I534137

(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 I534137 B**

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：103110394 (22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07D239/54 (2006.01)* *A61K31/513 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2007/09/17 美國 60/972,877
2008/09/13 美國 61/096,791

(71)申請人：艾伯維巴哈馬有限公司 (巴哈馬) ABBVIE BAHAMAS LTD. (BS)
巴哈馬

(72)發明人：瓦諾 羅夫 WAGNER, ROLF (US)；度法諾 麥可D TUFANO, MICHAEL D. (US)；史都華 肯特D STEWART, KENT D. (US)；羅克威 塔德W ROCKWAY, TODD W. (US)；倫道夫 約翰T RANDOLPH, JOHN T. (US)；普拉特 約翰K PRATT, JOHN K. (US)；莫特 克里斯多夫E MOTTER, CHRISTOPHER E. (US)；馬林 可拉倫斯J MARING, CLARENCE J. (US)；朗根內克 肯頓L LONGENECKER, KENTON L. (US)；劉 亞雅 LIU, YAYA (US)；呂戴均 LIU, DACHUN (CN)；可路格 艾倫C KRUEGER, ALLAN C. (US)；凱帝 威倫M KATI, WARREN M. (US)；霍金森 道格拉斯K HUTCHINSON, DOUGLAS K. (US)；黃 珮姬P HUANG, PEGGY P. (US)；費藍季 查爾斯A FLENTGE, CHARLES A. (US)；唐諾 帕梅拉L DONNER, PAMELA L. (US)；戴葛伊 大衛A DEGOEY, DAVID A. (US)；貝特班諾 大衛A BETEBENNER, DAVID A. (US)；巴奈斯 大衛M BARNES, DAVID M. (US)；陳 學安 CHEN, SHUANG (CA)；法蘭錫克二世 查得斯S FRANCZYK II, THADDEUS S. (US)；高 義 GAO, YI (US)；亥特 安東尼R HAIGHT, ANTHONY R. (US)；亨哲費得 約翰E HENGEVELD, JOHN E. (US)；亨利 羅傑F HENRY, RODGER F. (US)；柯泰姬 布萊恩J KOTECKI, BRIAN J. (US)；婁曉春 LOU, XIAOCHUN (CN)；莎瑞思 凱西 SARRIS, KATHY (US)；張裘夫 ZHANG, GEOFF G. Z. (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 4239888

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：46 共 509 頁

(54)名稱

抗感染劑及其用途

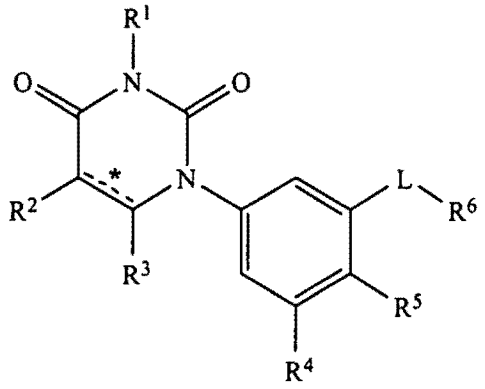
ANTI-INFECTIVE AGENTS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於：(a)會尤其是抑制 HCV 之化合物及其鹽；(b)可用於製備此種化合物與鹽之中間物；(c)包含此種化合物與鹽之組合物；(d)製備此種中間物、化合物、鹽及組合物之方法；(e)使用此種化合物、鹽及組合物之方法；及(f)包含此種化合物、鹽及組合物之套件。

This invention relates to: (a) compounds and salts thereof that, inter alia, inhibit HCV； (b) intermediates useful for the preparation of such compounds and salts; (c) compositions comprising such compounds and salts; (d) methods for preparing such intermediates, compounds, salts, and compositions; (e) methods of use of such compounds, salts, and compositions; and (f) kits comprising such compounds, salts, and compositions.

特徵化學式：



(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】

抗感染劑及其用途

ANTI-INFECTIVE AGENTS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係針對：(a)可尤其是作為C型肝炎病毒(HCV)抑制劑使用之化合物及其鹽；(b)可用於製備此種化合物與鹽之中間物；(c)包含此種化合物與鹽之組合物；(d)製備此種中間物、化合物、鹽及組合物之方法；(e)使用此種化合物、鹽及組合物之方法；及(f)包含此種化合物、鹽及組合物之套件。

本專利申請案係主張關於美國臨時專利申請案號60/972,877(2007年9月17日提出申請)與美國臨時專利申請案號61/096,791 (2008年9月13日提出申請)之優先權。此等申請案之全文係以參考方式併於本申請案中。

【先前技術】

C型肝炎為帶有血液、感染性、病毒疾病，其係因被稱為HCV之親肝病毒所造成。迄今已知至少六種不同HCV基因型(具有數種亞型在各基因型內)。在北美，HCV基因型1a係佔優勢，接著為HCV基因型1b、2a、2b及3a。在美國，HCV基因型1、2及3係為最常見，其中約80%之C型肝炎病患具有HCV基因型1。在歐洲，HCV基因型1b為主要，接著為HCV基因型2a、2b、2c及3a。HCV基因型4與5幾乎只在非洲發現。如下文所討論者，在測定病患對療法之可能回應及此種療法之所需要延續時間上，病患之HCV基因型係為臨床上重要的。

HCV感染可造成肝臟發炎(肝炎)，其經常為無徵狀，但隨後發生

之慢性肝炎可造成肝硬化(肝臟之纖維變性傷疤)、肝癌及/或肝衰竭。世界衛生組織估計全世界約1億7千萬人係被HCV慢性感染，且每年全球新感染約三至約四百萬人。根據疾病管制與預防中心，在美國約四百萬人係被HCV感染。被人類免疫不全病毒(HIV)之共感染係為常見，且在HIV陽性個體群中，HCV感染之比率為較高。

有自然地消除病毒之小機會，但大部份患有慢性C型肝炎之病患無法不使用治療而將其消除。關於治療之適應徵典型上包括經証實之HCV感染，與持久異常肝功能試驗。有兩種主要用以治療C型肝炎之治療服用法：單一療法(使用干擾素劑-無論是"習用"或較長效之經PEG化干擾素)，與組合療法(使用干擾素劑與三唑核苷)。干擾素，其係被注入血流中，係藉由援助對HCV之免疫回應而發生作用；而三唑核苷，其係以經口方式服用，咸認係藉由防止HCV複製而發生作用。單獨服用之三唑核苷不會有效地壓抑HCV含量，但干擾素/三唑核苷組合係比單獨之干擾素更有效。典型上，C型肝炎係以經PEG化之干擾素α與三唑核苷之組合治療24或48週之期間，依HCV基因型而定。

治療之目標為經持續之病毒回應--意謂在完成治療之後，HCV於血液中為不可度量。在以經PEG化之干擾素α與三唑核苷之組合治療之後，於24週之治療中，約75%或更良好之持續治癒率(持續之病毒回應)係發生在具有HCV基因型2與3之人們中，在具有HCV基因型1者中，以48週之治療約50%，及在具有HCV基因型4者中，於48週之治療中約65%。

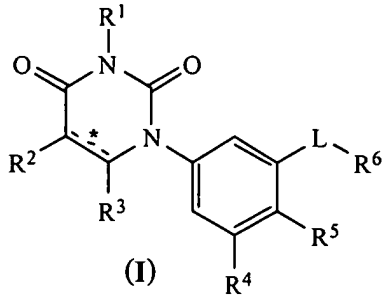
治療可為身體上高需求，特別是對於具有藥物或酒精濫用之先前病史者，因為干擾素與三唑核苷兩者具有許多副作用。常見干擾素有關聯之副作用包括流行性感冒狀病徵、極端疲勞、噁心、食慾喪失、甲狀腺問題、高血糖、毛髮掉落及在注射位置上之皮膚反應。可能之嚴重干擾素有關聯之副作用包括精神病(例如自殺行為)、心臟問

題(例如心臟病發作、低血壓)、其他內臟器官傷害、血液問題(例如血液計數下降至危險地低)及新的或惡化之自身免疫疾病(例如風濕性關節炎)。三唑核苷有關聯之副作用包括貧血、疲勞、刺激性、皮膚疹、鼻子不通、竇炎及咳嗽。三唑核苷亦可造成生產缺陷，因此在女性病患及男性病患之女性配偶中之懷孕必須在治療期間及之後六個月避免。

一些病患由於上文所討論之嚴重副作用而未完成治療；其他病患(無回應者)儘管治療係持續具有可度量之HCV含量；及又其他病患(復發者)係在治療期間"消除"病毒，但病毒有時係於完成治療服用法之後回復。因此，仍需要替代化合物、組合物及治療方法(無論是合併或代替干擾素劑及/或三唑核苷使用)，以減輕C型肝炎之病徵，藉以提供部份或完全舒解。本發明係提供一般性地尋求解決此種需求之化合物(包括其鹽)、組合物及治療方法。

【發明內容】

本發明係針對在結構上相應於式**I**之化合物：



(I)

。

在式**I**中：

-*- 係選自包括碳-碳單鍵與碳-碳雙鍵；

R^1係選自包括氫、甲基及氮保護基；

R^2係選自包括氫、鹵基、羥基、甲基、環丙基及環丁基；

R^3係選自包括氫、鹵基、酮基及甲基；

R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮

基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

(a)胺基、胺基羰基及胺基磺醯基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基，與

(b)烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基及烷基磺醯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基，及

(c)碳環基與雜環基係視情況被至高三個取代基取代，

取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基；

R^5係選自包括氫、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯氧基、碳環基磺醯氧基、鹵基烷基磺醯氧基及

鹵基；

L係選自包括鍵結、$C(R^A)=C(R^B)$、C≡C、$C(O)N(R^C)$、$N(R^D)C(O)$、C_1-C_2-次烷基、$C(H)_2O$、$OC(H)_2$、次環丙-1,2-基、$C(H)_2N(R^L)$、$N(R^M)C(H)_2$、$C(O)CH_2$及$CH_2C(O)$；

R^A, R^B, R^L及R^M係獨立選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基；

R^C係選自包括氫與烷基；

R^D係選自包括氫與烷基；

R^6係選自包括C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環雜環基及稠合之2-環碳環基，其中各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K；

各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、氰基、胺基、亞胺基、疊氮基及醛基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；

各R^F係獨立選自包括烷基、烯基及炔基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、亞胺基、胺基磺醯基、胺基羰基、碳環基及雜環基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔

基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、烷基磺醯基胺基、羥基及烷氧基，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；

各$\mathbf{R^G}$係獨立選自包括碳環基與雜環基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基；

各$\mathbf{R^H}$係獨立選自包括烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯氧基、烯基磺醯氧基及炔基磺醯氧基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基；

各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、胺基羰基、烷氧羰基、碳環基羰基及雜環基羰基，其中：

(a)烷羰基、烯基羰基及炔基羰基係視情況被一或多個取代基取

代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳環基、雜環基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基，其中：

碳環基與雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括鹵基、烷基及酮基之取代基取代；

各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、烷氧羰基胺基、烯氧基羰基胺基、炔氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、烷氧羰基胺基亞胺基、烷基磺醯基胺基亞胺基、烯基磺醯基胺基亞胺基及炔基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰

基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基及炔氧基，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；

(c)此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；且

各$\mathbf{R^K}$係獨立選自包括胺基磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基，其中：

(a)烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；與

(b)胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

本發明亦針對本發明化合物之鹽(包括藥學上可接受之鹽)。

本發明亦針對組合物(包括醫藥組合物)，其包含一或多種本發明之化合物及/或鹽，及視情況選用之一或多種其他治療劑。

本發明亦針對套件，其包含一或多種本發明之化合物及/或鹽，及視情況選用之一或多種其他治療劑。

本發明亦針對使用本發明之化合物、鹽、組合物及/或套件之方

法，以例如抑制RNA病毒(包括HCV)之複製，治療可藉由抑制HCV核糖核酸(RNA)聚合酶而治療之疾病(包括C型肝炎)。

本發明亦針對使用一或多種本發明之化合物及/或鹽，以製備藥劑。該藥劑視情況可包含一或多種其他治療劑。在一些具體實施例中，該藥劑可用於治療C型肝炎。

本發明之其他利益，對熟諳此藝者而言，可自閱讀本專利申請案而顯而易見。

發明詳述

此詳細說明文僅意欲使其他熟諳此藝者明瞭申請人之發明、其原理及其實際應用，以致使其他熟諳此藝者可以其多種形式配合調整及應用本發明，當其可最良好地適合特定用途之需求時。本說明文及其特殊實例僅欲供說明之目的。因此，本發明並不限於本專利申請案中所述之具體實施例，且可多方面地修正。

A.定義

"烷基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂直鏈或分枝鏈飽和烴基取代基，典型上含有1至約20個碳原子，更典型上為1至約8個碳原子，而又更典型上為1至約6個碳原子。此種取代基之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基及己基。如在此定義中，於整個此詳細說明中，申請人已提供說明例。此種說明例之提供不應被解釋成猶如該所提供之說明例為對熟諳此藝者所可取得之僅有選擇。

"烯基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂直鏈或分枝鏈烴基取代基，含有一或多個雙鍵，且典型上為2至約20個碳原子，更典型上為約2至約8個碳原子，而又更典型上為約2至約6個碳原子。此種取代基之實例包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基。

"炔基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂直鏈或分枝鏈烴基取代基，含有一或多個參鍵，且典型上為2至約20個碳原子，更典型上為約2至約8個碳原子，而又更典型上為約2至約6個碳原子。此種取代基之實例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

"碳環基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂飽和環狀(意即"環烷基")、部份飽和環狀(意即"環烯基")或完全不飽和(意即"芳基")烴基取代基，含有3至14個碳環原子("環原子"係為經結合在一起以形成環狀取代基之一或多個環之原子)。碳環基可為單環，其典型上含有3至6個環原子。此種單環碳環基之實例包括環丙基(環丙烷基)、環丁基(環丁烷基)、環戊基(環戊烷基)、環戊烯基、環戊二烯基、環己基(環己烷基)、環己烯基、環己二烯基及苯基。或者，碳環基可為經稠合在一起之2或3個環，譬如萘基、四氫基萘基(四氫萘基)、茚基、氫茚基(二氫茚基)、蒽基、菲基及十氫萘基。

"環烷基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂飽和環狀烴基取代基，含有3至14個碳環原子。環烷基可為單一碳環，
其典型上含有3至6個碳環原子。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。或者，環烷基可為經稠合在一起之2或3個碳環，譬如十氫萘基。

"芳基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂含有6至14個碳環原子之芳族碳環基。芳基之實例包括苯基、萘基及茚基。

於一些情況中，在烴基取代基(例如烷基、烯基、炔基或環烷基)中之碳原子數係藉由字首"C_x-C_y-"指示，其中x為在取代基中之最低，而y為最高之碳原子數。因此，例如"C_1-C_6-烷基"係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明，
C_3-C_6-環烷基係意謂含有3至6個碳環原子之飽和烴基環。

"氫"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂氫基，且可被描述為-

H。

"羥基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-OH。

"硝基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-NO_2。

"氰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-CN，其亦可被描述為-C≡N。

"酮基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂酮基，且可被描述為=O。

"羧基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-OH。

"胺基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-NH_2。

"亞胺基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂=NH。

"胺基亞胺基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂=NNH_2。

"鹵素"或"鹵基"術語(單獨或併用另外之術語)係意謂氟基團(其可被描述為-F)、氯基團(其可被描述為-Cl)、溴基團(其可被描述為-Br)或碘基團(其可被描述為-I)。

若取代基包含至少一個結合至一或多個氫原子之碳或氮原子，則其係為"可取代"。因此，例如，氫、鹵素及氰基並非落在此定義內。此外，在含有此種原子之雜環基中之硫原子係可被一或兩個酮基取代基取代。

若取代基係被描述為"經取代"，則非氫基團係在該取代基之碳或氮上之氫基位置上。因此，例如，經取代之烷基取代基為其中至少一個非氫基團係在該烷基取代基上之氫基位置上之烷基取代基。茲說明之，單氟烷基為被氟基取代之烷基，而二氟烷基為被兩個氟基取代之烷基。應明瞭的是，若有超過一個取代在取代基上，則各非氫基團可為相同或不同(除非另有述及)。

若取代基係被描述為"視情況經取代"，則取代基可為無論是(1)未經取代，或(2)經取代。若取代基係被描述為視情況被至高特定數

目之非氫基團取代，則該取代基可為無論是(1)未經取代；或(2)被至高該特定數目之非氫基團，或被至高達該取代基上可取代位置之最高數目取代，看那一個較少。因此，例如，若取代基被描述為雜芳基，視情況被至高3個非氫基團取代，則具有低於3個可取代位置之任何雜芳基，係視情況被至高只有與該雜芳基所具有可取代位置一樣多之非氫基團取代。茲說明之，四唑基(其僅具有一個可取代位置)係視情況被至高一個非氫基團取代。茲進一步說明之，若胺基氮被描述為視情況被至高2個非氫基團取代，則一級胺基氮係視情況被至高2個非氫基團取代，然而二級胺基氮係視情況被至高只有一個非氫基團取代。

本專利申請案可交換地使用"取代基"與"基團"術語。

"鹵基"字首係表示字首所連接之取代基係被一或多個獨立選擇之鹵素基團取代。例如，鹵烷基係意謂烷基取代基，其中至少一個氫基係被鹵素置換。鹵烷基之實例包括氯基甲基、1-溴基乙基、氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三氟乙基。應明瞭的是，若取代基被一個以上之鹵素基團取代，則此等鹵素基團可為相同或不同(除非另有述及)。

字首"全鹵"係表示該字首所連接取代基上之每個氫基係被獨立經選擇之鹵素基團置換，意即取代基上之各氫基係被鹵素基團置換。若所有鹵素基團均為相同，則字首典型上將確認該鹵素基團。因此，例如，"全氟"一詞係意謂字首所連接取代基上之每個氫基係被氟基團取代。茲說明之，"全氟烷基"一詞係意謂烷基取代基，其中氟基團係在各氫基之位置上。

"羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-。

"胺基羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-NH_2。

"氧基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂醚取代基，且可被描述為-O-。

"烷氧基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂烷基醚取代基，意即-O-烷基。此種取代基之實例包括甲氧基(-O-CH_3)、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基及第三-丁氧基。

"烷羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-烷基。

"胺基烷羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-烷基-NH_2。

"烷氧羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-O-烷基。

"碳環基羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-碳環基。

同樣地，"雜環基羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-雜環基。

"碳環基烷羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-烷基-碳環基。

同樣地，"雜環基烷羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-烷基-雜環基。

"碳環基氧基羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-O-碳環基。

"碳環基烷氧羰基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-C(O)-O-烷基-碳環基。

"硫基"或"硫"術語(單獨或併用另外之術語)係意謂硫醚取代基，意即其中二價硫原子係在醚氧原子之位置上之醚取代基。此種取代基可被描述為-S-。例如，此"烷基-硫基烷基"係意謂烷基-S-烷基(烷基-硫基-烷基)。

"硫醇"或"氫硫基"術語(單獨或併用另外之術語)係意謂氫硫基取代基，且可被描述為-SH。

"(硫代羰基)"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂其中氧原子已被硫置換之羰基。此種取代基可被描述為-C(S)-。

"磺醯基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-$S(O)_2$-。

"胺基磺醯基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-$S(O)_2$-NH_2。

"亞磺醯基"或"亞碸基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂-S(O)-。

"雜環基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂飽和(意即"雜環烷基")、部份飽和(意即"雜環烯基")或完全不飽和(意即"雜芳基")環結構，含有總計3至14個環原子。環原子之至少一個為雜原子(意即氧、氮或硫)，其中其餘環原子係獨立選自包括碳、氧、氮及硫。

雜環基可為單環，其典型上含有3至7個環原子，更典型上為3至6個環原子，而又更典型上為5至6個環原子。單環雜環基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、硫苯基(硫代呋喃基)、二氫硫苯基、四氫硫苯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、四氫噁唑基、異四氫噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、硫二唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基(呋呫基)或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或1,3,4-二噁唑基)、噁噻唑基、氧硫伍圜基、氧硫伍圜基、哌喃基、二氫哌喃基、硫代哌喃基、四氫硫代哌喃基、吡啶基(吡基)、六氫吡啶基、二吡基(包括嗒吡基(1,2-二吡基)、嘧啶基(1,3-二吡基)或吡吡基(1,4-二吡基))、六氫吡吡基、三吡基(包括1,3,5-三吡基、1,2,4-三吡基及1,2,3-三吡基))、噁吡基(包括1,2-噁吡基、1,3-噁吡基或1,4-噁吡基))、噁噻吡基(包括1,2,3-噁噻吡基、1,2,4-噁噻吡基、1,2,5-噁噻吡基或1,2,6-噁噻吡基))、噁二吡基(包括1,2,3-噁二吡基、1,2,4-噁

