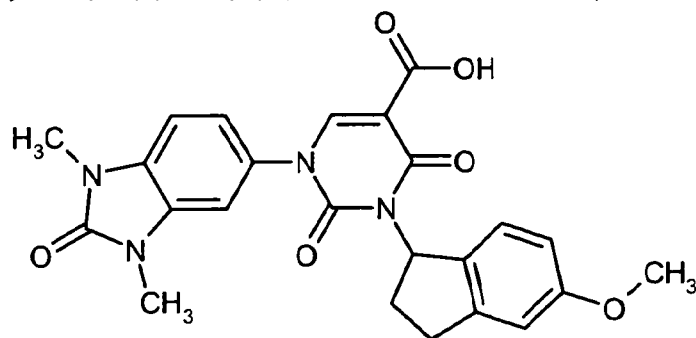
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.39 - 2.53(m, 1H), 2.60 - 2.72(m, 1H), 3.12 - 3.24(m, 1H), 3.42 - 3.56(m, 4H), 6.58 - 6.71(m, 1H), 7.15(d, 1H), 7.26 - 7.38(m, 3H), 7.45(s, 1H), 7.50 - 7.58(m, 1H), 8.55(s, 1H)。

從依類似製程製備之另一批標題化合物所收集到之其他數據如下：

α_D^{20} [氯仿, $c = 0.365$] = +148.6°。

【0502】 實例 230

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



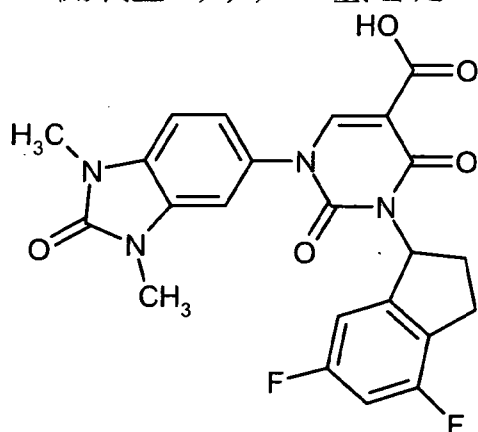
取 86 mg(0.18 mmol)來自實例 120 之化合物與 49 mg(0.58 mmol)碳酸氫鈉於 2 ml 乙腈與 2 ml 水中加熱至回流 6 h。冷卻至室溫後，在混合物中添加 1N 鹽酸酸化，直接利用製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 24 mg(29 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.90 \text{ min}$; $m/z = 463(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.31 - 2.47(m, 2H), 2.83 - 2.95(m, 1H), 3.09 - 3.22(m, 1H), 3.34(s, 6H), 3.72(s, 3H), 6.29 - 6.47(m, 1H), 6.67 - 6.74(m, 1H), 6.79(s, 1H), 7.08(d, 1H), 7.13 - 7.21(m, 1H), 7.22 - 7.30(m, 1H), 7.37(s, 1H), 8.38(s, 1H), 12.74(br. s, 1H) 。

【0503】 實例 231

3-(4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



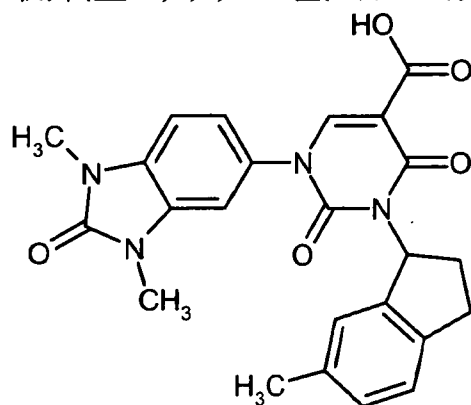
類似實例 217，由 173 mg(0.35 mmol)來自實例 106 之化合物水解。產生 130 mg(80 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 0.99 \text{ min}$; $m/z = 469(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.38 - 2.48(m, 2H, 被DMSO訊號部份遮蔽), 2.84 - 2.98(m, 1H), 3.02 - 3.18(m, 1H), 3.34(br.s, 3H), 6.22 - 6.60(m, 1H), 7.03(t, 2H), 7.12 - 7.29(m, 2H), 7.31 - 7.43(m, 1H), 8.38(s, 1H), 12.67(br. s, 1H) 。

【0504】 實例 232

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



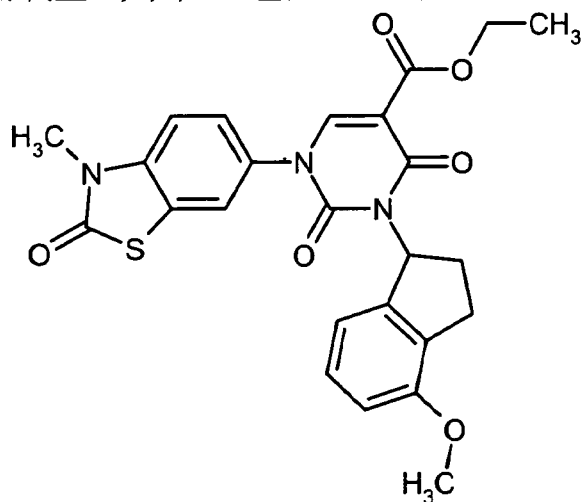
取 127 mg(0.27 mmol)來自實例 107 之化合物先加至 2.5 ml 乙腈中。添加 74 mg(0.88 mmol)碳酸氫鈉與 2.5 ml 水，加熱混合物至回流 6 h。冷卻至室溫後，混合物使用 1N 鹽酸酸化，利用製備性 HPLC 完全分離(方法 7)。產生 78 mg(65 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.98$ min； $m/z = 447(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.25(s, 3H), 2.35 - 2.45(m, 2H), 2.82 - 2.93(m, 1H), 3.04 - 3.18(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.36(s, 3H), 6.23 - 6.54(m, 1H), 6.96 - 7.03(m, 2H), 7.10(d, 1H), 7.16 - 7.30(m, 2H), 7.33 - 7.45(m, 1H), 8.39(s, 1H), 12.73(br. s, 1H)。

【0505】 實例 233

3-(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



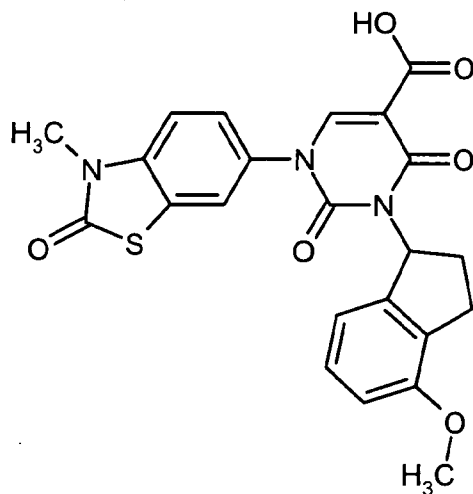
於氫蒙氣下，取含 200 mg(0.58 mmol)來自實例 31A 之化合物與 453 mg(1.73 mmol)三苯基膦之 15.8 ml THF/DMF 1 : 1(v/v)溶液，滴加混合 227 μ l(1.15 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。添加 123 mg(0.75 mmol)來自實例 103A 之化合物，混合物於室溫下攪拌 1 h。在冰冷卻下，添加 2 ml 1N 鹽酸，混合物再攪拌 15 min，然後利用製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 118 mg(41 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05$ min ; $m/z = 494(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.26 - 2.46(m, 2H), 2.73 - 2.85(m, 1H), 2.95 - 3.10(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.09 - 4.27(m, 2H), 6.25 - 6.57(m, 1H), 6.74(d, 1H), 6.78(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.35 - 7.64(m, 2H), 7.83(br.s, 1H), 8.38(s, 1H)。

【0506】 實例 234

3-(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



取含 115 mg(0.23 mmol)來自實例 233 之化合物之 7.2 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)加熱至回流 1 h。冷卻至室溫後，全部反應混合物利用製備性 HPLC 分離(方法 7)。產生 42 mg(39 %理論值)標題化合物。

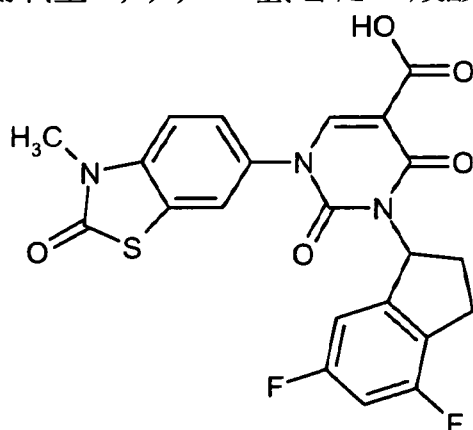
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.03$ min ; $m/z = 466(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.26 - 2.38(m, 1H), 2.44 - 2.56(m, 1H), 2.78 - 2.89(m, 1H), 3.07 - 3.19(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.46 - 6.58(m,

1H), 6.62 - 6.73(m, 2H), 7.02 - 7.14(m, 2H), 7.18 - 7.28(m, 1H), 7.37(br.s, 1H), 8.44(s, 1H)。

【0507】 實例 235

3-(4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



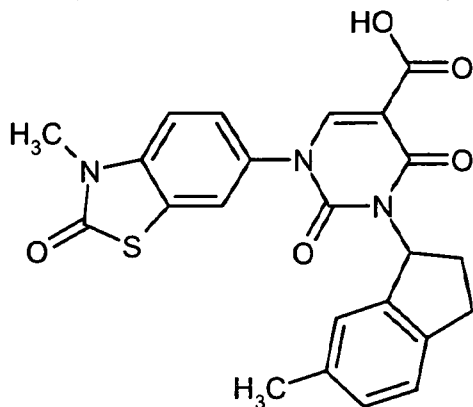
取含 170 mg(0.34 mmol)來自實例 108 之化合物之 7 ml 冰醋酸與 3.5 ml 濃鹽酸加熱至回流 1 h。冷卻至室溫後，反應混合物經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 133 mg(83 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.07 \text{ min}$ ； $m/z = 472(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.32 - 2.45(m, 1H), 2.52 - 2.64(m, 1H), 2.84 - 2.97(m, 1H), 3.14 - 3.26(m, 1H), 3.38(s, 3H), 6.44 - 6.56(m, 1H), 6.58 - 6.70(m, 2H), 7.07(d, 1H), 7.23(d, 2H), 7.37(br.s, 1H), 8.46(s, 1H)。

【0508】 實例 236

3-(6-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



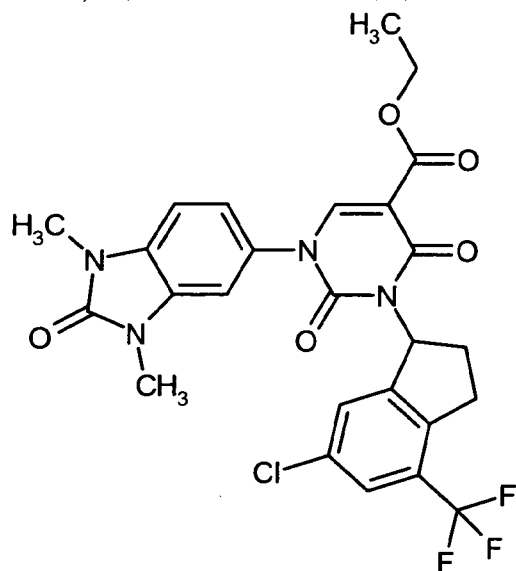
取 127 mg(0.27 mmol)來自實例 109 之化合物類似實例 232，於鹼性條件下水解，並純化產物。產生 56 mg(47 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.10$ min ; $m/z = 450(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.22(s, 3H), 2.28 - 2.39(m, 1H), 2.43 - 2.55(m, 1H), 2.82 - 2.94(m, 1H), 3.12 - 3.24(m, 1H), 3.38(s, 3H), 6.44 - 6.55(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.98(d, 1H), 7.02 - 7.12(m, 2H), 7.24(d, 1H), 7.38(br.s, 1H), 8.45(s, 1H)。

【0509】 實例 237

3-[6-氯-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



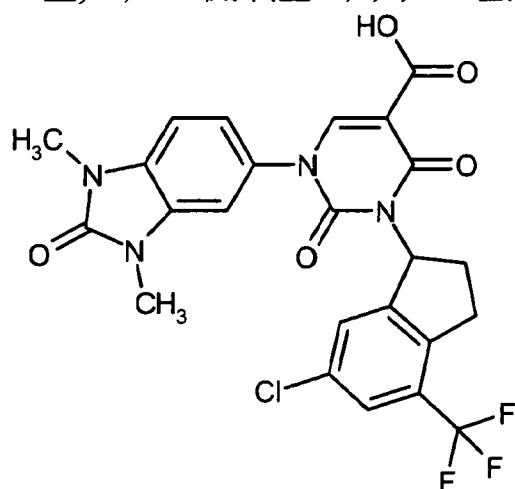
類似實例 233，由 200 mg(0.58 mmol)來自實例 2A 之化合物與 179 mg(0.76 mmol)6-氯-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 108A)反應，並單離產物。產生 260 mg(69 %理論值)標題化合物(87 %純度)。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.14$ min ; $m/z = 563(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ [ppm]= 1.22(br. t, 3H), 2.36 - 2.55(m, 2H, 被 DMSO 訊號部份遮蔽), 3.00 - 3.14(m, 1H), 3.14 - 3.29(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.13 - 4.25(m, 2H), 6.29 - 6.54(m, 1H), 7.18 - 7.31(m, 2H), 7.39(br.s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.68(br.s, 1H), 8.34(s, 1H)。

【0510】 實例 238

3-[6-氯-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



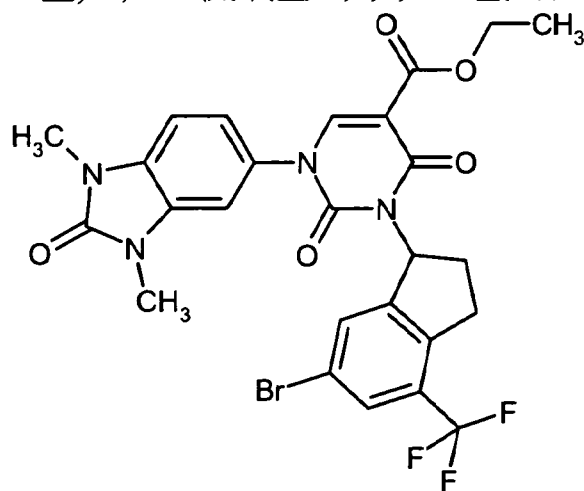
類似實例 217，由 260 mg(0.46 mmol)來自實例 237 之化合物水解，並單離產物。產生 200 mg(79 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 535(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.35 - 2.46(m, 1H), 2.58(s, 1H), 3.00 - 3.12(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.35 - 3.44(m, 1H), 6.49 - 6.60(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.96(s, 2H), 7.27(s, 1H), 7.45(s, 1H), 8.50(s, 1H)。

【0511】 實例 239

3-[6-溴-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



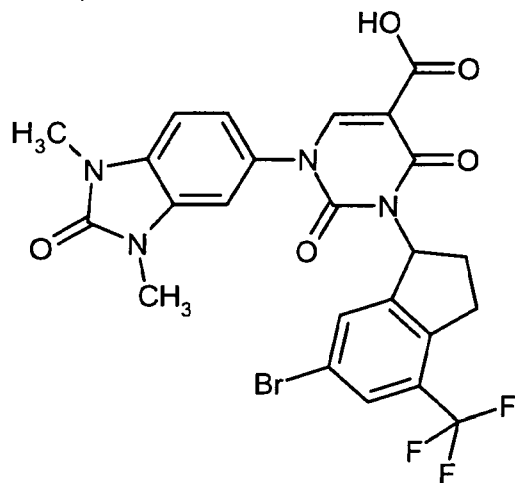
類似實例 233，由 226 mg(0.66 mmol)來自實例 2A 之化合物與 240 mg(0.85 mmol)6-溴-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(來自實例 113A)反應並單離產物。產生 230 mg(58 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.17$ min ; $m/z = 607 / 609(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.23(t, 2H), 2.28 - 2.43(m, 1H), 2.52(dtd, 1H), 3.00(dt, 1H), 3.31(s, 3H), 3.33(s, 2H), 3.29 - 3.41(m, 1H, 被 the 甲基 訊號部份遮蔽 s), 4.21(q, 2H), 6.42 - 6.65(m, 1H), 6.88(br.s, 1H), 6.96(s, 2H), 7.40(s, 1H), 7.54(s, 1H), 8.24(s, 1H)。