二呫基、1,4,2-噁二呫基或1,3,5-噁二呫基))、嗎福啉基、一氮七圜烯基、氧七圜烯基、硫七圜烯基及二氮七圜烯基。

或者，雜環基可為經稠合在一起之2或3個環，例如吲呫基、哌喃并吡咯基、4H-喹呫基、嘌呤基、嗪啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)及喋啶基。稠合環雜環基之其他實例包括苯并稠合之雜環基，譬如吲哚基、異吲哚基(異苯并唑基、假異吲哚基)、吲哚烯呫基(假吲哚基)、異吲唑基(苯并吡唑基)、苯并呫基(包括喹啉基(1-苯并呫基)或異喹啉基(2-苯并呫基))、呔呫基、喹喏啉基、喹唑啉基、苯并二呫基(包括啡啉基(1,2-苯并二呫基)或喹唑啉基(1,3-苯并二呫基))、苯并哌喃基(包括吃基或異吃基)、苯并噁呫基(包括1,3,2-苯并噁呫基、1,4,2-苯并噁呫基、2,3,1-苯并噁呫基或3,1,4-苯并噁呫基)及苯并異噁呫基(包括1,2-苯并異噁呫基或1,4-苯并異噁呫基)。

"2-稠合環"雜環基一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂飽和、部份飽和或芳基雜環基，含有2個稠合環。2-稠合環雜環基之實例包括吲呫基、喹呫基、嘌呤基、嗪啶基、喋啶基、吲哚基、異吲哚基、吲哚烯呫基、異吲唑基、呔呫基、喹喏啉基、喹唑啉基、苯并二呫基、苯并哌喃基、苯并硫代哌喃基、苯并噁唑基、苯甲醯亞胺、苯并二氧伍圜烯基、苯并二氧陸圜基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁呫基及四氫異喹啉基。

"雜芳基"一詞(單獨或併用另外之術語)係意謂芳族雜環基，含有5至14個環原子。雜芳基可為單環或2或3個經稠合之環。雜芳基取代基之實例包括6-員環取代基，譬如吡啶基、吡呫基、嘧啶基、嗒呫基及1,3,5-, 1,2,4-或1,2,3-三呫基；5-員環取代基，譬如咪唑基、呋喃基、硫苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-, 1,2,4-,

1,2,5-或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基；6/5-員稠合環取代基，譬如苯并硫代呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及苯甲醯亞胺；及6/6-員稠合環，譬如苯并哌喃基、喹啉基、異喹啉基、啡啉基、喹唑啉基及苯并噁呯基。

經連接至多成份取代基之字首僅適用於第一種成份。茲說明之，"烷基環烷基"一詞含有兩種成份：烷基與環烷基。因此，在C_1-C_6-烷基環烷基上之C_1-C_6-字首係意謂烷基環烷基之烷基成份含有1至6個碳原子；C_1-C_6-字首並未描述環烷基成份。茲進一步說明之，在鹵烷氧基烷基上之字首"鹵基"表示只有烷氧烷基取代基之烷氧基成份係被一或多個鹵素基團取代。若鹵素取代可替代或另外發生在烷基成份上，則該取代基係替代地被描述為"鹵素取代之烷氧烷基"，而非"鹵烷氧基烷基"。及最後，若鹵素取代僅可發生在烷基成份上，則該取代基係替代地被描述為"烷氧基鹵烷基"。

若取代基係被描述為"獨立地選自"一組群，則各取代基係經選擇，而與他者無關。各取代基因此可為相同或不同於其他取代基。

當使用字詞以描述取代基時，取代基之最右邊所述成份係為具有自由價鍵之成份。

當使用化學式以描述取代基時，化學式左側上之破折號係表示具有自由價鍵之取代基部份。

當使用化學式以描述所描繪化學結構之兩種其他構件間之連結構件時，取代基之最左邊破折號，係表示結合至所描繪結構中左邊構件之取代基部份。另一方面，最右邊破折號係表示結合至所描繪結構中右邊構件之取代基部份。茲說明之，若所描繪之化學結構為X-L-Y，且L係被描述為-C(O)-N(H)-，則此化學為X-C(O)-N(H)-Y。

關於"包括"或"包含"或"由...所組成"等字詞在本專利申請案(包括請求項)中之使用，申請人要指出的是，除非內文另有需要，否則此

等字詞係基於且清楚明瞭其係欲被總括性地解釋，而非排外地使用，且申請人係意欲每一個此等字詞被如此解釋，以分析本專利申請案，包括下文請求項。

在本專利申請案中已使用化學製圖(ChemDraw)軟體，以產生化合物名稱。

"非晶質"一詞，當被應用於化合物時，係指固態，其中化合物分子係以不規則排列存在，且不會形成可辨別之晶格或單位晶胞。當使其接受X-射線粉末繞射時，非晶質化合物不會產生任何特徵結晶性吸收峰。

"結晶形式"一詞，當被應用於化合物時，係指固態，其中化合物分子係經排列以形成可辨別之晶格，其(i)包含可辨別之單位晶胞，與(ii)當使其接受X-射線輻射時，產生繞射圖樣吸收峰。

"純度"一詞，除非另有檢定，否則係意謂根據習用HPLC檢測之化合物之化學純度。

"相位純度"一詞係意謂關於化合物之特定結晶性或非晶質形式，當藉X-射線粉末繞射分析方法測定時之化合物固態純度。

"相位純"一詞係指關於化合物之其他固態形式之純度，而未必意謂關於其他化合物之高度化學純度。

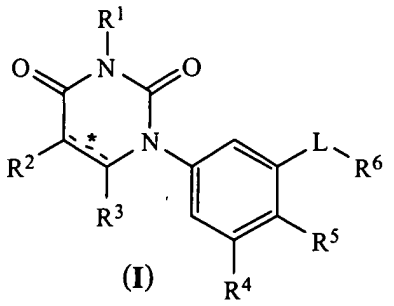
"PXRD"一詞係意謂X-射線粉末繞射。

"TGA"一詞係意謂熱重分析。

"DSC"一詞係意謂示差掃描卡計法。

B.*化合物*

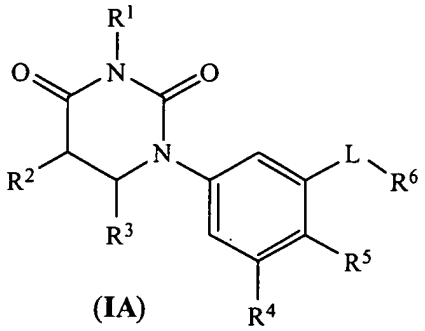
本發明係部份針對其係為苯基-尿嘧啶衍生物之化合物，其係在結構上相應於式**I**：



(I)

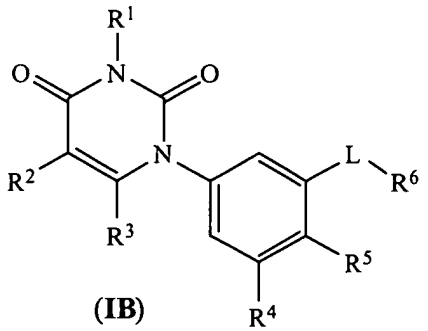
在此等化合物中，-*- 係選自包括碳-碳單鍵與碳-碳雙鍵。

在一些具體實施例中，-*- 為碳-碳單鍵。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於下式(意即式**IA**)：



(IA)

在其他具體實施例中，-*- 為碳-碳雙鍵。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於下式(意即式**IB**)：



(IB)

B1.取代基R[1].

R[1]係選自包括氫、甲基及氮保護基。

在一些具體實施例中，**R[1]**為氫。

在一些具體實施例中，**R[1]**為甲基。

在一些具體實施例中，**R[1]**係選自包括氫與甲基。

在一些具體實施例中，**R[1]**為氮保護基。在此等具體實施例中，該化合物可作為關於製備式**I**化合物之中間物使用。適用於製備式**I**化

合物之氮保護基係為熟諳此藝者所已知。

B2.取代基R^2.

R^2係選自包括氫、鹵基、羥基、甲基、環丙基及環丁基。

在一些具體實施例中，R^2為氫。

在一些具體實施例中，R^2為鹵基。在一些此種具體實施例中，R^2係選自包括氟基與氯基。在其他此種具體實施例中，R^2為氟基。在又其他此種具體實施例中，R^2為氯基。在又其他此種具體實施例中，R^2為溴基。在進一步此種具體實施例中，R^2為碘基。

在一些具體實施例中，R^2為羥基。

在一些具體實施例中，R^2為甲基。

在一些具體實施例中，R^2為環丙基。

在一些具體實施例中，R^2為環丁基。

在一些具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基、氟基及氯基。在其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基及氟基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、羥基及碘基。

在一些具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基、氟基及氯基。在其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基及氟基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^2係選自包括氫、甲基及碘基。

在一些具體實施例中，R^2係選自包括氫與鹵基。在一些此種具

體實施例中，R^2係選自包括氫、氟基及氯基。在其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫與氟基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫與氯基。在又其他此種具體實施例中，R^2係選自包括氫與溴基。在進一步此種具體實施例中，R^2係選自包括氫與碘基。

B3.取代基R^3.

R^3係選自包括氫、鹵基、酮基及甲基。在一些此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、氟基、酮基及甲基。在其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、氯基、酮基及甲基。在又其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、溴基、酮基及甲基。在又其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、碘基、酮基及甲基。

在一些具體實施例中，R^3係選自包括氫、鹵基及酮基。在一些此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、氟基及酮基。在其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、氯基及酮基。在又其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、溴基及酮基。在又其他此種具體實施例中，R^3係選自包括氫、碘基及酮基。

在一些具體實施例中，R^3係選自包括氫與甲基。

在一些具體實施例中，R^3為氫。

在一些具體實施例中，R^3為甲基。

在一些具體實施例中，R^3為酮基。

在一些具體實施例中，R^3為鹵基。在一些此種具體實施例中，R^3為氟基。在其他此種具體實施例中，R^3為氯基。在又其他此種具體實施例中，R^3為溴基。在進一步此種具體實施例中，R^3為碘基。

B4.取代基R^4.

R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

(a)胺基、胺基羰基及胺基磺醯基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基，

(b)烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基及烷基磺醯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個二取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基，及

(c)碳環基與雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

胺基、胺基羰基及胺基磺醯基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺

醯基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基及烷基磺醯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

碳環基與雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、三甲基矽烷基、碳環基及雜環基，其中：

胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔

基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

(a)胺基、胺基羰基及胺基磺醯基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基及炔基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基；與

(b)烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、碳環基及雜環基，其中胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

胺基、胺基羰基及胺基磺醯基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基及炔基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基，其中：

烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、羥基、胺基、烷氧基、碳環基及雜環基，其中胺基係視情況被以下取代：

(1)一或兩個取代基，獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷羰基、烷基磺醯基、烷氧羰基、碳環基、雜環基、碳環基烷基及雜環基烷基，或

(2)兩個取代基，其和胺基氮一起形成單環雜環基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a)胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基，

(b) C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基及C_2-C_4-炔基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，及

(c) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a)胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基，

(b) C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基及C_2-C_4-炔基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，及

(c) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、第三-丁基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括第三-丁基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、烷基、鹵烷基、羧基烷基、羥烷基、烷氧基烷基、三甲基矽烷基炔基、烷基碳環基、碳環基、烷基雜環基、雜環基、鹵碳環基、烷基磺醯基胺基及烷基磺醯基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、疊氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、胺基、胺基羰基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、胺基、C_1-C_4-烷基磺醯基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，$\mathbf{R^4}$係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體

實施例中，R^4係選自包括鹵基、C_1-C_4-烷基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、第三-丁基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、第三-丁基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、第三-丁基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括第三-丁基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，R^4係選自包括第三-丁基、C_6-碳環基及5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，R^4係選自包括第三-丁基、苯基及5-6-員雜芳基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基。在一些此種具體實施例中，R^4係選自包括C_6-碳環基與5-6-員雜環基。在其他此種具體實施例中，R^4係選自包括苯基與5-6-員雜芳基。

關於上述具體實施例之適當碳環基包括例如環丙基與苯基。

關於上述具體實施例之適當雜環基包括例如呋喃基、噻吩基及吡啶基。

在一些具體實施例中，R^4係選自包括鹵基、烷基及烷氧基。

在一些具體實施例中，R^4為烷基。

在一些具體實施例中，R^4為第三-丁基。

B5.取代基R^5.

R^5係選自包括氫、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯氧基、碳環基磺醯氧基、鹵烷基磺醯氧基及鹵

基。

在一些具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及氟基。在其他此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及氟基。在又其他此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及碘基。

在一些具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及氟基。在其他此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及碘基。

在一些具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基及烷氧基。在一些此種具體實施例中，R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及乙氧基。

在一些具體實施例中，R^5為氫。

在一些具體實施例中，R^5為羥基。

在一些具體實施例中，R^5為烷氧基。

在一些具體實施例中，R^5為甲氧基。

在一些具體實施例中，R^5為乙氧基。

B6.取代基L.

L係選自包括鍵結、$C(R^A)=C(R^B)$、C≡C、$C(O)N(R^C)$、$N(R^D)C(O)$、C_1-C_2-次烷基、$C(H)_2O$、$OC(H)_2$、次環丙-1,2-基、$C(H)_2N(R^L)$、$N(R^M)C(H)_2$、$C(O)CH_2$及$CH_2C(O)$，其中R^A, R^B, R^C, R^D, R^L及R^M均如下文所討論。

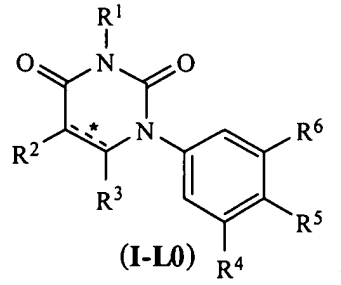
在一些具體實施例中，**L**係選自包括鍵結、$C(R^A)=C(R^B)$、C≡C、$C(O)N(R^C)$、$N(R^D)C(O)$、C_1-C_2-次烷基、$C(H)_2O$、$OC(H)_2$、次環丙-1,2-基、$C(H)_2N(R^L)$及$N(R^M)C(H)_2$。

在一些具體實施例中，**L**係選自包括$C(R^A)=C(R^B)$、次乙基及次環丙-1,2-基。

在一些具體實施例中，**L**係選自包括$C(R^A)=C(R^B)$、C≡C、$C(O)N(R^C)$、$N(R^D)C(O)$、C_1-C_2-次烷基、$C(H)_2O$、$OC(H)_2$、次環丙-1,2-基、$C(H)_2N(R^L)$、$N(R^M)C(H)_2$、$C(O)CH_2$及$CH_2C(O)$。

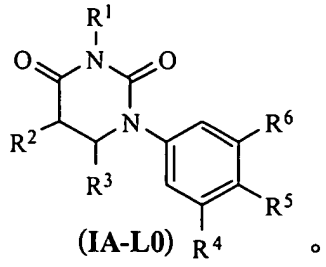
在一些具體實施例中，**L**係選自包括C≡C、$C(O)N(R^C)$、$N(R^D)C(O)$、$C(H)_2O$、$OC(H)_2$、$C(H)_2N(R^L)$及$N(R^M)C(H)_2$。

在一些具體實施例中，**L**為鍵結。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L0**：



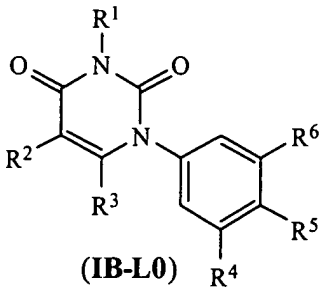
(I-L0)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於下式(意即式**IA-L0**)：



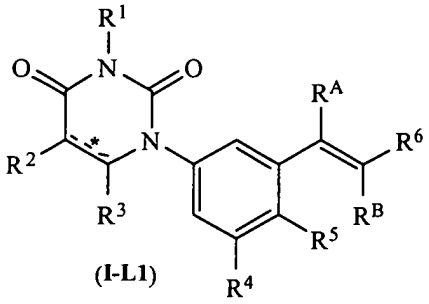
(IA-L0)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於下式(意即式**IB-L0**)：



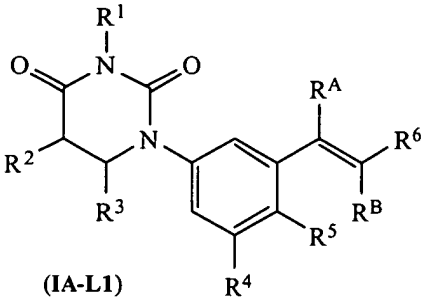
(IB-L0)。

在一些具體實施例中，**L**為C(**R**^{A})=C(**R**^{B})，其中**R**^{A}與**R**^{B}均如下文所討論。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L1**：



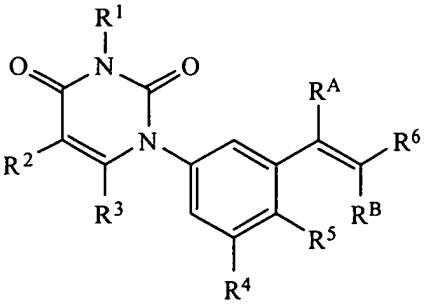
(I-L1)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L1**：



(IA-L1)。

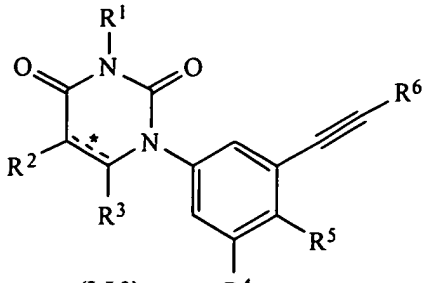
在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L1**：



。

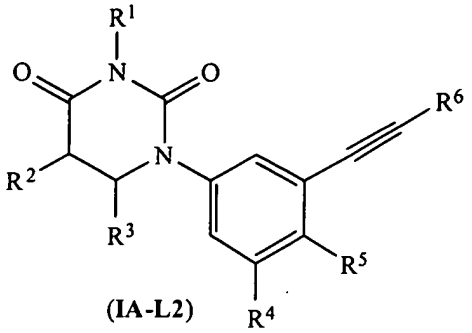
典型上，式**I-L1**化合物係為更有效，若**R**^{6}與苯基-尿嘧啶係在雙鍵之相反側上(意即關於此雙鍵呈反式組態)時。

在一些具體實施例中，**L**為C≡C。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L2**：



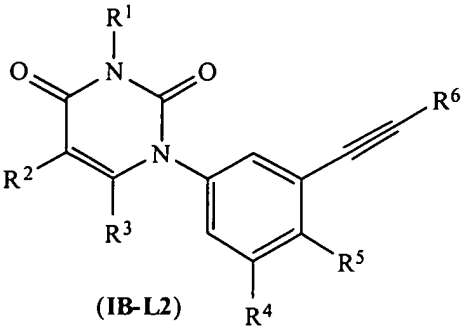
(I-L2)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於**IA-L2**：



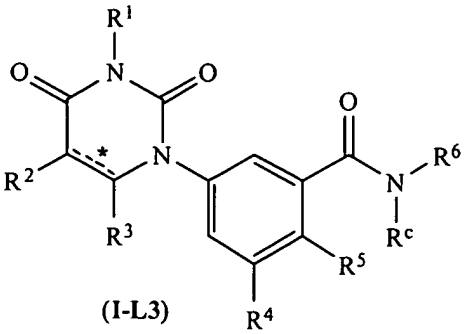
(IA-L2)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L2**：



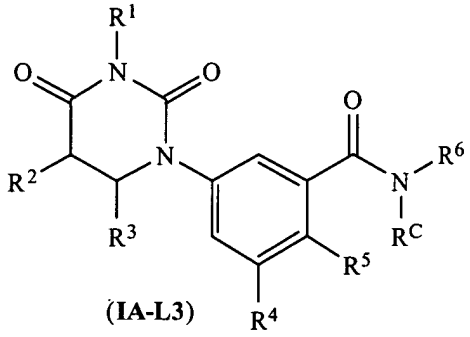
(IB-L2)。

在一些具體實施例中，**L**為C(O)N(**R**^{C})，其中**R**^{C}係如下文所討論。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L3**：



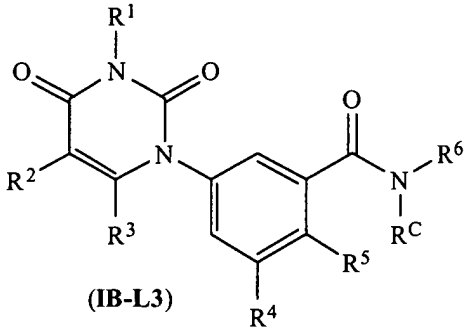
(I-L3)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L3**：



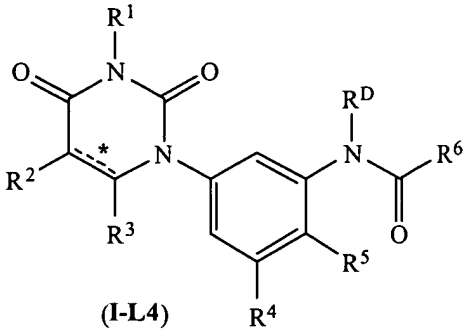
(IA-L3)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L3**：



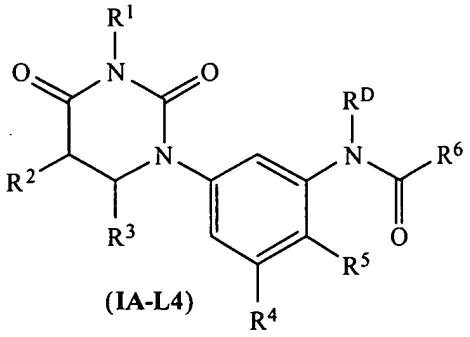
(IB-L3)。

在一些具體實施例中，**L**為N(**R**^{D})C(O)，其中**R**^{D}係如下文所討論。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L4**：



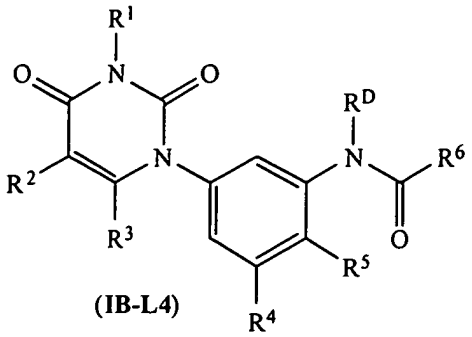
(I-L4)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L4**：



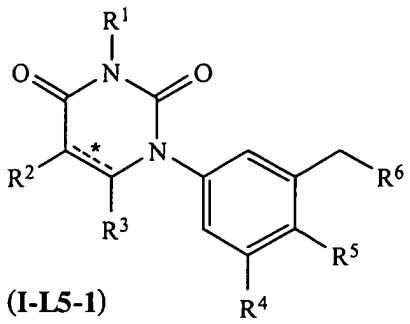
(IA-L4)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L4**：

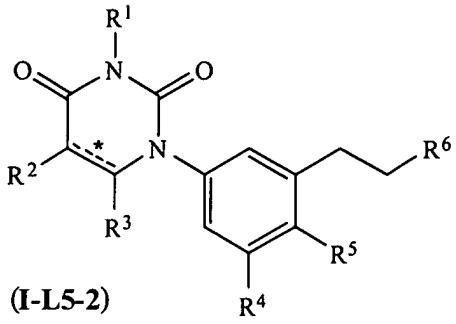


(IB-L4)

在一些具體實施例中，**L**為C_1-C_2-次烷基。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L5-1** (若**L**為亞甲基)或**I-L5-2** (若**L**為次乙基)：

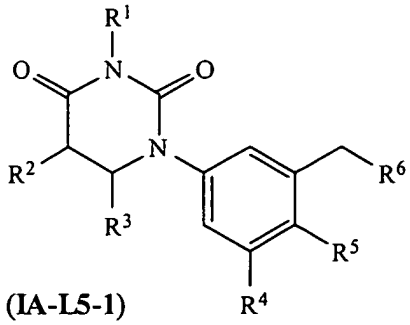


(I-L5-1)

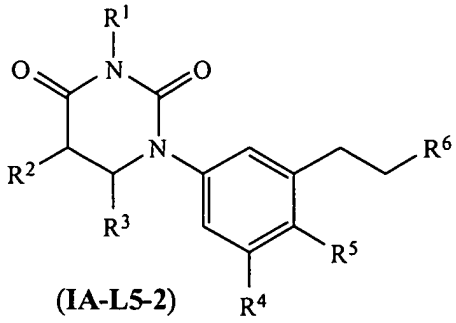


(I-L5-2)

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L5-1** (若**L**為亞甲基)或**IA-L5-2** (若**L**為次乙基)：

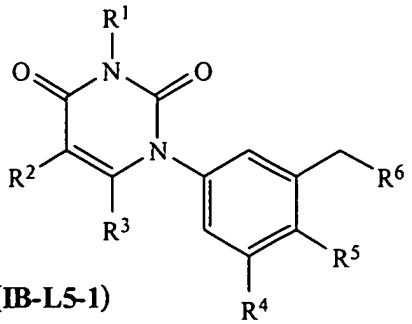


(IA-L5-1)

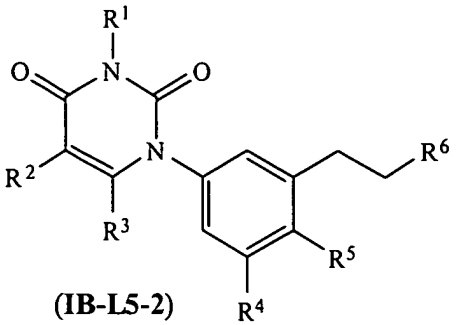


(IA-L5-2)

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L5-1** (若**L**為亞甲基)或**IB-L5-2** (若**L**為次乙基)：

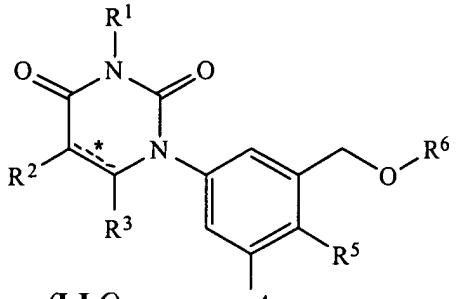


(IB-L5-1)



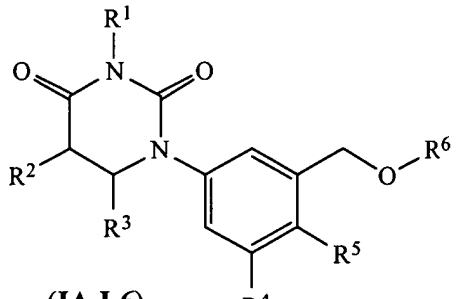
(IB-L5-2)

在一些具體實施例中，**L**為$C(H)_2O$。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L6**：



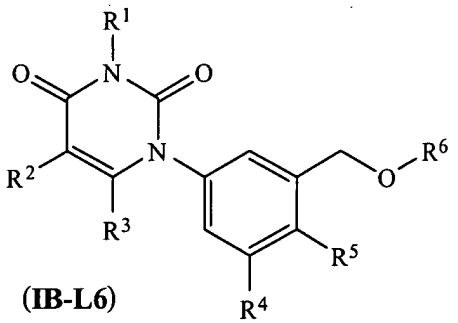
(I-L6)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L6**：



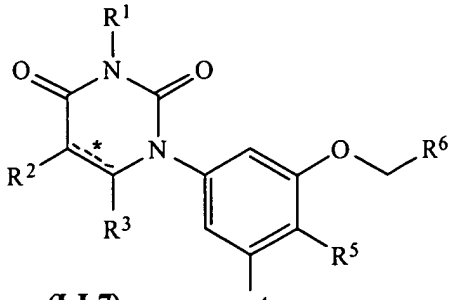
(IA-L6)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L6**：



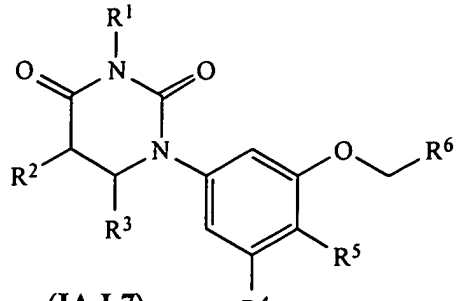
(IB-L6)。

在一些具體實施例中，**L**為$OC(H)_2$。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L7**：



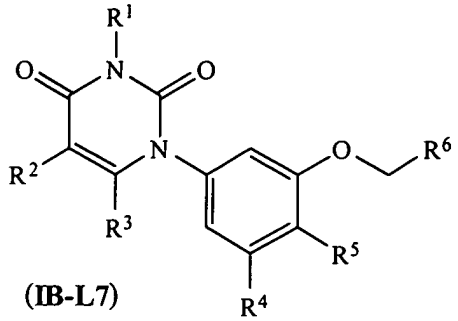
(I-L7)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L7**：



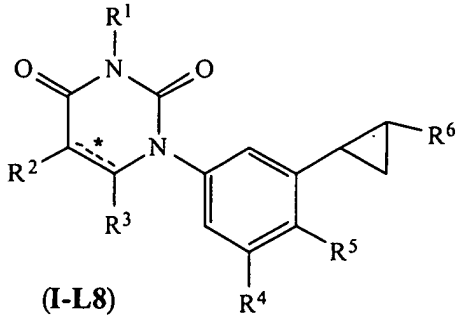
(IA-L7)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L7**：



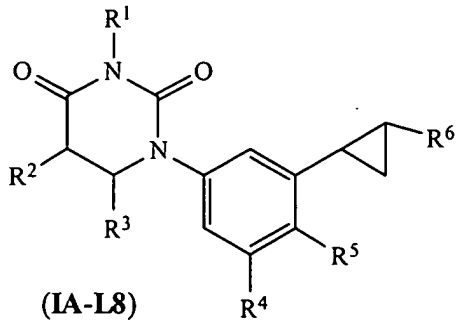
(IB-L7)。

在一些具體實施例中，**L**為次環丙-1,2-基。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L8**：



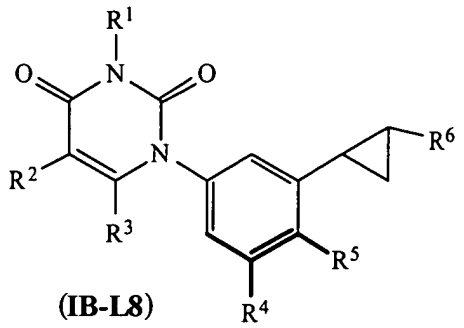
(I-L8)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L8**：



(IA-L8)。

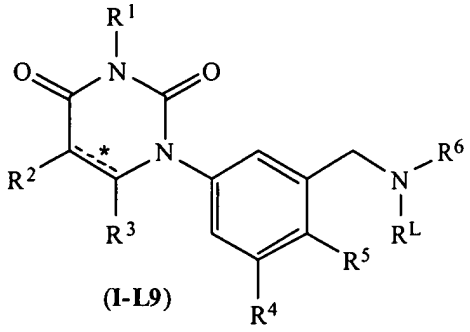
在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L8**：



(IB-L8)。

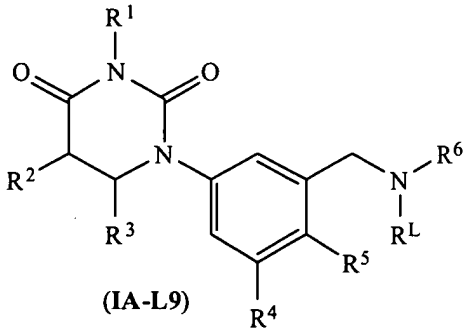
在一些具體實施例中，**L**係選自包括C=C、次乙基及次環丙-1,2-基。

在一些具體實施例中，**L**為$C(H)_2N(R^L)$。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L9**：



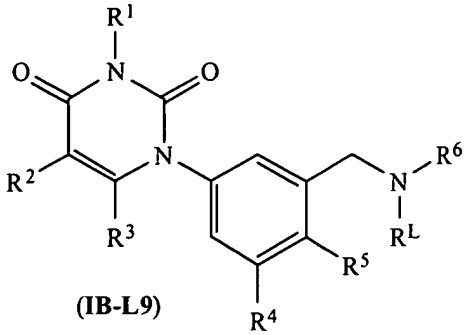
(I-L9)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L9**：



(IA-L9)。

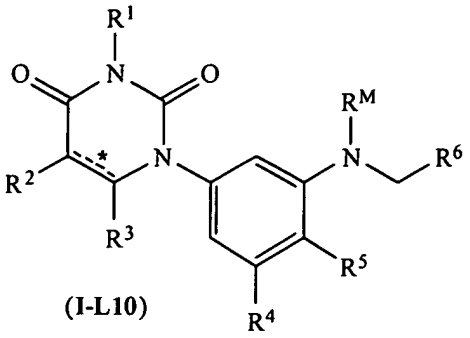
在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L9**：



(IB-L9)。

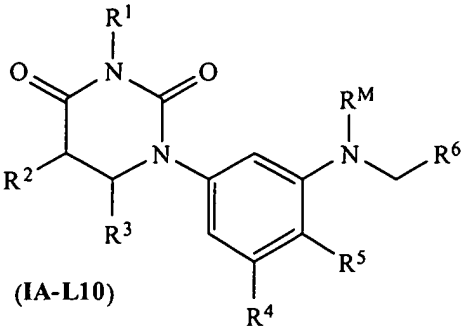
在一些具體實施例中，**L**為$N(R^M)C(H)_2$。在此等具體實施例

中，式I化合物係在結構上相應於式**I-L10**：



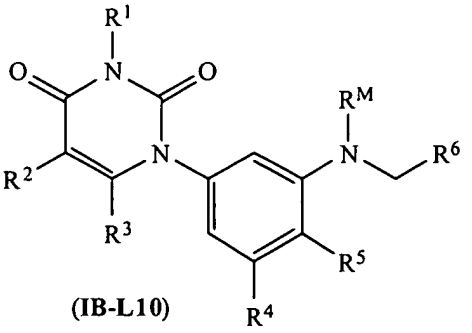
(I-L10)。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L10**：



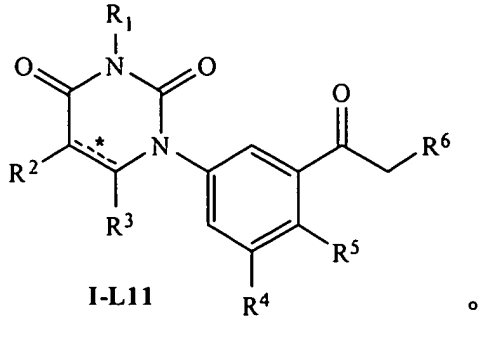
(IA-L10)。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L10**：



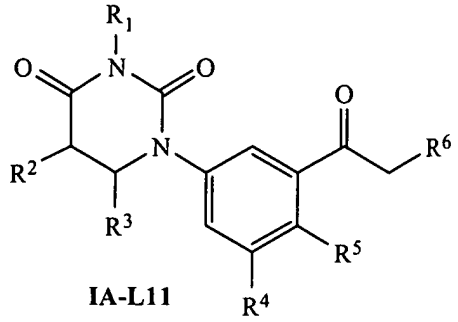
(IB-L10)。

在一些具體實施例中，**L**為$C(O)C(H)_2$。在此等具體實施例中，式I化合物係在結構上相應於式**I-L11**：



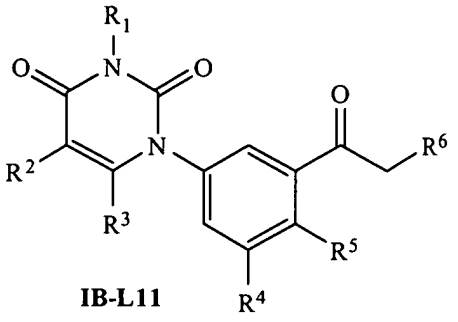
I-L11。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L11**：



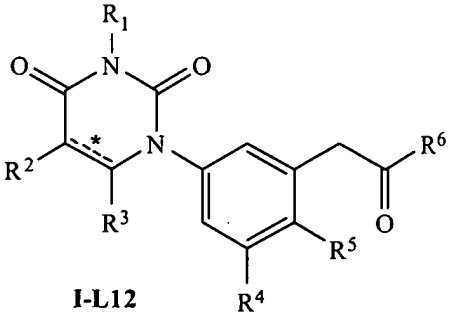
IA-L11。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L11**：



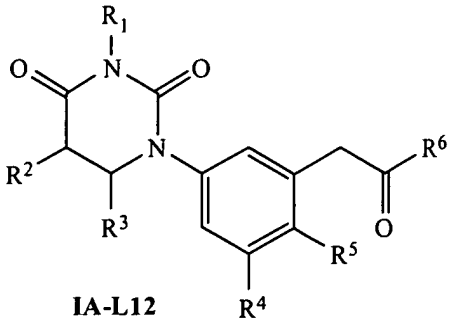
IB-L11。

在一些具體實施例中，**L**為$C(H)_2C(O)$。在此等具體實施例中，式**I**化合物係在結構上相應於式**I-L12**：



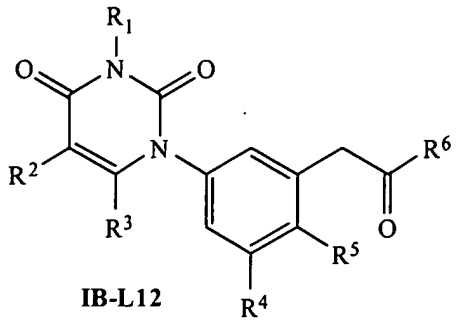
I-L12。

在一些此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IA-L12**：



IA-L12。

在其他此種具體實施例中，化合物係在結構上相應於式**IB-L12**：



IB-L12。

B7.取代基R^A與R^B.

R^A與R^B係獨立選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，R^A與R^B之一為氫，而另一個係選自包括C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，R^A與R^B係獨立選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基。

在一些上述具體實施例中，R^A為氫。在上述具體實施例之其他中，R^B為氫。

在一些具體實施例中，R^A與R^B之一為氫，而另一個係選自包括氫、甲基、甲氧基及鹵基。

在一些具體實施例中，R^A為氫，且R^B係選自包括甲基、甲氧基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^B係選自包括甲基、甲氧基及

氟基。在其他此種具體實施例中，R^B係選自包括甲基、甲氧基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^B係選自包括甲基、甲氧基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^B係選自包括甲基、甲氧基及碘基。在又進一步此種具體實施例中，R^B係選自包括甲基、甲氧基、氯基及氟基。

在一些具體實施例中，R^B為氫，且R^A係選自包括甲基、甲氧基及鹵基。在一些此種具體實施例中，R^A係選自包括甲基、甲氧基及氟基。在其他此種具體實施例中，R^A係選自包括甲基、甲氧基及氯基。在又其他此種具體實施例中，R^A係選自包括甲基、甲氧基及溴基。在進一步此種具體實施例中，R^A係選自包括甲基、甲氧基及碘基。在又進一步此種具體實施例中，R^A係選自包括甲基、甲氧基、氯基及氟基。

在一些具體實施例中，R^A為氫，且R^B為氫。

B8.取代基R^C.

R^C係選自包括氫與烷基。在一些此種具體實施例中，R^C係選自包括氫與甲基。

在一些具體實施例中，R^C為氫。

在一些具體實施例中，R^C為烷基。在一些此種具體實施例中，R^C為甲基。

B9.取代基R^D.

R^D係選自包括氫與烷基。在一些此種具體實施例中，R^D係選自包括氫與甲基。

在一些具體實施例中，R^D為氫。

在一些具體實施例中，R^D為烷基。在一些此種具體實施例中，R^D為甲基。

B10.取代基R^L.

R^L係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，R^L係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基。

在一些具體實施例中，R^L係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，R^L係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及鹵基。

在一些上述具體實施例中，R^L為鹵基。在一些此種具體實施例中，鹵基為氟基。在其他此種具體實施例中，鹵基為氯基。在又其他此種具體實施例中，鹵基為溴基。在進一步此種具體實施例中，鹵基為碘基。

在一些上述具體實施例中，R^L為氫。

在一些上述具體實施例中，R^L為C_1-C_6-烷基。

在一些上述具體實施例中，R^L為C_1-C_6-烷氧基。

B11.取代基R^M.

R^M係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰

基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^M}$係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_8-環烷基及鹵基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^M}$係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及鹵基，其中：

C_1-C_6-烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、羥基、硝基、酮基、胺基、氰基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基及雜環基。

在一些具體實施例中，$\mathbf{R^M}$係選自包括氫、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基及鹵基。

在一些上述具體實施例中，$\mathbf{R^M}$為鹵基。在一些此種具體實施例中，鹵基為氟基。在其他此種具體實施例中，鹵基為氯基。在又其他此種具體實施例中，鹵基為溴基。在進一步此種具體實施例中，鹵基為碘基。

在一些上述具體實施例中，$\mathbf{R^M}$為氫。

在一些上述具體實施例中，$\mathbf{R^M}$為C_1-C_6-烷基。

在一些上述具體實施例中，$\mathbf{R^M}$為C_1-C_6-烷氧基。

B12.取代基R^6.