【0512】 實例 240

3-[6-溴-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



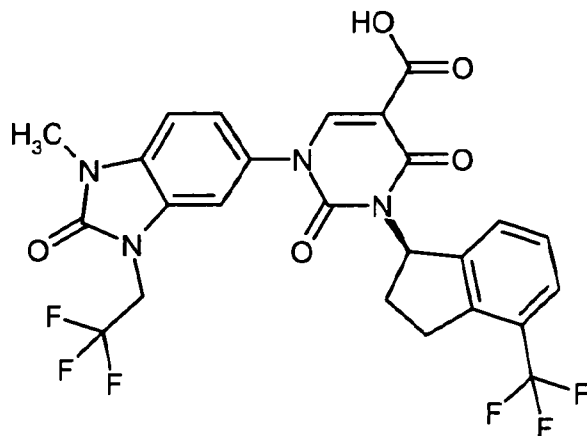
類似實例 217，由 52 mg(86 μmol)來自實例 238 之化合物水解，並單離產物。產生 23 mg(46 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5) : $R_t = 1.15$ min ; $m/z = 579(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.41 - 2.54(m, 1H), 2.61 - 2.74(m, 1H), 3.06 - 3.18(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.43 - 3.51(m, 1H), 6.57 - 6.69(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.05(s, 2H), 7.50(s, 1H), 7.67(s, 1H), 8.58(s, 1H)。

【0513】 實例 241

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



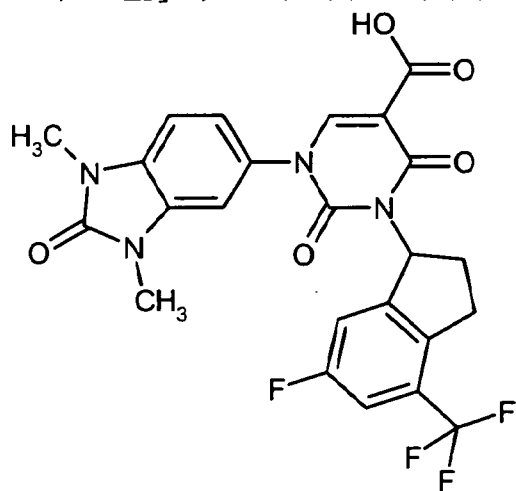
類似實例 217，由 370 mg(0.62 mmol)來自實例 28 之化合物水解，並單離產物。產生 314 mg(89 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.15$ min； $m/z = 569(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.32 - 2.46(m, 1H), 2.51 - 2.65(m, 1H), 3.03 - 3.17(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.40 - 3.48(m, 1H), 4.41(q, 2H), 6.51 - 6.63(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00 - 7.09(m, 2H), 7.21 - 7.30(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

【0514】 實例 242

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



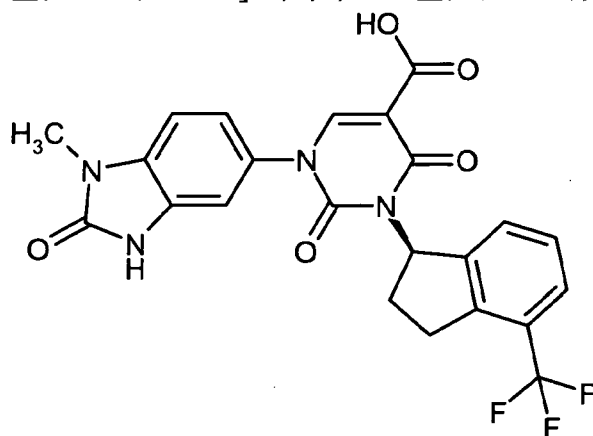
類似實例 217，由 63 mg(115 μ mol)來自實例 110 之化合物水解，並單離產物。
產生 47 mg(78 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.09$ min ; $m/z = 519(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.44 - 2.57(m, 1H), 2.63 - 2.76(m, 1H), 3.07 - 3.19(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.43 - 3.50(m, 1H), 6.56 - 6.68(m, 1H), 6.94(s, 1H), 7.01 - 7.10(m, 3H), 7.23 - 7.30(m, 1H), 8.58(s, 1H), 12.36(br. s, 1H)。

【0515】 實例 243

1-(1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



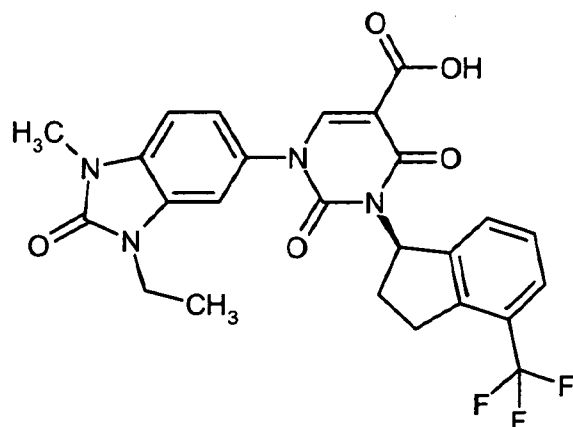
類似實例 217，由 600 mg(1.17 mmol)來自實例 112 之化合物水解(反應時間 4 h)並單離產物。產生 540 mg(89 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 2.20$ min ; $m/z = 487(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 2.32 - 2.45(m, 1H), 2.51 - 2.64(m, 1H), 3.02 - 3.17(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.36 - 3.47(m, 1H), 6.52 - 6.61(m, 1H), 6.96(s, 3H), 7.21 - 7.31(m, 2H), 7.42 - 7.50(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.47(s, 1H), 12.36(br. s, 1H)。

【0516】 實例 244

1-(3-乙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



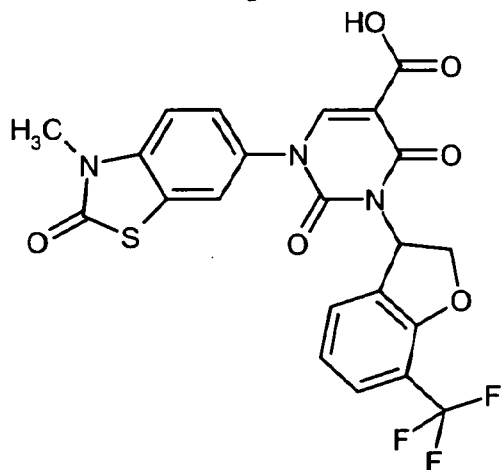
類似實例 217，由 73 mg(0.14 mmol)來自實例 113 之化合物水解，並單離產物。產生 58 mg(82 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 2.36$ min； $m/z = 515(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.33 - 2.45(m, 1H), 2.52 - 2.64(m, 1H), 3.04 - 3.17(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.37 - 3.48(m, 1H), 3.83(q, 2H), 6.51 - 6.61(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.92 - 7.01(m, 2H), 7.21 - 7.31(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.49(s, 1H), 12.35(br. s, 1H)。

【0517】 實例 245

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



類似實例 234，由 32 mg(60 μ mol)來自實例 119 之化合物水解，並單離產物。產生 19 mg(63 %理論值)標題化合物。

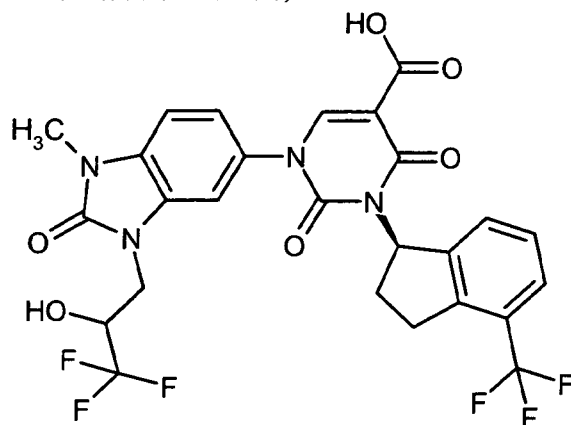
LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 506(M+H)^+$ 。

1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 3.38(s, 3H), 4.74 - 4.88(m, 2H), 6.79(dd,

1H), 6.91(t, 1H), 7.07(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.41(d, 1H), 8.47(s, 1H), 11.67 - 12.36(br.s., 1H)。

【0518】 實例 246

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(非對映異構物混合物)



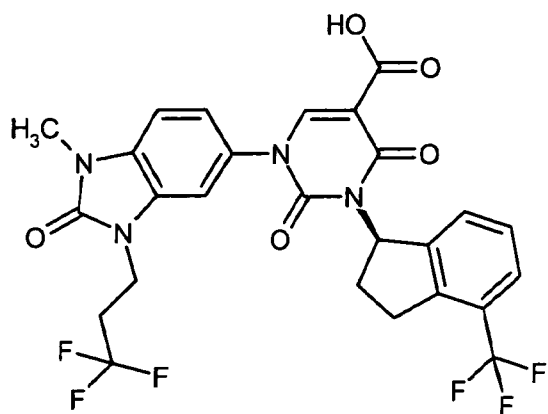
類似實例 217，由 180 mg(0.29 mmol)來自實例 115 之化合物水解，並單離產物。產生 152 mg(83 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 599(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.32 - 2.46(m, 1H), 2.52 - 2.65(m, 1H), 3.03 - 3.16(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.42 - 3.51(m, 1H), 3.99 - 4.08(m, 1H), 4.16(d, 1H), 4.22 - 4.37(m, 2H), 6.50 - 6.64(m, 1H), 7.03(d, 3H), 7.20 - 7.32(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.47(s, 1H), 12.29(br. s, 1H)。

【0519】 實例 247

1-[1-甲基-2-側氧基-3-(3,3,3-三氟丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



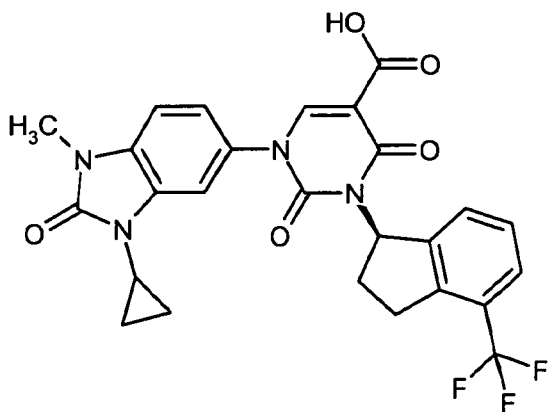
類似實例 217，由 160 mg(0.26 mmol)來自實例 116 之化合物水解，並單離產物。產生 140 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 583(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.47 - 2.58(m, 1H), 2.60 - 2.77(m, 3H), 3.17 - 3.29(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.49 - 3.61(m, 1H), 4.16(t, 2H), 6.63 - 6.76(m, 1H), 7.00(s, 1H), 7.08 - 7.16(m, 2H), 7.35 - 7.44(m, 2H), 7.59(d, 1H), 8.61(s, 1H), 12.46(br. s, 1H)。

【0520】 實例 248

1-(3-環丙基-1-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



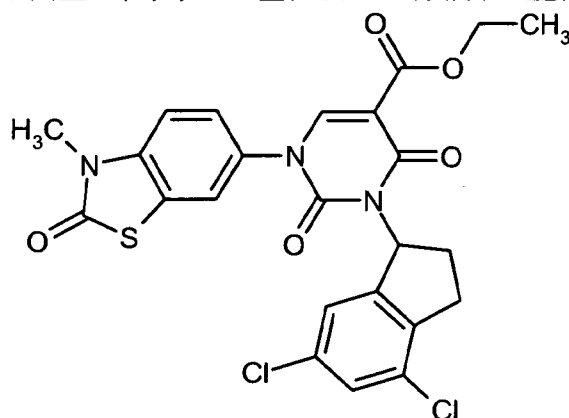
類似實例 234，由 160 mg(0.26 mmol)來自實例 117 之化合物水解。反應混合物使用 5 ml 乙腈稀釋，經製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 140 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.07$ min； $m/z = 527(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 0.84 - 0.93(m, 2H), 0.95 - 1.03(m, 2H), 2.34 - 2.48(m, 1H), 2.52 - 2.64(m, 1H), 2.73 - 2.83(m, 1H), 3.05 - 3.16(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.36 - 3.49(m, 1H), 6.51 - 6.63(m, 1H), 6.89 - 6.99(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.21 - 7.32(m, 2H), 7.46(d, 1H), 8.49(s, 1H)。

【0521】 實例 249

3-(4,6-二氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



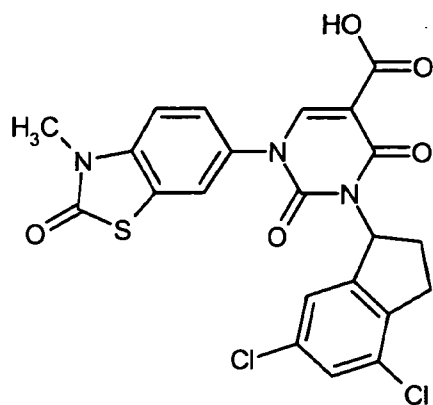
於氫蒙氣下，取 101 mg(0.29 mmol)來自實例 31A 之化合物、71 mg(0.35 mmol)4,6-二氯茛滿-1-醇(來自實例 114A)與 137 mg(0.52 mmol)三苯基磷先加至 8 ml THF/DMF 1 : 1(v/v)中，滴加 97 μl (0.49 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。混合物於室溫下攪拌 1 h。在冰冷卻下，添加 2 ml 1N 鹽酸。混合物再攪拌 15 min，然後利用製備性 HPLC 完全純化(方法 7)。產生 101 mg(65 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : R_t = 1.20 min ; m/z = 532($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 1.36(t, 3H), 2.37 - 2.52(m, 1H), 2.63(dtd, 1H), 2.93 - 3.08(m, 1H), 3.25 - 3.40(m, 1H), 3.51(s, 3H), 4.34(q, 2H), 6.65(br.s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.50(br.s, 1H), 8.34(s, 1H)。

【0522】 實例 250

3-(4,6-二氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



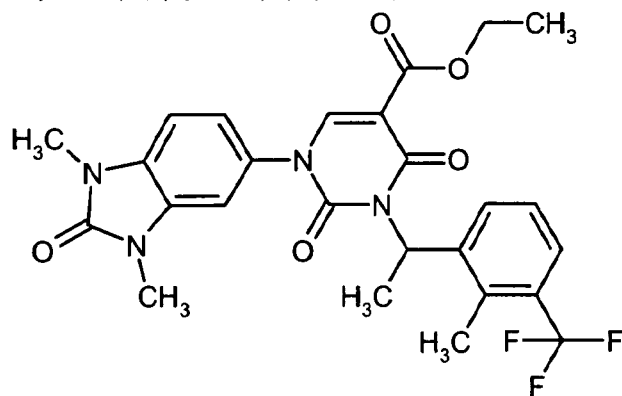
類似實例 217，由 106 mg(0.20 mmol)來自實例 249 之化合物水解，並單離產物。產生 74 mg(73 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.17$ min； $m/z = 505(M+H)^+$ 。

^1H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 2.37 - 2.51(m, 1H), 2.60 - 2.70(m, 1H), 2.95 - 3.06(m, 1H), 3.24 - 3.36(m, 1H), 3.47(s, 3H), 6.54 - 6.71(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.12 - 7.20(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.31 - 7.38(m, 1H), 7.41 - 7.54(m, 1H), 8.56(s, 1H)。

【0523】 實例 251

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



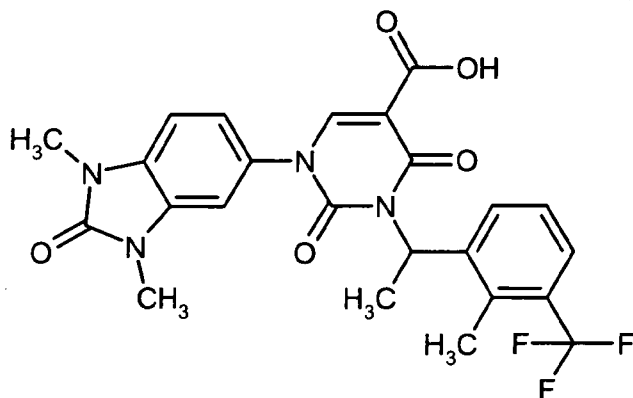
於氫蒙氣下，取 250 mg(0.73 mmol)來自實例 2A 之化合物、198 mg(90%純度，0.87 mmol)1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(來自實例 115A)與 324 mg(1.23 mmol)三苯基膦先加至 6.5 ml THF/DMF 1：2(v/v)中，滴加 229 μl (1.16 mmol)偶氮二羧酸二異丙基酯。混合物於室溫下攪拌 1 h。在冰冷卻下，添加 1 ml 1N 鹽酸，混合物再攪拌 10 min，然後利用製備性 HPLC 純化(方法 7)。產生 153 mg(40 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.05 \text{ min}$; $m/z = 531(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 1.30(t, 3H), 1.87(d, 3H), 2.34(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.40(s, 3H), 4.27(q, 2H), 6.30(q, 1H), 6.90(d, 1H), 6.95 - 7.07(m, 2H), 7.31(t, 1H), 7.58(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.28(s, 1H) 。

【0524】 實例 252

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



類似實例 217，由 140 mg(0.26 mmol)來自實例 251 之化合物水解，並單離產物。產生 79 mg(58 %理論值)標題化合物。

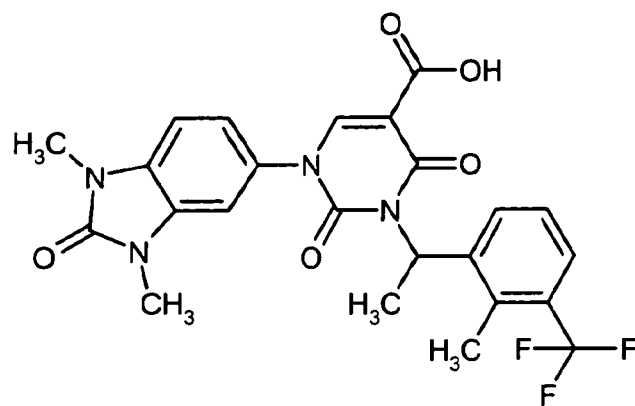
LC-MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 503(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 1.92(d, 3H), 2.35(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.41(s, 3H), 6.35(q, 1H), 6.90(d, 1H), 6.97 - 7.05(m, 2H), 7.34(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.93(d, 1H), 8.53(s, 1H), 12.5(br.s, 1H) 。