$\mathbf{R^6}$係選自包括C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基，其中各此種取代基係視情況被一或多個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代，其中$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$均如下文所述。在一些此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在其他此種具體實施例中，C_5-

C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$及$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被選自包括$\mathbf{R^F}$與$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被$\mathbf{R^J}$取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$及$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括$\mathbf{R^F}$與$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$及$\mathbf{R^K}$之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括$\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$及$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括$\mathbf{R^F}$與$\mathbf{R^J}$之取代基取代。在進一

步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F及R^J之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環碳環基及稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^F與R^J之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6係選自包括C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基，其中各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K。在一些此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6為C_5-C_6-碳環基，視情況被一或多個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在一些此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代

基取代。在又其他此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步更此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步更此種具體實施例中，C_5-C_6-碳環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6為5-6-員雜環基，視情況被一或多個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在一些此種具體實施例中，5-6-員雜環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，5-6-員雜環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，5-6-員雜環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，5-6-員雜環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及RK之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，5-6-員雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6係選自包括稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基，其中各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K。在一些此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具

體實施例中，稠合之2-環碳環基與稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6為稠合之2-環碳環基，視情況被一或多個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在一些此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，稠合之2-環碳環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些具體實施例中，R^6為稠合之2-環雜環基，視情況被一或多個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在一些此種具體實施例中，稠合之2-環雜環基並未經取代。在其他此種具體實施例中，稠合之2-環雜環基係被選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在又其他此種具體實施例中，稠合之2-環雜環基係被兩個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，稠合之2-環雜環基係被三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。在進一步此種具體實施例中，稠合之2-環雜環基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^G, R^H, R^I, R^J及R^K之取代基取代。

在一些上述具體實施例中，視情況經取代之C_5-C_6-碳環基係選自包括環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基及苯基。在一些此種具體實施例中，視情況經取代之C_5-C_6-碳環基為苯基。

在一些上述具體實施例中，視情況經取代之C_5-C_6-碳環基為C_5-碳環基。C_5-碳環基之實例包括環戊基、環戊烯基及環戊二烯基。

在上述具體實施例之其他中，視情況經取代之C_5-C_6-碳環基為C_6-碳環基。C_6-碳環基之實例包括環己基、環己烯基、環己二烯基及苯基。

在一些上述具體實施例中，視情況經取代之5-6-員-雜環基係選自包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、硫苯基(硫代呋喃基)、二氫硫苯基、四氫硫苯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、噁唑基、二氫噁唑基、異噁唑基、二氫異噁唑基、四氫噁唑基、異四氫噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、氧硫伍圜基、氧硫伍圜基、三唑基、噁二唑基、呋呫基、四唑基、噁三唑基、二噁唑基、噁噻唑基、噁噻唑啶基、二氫噁二唑基、二噁唑啶基、哌喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、二呯基、吡呯基、嗒呯基、嘧啶基、二氫吡呯基、四氫吡呯基、六氫吡呯基、三呯基、二氫三呯基、四氫三呯基、三呯烷基、噁呯基、二氫噁呯基、嗎福啉基、噁噻呯基、二氫噁噻呯基、噁噻呯烷基、噁二呯基、二氫噁二呯基、噁二呯烷基、硫代哌喃基、二氫硫代哌喃基及四氫硫代哌喃基。

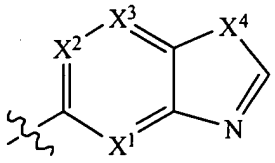
在一些上述具體實施例中，視情況經取代之5-6-員-雜環基為5-員雜環基。此種5-員雜環基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、硫苯基(硫代呋喃基)、二氫硫苯基、四氫硫苯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、噁唑基、二氫噁唑基、異噁唑基、二氫異噁唑基、四氫噁唑基、異四氫噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、氧硫伍圜基、氧硫伍圜基、三唑基、噁二

唑基、呋呫基、四唑基、噁三唑基、二噁唑基、噁噻唑基、噁噻唑啶基、二氫噁二唑基及二噁唑啶基。

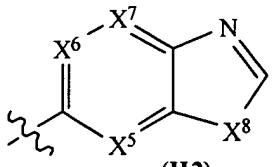
在上述具體實施例之其他中，視情況經取代之5-6-員-雜環基為6-員雜環基。6-員雜環基之實例包括哌喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、二吩基、吡吩基、嗒吩基、嘧啶基、二氫吡吩基、四氫吡吩基、六氫吡吩基、三吩基、二氫三吩基、四氫三吩基、三吩烷基、噁吩基、二氫噁吩基、嗎福啉基、噁噻吩基、二氫噁噻吩基、噁噻吩烷基、噁二吩基、二氫噁二吩基、噁二吩烷基、硫代哌喃基、二氫硫代哌喃基及四氫硫代哌喃基。

在一些上述具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環碳環基係選自包括萘基、二氫萘基、四氫萘基、六氫萘基、八氫萘基、十氫萘基、茚基、二氫茚基、六氫茚基、八氫茚基、雙伍圜基、八氫雙伍圜基及六氫雙伍圜基。在一些此種具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環碳環基係選自包括萘基與二氫茚基。在一些此種具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環碳環基為萘基。在其他此種具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環碳環基為二氫茚基。在進一步此種具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環碳環基為茚基。

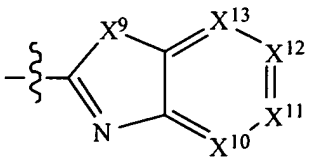
在一些上述具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環雜環基係選自包括



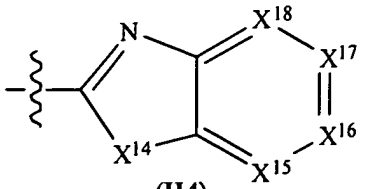
(H1)，

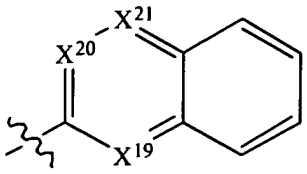


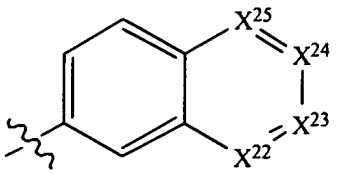
(H2)，

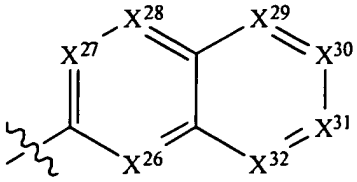


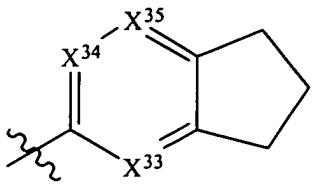
(H3)，

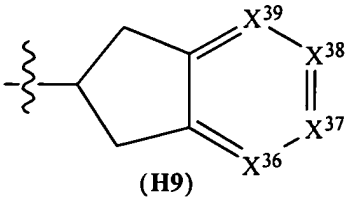

(H4)

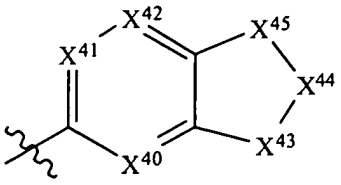

(H5)

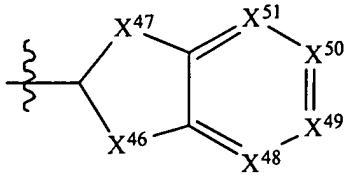

(H6)

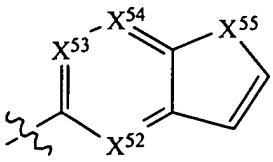

(H7)

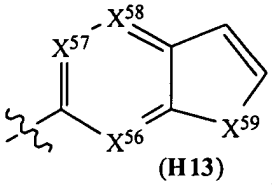

(H8)

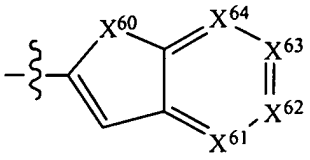

(H9)

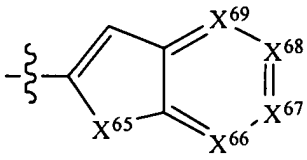

(H10)

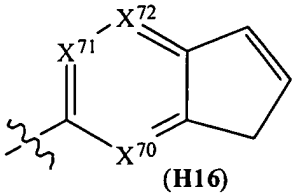

(H11)

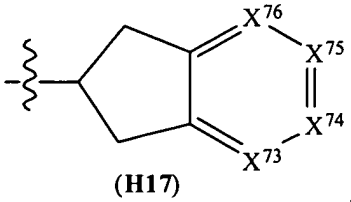

(H12)

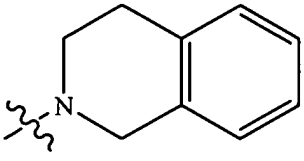

(H13)

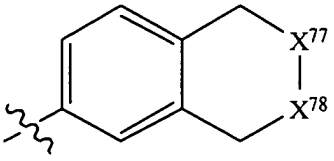

(H14)

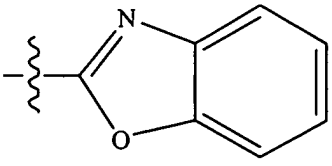

(H15)

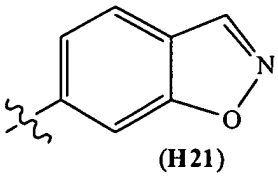

(H16)

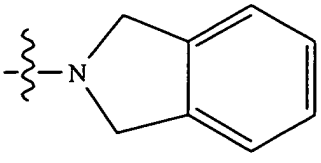

(H17)


(H18)


(H19)


(H20)


(H21) 及


(H22)；

X^1, X^2及X^3係獨立選自包括N與C(H)；

X^4係選自包括N(H)、O及S；

X^5, X^6及X^7係獨立選自包括N與C(H)；

X^8係選自包括N(H)、O及S；

X^9係選自包括N(H)、O及S；

X^{10}, X^{11}, X^{12}及X^{13}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{14}係選自包括N(H)、O及S；

X^{15}, X^{16}, X^{17}及X^{18}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{19}, X^{20}及X^{21}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{22}, X^{23}, X^{24}及X^{25}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{26}, X^{27}及X^{28}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{29}, X^{30}, X^{31}及X^{32}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{33}, X^{34}及X^{35}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{36}, X^{37}, X^{38}及X^{39}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

X^{40}, X^{41}及X^{42}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{43}, X^{44}及X^{45}之一係選自包括N(H)、O及S，而其餘兩個為$C(H)_2$；

X^{46}與X^{47}之一係選自包括N(H)、O及S，而另一個為$C(H)_2$；

X^{48}, X^{49}, X^{50}及X^{51}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{52}, X^{53}及X^{54}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{55}係選自包括N(H)、O及S；

X^{56}, X^{57}及X^{58}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{59}係選自包括N(H)、O及S；

X^{60}係選自包括N(H)、O及S；

X^{61}, X^{62}, X^{63}及X^{64}係獨立選自包括N與C(H)；

X^{65}係選自包括N(H)、O及S；

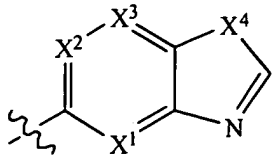
X^{66}, X^{67}, X^{68}及X^{69}係獨立選自包括N與C(H)；

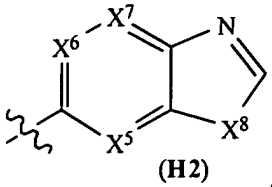
X^{70}, X^{71}及X^{72}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；

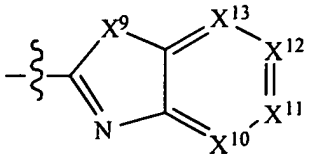
X^{73}, X^{74}, X^{75}及X^{76}之一或多個為N，而其餘者為C(H)；且

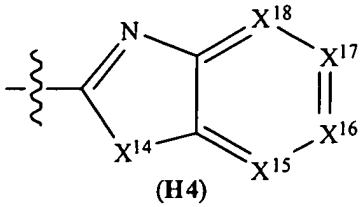
X^{77}與X^{78}之一為N(H)，而其餘一個為$C(H)_2$。

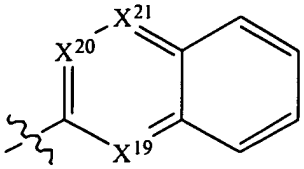
在一些上述具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環雜環基係選自包括

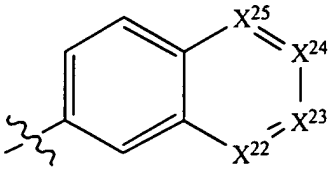

(H1)，

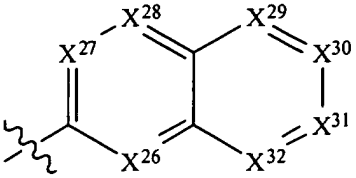

(H2)，

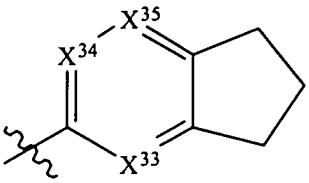

(H3)，

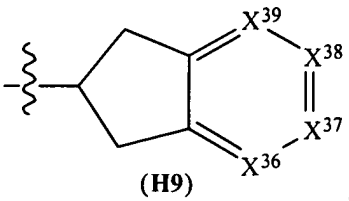

(H4)，

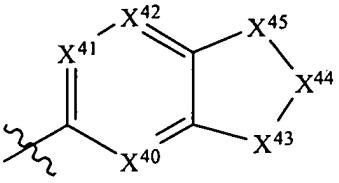

(H5)，

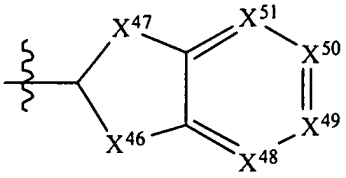

(H6)，

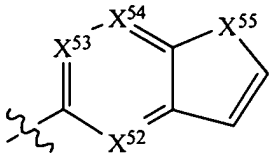

(H7)，

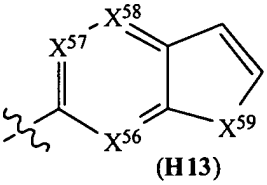

(H8)，

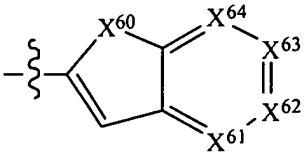

(H9)，

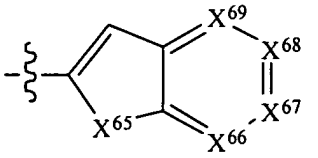

(H10)，

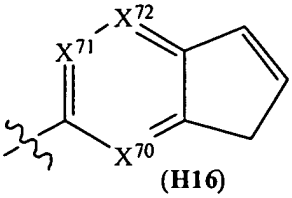

(H11)，

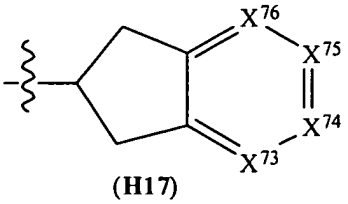

(H12)，


(H13)，


(H14)，

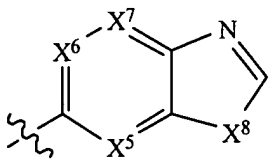

(H15)，

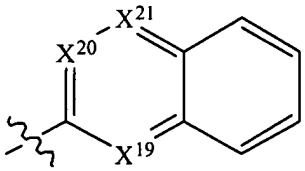

(H16) 及

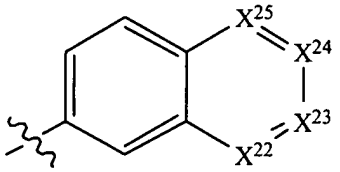

(H17)

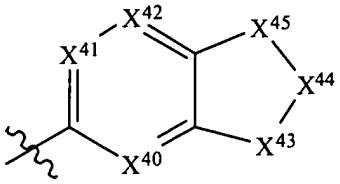
。

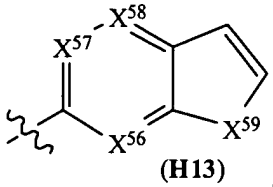
在一些上述具體實施例中，視情況經取代之稠合2-環雜環基係選自包括：

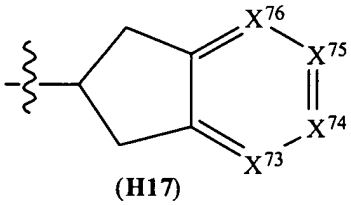

(H2)，

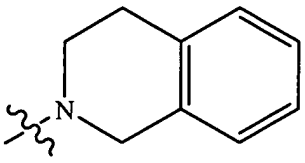

(H5)，

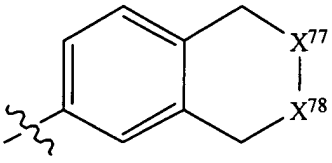

(H6)，

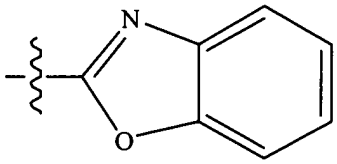

(H10)，

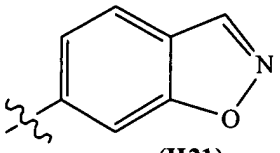

(H13)，

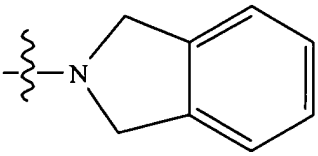

(H17)，


(H18)，


(H19)，


(H20)，


(H21) 及


(H22)。

在一些上述具體實施例中，X^1, X^2及X^3為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^5, X^6及X^7為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{10}, X^{11}, X^{12}及X^{13}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{15}, X^{16}, X^{17}及X^{18}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{19}, X^{20}及X^{21}之一為N。

在一些上述具體實施例中，X^{22}, X^{23}, X^{24}及X^{25}之一為N。

在一些上述具體實施例中，X^{26}, X^{27}及X^{28}之一為N，且X^{29}, X^{30}, X^{31}及X^{32}之一為N。

在一些上述具體實施例中，X^{40}, X^{41}及X^{42}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{48}, X^{49}, X^{50}及X^{51}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{52}, X^{53}及X^{54}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{56}, X^{57}及X^{58}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{61}, X^{62}, X^{63}及X^{64}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{66}, X^{67}, X^{68}及X^{69}為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{70}, X^{71}及X^{72}之一或多個為N，而其餘者為C(H)。

在一些上述具體實施例中，X^{73}, X^{74}, X^{75}及X^{76}之一或多個為N，而其餘者為C(H)。

B13.取代基R^E.

各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、氰基、胺基、亞胺基、疊氮基及醛基，其中胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、胺基、亞胺基及醛基，其中胺基係視情況被一或兩個獨立經選擇之烷基取代。

在一些具體實施例中，各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、胺基、亞胺基、醛基及烷胺基。

在一些具體實施例中，各R^E係獨立選自包括氯基、氟基、硝基、羥基、酮基、羧基、胺基、亞胺基、醛基及烷胺基。

在一些具體實施例中，各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、氰基、胺基、亞胺基及疊氮基。在一些此種具體實施例中，各R^E為鹵基。在其他此種具體實施例中，各R^E為硝基。在又其他此種具體實施例中，各R^E為羥基。在又其他此種具體實施例中，各R^E為酮基。在又其他此種具體實施例中，各R^E為羧基。在又其他此種具體實施例中，各R^E為氰基。在又其他此種具體實施例中，各R^E為胺基。在進一步此種具體實施例中，各R^E為亞胺基。在又進一步此種具體實施例中，各R^E為疊氮基。

在一些具體實施例中，各R^E係獨立選自包括鹵基、硝基、羥基、酮基、羧基、氰基、胺基及亞胺基。

B14.取代基R^F.

各$\mathbf{R^F}$係獨立選自包括烷基、烯基及炔基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、亞胺基、胺基磺醯基、胺基羰基、碳環基及雜環基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、烷基磺醯基胺基、羥基及烷氧基，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$係獨立選自包括烷基、烯基及炔基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、亞胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基及烷基磺醯基胺基，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些上述具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$係獨立選自包括烷基、炔基及

炔基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$係獨立選自包括烷基、烯基及炔基，其中：

各此種取代基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、亞胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基之取代基取代，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被烷基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為獨立經選擇之烷基，視情況被取代基取代，取代基選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、亞胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基之取代基取代，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被烷基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為獨立經選擇之烷基，視情況被選自包括羧基、鹵基、胺基、亞胺基及胺基磺醯基之取代基取代，其中：

胺基、亞胺基及胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為獨立經選擇之烷基，視情況被胺基取代，其中胺基係視情況被烷基磺醯基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為被胺基取代之獨立經選擇之烷基，其中胺基係被烷基磺醯基取代。在一些此種具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為甲磺醯基胺基甲基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$係獨立選自包括烷基、烯基及炔基，其中：

各此種取代基係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^F}$為獨立經選擇之烷基，被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、亞胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基。

***B15.** 取代基$\boldsymbol{R^G}$.*

各$\mathbf{R^G}$係獨立選自包括碳環基與雜環基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基。

在一些上述具體實施例中，各$\mathbf{R^G}$係獨立選自包括碳環基與雜環

基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各R^G係獨立選自包括碳環基與雜環基，其中：

各此種取代基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷基磺醯基之取代基取代。

在一些上述具體實施例中，碳環基為C_3-C_6-碳環基。

在一些上述具體實施例中，雜環基為5-6-員雜環基。

***B16.** 取代基R^H.*

各R^H係獨立選自包括烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯氧基、烯基磺醯氧基及炔基磺醯氧基，其中：

各此種取代基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基。

在一些上述具體實施例中，各R^H係獨立選自包括烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺醯氧基、烯基磺醯氧基及炔基磺醯氧基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各R^H係獨立選自包括烷氧基與烷基磺醯

氧基，其中：

各此種取代基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷基磺醯基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^H}$係獨立選自包括烷氧基與烷基磺醯氧基，其中：

各此種取代基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷基磺醯基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^H}$係獨立選自包括烷氧基與烷基磺醯氧基，其中：

各此種取代基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、氰基及胺基羰基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^H}$為獨立經選擇之烷氧基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^H}$為獨立經選擇之烷基磺醯氧基。

B17.取代基R^I.

各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、胺基羰基、烷氧羰基、碳環基羰基及雜環基羰基，其中：

(a)烷羰基、烯基羰基及炔基羰基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、

酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳環基、雜環基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基，其中：

碳環基與雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括鹵基、烷基及酮基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、胺基羰基、烷氧羰基、碳環基羰基及雜環基羰基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、胺基羰基、烷氧羰基、碳環基羰基及雜環基羰基，其中：

(a)烷羰基係視情況被取代基取代，取代基選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被取代基取代，取代基選自包括烷基、烷氧基烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

胺基羰基係視情況被取代基取代，取代基選自包括烷基、烷氧基烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、烯基羰基、炔基羰基及胺基羰基，其中：

(a)烷羰基、烯基羰基及炔基羰基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、

酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基及烷基磺醯基胺基。

在一些上述具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基、烯基羰基、炔基羰基及胺基羰基，此種其中取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

(a)烷羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

(a)烷羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、氰基及胺基羰基，與

(b)胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷基磺醯基胺基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^I}$係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

烷羰基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧

羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基。

在一些具體實施例中，各R^I為獨立經選擇之烷羰基。

在一些具體實施例中，各R^I為獨立經選擇之胺基羰基。

B18.取代基R^J.

各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、烷氧羰基胺基、烯氧基羰基胺基、炔氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、烷氧羰基胺基亞胺基、烷基磺醯基胺基亞胺基、烯基磺醯基胺基亞胺基及炔基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基及炔氧基，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；

(c)此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或多個取代

基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、烷氧羰基胺基、烯氧基羰基胺基、炔氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、烷基磺醯基胺基亞胺基、烯基磺醯基胺基亞胺基及炔基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基及炔氧基，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；

(c)此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、羧基、羥基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵基、硝基、氰基、疊氮基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；且

在一些上述具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷羰基胺基、烯基羰基胺基、炔基羰基胺基、烷氧羰基胺基、烯氧基羰基胺基、炔氧基羰基胺基、烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、烷基磺醯基胺基亞胺基、烯基磺醯基胺基亞胺基及炔基磺醯基胺基亞胺基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷羰基胺基、烷氧羰基胺基、烷基磺醯基胺基、胺基羰基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；

(c)此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立經選擇之烷基取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；

(c)此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或兩個取代

基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基及胺基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立經選擇之烷基取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基、雜環基磺醯基胺基、烷基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

烷基磺醯基胺基與烷基磺醯基胺基亞胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺

基、雜環基磺醯基胺基、烷基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基及胺基。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括碳環基磺醯基胺基與雜環基磺醯基胺基，其中：

此種取代基之碳環基與雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基及胺基。

在一些具體實施例中，各R^J係獨立選自包括烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基，其中：

(a)烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)烷基磺醯基胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、

烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基，其中：

烷基磺醯基胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基，其中：

烷基磺醯基胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基，其中：

烷基磺醯基胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基。在一些此種具體實施例中，各R^J為甲磺醯基胺基。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)烷基磺醯基胺基亞胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)烷基磺醯基胺基亞胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各R^J為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

烷基磺醯基胺基亞胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

烷基磺醯基胺基亞胺基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

烷基磺醯基胺基亞胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

烷基磺醯基胺基亞胺基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$為獨立經選擇之烷基磺醯基胺基亞胺基。在一些此種具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$為甲磺醯基胺基亞胺基。

在一些具體實施例中，各$\mathbf{R^J}$係獨立選自包括烷羰基胺基與烷氧羰基胺基，其中：

此種取代基之烷基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基。

B19.取代基R^K.

各R^K係獨立選自包括胺基磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基，其中：

(a)烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、疊氮基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基，其中：

胺基、胺基磺醯基及胺基羰基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代；與

(b)胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代。

在一些上述具體實施例中，各R^K係獨立選自包括胺基磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基及炔基磺醯基，其中此種取代基並未經取代。

在一些具體實施例中，各R^K係獨立選自包括胺基磺醯基與烷基磺醯基，其中：

(a)烷基磺醯基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基；與

(b)胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立經選擇之烷基取代基取代。

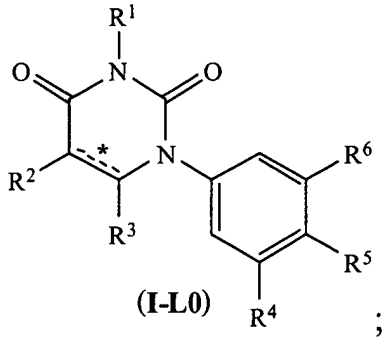
在一些具體實施例中，各R^K係獨立選自包括胺基磺醯基與烷基磺醯基。

C.式I化合物之具體實施例

取代基R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, R^A, R^B, R^C, R^D, R^6, R^E, R^F, R^G,

R^H, R^I, R^J及R^K之各種具體實施例已於上文討論。此等取代基具體實施例可被合併，而形成式I化合物之各種具體實施例。藉由合併上文所討論取代基具體實施例所形成之式I化合物之所有具體實施例係在申請人之發明範圍內，且式I化合物之一些列舉具體實施例係於下文提供。

在一些具體實施例中，式I化合物係在結構上相應於式I-L0：



(I-L0)

；

--*-- 係選自包括碳-碳單鍵與碳-碳雙鍵；

R^1係選自包括氫與甲基；

R^2係選自包括氫與鹵基；

R^3係選自包括氫與鹵基；

R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及鹵基；

R^6係選自包括C_5-C_6-碳環基、5-6-員雜環基、稠合之2-環雜環基及稠合之2-環碳環基，其中各此種取代基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F, R^I, R^J及R^K之取代基取代；

各R^E係獨立選自包括氯基、氟基、硝基、羥基、酮基、羧基、

胺基、亞胺基、醛基及烷胺基；

各R^F為獨立經選擇之烷基，視情況被取代基取代，取代基選自包括羧基、鹵基、胺基、亞胺基及胺基磺醯基，其中：

胺基、亞胺基及胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

各R^I係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

胺基羰基係視情況被取代基取代，取代基選自包括烷基、烷氧基烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基；

各R^J係獨立選自包括烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中：

烷基係視情況被一或多個羥基取代；且

各R^K係獨立選自包括胺基磺醯基與烷基磺醯基，其中：

(a)烷基磺醯基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、羥基、鹵基、胺基、硝基、酮基、胺基磺醯基、烷氧羰基、烷羰基氧基、烷氧基、碳環基、雜環基、氰基及胺基羰基；與

(b)胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立經選擇之烷基取代基取代。

在一些具體實施例中，於式I化合物中：

--*-- 係選自包括碳-碳單鍵與碳-碳雙鍵；

R^1係選自包括氫與甲基；

R^2係選自包括氫與鹵基；

R^3係選自包括氫與鹵基；

R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及鹵基；

L係選自包括$C(R^A)=C(R^B)$、次乙基及次環丙-1,2-基；

R^A與R^B之一為氫，而另一個係選自包括氫、甲基、甲氧基及鹵基；

R^6係選自包括C_5-C_6-碳環基與5-6-員雜環基，其中各此種取代基係被一、二或三個獨立選自包括R^E, R^F及R^J之取代基取代；

各R^E係獨立選自包括氯基、氟基、硝基、羥基、酮基、羧基、胺基、亞胺基、醛基及烷胺基；

各R^F為獨立經選擇之烷基，視情況被取代基取代，取代基選自包括羧基、鹵基、胺基、亞胺基及胺基磺醯基，其中：

胺基、亞胺基及胺基磺醯基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

各R^I係獨立選自包括烷羰基與胺基羰基，其中：

胺基羰基係視情況被取代基取代，取代基選自包括烷基、烷氧基烷基、烷基磺醯基及烷基磺醯基胺基；且

各R^J係獨立選自包括烷基磺醯基胺基、烯基磺醯基胺基、炔基磺醯基胺基及烷基磺醯基胺基亞胺基，其中：

(a)此種取代基之胺基部份係視情況被取代基取代，取代基獨立選自包括碳環基烷基、雜環基烷基、烷羰基氧基、胺基羰基烷基、烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷氧羰基、烷羰基氧基烷基及烷基磺醯基，其中：

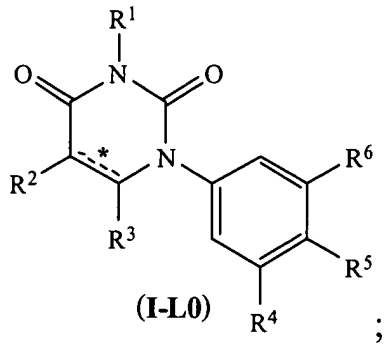
(1)碳環基烷基之碳環基部份與雜環基烷基之雜環基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、羧基、羥基、烷氧基、鹵基、硝基、氰基、酮基及胺基，與

(2)胺基羰基烷基之胺基部份係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、烯基及炔基之取代基取代，

(b)此種取代基之烷基、烯基及炔基部份係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括羧基、鹵基、酮基、胺基、烷氧羰基、烷羰基氧基、羥基、烷氧基、碳環基、雜環基及氰基，其中：

胺基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基與烷氧基之取代基取代，其中烷基係視情況被一或多個羥基取代。

在一些具體實施例中，式I化合物係在結構上相應於式I-L0：



(I-L0)

;

-*- 係選自包括碳-碳單鍵與碳-碳雙鍵；

R^1為氫；

R^2係選自包括氫與鹵基；

R^3為氫；

R^4為第三-丁基；

R^5係選自包括氫、羥基、甲氧基及鹵基；

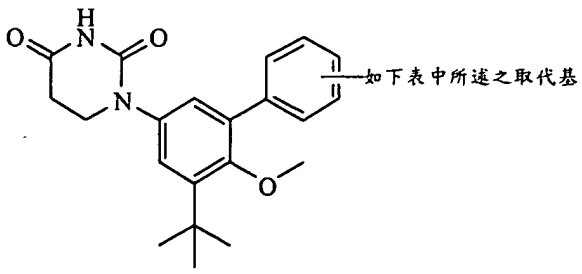
R^6為稠合之2-環碳環基，選自包括萘基、二氫萘基、四氫萘基、六氫萘基、八氫萘基、十氫萘基、茚基、二氫茚基、六氫茚基、八氫茚基、雙伍圜基、八氫雙伍圜基及六氫雙伍圜基，其中各此種取代基係被選自包括R^F與R^J之取代基取代；

R^F為烷基磺醯基胺基烷基；且

R^J為烷基磺醯基胺基。

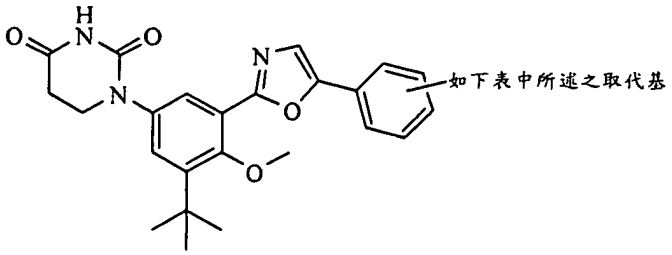
式I化合物(及其鹽)之實例係示於下文表1至38中。下文合成實例係提供關於一些此等化合物之逐步製備指示。其餘化合物係利用一般製備方法討論、下文特定合成實例及/或在整個本申請案中之討論而製成。

表1



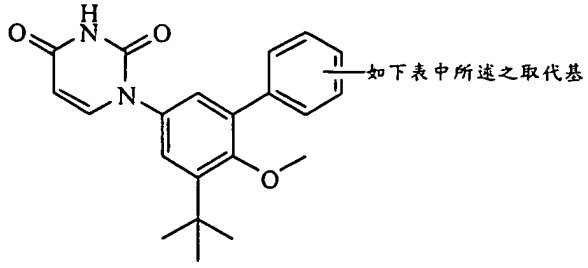
化合物	取代基
IA-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.2	-4-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.3	-3-F 與 -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$ 及 -5-F
IA-L0-1.4	-3-F 與 -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.5	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$ 與 -4-OCH$_3$
IA-L0-1.6	-2-F 與 -3-F 及 -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.7	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.8	-3-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$

表 2



化合物	取代基
IA-L0-1.9	-3-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-1.10	-3-NO$_2$
IA-L0-1.11	-4-NO$_2$

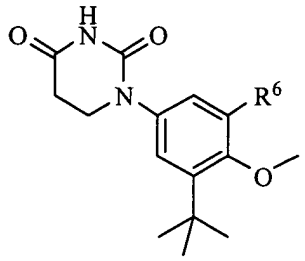
表 3



化合物	取代基
IB-L0-1.1	-4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.2	-4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.3	-3-F 與 -4-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$

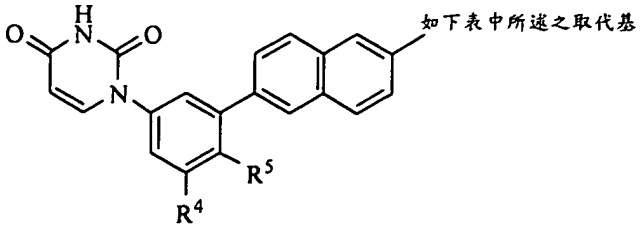
化合物	取代基
IB-L0-1.4	-4-C(H)$_2$ C(H)$_2$ N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.5	-4-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.6	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$ 與 -4-OCH$_3$
IB-L0-1.7	-4-N(H)C(O)N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.8	-4-C(O)N(H)N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.9	-3-C(CH$_3$)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IB-L0-1.10	-3-C(H)=NN(H)S(O)$_2$ CH$_3$

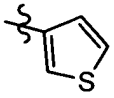
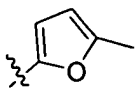
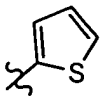
表 4



化合物	**R^6**	
	環 / 環結構	**取代基**
IA-L0-2.1	苯并咪唑 -2-基	-5-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-2.2	苯并噻唑 -2-基	-6-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-2.3	苯并噻唑 -2-基	---
IA-L0-2.4	苯并噻唑 -2-基	-5-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-2.5	苯并噁唑 -2-基	-6-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
	苯并噁唑 -2-基	-6-NO$_2$
IA-L0-2.7	苯并噁唑 -2-基	-5-NO$_2$
IA-L0-2.8	苯并噁唑 -2-基	-5-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-2.9	萘 -2-基	-6-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L0-2.10	苯并咪唑 -2-基	-5-N[S(O)$_2$ CH$_3$]$_2$

表 5



化合物	R^4	R^5	取代基
IB-L0-2.1	-$C(CH_3)_3$	-OCH_3	-H
IB-L0-2.2	-$C(CH_3)_3$	-OCH_3	-OCH_3
IB-L0-2.3	-$C(CH_3)_3$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.8	-$C(CH_3)_3$	-H	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.14	-$C(CH_3)_3$	-Cl	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.23	-$C(CH_3)_3$	-$OC(H)_2CH_3$	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.52	-$C(CH_3)_2C(H)_2C(H)_3$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.53		-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.54	-$C(CH_3)_2C(H)_2OH$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.56	-CF_3	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.57	-I	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.58		-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.59	呋喃-2-基	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.60	-$C(F)_2CF_3$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.61		-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.64	呋喃-3-基	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.66	-$C(CH_3)_2C(H)_2OCH_3$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.68	-$S(O)_2CH_3$	-OCH_3	-$N(H)S(O)_2CH_3$

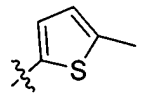
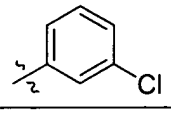
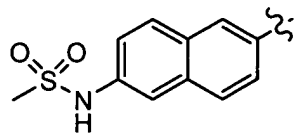
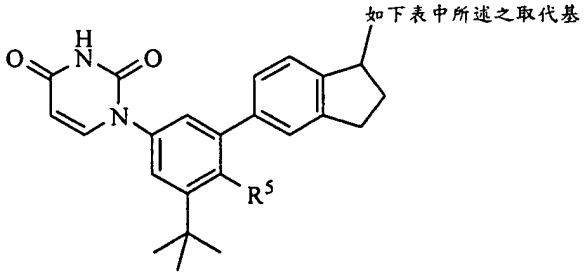
化合物	R^4	R^5	取代基
IB-L0-2.69	-Br	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.70	$-C(CH_3)_2C(O)OCH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.71	苯基	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.72	$-C(O)OCH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.73		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.74		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.75	$-N(H)S(O)_2CH_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.76		$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.77	$-C(CH_3)_2C(O)OH$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.78	$-C\equiv CSi(CH_3)_3$	$-OCH_3$	$-N(H)S(O)_2CH_3$

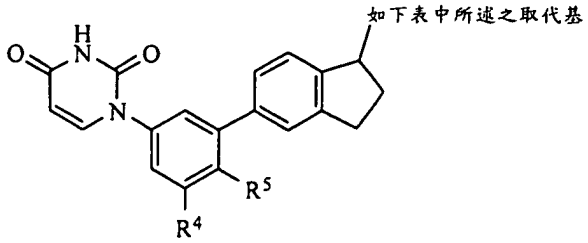
表 6



化合物	R^5	取代基
IB-L0-2.4	$-OCH_3$	$=NN(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.7	-H	$=NN(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.9	$-OCH_3$	$(S)\text{-}C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.10	$-OCH_3$	(R)-F 與 $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.12	$-OCH_3$	-F 與 $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.15	$-OCH_3$	$(R)\text{-}C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.17	$-OCH_3$	$-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.20	$-OCH_3$	(S)-F 與 $-C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$

化合物	R^5	取代基
IB-L0-2.22	$-OCH_3$	(S)-$C(CH_3)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.24	$-OCH_3$	=NN(H)C(O)OCH_3
IB-L0-2.25	$-OCH_3$	$-CH_3$ 與 $-C(H)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.29	$-OCH_3$	$-C(CH_3)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.31	$-OCH_3$	-N(H)N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.34	$-OCH_3$	-C(O)N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.36	$-OCH_3$	-OH
IB-L0-2.37	$-OCH_3$	(R)-$C(CH_3)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.44	$-OCH_3$	-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.50	$-OCH_3$	=O

表 7



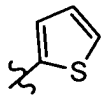
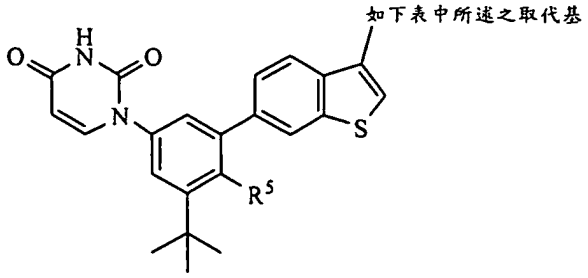
化合物	R^4	R^5	取代基
IB-L0-2.51		$-OCH_3$	=NN(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.55	呋喃 -2-基	$-OCH_3$	=NN(H)S(O)$_2$ CH_3

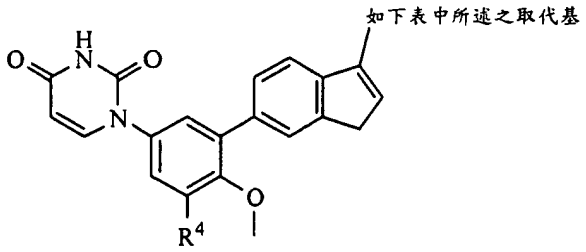
表 8



化合物	R^5	取代基
IB-L0-2.11	$-OCH_3$	$C(H)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3

IB-L0-2.21	-OCH_3	-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.35	-Cl	-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$

表 9



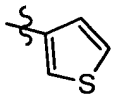
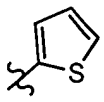
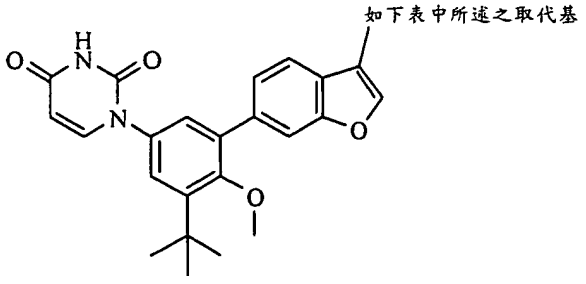
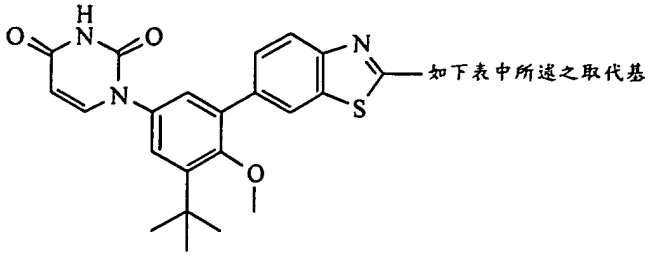
化合物	R^4	取代基
IB-L0-2.13	-$C(CH_3)_3$	-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.16	-$C(CH_3)_3$	-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.41	-$C(CH_3)_3$	-$C(CH_3)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.62		-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.63		-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.65	呋喃-2-基	-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.67	呋喃-3-基	-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$

表 10



化合物	取代基
IB-L0-2.18	-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IB-L0-2.42	-CH_3