由產物利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 16)，分離成其對映異構物：參見實例 253 與 254 。

【0525】 實例 253

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

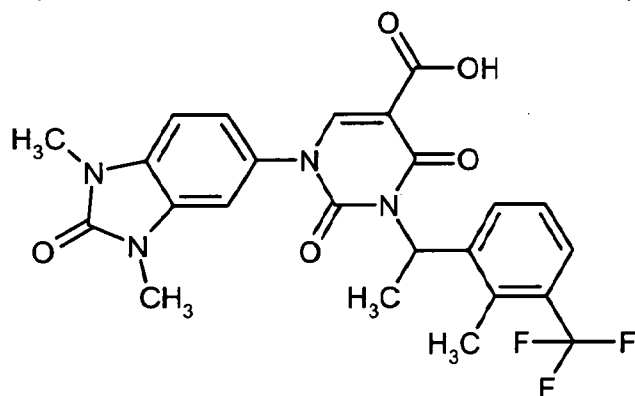


從 65 mg 來自實例 252 之化合物採用方法 16 之製備性分離法，首先溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 25 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 17)： $R_t = 10.6$ min

【0526】 實例 254

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

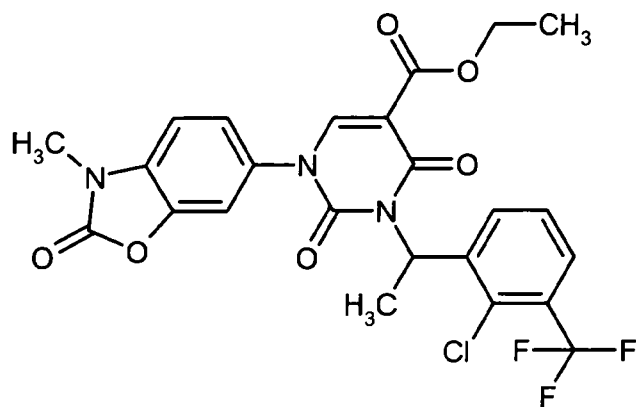


從 65 mg 來自實例 252 之化合物採用方法 16 之製備性分離法，最後溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 28 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 17)： $R_t = 11.5$ min

【0527】 實例 255

3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并咪唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



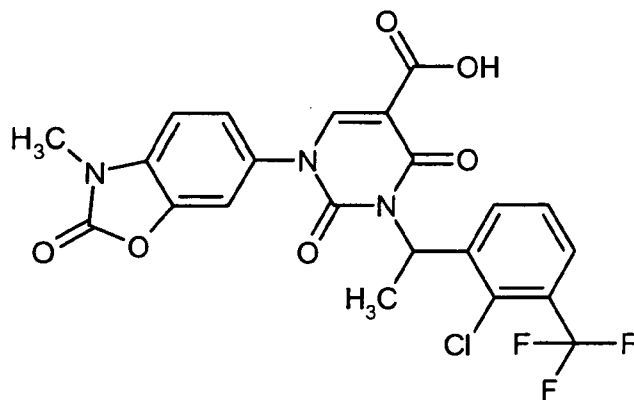
類似實例 251，由 500 mg(1.51 mmol)來自實例 28A 之化合物與 508 mg(80% 純度，1.81 mmol)1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(來自實例 116A)反應並純化產物。產生 435 mg(54 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4)： $R_t = 2.38$ min； $m/z = 538(M+H)^+$ 。

1H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm]= 1.22 - 1.35(m, 3H), 1.87(d, 3H), 3.40(s, 3H), 4.26(q, 2H), 6.30(q, 1H), 7.05(d, 1H), 7.11 - 7.17(m, 1H), 7.20(d, 1H), 7.42(t, 1H), 7.67(d, 1H), 7.97(d, 1H), 8.23(s, 1H)。

【0528】 實例 256

3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



類似實例 217，由 400 mg(0.74 mmol)來自實例 255 之化合物水解，並單離產物。產生 320 mg(84 %理論值)標題化合物。

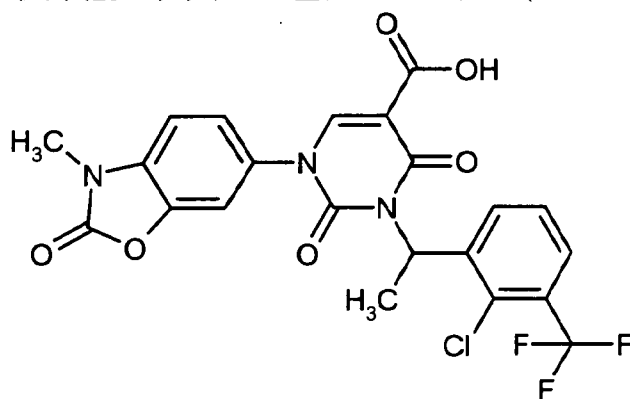
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.04$ min； $m/z = 510(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 1.91(d, 3H), 3.41(s, 3H), 6.37(q, 1H), 7.05 - 7.09(m, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.71(d, 1H), 7.97(d, 1H), 8.50(s, 1H), 12.37(br. s, 1H)。

由產物利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 18)，分離成其對映異構物：參見實例 257 與 258。

【0529】 實例 257

3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

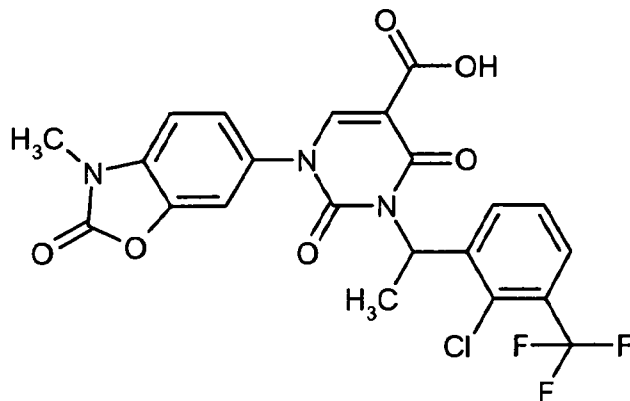


從 300 mg 來自實例 256 之化合物採用方法 18 之製備性分離法，首先溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 129 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 19) : $R_t = 74$ min

【0530】 實例 258

3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

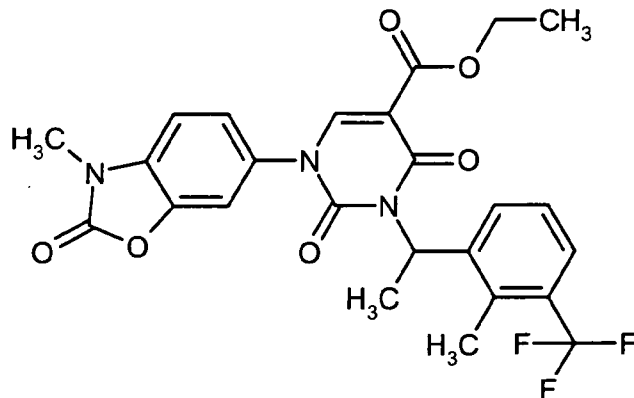


從 300 mg 來自實例 256 之化合物採用方法 18 之製備性分離法，最後溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 128 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 19)：16.6 min

【0531】 實例 259

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



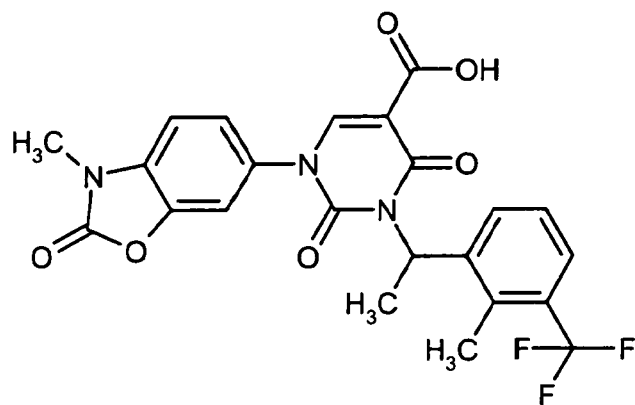
類似實例 251，由 500 mg(1.51 mmol)來自實例 28A 之化合物與 411 mg(90% 純度，1.81 mmol)1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇(來自實例 115A)反應，並純化產物。產生 285 mg(36 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 518(M+H)^+$ 。

^1H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm]= 1.30(t, 3H), 1.86(d, 3H), 2.33(s, 3H), 3.40(s, 3H), 4.27(q, 2H), 6.29(q, 1H), 7.04(d, 1H), 7.10 - 7.15(m, 1H), 7.18(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.58(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.24(s, 1H)。

【0532】 實例 260

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



類似實例 217，由 260 mg(0.50 mmol)來自實例 259 之化合物水解，並單離產物。產生 200 mg(81 %理論值)標題化合物。

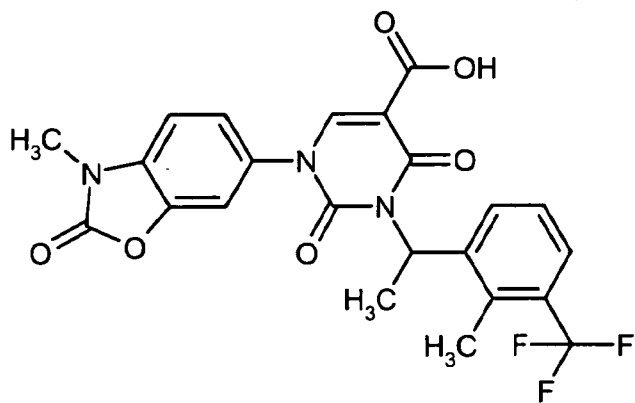
LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.07 \text{ min}$ ； $m/z = 490(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm]= 1.91(d, 3H), 2.34(s, 3H), 3.41(s, 3H), 6.35(q, 1H), 7.07(d, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 7.34(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.51(s, 1H), 12.43(br. s, 1H)。

由產物利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 20)，分離成其對映異構物：參見實例 261 與 262。

【0533】 實例 261

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

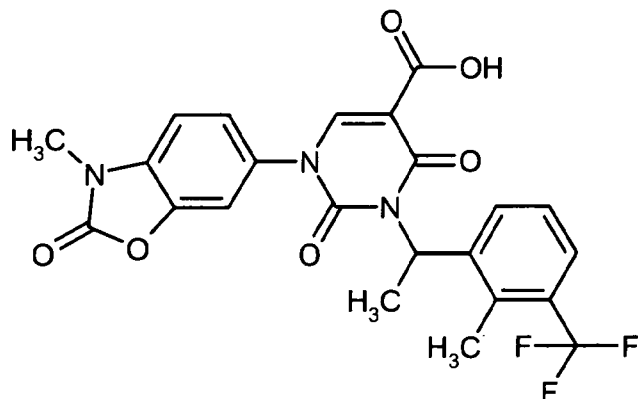


從 190 mg 來自實例 256 之化合物採用方法 20 之製備性分離法，首先溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 80 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 21)： $R_t = 6.61 \text{ min}$

【0534】 實例 262

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

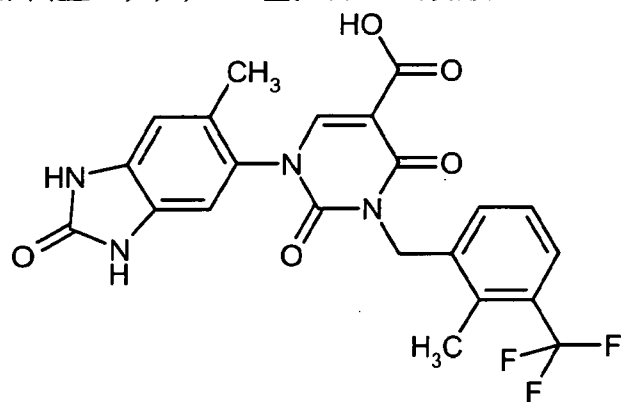


從 190 mg 來自實例 256 之化合物採用方法 20 之製備性分離法，最後溶離出此對映異構物。於 HV 下乾燥後，得到 82 mg 標題化合物。

對掌性分析級HPLC(方法21)： $R_t = 10.6$ min

【0535】 實例 263

1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



類似實例 121，由 130 mg(0.26 mmol) 1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 184)製備與純化標題化合物。所得粗產物利用製備性 HPLC 純化(方法 8)。取濃縮之產物溶離份與二氯甲烷攪拌，濾出固體，及減壓乾燥。因此得到 67 mg(51%理論值)標題化合物。

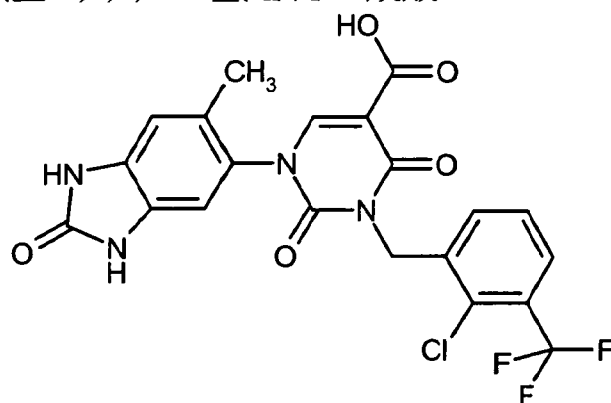
LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.95$ min； $m/z = 475(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.09(s, 3H), 2.46(s, 3H), 5.04 -

5.17(m, 2H), 6.88(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.36(s, 2H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 8.37(s, 1H), 10.77 - 10.83(m, 2H), 12.72(br.s, 1H)。

【0536】 實例 264

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



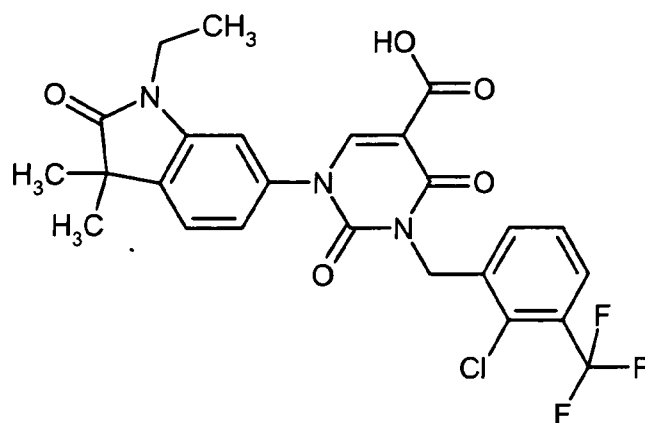
類似實例 121，反應時間 1.5 h，由 150 mg(0.29 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(6-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 185)製備與純化標題化合物，得到 126 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 0.96$ min； $m/z = 495(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.10(s, 3H), 5.17(s, 2H), 6.88(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.50 - 7.60(m, 2H), 7.78 - 7.83(m, 1H), 8.39(s, 1H), 10.80(s, 2H), 12.69(br.s, 1H)。

【0537】 實例 265

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸



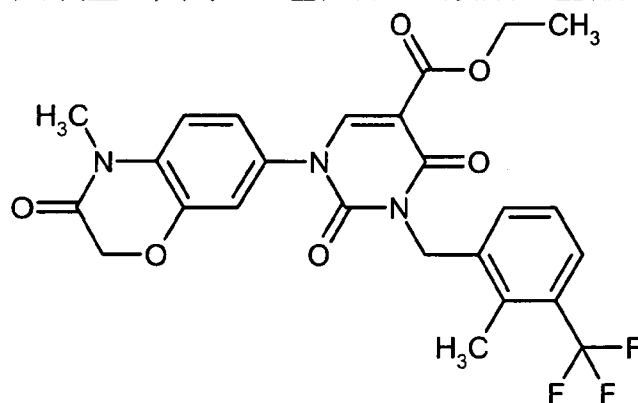
類似實例 121，反應時間 30 min，由 50 mg(0.09 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 208)製備與純化標題化合物，得到 26 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3)： $R_t = 1.37$ min； $m/z = 536(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)： δ [ppm] = 1.11 - 1.19(m, 3H), 1.30(s, 6H), 3.65 - 3.75(m, 2H), 5.18(s, 2H), 7.17 - 7.23(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.48 - 7.57(m, 2H), 7.57 - 7.63(m, 1H), 7.77 - 7.85(m, 1H), 8.52(s, 1H), 12.73(br.s, 1H)。

【0538】 實例 266

1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘓啡-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯



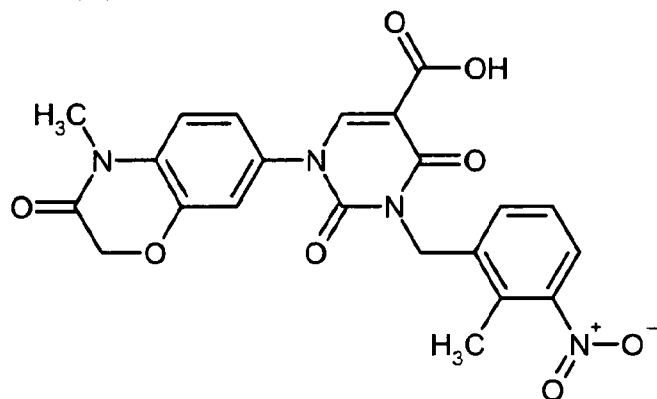
類似實例 216，由 200 mg(0.58 mmol) 1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘓啡-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 119A)與 147 mg(0.58 mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基溴製備與純化。產生 168 mg(53 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3) : $R_t = 1.26 \text{ min}$; $m/z = 518(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.22(t, 3H), 2.46(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽, 3H), 4.20(q, 2H), 4.71(s, 2H), 5.06(s, 2H), 7.22 - 7.32(m, 3H), 7.32-7.41(m, 2H), 7.59(d, 1H), 8.39(s, 1H)。

【0539】 實例 267

3-(2-甲基-3-硝基苯甲基)-1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔咩-7-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘓啖-5-羧酸



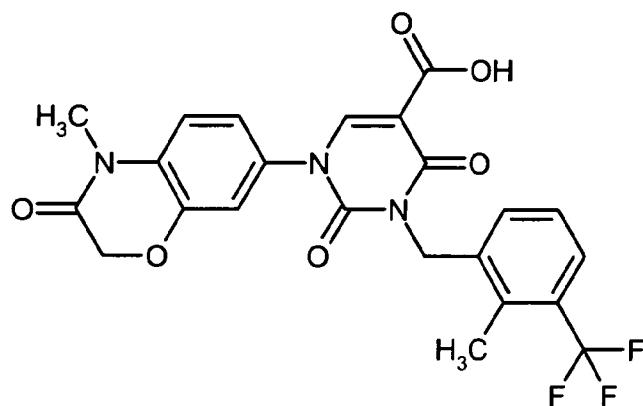
取 185 mg(0.58 mmol)來自實例 216 之化合物溶於 5 ml 冰醋酸與 2.5 ml 濃鹽酸，於 60°C 下攪拌 6 h。冷卻至室溫後，添加 75 ml 水。濾出沉澱之固體，使用水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 129 mg(70 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1) : $R_t = 0.96 \text{ min}$; $m/z = 467(M+H)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.41(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽, 3H), 4.72(s, 2H), 5.10(s, 2H), 7.22 - 7.32(m, 3H), 7.37(t, 1H), 7.44(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.41(s, 1H), 12.71(br. s, 1H)。

【0540】 實例 268

1-(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔咩-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘓啖-5-羧酸



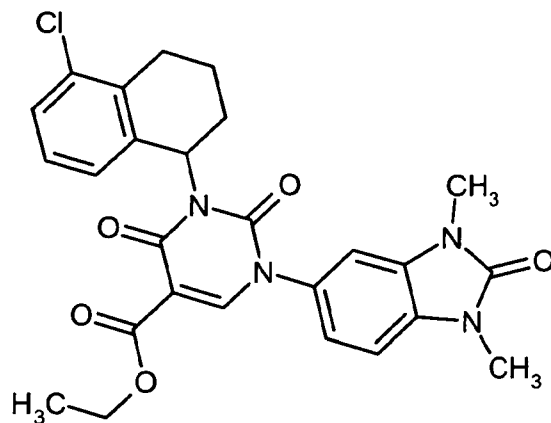
取 130 mg(0.25 mmol)來自實例 267 之化合物溶於 5 ml 冰醋酸與 2.5 ml 濃鹽酸中，於 60°C 下攪拌 6 h。冷卻至室溫後，添加 75 ml 水。濾出沉澱之固體，使用水洗滌，於 HV 下乾燥。產生 109 mg(89 %理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1)： $R_t = 1.09$ min； $m/z = 490(M+H)^+$ 。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.48(s, 3H), 3.30(s, 被水訊號部份遮蔽, 3H), 4.72(s, 2H), 5.10(s, 2H), 7.22 - 7.42(m, 5H), 7.60(d, 1H), 8.42(s, 1H), 12.70(br. s, 1H)。

【0541】 實例 269

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



取 400 mg(1.16 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(實例 2A)、255 mg(1.39 mmol)5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-醇與 518 mg(1.98 mmol)三苯基磷溶於 5 ml THF 與 10 ml DMF 中。添加 376 mg(1.86 mmol)DIAD。混合物於室溫下攪拌 2 h。

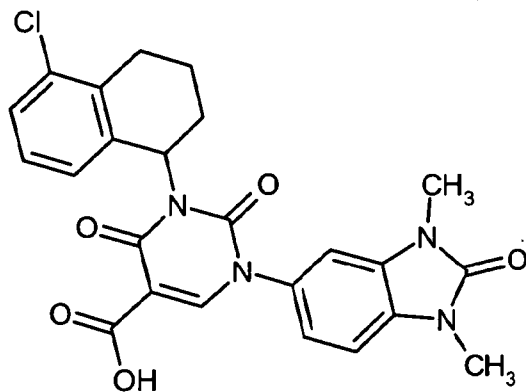
反應混合物與少量 1 M 鹽酸水溶液混合，利用製備性 HPLC 完全分離(方法 15)。產生 510 mg(86 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.09$; $m/z = 509(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm]= 1.23(t, 3H), 1.61 - 1.80(m, 1H), 1.92 - 2.12(m, 2H), 2.24 - 2.44(m, 1H), 2.53-2.72(m, 1H), 2.94(br. d, 1H), 3.30(s, 3H), 3.32(s, 3H), 4.21(br. q, 2H), 6.16(br. s., 1H), 6.85(d, 2H), 6.89 - 7.02(m, 3H), 7.13(d, 1H), 8.25(s, 1H)。

【0542】 實例 270

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



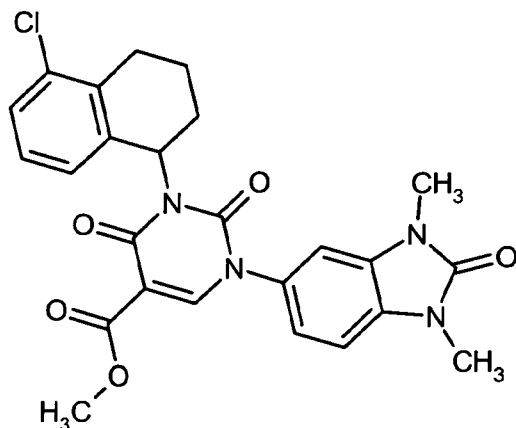
取 490 mg(0.96 mmol) 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 269)於 3 ml 濃鹽酸與 7 ml 冰醋酸中，於回流溫度下攪拌。當轉化完成時，冷卻反應混合物，直接利用製備性 HPLC 分離(方法 15)。產生 369 mg(80 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.10$ min ; $m/z = 481(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.74 - 1.91(m, 1H), 2.07 - 2.24(m, 2H), 2.44(q, 1H), 2.63 - 2.84(m, 1H), 3.05(d, 1H), 3.39(s, 3H), 3.41(s, 3H), 6.27(br. s., 1H), 6.84 - 6.98(m, 2H), 6.98 - 7.15(m, 3H), 7.25(d, 1H), 8.59(s, 1H), 12.5(br. s, 1H)。

【0543】 實例 271

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

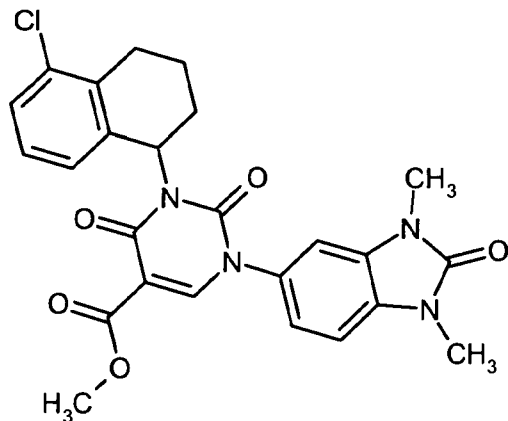


在含 300 mg(0.62 mmol) 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(來自實例 270)之 5 ml 甲醇溶液中添加 680 μ l(9.36 mmol)亞硫醯氯。混合物於回流溫度下攪拌 7 小時，然後於旋轉蒸發器上濃縮。殘質於高度真空下乾燥。產生 302 mg(94 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 28) : R_t = 3.10 min ; m/z = 495($M+H$)⁺

【0544】 實例 272

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



由 300 mg 來自實例 271 之消旋性物質利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 29)，首先分離出此對映異構物(56 mg)。

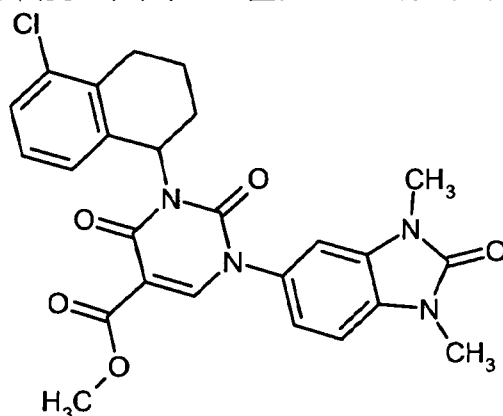
對掌性分析級 HPLC(方法 30) : $R_t = 6.14 \text{ min}$, $>99\%ee$ 。

為了排除溶劑雜質,由所得產物利用製備性 HPLC 純化(方法 15)產生 49 mg 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : $\delta[\text{ppm}] = 1.72 - 1.87(\text{m}, 1\text{H})$, $2.01 - 2.20(\text{m}, 2\text{H})$, $2.33 - 2.50(\text{m}, 1\text{H})$, $2.62 - 2.79(\text{m}, 1\text{H})$, $3.03(\text{d}, 1\text{H})$, $3.38(\text{s}, 3\text{H})$, $3.41(\text{s}, 3\text{H})$, $3.82(\text{br. s.}, 3\text{H})$, $6.23(\text{br. s.}, 1\text{H})$, $6.85 - 7.13(\text{m}, 5\text{H})$, $7.21(\text{d}, 1\text{H})$, $8.36(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0545】 實例 273

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)



由 300 mg 來自實例 271 之消旋性物質利用製備性 HPLC, 於對掌相上(方法 29), 最後分離出此對映異構物(92 mg)。

對掌性分析級 HPLC(方法 30) : $R_t = 7.29 \text{ min}$, $97\%ee$ 。

為了排除溶劑雜質,由所得產物利用製備性 HPLC 純化(方法 15)產生 68 mg 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): 6.9

1 60 81 81 78 62 30 1 18 15 24 20 1 14 1 18 15 25 25 1 9 78 13 1 18 41 10 13 1 19 15 17
18 1 14 1 19 15 19 18 1 9 78 13 1 19 41 10 13 1 19 15 20 20 1 14 1 19 15 22 18 1 9 78
13 1 18 41 10 13 1

19 15 23 19 1 14 1 19 15 25 17 1 9 78 13 1 18 41 10 13 1 20 15 17 20 1 9 69 13 1 18 41
10 13 1 20 15 20 25 1 9 84 13 1 20 41 10 13 1 20 15 21 18 1 9 84 13 1 20 41 10 13 1 20
15 25 19 1 9 67 83 15 1 84 15 13 1 20 41 10 13 1 23 15 19 21 1 9 67 83 15 1 84 15 13 1

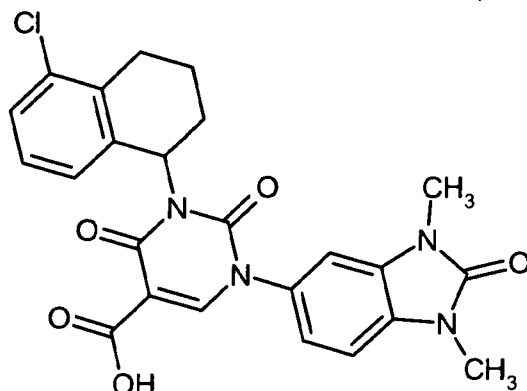
18 41 10 13 1 23 15 25 21 1 14 1 24 15 18 18

1 9 78 13 1 22 41 10 13 1 24 15 19 18 1 9 69 13 1 18 41 10 13 1 25 15 20 23 1 9 84 13

1 18 41 10 13 1 18 41 10 15

【0546】 實例 274

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

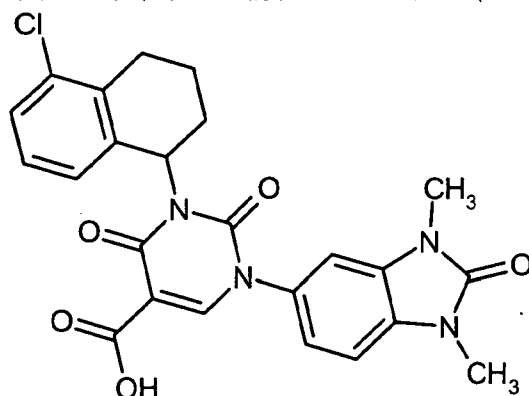


取 47 mg(0.10 mmol) 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)(來自實例 272)於 2 ml 冰醋酸/濃鹽酸(2:1 v/v)中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物於旋轉蒸發器上濃縮，殘質溶於乙腈/水中，與冷凍乾燥。產生 38 mg(76 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.08$ min； $m/z = 481(M+H)^+$

【0547】 實例 275

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

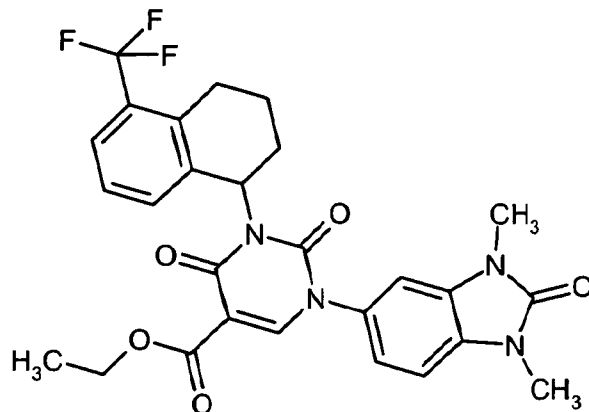


取 66 mg(0.13 mmol) 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(來自實例 273)於 2 ml 冰醋酸/濃鹽酸(2:1 v/v)中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物於旋轉蒸發器上濃縮，殘質溶於乙腈/水中，與冷凍乾燥。產生 62 mg(87 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.08 \text{ min}$; $m/z = 481(M+H)^+$

【0548】 實例 276

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



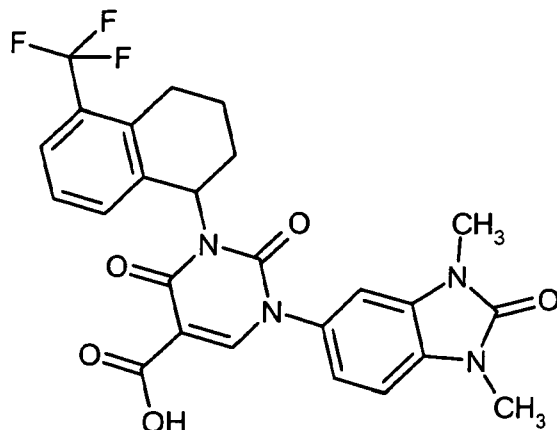
取 225 mg(0.66 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(實例 2A)、170 mg(0.79 mmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇與 292 mg(1.11 mmol)三苯基膦於 3 ml THF 與 6 ml DMF 中，於室溫下與 212 mg(1.05 mmol)DIAD 混合。混合物於室溫下攪拌 2 h，然後與少量 1M 鹽酸水溶液混合，使用 DMSO 稀釋，利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 136 mg(38%理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 543(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) : $\delta[\text{ppm}] = 1.23(\text{t}, 3\text{H})$, $1.65 - 1.80(\text{m}, 1\text{H})$, $1.99 - 2.11(\text{m}, 2\text{H})$, $2.25 - 2.41(\text{m}, 1\text{H})$, $2.74 - 2.92(\text{m}, 1\text{H})$, $2.99(\text{d}, 1\text{H})$, $3.30(\text{s}, 3\text{H})$, $3.32(\text{s}, 3\text{H})$, $4.21(\text{q}, 2\text{H})$, $6.20(\text{br. s.}, 1\text{H})$, $6.78 - 7.00(\text{m}, 3\text{H})$, $7.09 - 7.18(\text{m}, 2\text{H})$, $7.40(\text{t}, 1\text{H})$, $8.25(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0549】 實例 277