表 11



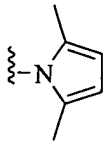
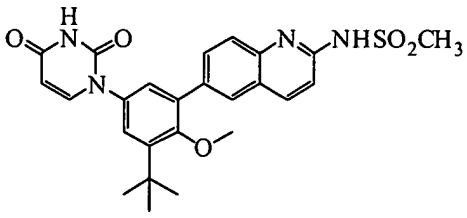
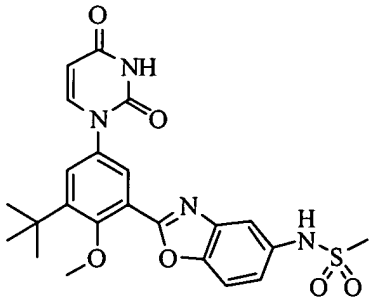
化合物	取代基
IB-L0-2.27	-NH_2
IB-L0-2.28	-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	-NH_2
IB-L0-2.46	-N(H)C(H)$_2$ C(H)$_2$ CH_3
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	-N(H)C(O)CH_3

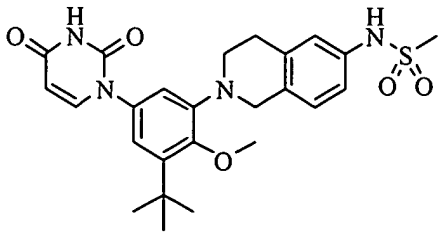
表 12



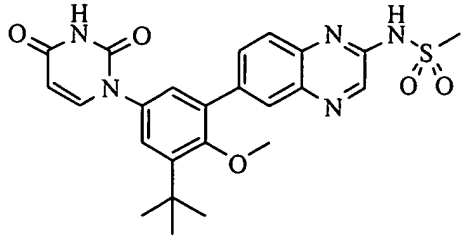
IB-L0-2.5



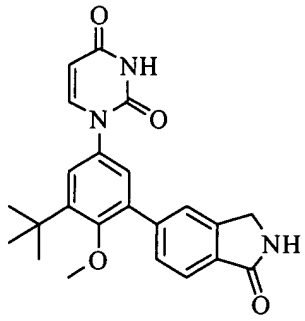
IB-L0-2.6



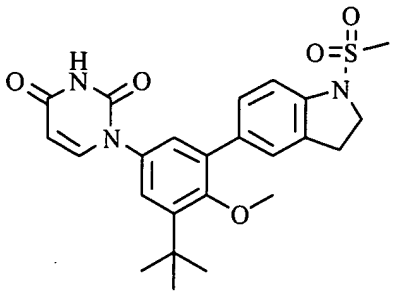
IB-L0-2.19



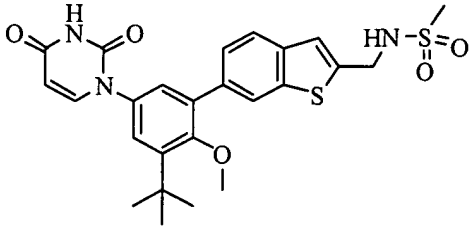
IB-L0-2.26



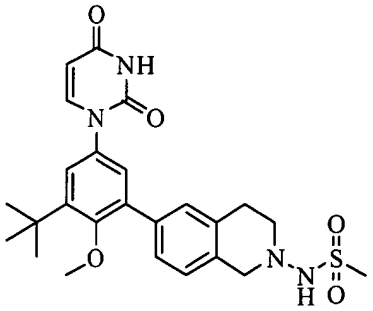
IB-L0-2.30



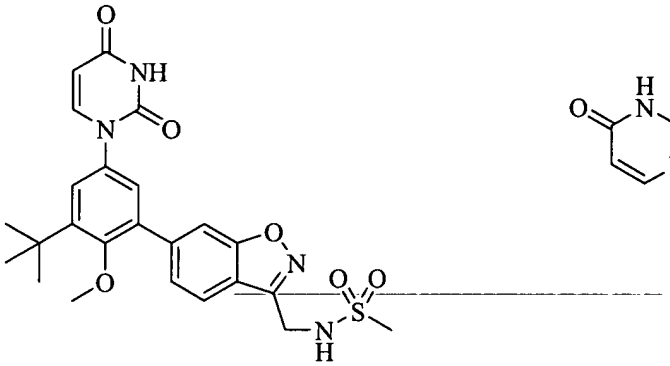
IB-L0-2.32



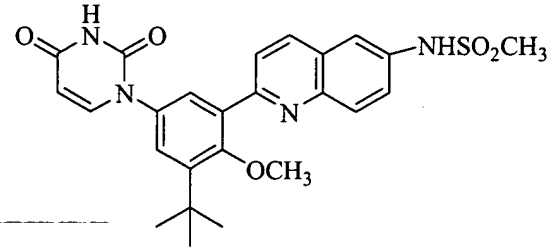
IB-L0-2.40



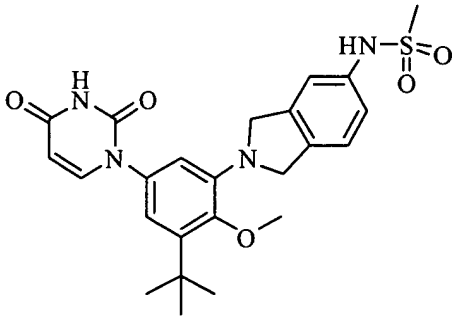
IB-L0-2.43



IB-L0-2.45

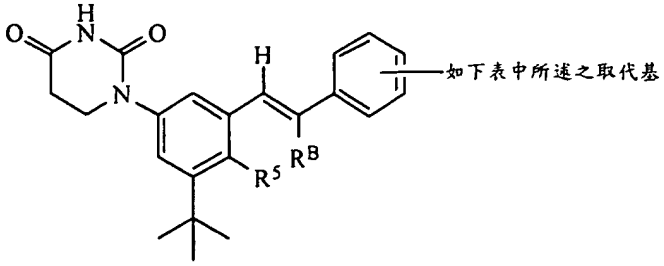


IB-L0-2.48



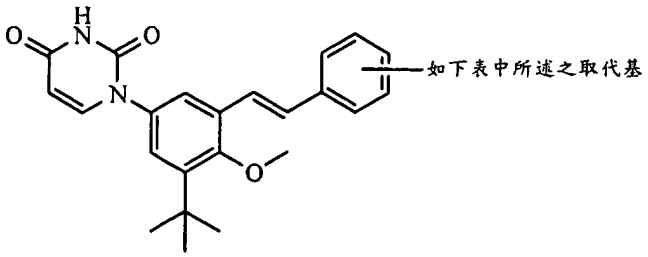
IB-L0-2.79

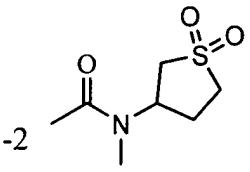
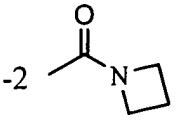
表 13



化合物	R^5	R^B	取代基
IA-L1-1.3	$-OCH_3$	-Cl	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]
IA-L1-1.4	$-OCH_3$	-Ff	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]
IA-L1-1.5	$-OCH_3$	-Ff	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.6	$-OCH_3$	$-CH_3$	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.9	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.10	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]
IA-L1-1.11	$-OCH_3$	-H	-4-N[C(O)CH_3]S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.12	$-OCH_3$	-H	-4-Ff[E]
IA-L1-1.13	$-OCH_3$	-H	-4-NH_2 [E]
IA-L1-1.14	$-OCH_3$	-H	-4-OCH_3 [E]
IA-L1-1.16	-H	-H	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.17	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]
IA-L1-1.18	$-OCH_3$	-H	---[E]
IA-L1-1.20	$-OCH_3$	-H	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]
IA-L1-1.21	$-OCH_3$	-Ff	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [Z]:[E](1:1)
IA-L1-1.22	$-OCH_3$	-H	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.23	$-OCH_3$	-Cl	-4-NO_2 [Z]
IA-L1-1.24	$-OCH_3$	$-CH_3$	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.25	-H	-H	-4-NO_2 [E]
IA-L1-1.26	$-OCH_3$	-H	-3-F 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]
IA-L1-1.27	--OCH_3	-H	-2-OCH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 [E]

表 14



化合物	取代基
IB-L1-1.1	-4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.4	-2-C(O)OH 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.5	-3-F 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.6	-2-C(O)H 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.7	-2-C(O)OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.8	-2-C(H)=N(OH) 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.9	-2-C(O)N(H)CH$_2$ CH$_2$ OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.10	-2-CH$_2$ OH 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.11	-2-C(O)OC(H)$_2$ CH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.13	-2-C(H)$_2$ OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.14	-2-C(O)N(CH$_3$)$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.15	-2-CH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ 及 -5-F[E]
IB-L1-1.16	咪唑 -2-基 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.17	-2-C(O)N(H)CH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.18	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.19	-2-C(H)=NOCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.21	-2-C(O)NH$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.22	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]

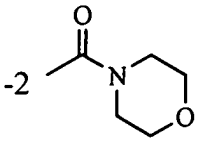
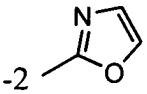
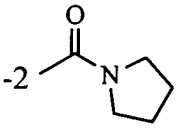
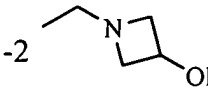
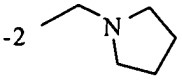
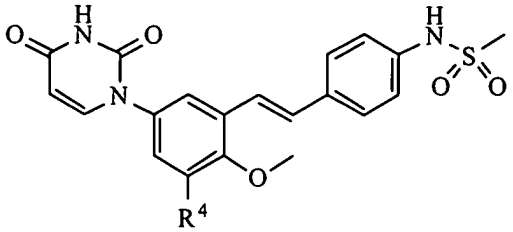
化合物	取代基
IB-L1-1.23	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.24	-2-C(O)N(CH$_3$)C(H)$_2$ C(H)$_2$ OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.25	-2-C(H)$_2$ OC(H)(CH$_3$)$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.26	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.27	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.28	-2-NH$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.29	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.31	-2-C(H)$_2$ N(H)C(H)$_2$ C(H)$_2$ C(H)(CH$_3$)$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.32	-2-N(H)C(O)OC(CH$_3$)$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.33	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [E]
IB-L1-1.34	-4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$ [Z]

表 15



化合物	**R^4**
IB-L1-1.45	-C(CH$_3$)$_2$ C(H)$_2$ OH[E]
IB-L1-1.46	呋喃 -2-基 [E]

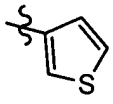
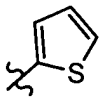
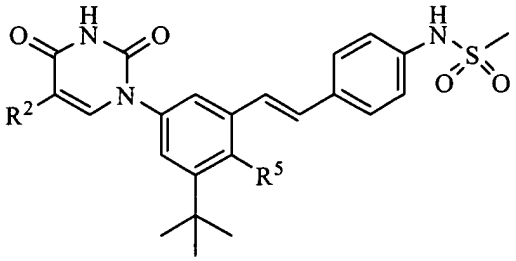
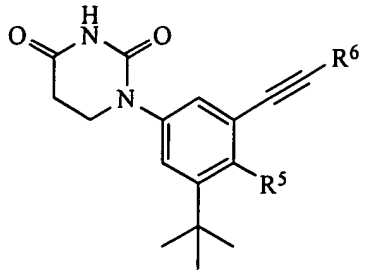
化合物	R^4
IB-L1-1.47	 [E]
IB-L1-1.48	 [E]
IB-L1-1.49	-$S(O)_2$ CH_3 [E]
IB-L1-1.50	呋喃 -3-基 [E]
IB-L1-1.51	-I [E]
IB-L1-1.52	-Br [E]
IB-L1-1.53	吡啶 -3-基 [E]
IB-L1-1.55	吡啶 -4-基 [E]

表 16



化合物	R^2	R^5
IB-L1-1.2	-F	-OCH_3 [E]
IB-L1-1.12	-H	-Cl[E]
IB-L1-1.20	-Cl	-OCH_3 [E]
IB-L1-1.30	-H	-OCH_2 CH_3 [E]

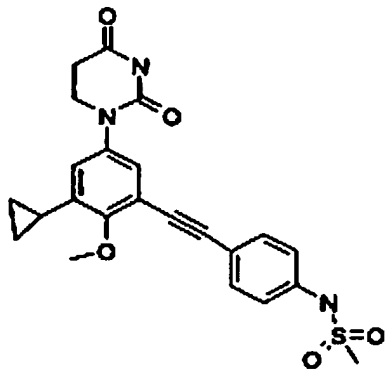
表 17



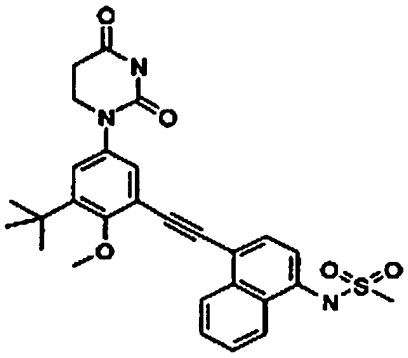
化合物	R^5	R^6	
		環/環結構	取代基
IA-L2-1.1	-H	苯基	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.2	-H	苯基	-2-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.3	-H	苯基	-2-Cl 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.4	-OCH_3	苯基	---
IA-L2-1.26	-OCH_3	吡啶 -3-基	-6-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.7	-OCH_3	苯基	-3-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.8	-OCH_3	苯基	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.9	-OCH_3	苯基	-2-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.10	-OCH_3	苯基	-3-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.11	-OCH_3	苯基	2-C(H)$_2$ C(H)$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.12	-OCH_3	苯基	-2-F 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.13	-OCH_3	苯基	-3-F 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.14	-OCH_3	苯基	-2-Cl 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.15	-OCH_3	苯基	-3-Cl 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.16	-OCH_3	苯基	-2-OCH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.17	-OCH_3	苯基	-3-OCF_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.18	-OCH_3	苯基	-2-CF_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.19	-OCH_3	苯基	-3-CF_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L2-1.20	-OCH_3	苯基	-2-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 及 -5-F

化合物	R^5	R^6	
		環/環結構	取代基
IA-L2-1.21	$-OCH_3$	苯基	-2-Cl 與 -3-F 及 -4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.22	$-OCH_3$	苯基	-2-CF_3 與 -4-$N(H)S(O)_2CH_3$ 及 -5-F
IA-L2-1.24	$-OCH_3$	吡啶-2-基	-3-CH_3 與 -5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.25	$-OCH_3$	吡啶-2-基	-5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L2-1.26	$-OCH_3$	吡啶-3-基	-6-$N(H)S(O)_2CH_3$ [$C(F)_3C(O)OH$ 鹽]

表 18

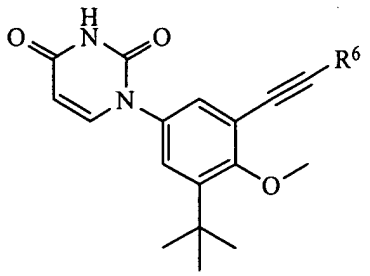


IA-L2-1.23



IA-L2-2.1

表 19



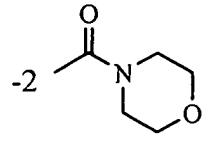
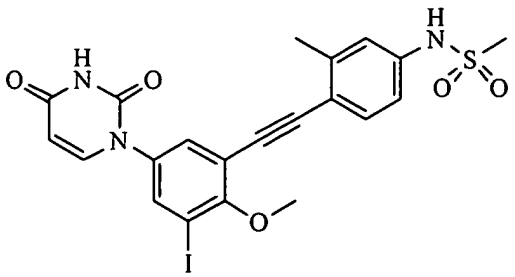
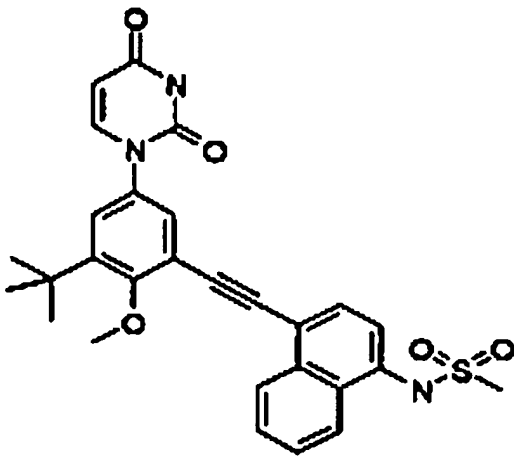
化合物	R^6	
	環/環結構	取代基
IB-L2-1.1	苯基	-2-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.2	苯基	-2-Cl 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.3	苯基	-2-CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 及 -5-F
IB-L2-1.4	苯基	-3-F 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 及 -5-F
IB-L2-1.5	苯基	-2-CF_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3 及 -5-F
IB-L2-1.6	苯基	-2-OH 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.7	苯基	-2-C(O)OCH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.8	吡啶-2-基	-5-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.9	吡咔-2-基	-5-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.10	苯基	-2-C(CH_3)$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.11	苯基	 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L2-1.12	苯基	-2-N(H)C(O)CH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3

表 20

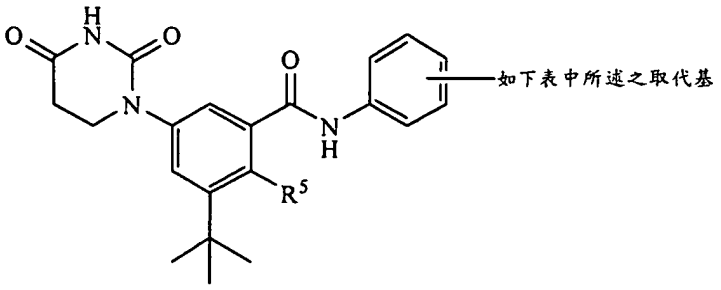


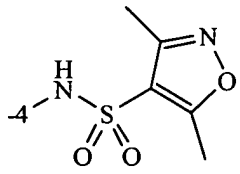
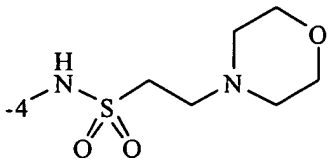
IB-L2-1.15



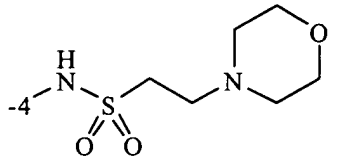
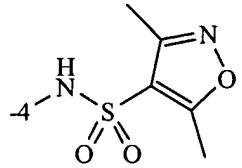
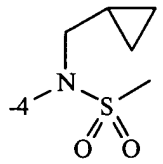
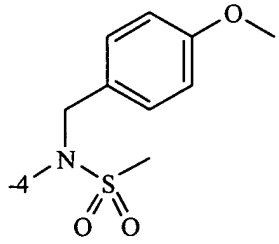
IB-L2-2.1

表 21



化合物	R^5	取代基
IA-L3-1.3	-OH	---
IA-L3-1.4	-OH	-4-N(CH_3)S(O)$_2$ CH_3
IA-L3-1.5	-OH	-3-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L3-1.6	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L3-1.7	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_2 $CH(CH_3)_2$
IA-L3-1.8	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_2 CH_2 OCH_3
IA-L3-1.9	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_2 CF_3
IA-L3-1.10	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ 苯基
IA-L3-1.11	-OH	-3-$C(H)_2$ N(H)S(O)$_2$ CH_3
IA-L3-1.12	-OH	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_2 苯基
IA-L3-1.13	-OH	
IA-L3-1.14	-OH	
IA-L3-1.15	-OH	-4-$C(H)_2$ C(O)OH
IA-L3-1.16	-OH	-4-$C(H)_2$ S(O)$_2$ N(H)CH_3
IA-L3-1.17	-OH	-4-O$C(H)_2$ C≡N
IA-L3-1.18	-OH	-4-O$C(H)_2$ C(O)NH_2
IA-L3-1.19	-OH	-4-OS(O)$_2$ CH_3
IA-L3-1.20	-OH	-2-S(O)$_2$ CH_3

化合物	R^5	取代基
IA-L3-1.21	-OH	-4-$S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.22	-OH	-2-$S(O)_2$ NH_2
IA-L3-1.24	-OCH_3	---
IA-L3-1.28	-OCH_3	-2-$C(H)_2$ CH_3
IA-L3-1.30	-OCH_3	-4-$C(H)_2$ C(O)OH
IA-L3-1.31	-OCH_3	-4-$C(H)_2$ $S(O)_2$ N(H)CH_3
IA-L3-1.32	-OCH_3	-4-CF_3
IA-L3-1.33	-OCH_3	-4-OH
IA-L3-1.34	-OCH_3	-2-OCH_3
IA-L3-1.35	-OCH_3	-3-OCH_3
IA-L3-1.36	-OCH_3	-4-OCH_3
IA-L3-1.37	-OCH_3	-2-$OC(H)_2$ CH_3
IA-L3-1.38	-OCH_3	-4-$OC(H)_2$ C≡N
IA-L3-1.39	-OCH_3	-4-$OC(H)_2$ $C(O)NH_2$
IA-L3-1.40	-OCH_3	-4-OCF_3
IA-L3-1.41	-OCH_3	-4-$OS(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.42	-OCH_3	-4-$C(O)CH_3$
IA-L3-1.43	-OCH_3	-4-$C(O)C(H)_2$ $C(O)OC(H)_2$ CH_3
IA-L3-1.44	-OCH_3	-3-$C(O)NH_2$
IA-L3-1.45	-OCH_3	-4-F
IA-L3-1.46	-OCH_3	-4-Cl
IA-L3-1.47	-OCH_3	-4-N(H)$C(O)CH_3$
IA-L3-1.48	-OCH_3	-4-N(H)$C(O)C(H)_2$ $OC(O)CH_3$
IA-L3-1.49	-OCH_3	-4-N(H)C(O)OCH_3
IA-L3-1.50	-OCH_3	-4-N(H)C(O)$OC(CH_3)_3$
IA-L3-1.51	-OCH_3	-4-N(H)$S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.52	-OCH_3	-4-N(H)$S(O)_2$ $C(H)_2$ $CH(CH_3)_2$