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



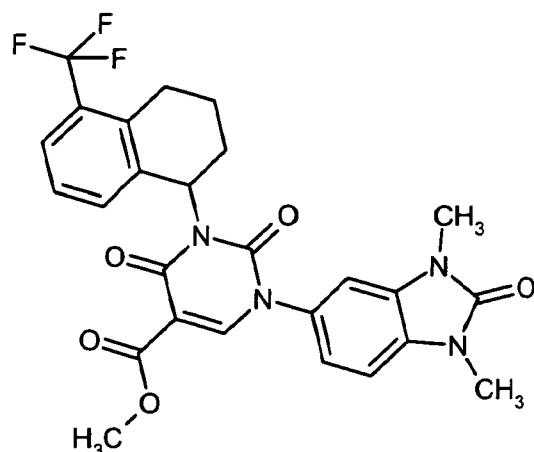
取 120 mg(0.22 mmol) 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 276)於 2 ml 濃鹽酸水溶液與 4 ml 冰醋酸中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物使用 5 ml 乙腈稀釋，利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 54 mg(47 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.12$ min； $m/z = 515(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.74 - 1.91(m, 1H), 2.12 - 2.24(m, 2H), 2.35 - 2.50(m, 1H), 2.85 - 2.99(m, 1H), 3.04 - 3.15(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.41(s, 3H), 6.32(br. s., 1H), 6.86 - 6.97(m, 1H), 6.98 - 7.11(m, 2H), 7.16 - 7.29(m, 2H), 7.52(d, 1H), 8.59(s, 1H), 12.47(br. s, 1H)。

【0550】 實例 278

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



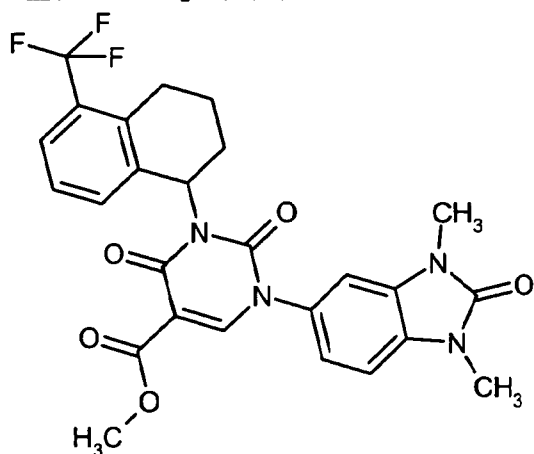
取 45 mg(0.09 mmol)1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(來自實例 277)溶於 5 ml 甲醇，添加 100 μ l(1.31 mmol)亞硫醯氯，混合物於回流溫度下攪拌 5 h。反應溶液減壓濃縮，殘質於高度真空下乾燥。產生 46 mg(92 % 理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 28)： R_t =3.25 min； m/z = 529(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂)： δ [ppm]= 1.70 - 1.90(m, 1H), 2.07 - 2.19(m, 2H), 2.31 - 2.49(m, 1H), 2.83 - 3.00(m, 1H), 3.07(d, 1H), 3.40(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.27(br. s., 1H), 6.91 - 6.99(m, 1H), 7.00 - 7.11(m, 2H), 7.21(d, 2H), 7.48(t, 1H), 8.37(s, 1H)。

【0551】 實例 279

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



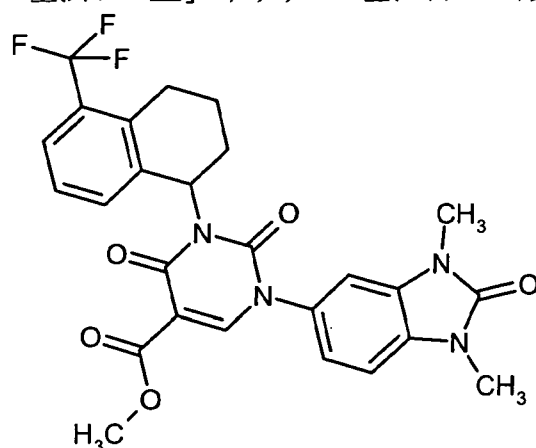
由 45 mg 來自實例 278 之消旋性物質利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 31)分離，首先溶離出此對映異構物(17 mg)。

對掌性分析級 HPLC(方法 32)： $R_t = 4.14 \text{ min}$ ， $>99\%ee$ 。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 529(M+H)^+$

【0552】 實例 280

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)



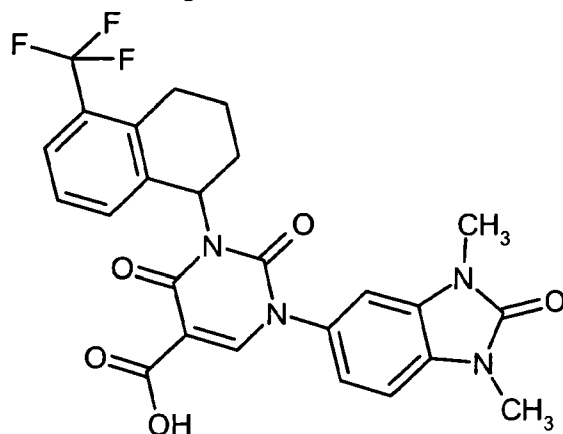
由 45 mg 來自實例 278 之消旋性物質利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 31)分離，最後溶離出此對映異構物(19 mg)。

對掌性分析級 HPLC(方法 32)： $R_t = 4.68 \text{ min}$ ， $98\%ee$ 。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.06 \text{ min}$ ； $m/z = 529(M+H)^+$

【0553】 實例 281

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

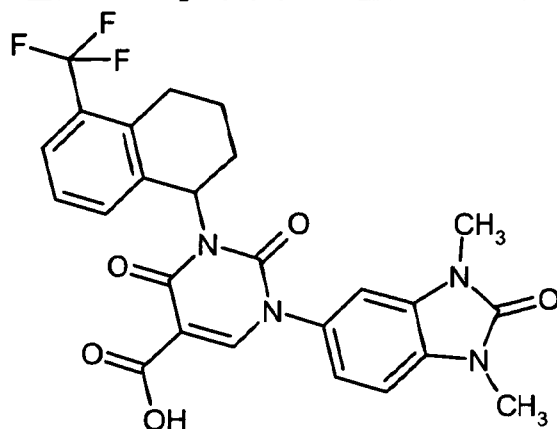


取 14 mg(0.03 mmol)來自實例 279 之化合物於 1.75 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2:1(v/v) 中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物減壓濃縮，殘質溶於乙腈與水中，冷凍乾燥。產生 7 mg(48 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)： R_t ：1.10 min； $m/z = 515(M+H)^+$

【0554】 實例 282

1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

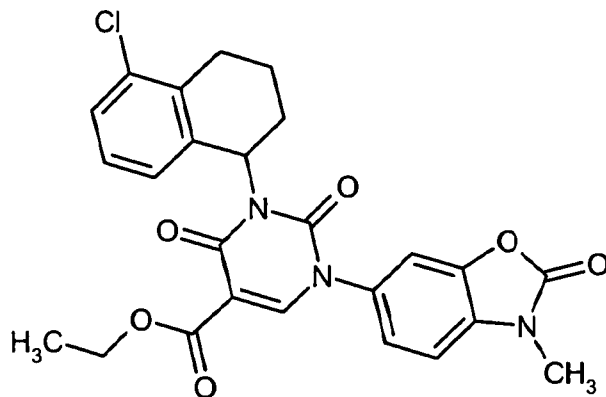


取 16 mg(0.03 mmol)來自實例 280 之化合物於 2 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2:1(v/v) 混合物中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物減壓濃縮，殘質溶於乙腈與水中，冷凍乾燥。產生 13 mg(76 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.10$ min； $m/z = 515(M+H)^+$

【0555】 實例 283

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



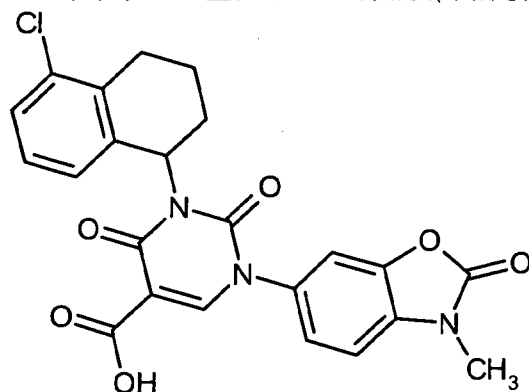
取 400 mg(1.21 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 28A)、265 mg(1.45 mmol)5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-醇與 538 mg(2.05 mmol)三苯基膦先加至 RT 下之 5 ml THF 與 10 ml DMF 中。添加 391 mg(1.93 mmol)DIAD，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。添加少量 1M 鹽酸水溶液後，混合物溶於 DMSO 中，利用製備性 HPLC 純化(方法 11)。產生 300 mg(47 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.13$ min ; $m/z = 496(M+H)^+$

^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) : $\delta[\text{ppm}] = 1.24(\text{t}, 3\text{H}), 1.64 - 1.81(\text{m}, 1\text{H}), 1.93 - 2.11(\text{m}, 2\text{H}), 2.21 - 2.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.51 - 2.71(\text{m}, 1\text{H}), 2.94(\text{d}, 1\text{H}), 3.32(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 6.14(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.83(\text{d}, 1\text{H}), 6.97(\text{t}, 2\text{H}), 7.13(\text{d}, 3\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0556】 實例 284

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



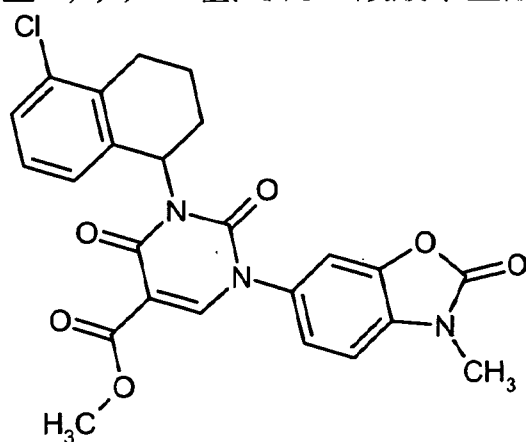
取 270 mg(0.54 mmol) 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(來自實例 283)於 2 ml 濃鹽酸與 4 ml 冰醋酸中，於回流溫度下攪拌。冷卻後，混合物利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 200 mg(79%理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.14$ min ; $m/z = 468(M+H)^+$

^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) : $\delta[\text{ppm}] = 1.73 - 1.90(\text{m}, 1\text{H}), 2.03 - 2.23(\text{m}, 2\text{H}), 2.31 - 2.51(\text{m}, 1\text{H}), 2.63 - 2.80(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{d}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 6.27(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.08(\text{t}, 2\text{H}), 7.14 - 7.29(\text{m}, 3\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 12.40(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

【0557】 實例 285

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



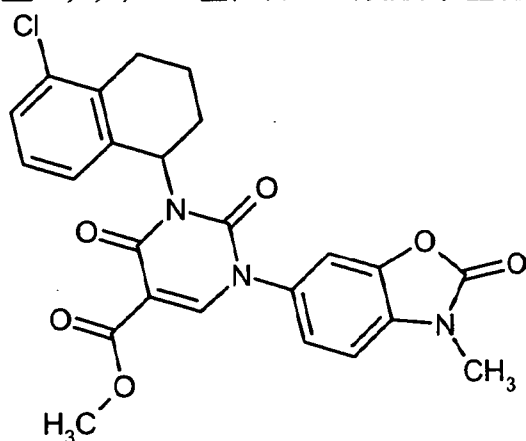
取 50 mg(0.11 mmol)來自實例 284 之化合物溶於 5 ml 甲醇中，添加 117 μ l(1.60 mmol)亞硫醯氯。混合物於回流溫度下攪拌 5 h，然後於旋轉蒸發器上濃縮，殘質於高度真空下乾燥。產生 51 mg(90 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 4)： $R_t = 2.42$ min； $m/z = 482(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm] = 1.80(q, 1H), 2.01 - 2.21(m, 2H), 2.30 - 2.50(m, 1H), 2.63 - 2.79(m, 1H), 3.03(d, 1H), 3.41(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.06 - 6.41(m, 1H), 6.91(d, 1H), 7.03 - 7.11(m, 2H), 7.14 - 7.26(m, 3H), 8.33(s, 1H)。

【0558】 實例 286

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



由 152 mg 消旋性 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(實例 285)

利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 29)分離，首先溶離出此對映異構物。

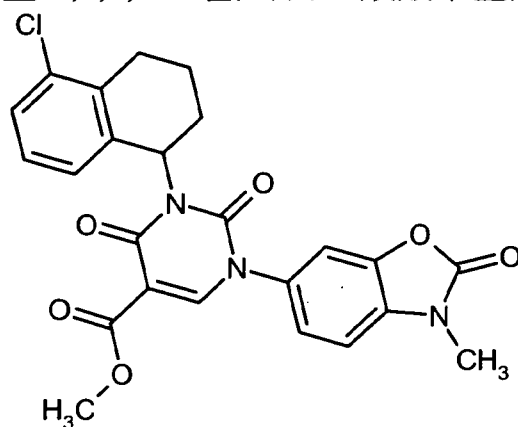
對掌性分析級 HPLC(方法 30)： $R_t = 4.44 \text{ min}$ ， $>99\%ee$ 。

為了排除溶劑雜質，由所得產物利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 34 mg 標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.08 \text{ min}$ ； $m/z = 482(M+H)^+$

【0559】 實例 287

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)



由 152 mg 消旋性 3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(實例 285)

利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 29)分離，最後溶離出此對映異構物。

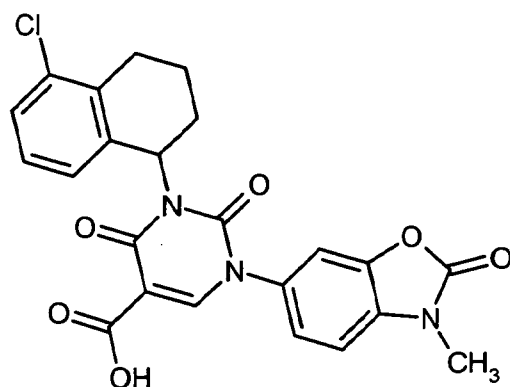
對掌性分析級 HPLC(方法 30)： $R_t = 5.87 \text{ min}$ ， $99\%ee$ 。

為了排除溶劑雜質，由所得產物利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 27 mg 標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.08 \text{ min}$ ； $m/z = 482(M+H)^+$

【0560】 實例 288

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

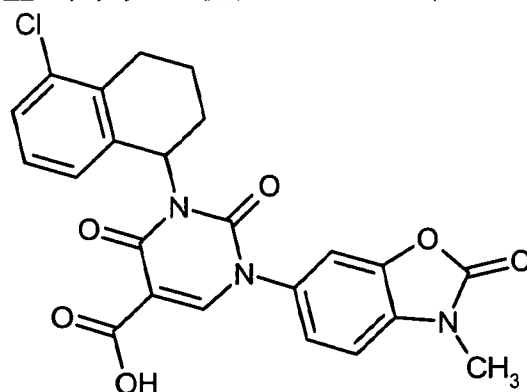


取 32 mg(66 μ mol)實例 286 化合物於 2 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)中，於回流溫度下攪拌 2 h。混合物經旋轉蒸發器濃縮，溶於乙腈與水中，冷凍乾燥。產生 33 mg(92%純度，97%理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.12$ min ; $m/z = 468(M+H)^+$

【0561】 實例 289

3-(5-氯-1,2,3,4-四氫萘-1-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

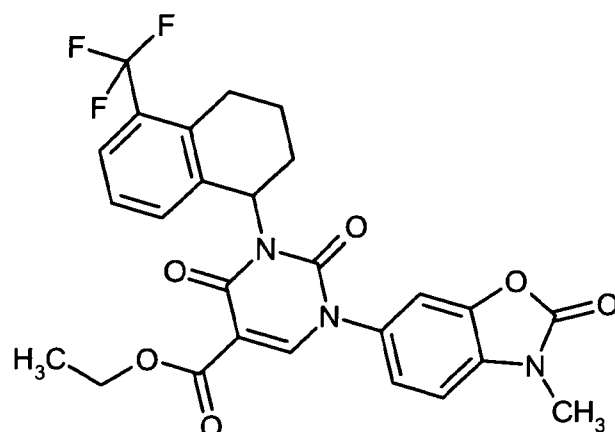


取 25 mg(0.052 mmol)實例 287 化合物於 1.6 ml 冰醋酸/濃鹽酸 2 : 1(v/v)中，於回流溫度下攪拌 2 h。混合物減壓濃縮，殘質溶於乙腈與水中，冷凍乾燥。產生 24 mg(93 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.12$ min ; $m/z = 468(M+H)^+$

【0562】 實例 290

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯(消旋物)



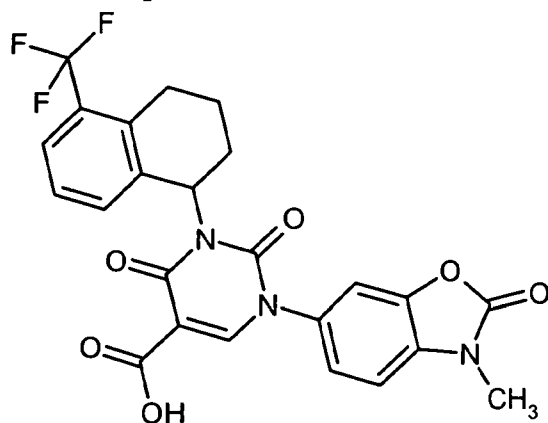
先取 217 mg(0.66 mmol) 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯(實例 28A)、170 mg(0.79 mmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇與 292 mg(1.11 mmol)三苯基膦加至室溫下之 3 ml THF 與 6 ml DMF 中。添加 212 mg(1.05 mmol)DIAD，混合物於室溫下攪拌 2 h。添加少量 1M 鹽酸水溶液，混合物溶於 DMSO 中，利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 114 mg(33 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.18$ min； $m/z = 530(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)： δ [ppm]= 1.24(t, 3H), 1.65 - 1.80(m, 1H), 1.98 - 2.11(m, 2H), 2.21- 2.39(d, 1H), 2.73 - 2.91(d, 1H), 2.93 - 3.04(m, 1H), 3.32(s, 3H), 4.22(q, 2H), 6.19(br. s., 1H), 6.97(d, 1H), 7.03 - 7.20(m, 4H), 7.37 - 7.44(m, 1H), 8.22(s, 1H)。

【0563】 實例 291

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



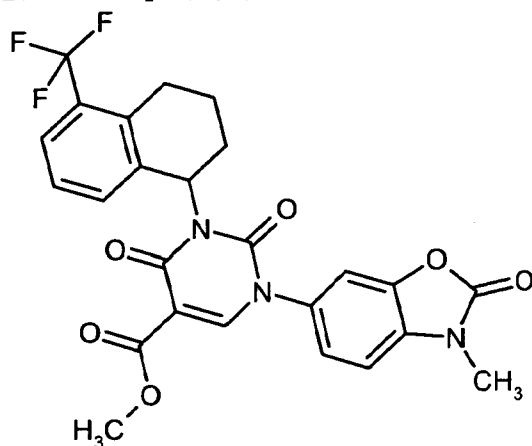
取 95 mg(0.18 mmol)實例 290 化合物與 2 ml 濃鹽酸與 4 ml 冰醋酸於回流溫度下攪拌 2 h。冷卻後，混合物使用 5 ml 乙腈稀釋，利用製備性 HPLC 純(方法 15)。產生 83 mg(92 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.15 \text{ min}$; $m/z = 502(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) : $\delta[\text{ppm}] = 1.65 - 1.81(\text{m}, 1\text{H}), 2.01 - 2.17(\text{m}, 2\text{H}), 2.25 - 2.39(\text{m}, 1\text{H}), 2.76 - 2.92(\text{m}, 1\text{H}), 2.96 - 3.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 6.23(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.99(\text{d}, 1\text{H}), 7.04 - 7.22(\text{m}, 4\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.30(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

【0564】 實例 292

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

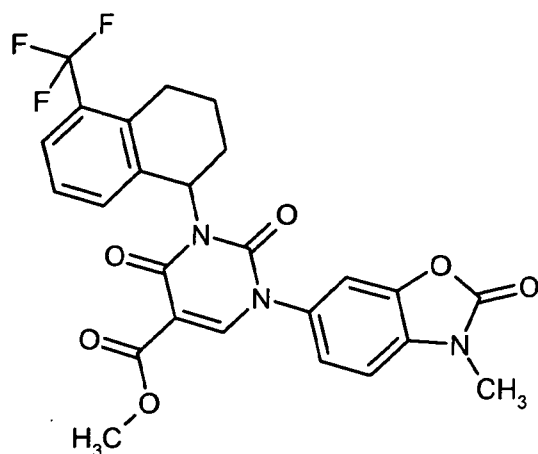


取 60 mg(0.12 mmol)實例 291 之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸溶於 5 ml 甲醇，添加 131 μl (1.80 mmol)亞硫酰氯。混合物於回流溫度下攪拌 7 h 後，於旋轉蒸發器上濃縮，殘質於高度真空下乾燥。產生 60 mg(77% 理論值)標題化合物，79%純度。

LC/MS(方法 28) : $R_t = 3.40 \text{ min}$; $m/z = 516(M+H)^+$

【0565】 實例 293

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



取 60 mg(0.12 mmol)實例 292 之消旋性 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯溶於 3 ml 乙腈與 1 ml 乙醇中，於 Daicel Chiralpak IC 管柱上，使用 40%乙腈與 60%MTBE 分離。部份轉酯化產生乙酯。從第一溶離份中溶離得到 14.5 mg 標題化合物。

對掌性分析級 HPLC(方法 30)： $R_t = 3.99$ min，99 %ee。

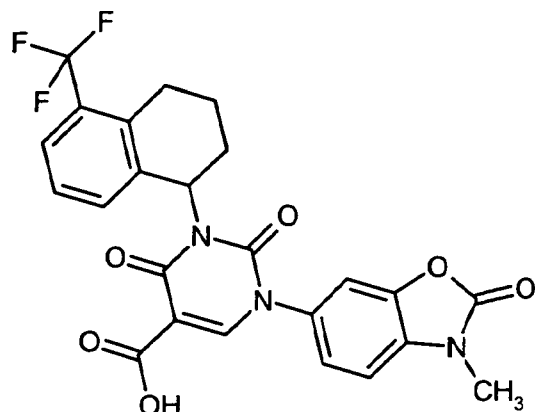
LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.11$ min； $m/z = 516(M+H)^+$

^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)： $\delta[\text{ppm}] = 1.64 - 1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.99 - 2.10(\text{m}, 2\text{H}), 2.23 - 2.36(\text{m}, 1\text{H}), 2.75 - 2.90(\text{m}, 1\text{H}), 2.94 - 3.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.32(\text{s}, 3\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 6.18(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.97(\text{d}, 1\text{H}), 7.03 - 7.22(\text{m}, 4\text{H}), 7.37 - 7.45(\text{m}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H})$ 。

從第二溶離出之溶離份得到標題化合物之差向立體異構物與相應乙酯之兩種對映異構物之混合物(43 mg)。該混合物未再進一步純化。

【0566】 實例 294

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)

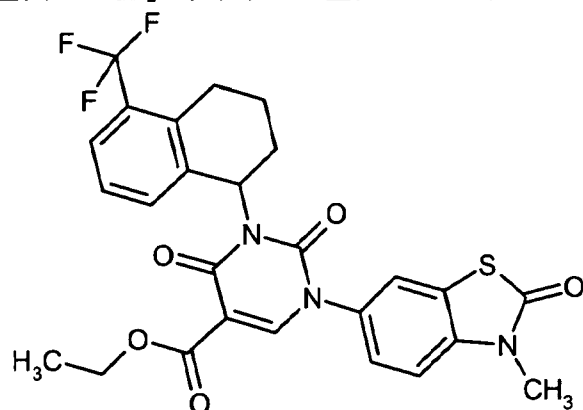


取 12 mg(0.02 mmol)實例 293 之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯與 0.4 ml 冰醋酸與濃鹽酸(比例 2 : 1)混合物於回流溫度下攪拌 2 h。混合物濃縮，殘質溶於乙腈/水中，然後冷凍乾燥。產生 11 mg(91 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; $m/z = 502(M+H)^+$

【0567】 實例 295

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(消旋物)



先取 227 mg(0.66 mmol)1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙基酯(實例 31A)、170 mg(0.79 mmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇與 292.2 mg(1.11 mmol)三苯基膦加至室溫下之 3 ml THF 與 6 ml DMF 中。添加 206 μl (1.05 mmol)DIAD，反應混合物於室溫

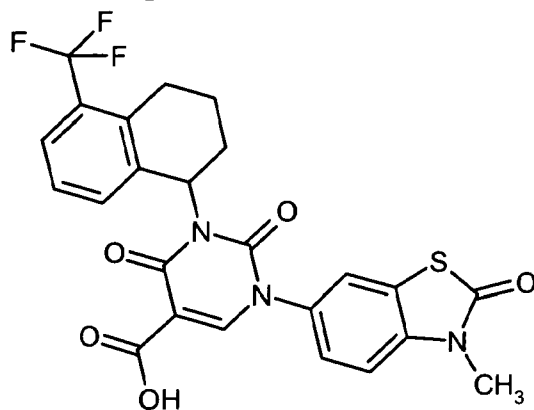
下攪拌 2 h。添加少量 1M 鹽酸水溶液後，混合物溶於 DMSO 中，利用製備性 HPLC 分離(方法 15)。產生 196 mg(52 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.23 \text{ min}$; $m/z = 546(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}] = 1.24(\text{t}, 3\text{H}), 1.65 - 1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.99 - 2.11(\text{m}, 2\text{H}), 2.23 - 2.38(\text{m}, 1\text{H}), 2.75 - 2.90(\text{m}, 1\text{H}), 2.94 - 3.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.37(\text{s}, 3\text{H}), 4.22(\text{q}, 2\text{H}), 6.20(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.05(\text{d}, 1\text{H}), 7.12(\text{d}, 2\text{H}), 7.15 - 7.28(\text{m}, 1\text{H}), 7.29 - 7.46(\text{m}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0568】 實例 296

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



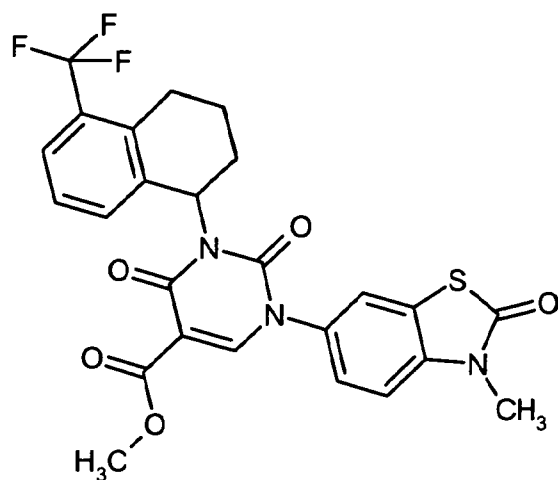
取 120 mg(0.21 mmol)實例 295 化合物於 2 ml 冰醋酸與 4 ml 濃鹽酸中，於回流溫度下攪拌 2 h。反應混合物冷卻，使用 5 ml 乙腈稀釋，利用製備性 HPLC 純化(方法 15)。產生 85 mg(78 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.18 \text{ min}$; $m/z = 518(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}] = 1.74 - 1.90(\text{m}, 1\text{H}), 2.10 - 2.25(\text{m}, 2\text{H}), 2.40(\text{q}, 1\text{H}), 2.83 - 2.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.05 - 3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{s}, 3\text{H}), 6.32(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.11 - 7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.21 - 7.35(\text{m}, 2\text{H}), 7.44(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 12.38(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

【0569】 實例 297

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

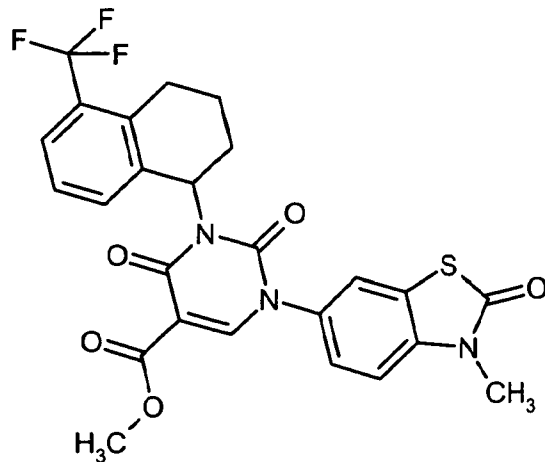


取 70 mg(0.14 mmol)實例 296 化合物溶於 5 ml 甲醇，添加 148 μ l(2.03 mmol) 亞硫醯氯。混合物於回流溫度下攪拌 7 h 後，於旋轉蒸發器上濃縮，殘質於高度真空下乾燥。產生 70 mg 標題化合物，75%純度(72%理論值)。

LC/MS(方法 28)： $R_t=3.59$ min； $m/z = 532(M+H)^+$

【0570】 實例 298

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



取 70 mg 從實例 297 分離之消旋物，利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 33)，首先溶離出此對映異構物(24mg)。

對掌性分析級 HPLC(方法 34)： $R_t = 6.03$ min，99 %ee。

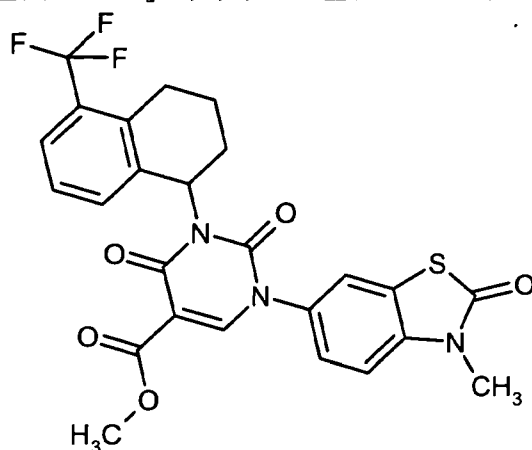
LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 532(M+H)^+$

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂)： δ [ppm] = 1.72 - 1.88(m, 1H), 2.05 - 2.20(m, 2H), 2.30 - 2.47(m, 1H), 2.83 - 2.98(m, 1H), 3.01 - 3.14(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.83(s,

3H), 6.18 - 6.37(m, 1H), 7.05 - 7.37(m, 4H), 7.48(d, 2H), 8.34(s, 1H)。

【0571】 實例 299

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)



取 70 mg 從實例 297 分離之消旋物，利用製備性 HPLC，於對掌相上(方法 33)，最後溶離出此對映異構物(29 mg)。

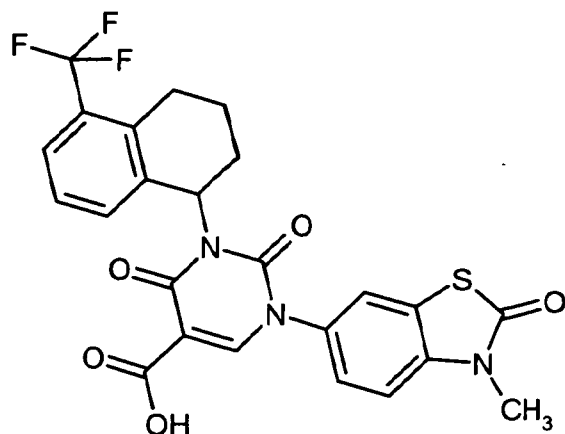
對掌性分析級 HPLC(方法 34)： $R_t = 7.37$ min，99%ee

LC/MS(方法 1)： $R_t = 1.16$ min； $m/z = 532(M+H)^+$

^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2)： $\delta[\text{ppm}] = 1.71 - 1.87(\text{m}, 1\text{H}), 2.06 - 2.20(\text{m}, 2\text{H}), 2.30 - 2.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.82 - 2.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.01 - 3.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.83(\text{s}, 3\text{H}), 6.28(\text{br. s.}, 1\text{H}), 7.13(\text{d}, 1\text{H}), 7.16 - 7.35(\text{m}, 3\text{H}), 7.38 - 7.57(\text{m}, 2\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H})。$

【0572】 實例 300

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 1)



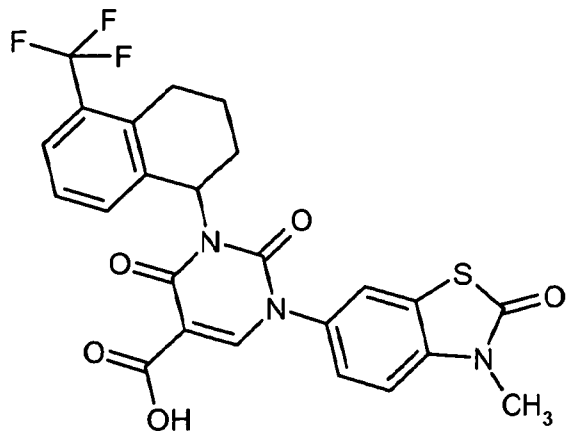
取 22 mg(0.04 mmol)實例 298 化合物與 2 ml 冰醋酸/濃鹽酸(比例 2 : 1(v/v))於回流溫度下攪拌 2 h。混合物於旋轉蒸發器上濃縮，殘質溶於乙腈/水中，然後冷凍乾燥。產生 16 mg(75 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.16$ min ; $m/z = 518(M+H)^+$

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) : δ [ppm] = 1.74 - 1.90(m, 1H), 2.11 - 2.24(m, 2H), 2.31 - 2.46(m, 1H), 2.84 - 3.00(m, 1H), 3.04 - 3.15(m, 1H), 3.46(s, 3H), 6.32(br. s., 1H), 7.10 - 7.21(m, 2H), 7.21 - 7.37(m, 4H), 7.38 - 7.49(m, 1H), 7.52(d, 1H), 8.58(s, 1H), 12.38(br.s, 1H)。

【0573】 實例 301

1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(對映異構物 2)