化合物	R^5	取代基
IA-L3-1.53	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$ $C(H)_2$ $C(H)_2$ OH
IA-L3-1.54	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$ $C(H)_2$ $C(H)_2$ OCH_3
IA-L3-1.55	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$ $C(H)_2$ CF_3
IA-L3-1.56	$-OCH_3$	-4- $N(H)S(O)_2$ $C(H)_2$ $C(H)_2$ $N[C(H)_2$ $C(H)_2$ $OH]_2$
IA-L3-1.57	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$ $C(H)_2$ 苯基
IA-L3-1.58	$-OCH_3$	
IA-L3-1.59	$-OCH_3$	
IA-L3-1.60	$-OCH_3$	-4-$N(H)S(O)_2$ 苯基
IA-L3-1.62	$-OCH_3$	-4-$N(CH_3)S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.63	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2$ $CH_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.64	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2$ $OC(O)CH_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.65	$-OCH_3$	-4-$N[C(H)_2$ $OC(O)C(CH_3)_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.66	$-OCH_3$	
IA-L3-1.67	$-OCH_3$	
IA-L3-1.69	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)CH_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.70	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)_2$ $CH_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.71	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)_2$ $C(H)_2$ $CH_3]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.72	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)C(H)(CH_3)_2]S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.73	$-OCH_3$	-4-$N[C(O)OCH_3]S(O)_2$ CH_3

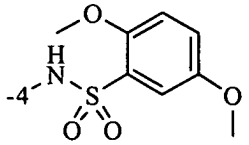
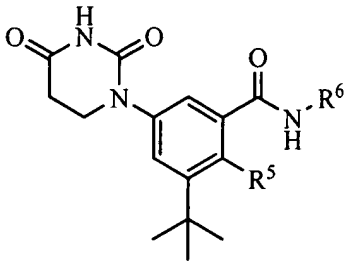
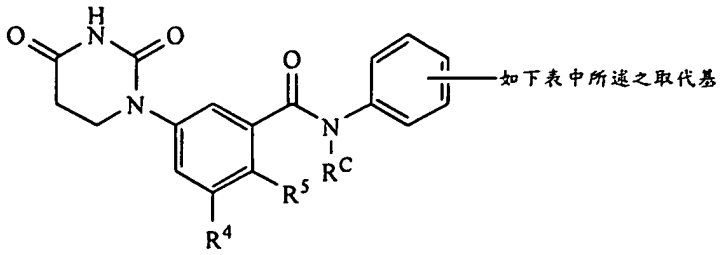
化合物	R^5	取代基
IA-L3-1.74	$-OCH_3$	-4-N[C(O)OC(H)$_2$ CH$_3$]S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.76	$-OCH_3$	-4-N[C(O)OC(H)$_2$ C(H)(CH$_3$)$_2$]S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.77	$-OCH_3$	-4-N[C(O)OC(H)$_2$ C(H)$_2$ OCH$_3$]S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.78	$-OCH_3$	-4-S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.79	$-OCH_3$	-2-S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.80	$-OCH_3$	-2-S(O)$_2$ NH$_2$
IA-L3-1.81	$-OCH_3$	-2-CH$_3$ 與 3-OH
IA-L3-1.82	$-OCH_3$	-2-CH$_3$ 與 -4-F
IA-L3-1.83	$-OCH_3$	-2-CH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.84	$-OCH_3$	-2-CF$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.85	$-OCH_3$	-2-OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.86	$-OCH_3$	-2-OCH$_3$ 與 -5-N(H)C(O)CH$_3$
IA-L3-1.87	$-OCH_3$	-3-NO$_2$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.105	-H	-4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.107	$-OCH_3$	-4-N(H)$_2$ [Cl-]
IA-L3-1.108	$-OCH_3$	-4-N[C(H)$_2$ C(H)=C(H)$_2$]S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.119	-OH	-2-OCH$_3$ 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.120	$-OCH_3$	-3-C(H)$_2$ N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.121	$-OCH_3$	
IA-L3-1.122	$-OCH_3$	-4-N(H)S(O)$_2$ C(H)$_2$ C(H)$_2$ OH
IA-L3-1.123	$-OCH_3$	-4-N[C(H)$_2$ OC(O)C(H)$_2$ C(H)$_2$ CH$_3$]S(O)$_2$ CH$_3$

表 22



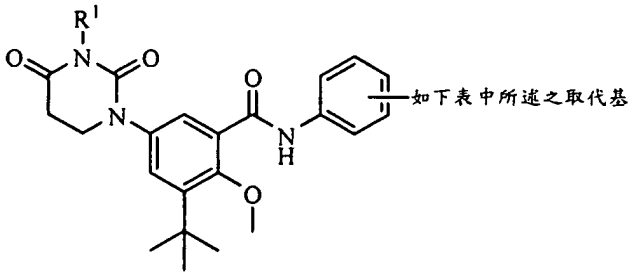
化合物	R^5	R^6	
		環/環結構	取代基
IA-L3-1.89	-OH	噻吩 -2-基	-3-$S(O)_2NH_2$ 與 -4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.90	-OCH_3	噻吩 -2-基	-3-$S(O)_2NH_2$ 與 -4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.91	-OH	噻吩 -2-基	-4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.94	-OCH_3	噻吩 -2-基	-4-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.95	-OH	噻吩 -2-基	-4-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.96	-OCH_3	噻吩 -2-基	-4-$C(H)_2N[C(O)OC(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.97	-OCH_3	噻吩 -2-基	4-$C(H)_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.98	-OH	噻吩 -2-基	-4-$C(H)_2N[C(O)OC(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.99	-OCH_3	吡啶 -3-基	-6-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.100	-OCH_3	吡啶 -3-基	-6-$N(H)_2[Cl^-]$
IA-L3-1.101	-OCH_3	吡啶 -2-基	-5-$N[S(O)_2CH_3]_2$
IA-L3-1.102	-OCH_3	吡啶 -2-基	-5-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.103	-OCH_3	環己基	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.104	-OH	噻唑 -2-基	

表 23



化合物	R^4	R^5	R^C	取代基
IA-L3-1.1	$-C(CH_3)_3$	-OH	$-CH_3$	----
IA-L3-1.2	$-C(CH_3)_3$	-OH	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.27	$-C(CH_3)_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.111	$-C(H)(CH_3)_2$	$-OCH_3$	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.112	$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.113	$-CH_2CH_3$	-OH	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.114	-H	-OH	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$

表 24



化合物	R^1	取代基
IA-L3-1.88	$-C(H)_2OC(O)C(H)_2C(H)_2CH_3$	$-4-N[C(H)_2OC(O)CH_2CH_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.25	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.26	$-CH_3$	$-4-N(CH_3)S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.115	$-C(H)_2C(O)N(H)CH_2CH_3$	$-4-N[C(H)_2C(O)N(H)CH_2CH_3]S(O)_2CH_3$
IA-L3-1.116	$-C(H)_2OC(O)C(CH_3)_3$	$-4-N[C(H)_2OC(O)C(CH_3)_3]S(O)_2CH_3$

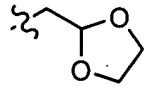
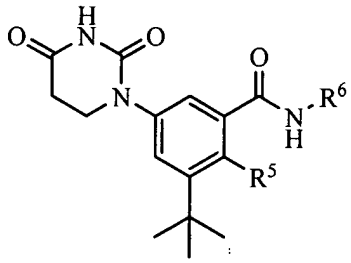
化合物	R^1	取代基
IA-L3-1.117		-4-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L3-1.118	-CH$_2$ C=CH$_2$	-4-N[C(H)$_2$ C=CH$_2$]S(O)$_2$ CH$_3$

表 25



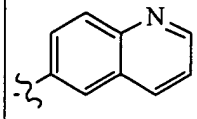
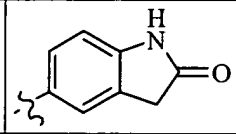
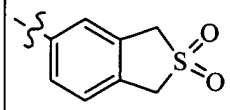
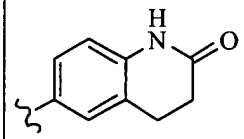
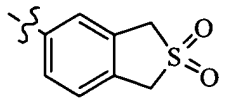
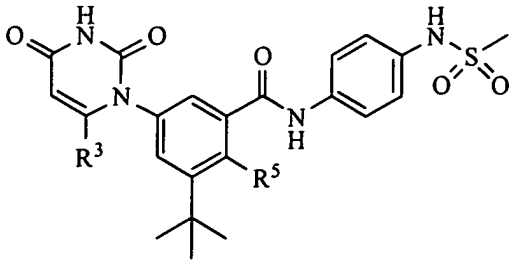
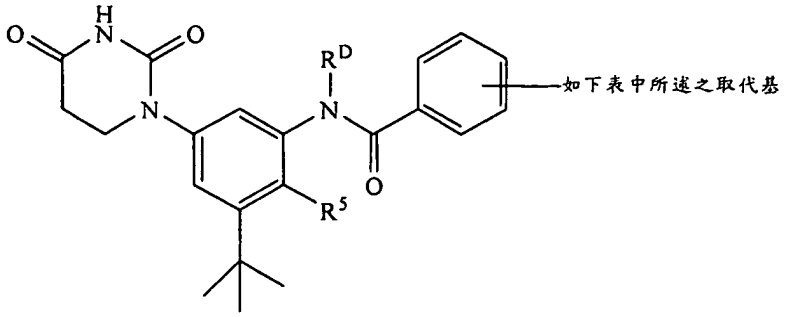
化合物	R^5	R^6
IA-L3-2.1	-OH	
IA-L3-2.2	-OCH$_3$	
IA-L3-2.3	-OCH$_3$	
IA-L3-2.4	-OCH$_3$	
IA-L3-2.5	-OH	

表 26



化合物	R^3	R^5
IB-L3-1.1	-H	$-OCH_3$
IB-L3-1.2	-H	-OH
IB-L3-1.3	$-CH_3$	$-OCH_3$
IB-L3-1.4	$-CH_3$	-OH

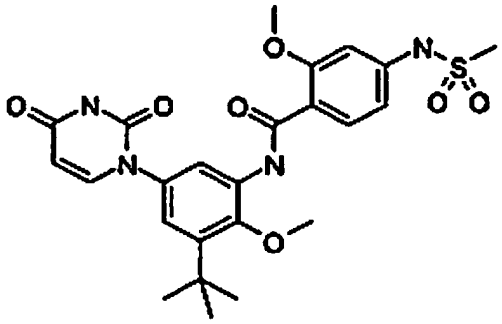
表 27



化合物	R^5	R^D	取代基
IA-L4-1.1	-H	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.2	-OH	-H	---
IA-L4-1.3	-OH	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.4	-OH	-H	$-4-CH_2S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.5	-OH	-H	$-4-NO_2$
IA-L4-1.6	-OH	-H	$-4-NH_2$
IA-L4-1.7	$-OCH_3$	$-CH_3$	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.8	$-OCH_3$	-H	---
IA-L4-1.9	$-OCH_3$	-H	$-4-N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.10	$-OCH_3$	-H	$-4-CH_2S(O)_2CH_3$

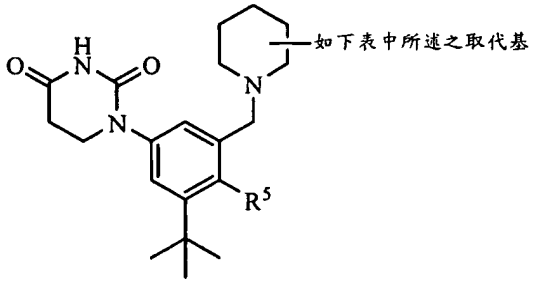
化合物	R^5	R^D	取代基
IA-L4-1.11	$-OCH_3$	-H	-2-OCH_3 與 -4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L4-1.12	$-OCH_3$	-H	-2-Cl 與 -4-$N(H)S(O)_2CH_3$

表 28



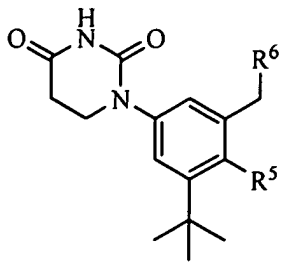
IB-L4-1.1

表 29



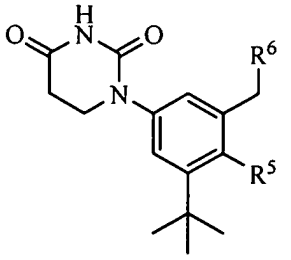
化合物	R^5	取代基
IA-L5-1-1.1	-OH	-4-$N(H)C(O)OC(CH_3)_3$
IA-L5-1-1.2	-OH	-3-$C(H)_2N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L5-1-1.3	-OH	-3-$C(O)OC(H)_2CH_3$
IA-L5-1-1.4	-OH	-3-CH_3 $[C(F)_3C(O)O^-]$
IA-L5-1-1.5	-OH	-4-$C(O)OCH_3$
IA-L5-1-1.6	-OH	-3-OH$[C(F)_3C(O)O^-]$
IA-L5-1-1.7	-OH	-3-$C(O)N[C(H)_2CH_3]_2$ $[C(F)_3C(O)O^-]$
IA-L5-1-1.8	-OH	-3-$C(O)NH_2$ $[C(F)_3C(O)O^-]$

表 30



化合物	R^5	R^6	
		環/環結構	取代基
IA-L5-1-1.10	-OH	六氫吡咔-1-基	-4-C(O)OC(CH$_3$)$_3$
IA-L5-1-1.11	-OH	四氫吡咯-1-基	-3-N(H)S(O)$_2$ CH$_3$
IA-L5-1-1.12	-OH	四氫吡咯-1-基	-3-N(H)C(O)OC(CH$_3$)$_3$
IA-L5-1-1.13	-OH	嗎福啉-4-基	-2-C(H)$_3$ 與 -6-C(H)$_3$ [C(F)$_3$ C(O)O$^-$]
IA-L5-1-1.14	-OH	嗎福啉-4-基	---- [C(F)$_3$ C(O)O$^-$]

表 31



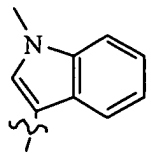
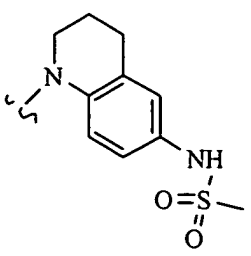
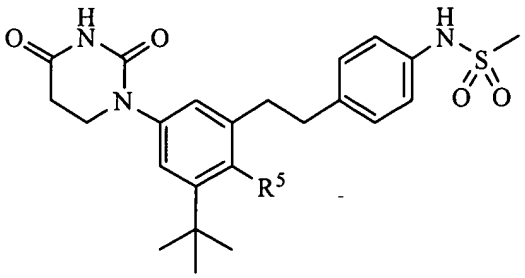
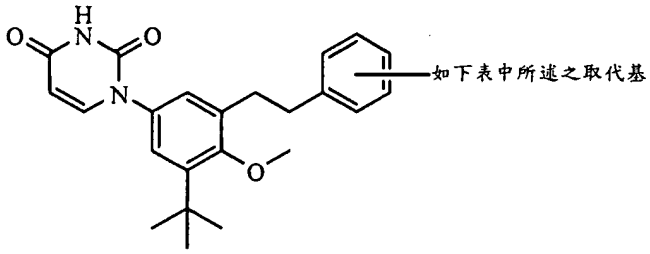
化合物	R^5	R^6
IA-L5-1-2.1	-OCH$_3$	
IA-L5-1-2.2	-OH	

表 32



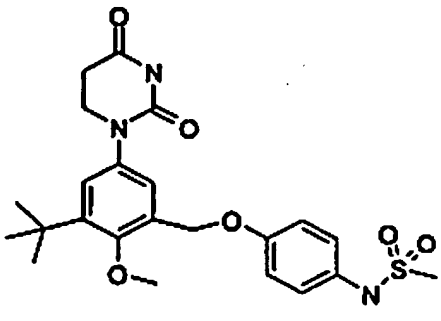
化合物	R^5
IA-L5-2-1.1	-OCH_3
IA-L5-2-1.2	-H

表 33



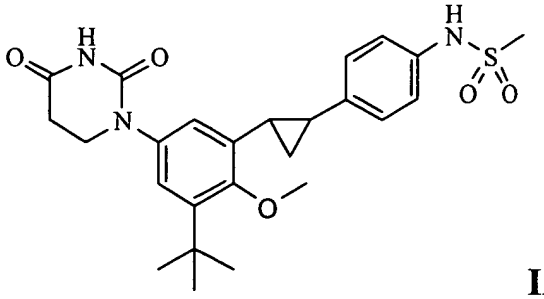
化合物	取代基
IB-L5-2-1.1	-2-C(O)OCH_3 與 -4-N(H)S(O)$_2$ CH_3
IB-L5-2-1.2	-4-N(H)S(O)$_2$ CH_3

表 34



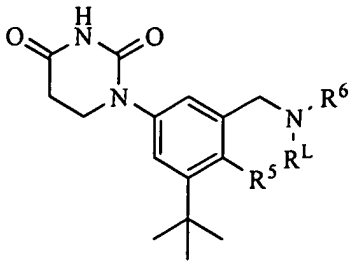
IA-L6-1.1

表 35



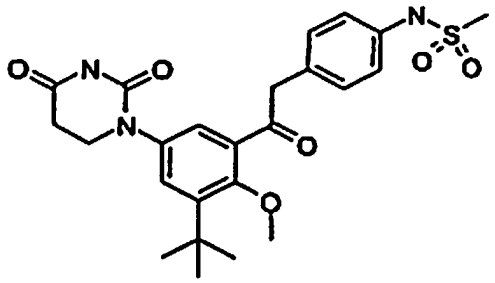
IA-L8-1.1

表36



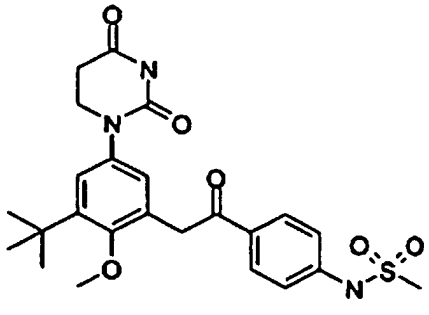
化合物	R^L	R^5	R^6	
			環/環結構	取代基
IA-L9-1.1	$-CH_2CH_3$	-OH	環己基 [$C(F)_3C(O)O^-$]	----
IA-L9-1.2	$-CH_3$	-OH	環己基 [$C(F)_3C(O)O^-$]	----
IA-L9-1.3	-H	-OH	苯基	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$
IA-L9-1.4	-H	$-OCH_3$	苯基	-4-$N(H)S(O)_2CH_3$

表37



IA-L11-1.1

表38



IA-L12-1.1

D.異構物

本發明亦部份針對式I化合物(及其鹽)之所有異構物(意即結構與

立體異構物)。結構異構物包括鏈與位置異構物。立體異構物包括E/Z異構物(意即關於一或多個雙鍵之異構物)、對掌異構物(意即在所有立體原中心處具有相反組態之立體異構物)及非對映異構物(意即在一或多個立體原中心處具有相同組態，但在其他立體原中心處不同之立體異構物)。

E.鹽

本發明亦部份針對式**I**化合物之所有鹽。化合物之鹽可為有利，此係由於一或多種鹽性質所致，例如，在不同溫度與濕度中之經增強醫藥安定性，或在水或其他溶劑中之所要溶解度。在鹽係意欲投予病患(而非例如在活體外環境中使用)之情況下，該鹽較佳為藥學上可接受及/或生理學上可相容。"藥學上可接受"一詞，係以形容詞方式使用於本專利申請案中，以意謂被修飾之名詞係適合作為醫藥產物或作為醫藥產物之一部份使用。藥學上可接受之鹽包括常用以形成鹼金屬鹽，及形成自由態酸或自由態鹼之加成鹽之鹽。一般而言，此等鹽典型上可藉習用方式，經由使例如適當酸或鹼與本發明之化合物反應而製成。

式**I**化合物之藥學上可接受酸加成鹽類可製自無機或有機酸。經常適當之無機酸類之實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸通常包括例如有機酸類之脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環族、羧酸及磺酸種類。經常適當之有機酸類之特殊實例包括醋酸鹽、三氟醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、醛糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲烷磺酸鹽、硬脂酸鹽、柳酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基醋酸鹽、苯乙醇酸鹽、雙羥基萘酸鹽(雙羥萘酸鹽)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、

2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己胺基磺酸鹽、海藻酸、β-羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、2-萘磺酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