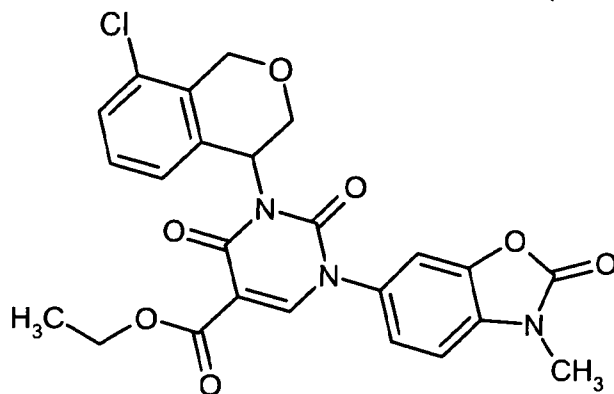


取 7 mg(0.05 mmol)實例 299 化合物於 2.5 ml 冰醋酸/濃鹽酸中，於回流溫度下攪拌 2 h。混合物於旋轉蒸發器上濃縮，殘質溶於乙腈/水中，與冷凍乾燥。產生 22 mg(81 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.19 \text{ min}$; $m/z = 518(M+H)^+$

【0574】 實例 302

3-(8-氯-3,4-二氫-1H-異色烯-4-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯(消旋物)



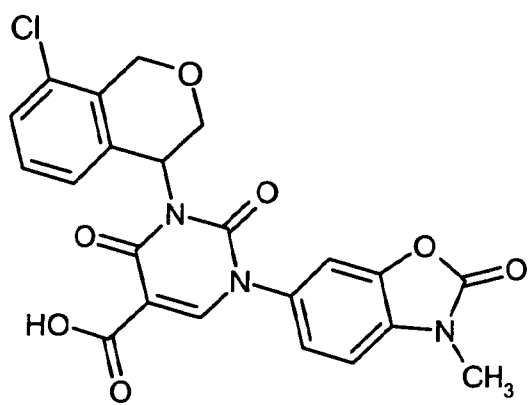
於氫蒙氣下，取 149.5 mg(0.45 mmol)實例 28A 之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯、100.0 mg(0.54 mmol)8-氯-3,4-二氫-1H-異色烯-4-醇(實例 120A)與 201.3 mg(0.77 mmol)三苯基磷溶於 4.8 ml DMF 與 2.4 ml THF 中。滴加 146.0 mg(0.72 mmol)DIAD，於室溫下攪拌反應混合物。2 小時後，添加 5 ml 1M 鹽酸水溶液，利用製備性 HPLC 分離混合物(方法 15)。產生 59.0 mg(26 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1) : $R_t = 1.02 \text{ min}$; $m/z = 498(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2): $\delta[\text{ppm}] = 1.31(\text{t}, 3\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 4.08 - 4.15(\text{m}, 1\text{H}), 4.22 - 4.35(\text{m}, 3\text{H}), 4.74(\text{d}, 1\text{H}), 4.93(\text{d}, 1\text{H}), 6.26 - 6.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.00(\text{d}, 1\text{H}), 7.03 - 7.08(\text{m}, 1\text{H}), 7.13 - 7.26(\text{m}, 4\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H})$ 。

【0575】 實例 303

3-(8-氯-3,4-二氫-1H-異色烯-4-基)-1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(消旋物)



取 50 mg(0.10 mmol)實例 302 化合物於 6.7 ml 濃鹽酸/冰醋酸(1 : 2 混合物)中加熱至回流 50 min。冷卻至室溫後，全部混合物利用製備性 HPLC 分離(方法 15)。產生 10 mg(21 %理論值)標題化合物。

LC/MS(方法 1)：R_t= 0.98 min；m/z = 470(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂)：δ[ppm]= 3.41(s, 3H), 4.17(dd, 1H), 4.22 - 4.30(m, 1H), 4.76(d, 1H), 4.94(d, 1H), 6.28 - 6.40(m, 1H), 6.99(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.19(t, 2H), 7.28(d, 1H), 8.57(s, 1H)。

【0576】 B. 藥理活性分析法

本發明化合物之藥理作用可示於下文說明之分析法中：

縮寫：

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-胺基苯甲醯基)組胺醯基脯胺醯基苯基丙胺醯基組胺醯基白胺醯基-N ⁶ -(2,4-二硝基苯基)離胺酸
AMC	7-醯胺基-4-甲基香豆素
BNP	腦利鈉肽
BSA	牛血清白蛋白
CHAPS	3-[(3-膽醯胺基丙基)二甲基銨基]-1-丙烷磺酸鹽
HEPES	N-(2-羥基乙基)哌咻-N'-2-乙磺酸
IC	抑制濃度
MeOSuc	甲氧基琥珀醯基
NADP	菸醯胺腺嘌呤磷酸二核苷酸
PBS	磷酸鹽緩衝之生理食鹽水溶液

PEG	聚乙二醇
v/v	體積對體積比值(溶液)
w/v	重量對體積比值(溶液)

【0577】 B-1. 酵素性凝乳酶分析法

【0578】 所使用酵素來源為重組體人類凝乳酶(於 HEK293 細胞中表現)或從倉鼠舌部中純化之凝乳酶。凝乳酶所使用之受質為 Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂。分析時，取含 1 μl 試驗物質於 DMSO 中之 50 倍濃縮溶液、24 μl 酵素溶液(稀釋 1：80 000 人類或 1：4000 倉鼠)與 25 μl 受質溶液(最終濃度 10 μM)之分析緩衝液(Tris 50 mM(pH 7.5)、氯化鈉 150 mM、BSA 0.10%、Chaps 0.10%、穀胱甘肽 1 mM、EDTA 1 mM)於白色 384-孔微滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德國)中合併。反應於 32°C 下培養 60 min，於螢光計(例如：Tecan Ultra(Tecan, Männedorf, 瑞士)中測定 340 nm 激發光後之 465 nm 發射光。

【0579】 一種試驗化合物係在同一個分析板上，以 30 μM 至 1 nM 之間 10 種不同濃度進行二重覆測定。數據經過校正(沒有抑制劑之酵素反應= 0%抑制作用，沒有酵素之所有分析組份=100%抑制作用)，並採用自家之軟體計算 IC₅₀ 值。在本發明內容中之化合物依此分析法測試之抑制凝乳酶活性之 IC₅₀ 小於 10 μM。

【0580】 本發明代表性化合物之 IC₅₀ 值示於下表 1 與 2：

【0581】 表 1：

實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6

實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170

實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100

實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

【0582】 表 2：

實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]	實例編號	倉鼠凝乳酶 IC 50 [nM]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

【0583】 B-2.在來自倉鼠之主動脈環上測定收縮度

【0584】 取雄性敘利亞倉鼠(120-150 g)接受二氧化碳麻醉。準備好主動脈，置於冰冷之克氏-漢氏(Krebs-Henseleit)緩衝液中(組成份，以 mmol/l 表示：氯化鈉 112、氯化鉀 5.9、氯化鈣、2.0、氯化鎂 1.2、磷酸二氫鈉 1.2、碳酸氫鈉 25、葡萄糖 11.5)。將主動脈切成長 2 mm 之環，移至填充 5 ml 克氏-漢氏(Krebs-Henseleit)緩衝液之器官浴中，並連接到肌動描記器(DMT，丹

麥)。讓緩衝液回升至 37°C，使用 95%氧、5%二氧化碳吹掃。為了測定等長肌肉收縮，將主動脈環架在兩個鉤子上。其中一個鉤子連接到壓力感測器上。第二個鉤子可以移動，依 Mulvany 與 Halpern(Circulation Research 1977；41：19-26)說明之程序準確設定初始載量。

【0585】 每次實驗開始之前，添加含鉀之克氏-漢氏緩衝液(50 mmol/l KCl)，試驗該製劑之反應性。採用合成性肽(血管收縮素 1-18)誘發主動脈環收縮。血管收縮素 1-18 不需依賴 ACE 即可轉化成血管收縮素 II。隨後，主動脈環與試驗物質培養 20 min，重覆測定收縮度。凝乳酶抑制作用係以血管收縮素 1-18 所誘發收縮作用下降程度表示。

【0586】 B-3. 異丙基腎上腺素所誘發倉鼠心臟纖維化模式

【0587】 本實驗採用體重 130-160 g 之雄性敘利亞倉鼠。每天經皮下注射 20 mg/kg 異丙基腎上腺素(Isoprenaline)歷時 7 天，誘發心臟肥大與心臟纖維化。在注射異丙基腎上腺素之前 2 小時先對動物經口投與試驗物質。對照組則依相應方式，使用溶劑進行皮下及經口投藥處理。實驗結束時，取出心臟，稱重與固定。利用 Sirius Red 染色法，在心臟病理切片上標記纖維化組織。隨後，由平面幾何法測定纖維化面積。

【0588】 C. 醫藥組合物之操作實例

【0589】 本發明化合物可依下列方式轉換成醫藥調配物：

【0590】 錠劑：

組成：

100 mg 本發明化合物，50 mg 乳糖(單水合物)，50 mg 玉米澱粉(天然)，10 mg 聚乙炔吡咯啉酮(PVP 25)(德國 Ludwigshafen 市 BASF 公司)與 2 mg 硬脂酸鎂。

錠劑重量 212 mg，直徑 8 mm，彎曲半徑 12 mm。

製法：

取本發明化合物、乳糖與澱粉之混合物使用濃度 5%(m/m)PVP 水溶液造粒。乾燥後，顆粒與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。此混合物使用一般壓錠機壓成錠(錠劑規格如上述)。壓錠時建議使用之壓縮力為 15 kN。

【0591】 口服用懸浮液：

組成：

1000 mg 本發明化合物，1000 mg 乙醇(96%)，400 mg Rhodigel®(來自美國賓州 FMC 公司之黃原膠)與 99 g 水。

一劑 100 mg 本發明化合物相當於 10 ml 口服懸浮液。

製法：

取 Rhodigel 懸浮於乙醇中，添加本發明化合物至懸浮液中。攪拌添加水。持續攪拌混合物約 6 h，直到 Rhodigel 停止膨脹為止。

【0592】 口服用溶液：

組成：

500 mg 本發明化合物，2.5 g 聚山梨酸酯與 97 g 聚乙二醇 400。一劑 100 mg 本發明化合物相當於 20 g 口服溶液。

製法：

取本發明化合物攪拌懸浮於聚乙二醇與聚山梨酸酯之混合物中。持續攪拌至本發明化合物完全溶解為止。

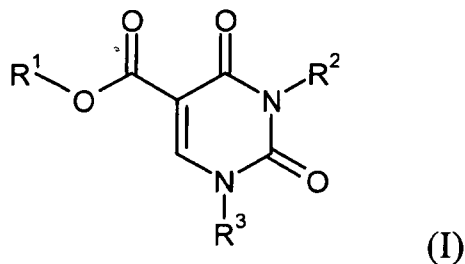
【0593】 i.v.溶液：

取本發明化合物以低於飽和溶解度溶於生理上可接受之溶劑中(例如：等滲性氯化鈉溶液、5%葡萄糖溶液及/或 30%PEG 400 溶液)。該溶液經過無菌過濾，分配至無菌無熱原注射容器中。

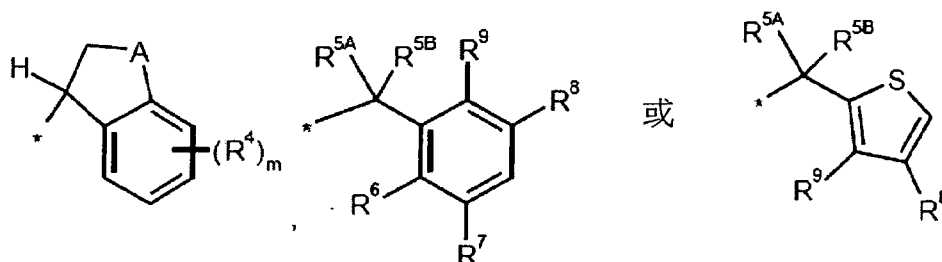
申請專利範圍

106 年 1 月 13 日修正本

1. 一種式(I)化合物；



其中

R¹ 為氫或(C₁-C₄)-烷基，R² 為如下式基團

其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

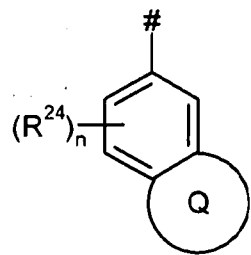
A 為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，

其中

為與苯基環之附接位置，

m 為數字 0、1 或 2，

R⁴ 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基，R^{5A} 為氫或氘，R^{5B} 為氫、氘或(C₁-C₄)-烷基，R⁶ 為氫或氟，R⁷ 為氫或氟，R⁸ 為鹵素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基或硝基，R⁹ 為氫、鹵素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、硝基或(C₁-C₄)-烷硫基，R³ 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

環 Q 為 5-至 7-員雜環基或 5-或 6-員雜芳基，

其中 5-至 7-員雜環基與 5-或 6-員雜芳基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列所組成群之取代基取代：鹵素、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、側氧基、羥基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、胺基羰基與(C₁-C₄)-烷基磺醯基，

其中(C₁-C₆)-烷基與(C₃-C₇)-環烷基可再經 1 至 3 個分別獨立選自下列所組成群之取代基取代：鹵素、氘基、三氟甲基、(C₃-C₇)-環烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基與 4-至 7-員雜環基，

及

其中兩個與 5-至 7-員雜環基及 5-或 6-員雜芳基中碳原子鍵結之(C₁-C₆)-烷基可與其所附接之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R²⁴ 為鹵素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

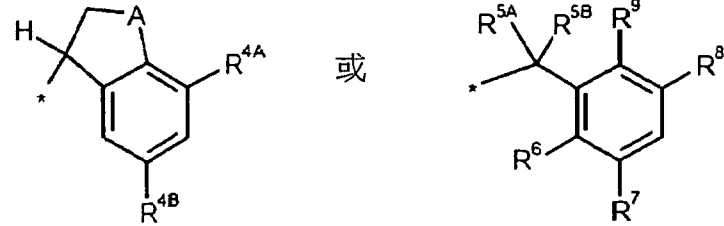
n 為數字 0、1、2 或 3，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中

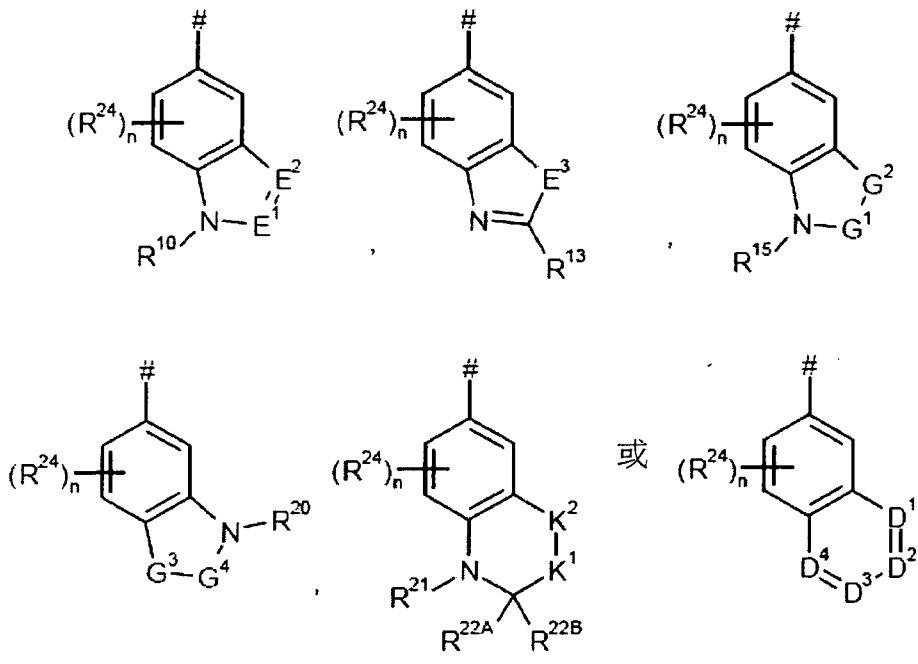
R¹ 為氫、甲基或乙基，

R² 為如下式基團



其中

- * 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，
- A 為-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，
其中
為與苯基環之附接位置，
- R^{4A} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，
- R^{4B} 為氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，
但其限制條件為 R^{4A} 與 R^{4B} 中至少一個基團不為氫，
- R^{5A} 為氫，
- R^{5B} 為氫，
- R⁶ 為氫，
- R⁷ 為氫，
- R⁸ 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，
- R⁹ 為氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，
- R³ 為如下式基團



- 其中
- # 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，
- E¹ 為 CR¹¹或 N，
其中
R¹¹ 為氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基或胺基羰基，

E^2 為 CR^{12} 或 N，

其中

R^{12} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

E^3 為 NR^{14} 或 S，

其中

R^{14} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

G^1 為 $C=O$ 或 SO_2 ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中 (C_1-C_6) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 (C_3-C_7) -環烷基、羥基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G^3 為 $CR^{18A}R^{18B}$ 、 NR^{19} 、O 或 S，

其中

R^{18A} 為氫、氟、 (C_1-C_4) -烷基或羥基，

R^{18B} 為氫、氟、氯、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

或

R^{18A} 與 R^{18B} 與其所鍵結之碳原子共同形成 3-至 6-員碳環，

R^{19} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中(C₁-C₆)-烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C₃-C₇)-環烷基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

G⁴ 為 CH₂、C=O 或 SO₂，

K¹ 為 CH₂ 或 O，

K² 為 CH₂ 或 O，

但其限制條件為 K¹ 與 K² 中僅有一個基團為 O，

D¹、D²、D³ 與 D⁴ 分別獨立為 CR²³ 或 N，

其中

R²³ 為氫、鹵素、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

但其限制條件為 D¹、D²、D³ 與 D⁴ 中不超過 2 個基團為 N，

R²⁴ 為氟或甲基，

n 為數字 0 或 1，

R¹⁰ 為(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₄)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列 所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R¹³ 為氫、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

R¹⁵ 為氫、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列 所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R²⁰ 為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中(C₁-C₆)-烷基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列 所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、環丙基、環丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{21} 為氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基或 (C_1-C_4) -烷基磺醯基，

R^{22A} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

R^{22B} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

或

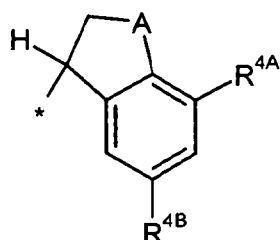
R^{22A} 與 R^{22B} 與其所鍵結之碳原子共同形成羰基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中

R^1 為氫，

R^2 為如下式基團



其中

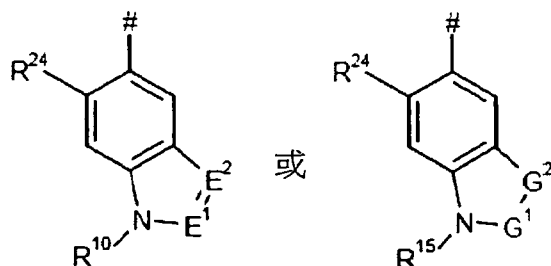
* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

A 為 $-CH_2-$ ，

R^{4A} 為氯或三氟甲基，

R^{4B} 為氫，

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11}

其中

R^{11} 為氫，

E^2 為 N，

G^1 為 $C=O$ ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、 O 或 S ，

其中

R^{16A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_5) -環烷基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列所組成群之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、環丙基、環丁基、羥基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{24} 為氫或氟，

R^{10} 為 (C_1-C_4) -烷基，

R^{15} 為氫、甲基或乙基，

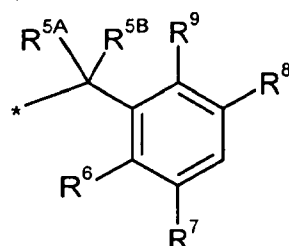
其中甲基與乙基可經 1 個選自下列所組成群之取代基取代：
氟、三氟甲基與環丙基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中

R^1 為氫，

R^2 為如下式基團



其中

* 為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

R^{5A} 為氫，

R^{5B} 為氫，

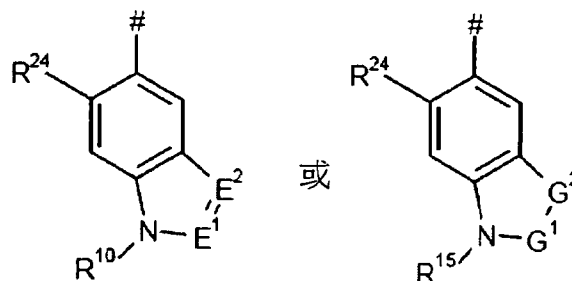
R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氟、氯或三氟甲基，

R^9 為氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^3 為如下式基團



其中

為與尿嘧啶氮原子之附接位置，

E^1 為 CR^{11}

其中

R^{11} 為氫，

E^2 為 N，

G^1 為 $C=O$ ，

G^2 為 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、O 或 S，

其中

R^{16A} 為氫、氟、甲基或羥基，

R^{16B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{16A} 與 R^{16B} 與其所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^{17} 為氫、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_3-C_5) -環烷基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列所組成群中之取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、環丙基、環丁基、羥基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基與吡咯啉基，

R^{24} 為氫或氟，

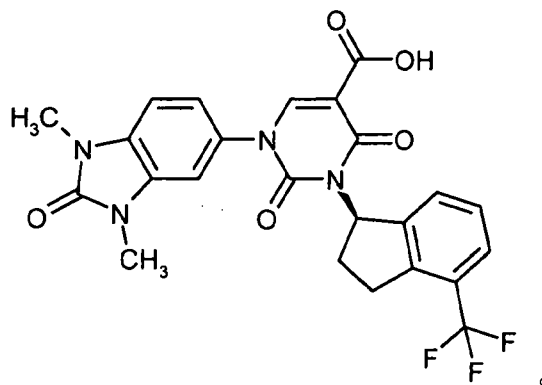
R^{10} 為 (C_1-C_4) -烷基，

R^{15} 為氫、甲基或乙基，

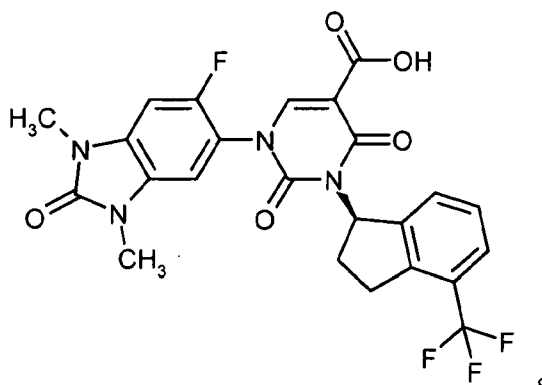
其中甲基與乙基可經 1 個選自下列所組成群中之取代基取代：
 氟、三氟甲基與環丙基，

及其鹽類、溶劑合物與鹽類之溶劑合物。

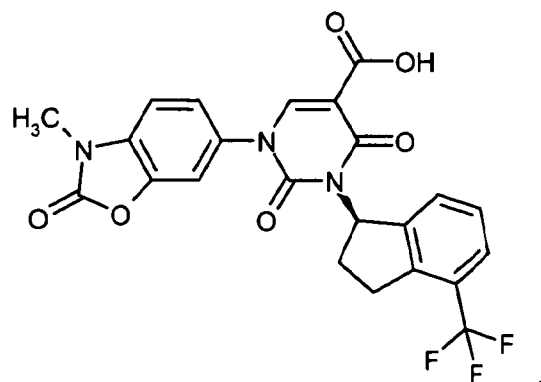
5. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



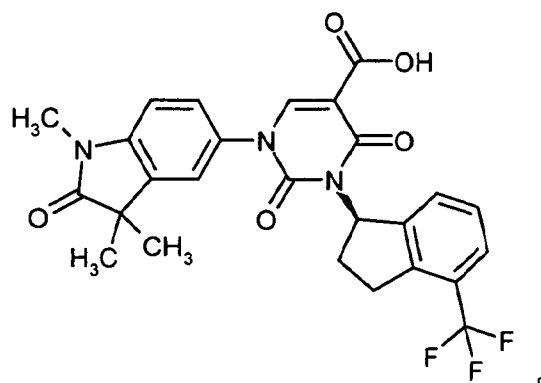
6. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



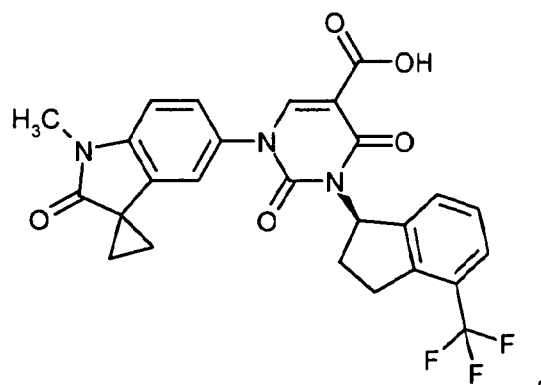
7. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呋唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



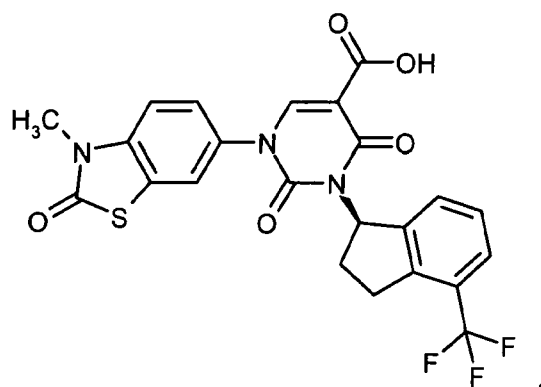
8. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



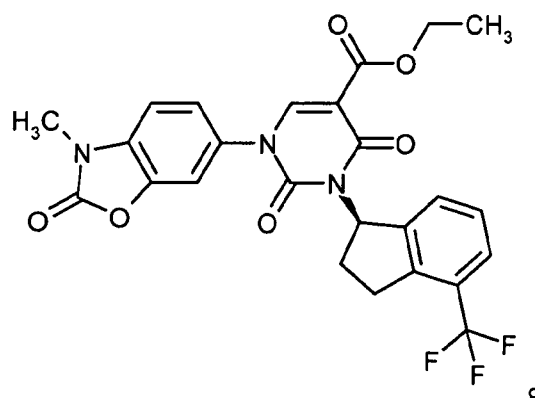
9. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)



10. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸(R 對映異構物)

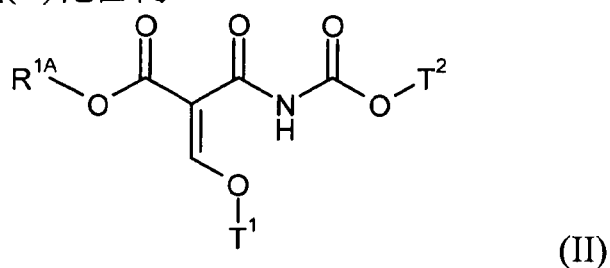


11. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為下式之 1-(3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-苯并呿唑-6-基)-2,4-二側氧基-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]-1,2,3,4-四氫嘓啶-5-羧酸乙基酯(R 對映異構物)



12. 一種製備式(I)化合物之方法，其中

[A] 由式(II)化合物



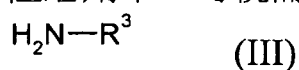
其中

R^{1A} 為(C₁-C₄)-烷基，

T^1 為(C₁-C₄)-烷基，

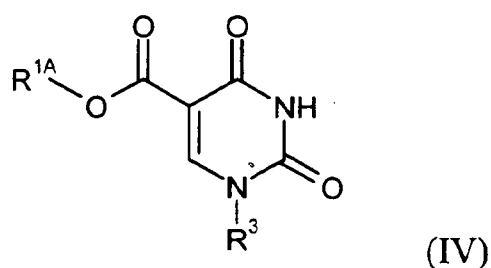
T^2 為(C₁-C₄)-烷基，

於惰性溶劑中，可視需要於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



其中 R^3 係根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之定義，

產生式(IV)化合物



其中 R^{1A} 與 R^3 分別如上述定義，

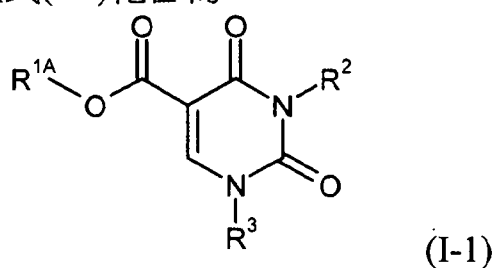
其再於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(V)化合物反應



其中 R^2 係根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之定義，及

X^1 為經基或合適之脫離基，

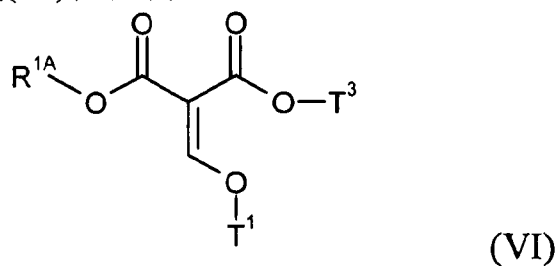
產生式(I-1)化合物



其中 R^{1A} 、 R^2 與 R^3 分別如上述定義，

或

[B] 由式(VI)化合物



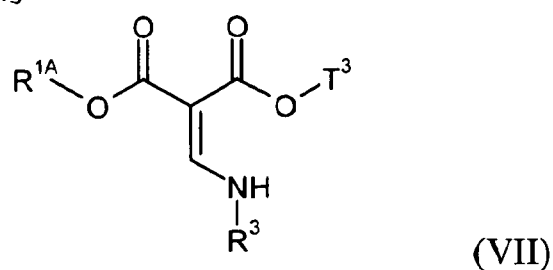
其中 R^{1A} 與 T^1 分別如上述定義，

及

T^3 為 (C_1-C_4) -烷基，

於惰性溶劑中，或不使用溶劑下，使用式(III)化合物轉化成式(VII)

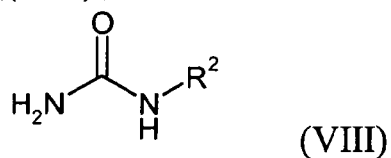
化合物



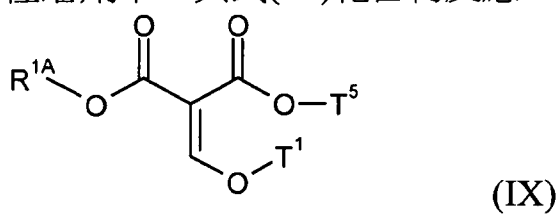
其中 R^{1A} 、 R^3 與 T^3 分別如上述定義，
其續於惰性溶劑中，與氯磺醯基異氰酸酯反應，產生式(IV)化合物，
其續類似製程[A]轉化成式(I-1)化合物，

或

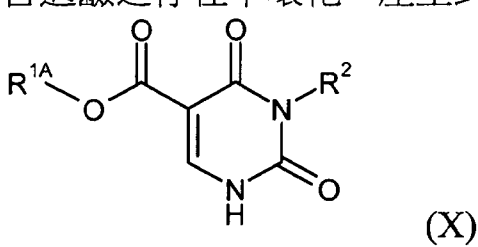
[C] 由式(VIII)化合物



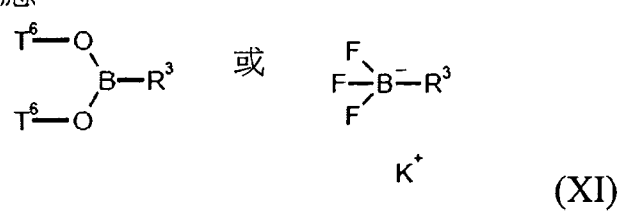
其中 R^2 係根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之定義，
於惰性溶劑中，與式(IX)化合物反應



其中 R^{1A} 與 T^1 分別如上述定義，且
 T^5 為 (C_1-C_4) -烷基
並在合適鹼之存在下環化，產生式(X)化合物



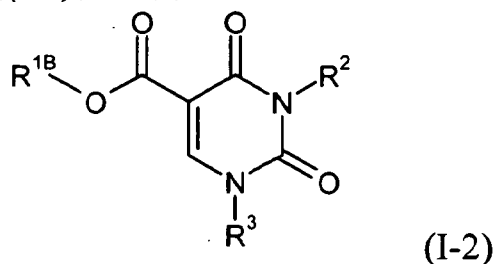
其中 R^{1A} 與 R^2 分別如上述定義，
其再於惰性溶劑中，於合適觸媒與合適鹼之存在下，與式(XI)化合物反應



其中 R^3 如上述定義，
及
 T^6 為氫、 (C_1-C_4) -烷基，或兩個 T^6 基團共同形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 橋連基
產生式(I-1)化合物，

或

[D] 由式(I-1)化合物於惰性溶劑中，於合適觸酸或鹼之存在下水解，產生式(I-2)化合物



其中 R^2 與 R^3 分別根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之定義，

及

R^{1B} 為氫，

脫除任何保護基，及/或若適當時，由式(I-1)與(I-2)化合物使用適當(i)溶劑與/或(ii)鹼類或酸類，轉化成其溶劑合物、鹽類與/或鹽類之溶劑合物。

13. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項所定義之化合物，其係供治療及/或預防疾病。
14. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項所定義之化合物，其係用於治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。
15. 根據申請專利範圍第 5 項所定義之化合物，其係用於治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。
16. 根據申請專利範圍第 6 項所定義之化合物，其係用於治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。
17. 根據申請專利範圍第 7 項所定義之化合物，其係用於治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。
18. 一種醫藥，其包含根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義之化合物，與一或多種惰性無毒性醫藥上合適之賦形劑組合。
19. 一種醫藥，其包含根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義之化合物，與一或多種選自下列所組成群之其他活性成份組合：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、血管活性肽酶抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮

抗劑與 ρ -激酶抑制劑、利尿劑、激酶抑制劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑與活化劑、及磷酸二酯酶抑制劑。

20. 根據申請專利範圍第 18 或 19 項之醫藥，其係供治療及/或預防心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。
21. 一種根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義之至少一種化合物或根據申請專利範圍第 18 至 20 項中任一項所定義之醫藥於製備醫藥品的用途，其中該醫藥品用於治療及/或預防人類與動物心臟衰竭、肺高血壓、慢性阻塞性肺病、氣喘、腎臟衰竭、腎病變、內部器官之纖維化病變及皮膚纖維化。