式I化合物之藥學上可接受鹼加成鹽係包括例如金屬鹽與有機鹽。較佳金屬鹽包括鹼金屬(第Ia族)鹽、鹼土金屬(第IIa族)鹽及其他生理學上可接受之金屬鹽。此種鹽可製自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。較佳有機鹽可製自胺類，譬如丁三醇胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基(C_1-C_6)鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之鈉鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之單鈉鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之二鈉鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之鉀鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之單鉀鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之膽鹼鹽。

在一些具體實施例中，鹽為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之單膽鹼鹽。

在一些具體實施例中，鹽為(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之鈉鹽。

在一些具體實施例中，鹽為(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之二鈉鹽。

在一些具體實施例中，鹽為(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之鉀鹽。

在一些具體實施例中，鹽為(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之單鉀鹽。

F.純度

具有任何純度程度(包括純與實質上純)之式I化合物(及其鹽)係在申請人所發明之範圍內。關於化合物/鹽/異構物之"實質上純"一詞，係意謂含有化合物/鹽/異構物之製備物/組合物包含大於約85重量%之化合物/鹽/異構物，較佳為大於約90重量%之化合物/鹽/異構物，較佳為大於約95重量%之化合物/鹽/異構物，較佳為大於約97重量%之化合物/鹽/異構物，且較佳為大於約99重量%之化合物/鹽/異構物。

G.本發明之一些特定化合物與鹽之結晶形式

G1. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-*

*甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.3**)之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.3**)之結晶形式，意即下文所討論之溶劑合物、水合物及不含溶劑結晶形式。

***G1A. IB-L0-2.3**溶劑合物*

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之乙醇溶劑合物。

在一些具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 19.2±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度二θ(2θ)之吸收峰。在一些此種具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 19.2±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 19.2±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.0±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 19.2±0.2, 19.4±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.0±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 19.2±0.2, 19.4±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度2θ之吸收峰。在其他具體實施例中，乙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.0±0.2, 10.6±0.2, 13.6±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 19.2±0.2, 19.4±0.2, 22.7±0.2, 26.9±0.2及29.4±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，乙醇溶劑合物具有實質上如圖**1**中所示之

X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**1**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：8.25 (54), 9.67 (74), 9.92 (63), 10.59 (21), 13.64 (49), 17.25 (40), 17.51 (20), 19.19 (66), 19.43 (100), 22.75 (19), 26.92 (25)及29.39 (18)。

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之乙腈溶劑合物。

在一些具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 19.1±0.2及19.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 19.1±0.2及19.5±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 19.1±0.2及19.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 17.7±0.2, 19.1±0.2, 19.5±0.2, 22.0±0.2, 22.8±0.2及27.2±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 17.7±0.2, 19.1±0.2, 19.5±0.2, 22.0±0.2, 22.8±0.2及27.2±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，乙腈溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.3±0.2, 8.3±0.2, 9.7±0.2, 10.5±0.2, 13.8±0.2, 17.2±0.2, 17.7±0.2, 19.1±0.2, 19.5±0.2, 22.0±0.2, 22.8±0.2及27.2±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，乙腈溶劑合物具有實質上如圖**3**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**3**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.27 (14), 8.29 (33), 9.72 (100), 10.53 (20), 13.77 (67), 17.25 (38),

17.69 (17), 19.05 (63), 19.47 (58), 22.05 (19), 22.75 (16)及27.17 (21)。

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之醋酸乙酯溶劑合物。

在一些具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 18.7±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 18.7±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 18.7±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.7±0.2, 17.4±0.2, 18.7±0.2, 21.7±0.2, 22.0±0.2, 28.2±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.7±0.2, 17.4±0.2, 18.7±0.2, 21.7±0.2, 22.0±0.2, 28.2±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，醋酸乙酯溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.9±0.2, 9.3±0.2, 9.7±0.2, 10.6±0.2, 13.7±0.2, 17.4±0.2, 18.7±0.2, 21.7±0.2, 22.0±0.2, 28.2±0.2, 38.5±0.2及44.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，醋酸乙酯具有實質上如圖**4**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**4**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：7.94 (24), 9.33 (26), 9.72 (13), 10.58 (23), 13.71 (19), 17.40 (28), 18.72 (44), 21.69 (8), 22.04 (10), 28.23 (8), 38.45 (100)及44.66 (95)。

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之2-丙醇溶劑合物。

在一些具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2及22.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2及22.5±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2及22.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2, 22.5±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2, 22.5±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 16.3±0.2, 18.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 21.6±0.2, 22.5±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，2-丙醇溶劑合物具有實質上如圖**5**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**5**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：8.18 (32), 9.26 (100), 10.12 (81), 16.28 (93), 18.11 (30), 18.59 (63), 19.40 (67), 21.57 (60), 22.51 (31), 23.82 (29), 25.94 (24)及28.05 (29)。

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之甲醇溶劑合物。

在一些具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2及19.6±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2及19.6±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2及19.6±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.5±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2, 19.6±0.2及27.1±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.5±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2, 19.6±0.2及27.1±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，甲醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.4±0.2, 9.7±0.2, 10.1±0.2, 13.5±0.2, 13.8±0.2, 17.4±0.2, 19.3±0.2, 19.6±0.2及27.1±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，甲醇溶劑合物具有實質上如圖**6**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**6**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：8.36 (48), 9.74 (65), 10.05 (74), 13.55 (24), 13.79 (69), 17.40 (32), 19.30 (80), 19.58 (100)及27.08 (24)。

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之1-丙醇溶劑合物。

在一些具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 19.3±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。在一

些此種具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 19.3±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 19.3±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 10.5±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 18.6±0.2, 19.3±0.2, 21.0±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 10.5±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 18.6±0.2, 19.3±0.2, 21.0±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.2±0.2, 9.3±0.2, 10.1±0.2, 10.5±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 18.4±0.2, 18.6±0.2, 19.3±0.2, 21.0±0.2, 21.6±0.2及22.8±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，1-丙醇溶劑合物具有實質上如圖**7**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**7**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：8.15 (27), 9.26 (87), 10.08 (84), 10.47 (62), 15.73 (40), 16.24 (100), 18.37 (41), 18.59 (49), 19.33 (50), 20.97 (28), 21.65 (71)及22.81 (44)。

本發明亦部份關於一種藉由使化合物**IB-L0-2.3**懸浮於其相應之溶劑中，製備上述溶劑合物之方法。

G1B.不含溶劑IB-L0-2.3

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之不含溶劑結晶形式。

在一些具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 16.2±0.2及18.3±0.2度二θ(2θ)之吸收峰。在一些此種具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 16.2±0.2及18.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 16.2±0.2及18.3±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 10.1±0.2, 14.9±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.8±0.2及26.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 10.1±0.2, 14.9±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.8±0.2及26.5±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 10.1±0.2, 14.9±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.8±0.2及26.5±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有X-射線粉末繞射圖樣，包含八個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 10.1±0.2, 14.9±0.2, 16.2±0.2, 18.3±0.2, 19.8±0.2及26.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，不含溶劑化合物**IB-L0-2.3**具有實質上如圖**8**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**8**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：6.20 (36), 7.85 (66), 9.89 (61), 10.12 (75), 14.87 (27), 16.19 (89), 18.32 (100), 19.82 (77)及26.53 (34)。

本發明亦部份關於一種藉由使上文所討論**IB-L0-2.3**溶劑合物之

一脫溶劑，製備化合物**IB-L0-2.3**之不含溶劑結晶形式之方法。溶劑合物可經由將溶劑合物固體在~125℃下加熱約10分鐘而被去溶劑化。

G1C. IB-L0-2.3水合物

本發明亦部份關於化合物**IB-L0-2.3**之水合物。

在一些具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.4±0.2, 12.9±0.2, 17.9±0.2及18.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.4±0.2, 12.9±0.2, 17.9±0.2及18.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.4±0.2, 12.9±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2, 18.9±0.2及24.4±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.4±0.2, 12.9±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2, 18.9±0.2及24.4±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.4±0.2, 12.9±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2, 18.9±0.2及24.4±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.4±0.2, 12.7±0.2, 12.9±0.2, 14.1±0.2, 15.7±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2, 18.9±0.2, 21.2±0.2, 24.4±0.2及25.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.4±0.2, 12.7±0.2, 12.9±0.2, 14.1±0.2, 15.7±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2, 18.9±0.2, 21.2±0.2, 24.4±0.2及25.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.4±0.2, 12.7±0.2, 12.9±0.2, 14.1±0.2, 15.7±0.2, 17.2±0.2, 17.5±0.2, 17.9±0.2,

18.9±0.2, 21.2±0.2, 24.4±0.2及25.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，水合物具有實質上如圖**9**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**9**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：6.42 (60), 12.71 (33), 12.89 (58), 14.05 (17), 15.68 (18), 17.22 (44), 17.53 (100), 17.86 (51), 18.87 (77), 21.25 (17), 24.35 (28)及24.95 (20)。

本發明亦部份關於一種藉由使上述不含溶劑結晶性化合物懸浮於水中，製備水合物之方法。水合物係藉由使300毫克不含溶劑結晶性化合物，於45℃下懸浮在2毫升水中，歷經四天而製成。

G2. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單鈉鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單鈉鹽之結晶形式，意即下文所討論之圖樣A、圖樣B及圖樣C結晶形式。

本發明係部份關於圖樣A結晶性單鈉鹽。

在一些具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自

包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2及23.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 16.0±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 23.9±0.2及28.3±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 16.0±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 23.9±0.2及28.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 16.0±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 23.9±0.2及28.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含八個或更多個選自包括4.6±0.2, 10.4±0.2, 12.0±0.2, 15.6±0.2, 16.0±0.2, 18.6±0.2, 22.8±0.2, 23.3±0.2, 23.9±0.2及28.3±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有實質上如圖**10**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**10**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.64 (62), 10.41 (38), 12.04 (38), 15.62 (44), 15.99 (44), 18.63 (49), 22.77 (60), 23.29 (40), 23.93 (100)及28.31 (56)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣A單鈉鹽之方法。圖樣A單鈉鹽係以下述方式製成，添加1M NaOH水溶液(0.548毫升)至化合物**IB-L0-2.3** (225.72毫克)中，將所形成之懸浮液以結晶性N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，二鈉鹽(如下文所討論而製成)接種，及使所形成之懸浮液在環境條件

下達成平衡。圖樣A單鈉鹽係經過溶液所媒介之方法，於第二天形成。此鹽之化學計量係被假設為1:1，以結晶化作用程序為基準。本發明亦部份關於圖樣B結晶性單鈉鹽。

在一些具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含八個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2,

29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含兩個或多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含兩個或多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2及31.8±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 19.2±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2,

17.0±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.4±0.2, 10.8±0.2, 16.3±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2及16.3±0.2度2θ下之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 16.3±0.2及22.1±0.2度2θ下之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 16.3±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ下之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ下之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ下之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 19.2±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ下之吸收峰。在又其他此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2及23.7±0.2度2θ下之吸收峰。在進一步此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2及31.8±0.2度2θ下之吸收峰。在又進一步此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2,

19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2及31.8±0.2度2θ下之吸收峰。在又進一步此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ下之吸收峰。在又進一步此種具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含在5.4±0.2, 10.8±0.2, 14.4±0.2, 16.3±0.2, 17.0±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 19.6±0.2, 21.6±0.2, 22.1±0.2, 23.7±0.2, 28.8±0.2, 29.1±0.2及31.8±0.2度2θ下之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單鈉鹽具有實質上如圖**12**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**12**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.36 (100), 10.75 (42), 14.43 (20), 16.34 (60), 17.00 (25), 18.83 (18), 19.24 (18), 19.66 (12), 21.64 (29), 22.12 (41), 23.73 (32), 28.83 (9), 29.10 (9)及31.78 (10)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣B單鈉鹽之方法。圖B單鈉鹽可藉由使圖樣A單鈉鹽(例如~30毫克)在室溫下懸浮於各種有機溶劑(例如~125微升乙腈、乙醇、1-丙醇或2-丙醇)中而製成。圖B單鈉鹽亦以下述方式製成，將溶液以圖樣B單鈉鹽接種。使化合物**IB-L0-2.3** (12.5克)在~68℃下溶於DMSO (37.5毫升)中。添加已溶於6.3毫升水中之1.04克NaOH、6.3毫升2-丙醇及12.5毫升35.2:1 v/v 2-丙醇/水。將溶液以在12.5毫升35.2:1 v/v 2-丙醇/水中配成漿液之125毫克圖樣B晶種接種，並將結晶化作用漿液在~68℃下培養~1.5小時。於~68℃下添加175毫升35.2:1 v/v 2-丙醇/水，歷經~7小時，並使結晶化作用漿液冷卻至~0℃，歷經不低於7小時。結晶係藉過濾分離，及藉由PXRD分析。然後，使結晶在~50℃下，於真空(大約3英吋水銀)下乾燥。已乾燥之結晶係藉由PXRD分析，其在與預乾燥之試樣比較下未顯示變化。圖B單鈉鹽之化學計量係藉由離子層析確認。

本發明亦部份關於圖樣C結晶性單鈉鹽。

在一些具體實施例中，圖樣C單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 12.0±0.2, 17.5±0.2, 18.8±0.2及22.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣C單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 12.0±0.2, 17.5±0.2, 18.8±0.2及22.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣C單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 12.0±0.2, 17.5±0.2, 17.8±0.2, 18.8±0.2及22.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 12.0±0.2, 17.5±0.2, 17.8±0.2, 18.8±0.2及22.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.0±0.2, 12.0±0.2, 17.5±0.2, 17.8±0.2, 18.8±0.2及22.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣C單鈉鹽具有實質上如圖**14**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**14**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.97 (100), 12.03 (24), 17.55 (32), 17.80 (77), 18.79 (23)及22.74 (33)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣C單鈉鹽之方法。圖樣C單鈉鹽係按下述製成。使圖B單鈉鹽(100毫克)在70℃下溶於400微升DMSO與2毫升12:1 v/v 2-丙醇/H_2O中。將圖B單鈉鹽種晶添加至溶液中，然後，使溶液冷卻至環境溫度，歷經20分鐘。過濾產生圖樣C單鈉鹽之結晶。

G3. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，二鈉鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，二鈉鹽之結晶形式。

在一些具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2, 22.7±0.2, 23.0±0.2及23.3±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2, 22.7±0.2, 23.0±0.2及23.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 9.6±0.2, 10.5±0.2, 13.0±0.2, 14.6±0.2, 15.4±0.2, 16.8±0.2, 22.7±0.2, 23.0±0.2及23.3±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽具有實質上如圖**15**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**15**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.80 (100), 9.59 (10), 10.51 (13), 12.98 (11), 14.56 (8), 15.38 (12), 16.84 (6), 22.68 (10), 23.04 (6)及23.33 (4)。

本發明亦部份關於一種製備二鈉鹽之方法。二鈉鹽係以下述方式製成，使化合物**IB-L0-2.3** (52.83毫克)懸浮於1M NaOH水溶液(1.1毫升) (化合物：NaOH之莫耳比為1:10)中。將溶液加熱至36℃，並使固體完全溶解，而產生透明溶液。使溶液自然地冷卻至環境溫度，並

使此鹽在24小時內結晶。或者，二鈉鹽係以下述方式製成，使化合物IB-L0-2.3 (51毫克)懸浮於EtOH (1毫升)中。添加1.2毫升5:1 v/v EtOH/H_2O (2.1莫耳當量)中之NaOH。使反應混合物濃縮，並添加2毫升乙腈，以誘發結晶化作用。此固體之化學計量係藉由離子層析測定。

G4. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單鉀鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單鉀鹽之結晶形式。

在一些具體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 21.5±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 21.5±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具

體實施例中，單鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.0±0.2, 9.9±0.2, 11.3±0.2, 13.3±0.2, 16.9±0.2, 18.1±0.2, 19.1±0.2, 20.0±0.2, 21.1±0.2, 21.5±0.2, 23.5±0.2, 24.8±0.2及25.7±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽具有實質上如圖**17**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**17**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.97 (100), 9.94 (7), 11.33 (15), 13.28 (7), 16.91 (5), 18.13 (7), 19.14 (4), 20.00 (4), 21.13 (4), 21.45 (4), 23.54 (4), 24.84 (3)及25.67 (6)。

本發明亦部份關於一種製備單鉀鹽之方法。單鉀鹽係在水性媒質中製成。將0.366毫升1M KOH水溶液添加至150.56毫克化合物**IB-L0-2.3** (莫耳比1:1.2)中。使所形成之懸浮液在環境條件下達成平衡。單鉀鹽係經過溶液所媒介之方法，於第二天形成。或者，單鉀鹽係以下述方式製成，使化合物**IB-L0-2.3** (300毫克)懸浮於3毫升乙腈中。添加1.3毫升H_2O (2.1莫耳當量)中之KOH。添加另外1毫升H_2O，以溶解所有固體。然後，添加12毫升乙腈，以誘發結晶化作用。此鹽之化學計量係藉由離子層析儀確認。

G5. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單膽鹼鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，單膽鹼鹽之結晶形式，意即下文所討論之圖樣A與圖樣B結晶形式。

本發明係部份關於圖樣A結晶性單膽鹼鹽。

在一些具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括10.9±0.2, 12.1±0.2, 13.4±0.2, 15.5±0.2, 17.0±0.2, 17.8±0.2, 18.3±0.2, 19.5±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包

含三個或更多個選自包括10.9±0.2, 12.1±0.2, 13.4±0.2, 15.5±0.2, 17.0±0.2, 17.8±0.2, 18.3±0.2, 19.5±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括10.9±0.2, 12.1±0.2, 13.4±0.2, 15.5±0.2, 17.0±0.2, 17.8±0.2, 18.3±0.2, 19.5±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括10.9±0.2, 12.1±0.2, 13.0±0.2, 13.4±0.2, 13.6±0.2, 15.5±0.2, 17.0±0.2, 17.8±0.2, 18.3±0.2, 19.5±0.2, 19.7±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A單膽鹼鹽具有實質上如圖**19**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**19**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：10.94 (42), 12.06 (20), 12.96 (26), 13.42 (64), 13.64 (27), 15.51 (18), 16.98 (78), 17.81 (26), 18.32 (100), 19.49 (48), 19.70 (33)及21.91 (22)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣A單膽鹼鹽之方法。其係在四氫呋喃(THF)與甲醇之溶劑混合物中製成。使化合物**IB-L0-2.3** (56.79毫克)在60℃下溶於THF中，添加40.01毫克膽鹼氫氧化物溶液(45重量%在甲醇中)，而造成1:1.2之莫耳比。結晶係於自然冷卻至環境溫度時形成。

本發明亦部份關於圖樣B結晶性單膽鹼鹽。

在一些具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及22.1±0.2度

2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.3±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.8±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.3±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.8±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.0±0.2, 9.4±0.2, 11.0±0.2, 13.0±0.2, 13.3±0.2, 13.7±0.2, 15.9±0.2, 17.0±0.2, 17.4±0.2, 18.3±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.8±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B單膽鹼鹽具有實質上如圖**21**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**21**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：7.96 (41), 9.38 (34), 10.96 (24), 12.98 (76), 13.34 (33), 13.72 (37), 15.90 (100), 17.03 (60), 17.42 (37), 18.30 (31), 18.85 (93), 19.82 (90), 21.76 (38)及22.06 (46)。

本發明亦部份關於一種製備圖B單膽鹼鹽之方法。其係藉由使非晶質膽鹼鹽懸浮於醋酸乙酯中，歷經七天而製成。

G6. *N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，二膽鹼鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺，二膽鹼鹽之結晶形式。

在一些具體實施例中，二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2及21.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.9±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.9±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二膽鹼鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括8.6±0.2, 11.0±0.2, 12.9±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 18.9±0.2, 19.8±0.2, 21.9±0.2及22.1±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二膽鹼鹽具有實質上如圖**23**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**23**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：8.62 (28), 10.98 (29), 12.93 (50), 15.88 (100), 17.03 (42), 17.47 (29),

18.88 (66), 19.82 (57), 21.89 (42), 2.07 (41)。

本發明亦部份關於一種製備二膽鹼鹽之方法。其係以下述方式製成，使化合物**IB-L0-2.3** (200毫克)懸浮於0.75毫升MeOH中。添加MeOH中之膽鹼氫氧化物(210毫升，45重量%，2.10莫耳當量)。使反應混合物濃縮，並添加4毫升乙腈與6毫升醋酸異丙酯。然後，將反應混合物以微量之化合物**IB-L0-2.3**單鉀鹽種晶(上文所討論)接種。不久之後，反應混合物開始結晶。此鹽之化學計量係藉由溶液^{1}H NMR測定。

G7. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺二鈉鹽之結晶形式

本發明亦部份關於(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺二鈉鹽之結晶形式，意即下文所討論之九水合物與四水合物結晶形式。

本發明係部份關於九水合物結晶性二鈉鹽。九水合物結晶性二鈉鹽之晶體學單位晶胞參數已被測定如下：a為8.9Å，b為9.4Å，且c為20.7Å(更明確言之，a為8.926(2)Å，b為9.415(2)Å，且c為20.674(5)Å)；晶角為：α- 94.8°、β- 93.3°及γ- 107.0°(更明確言之，α為94.796(4)°，β為93.345(4)°，且γ為107.013(4)°)；及晶胞體積為1649Å^3(更明確言之，1649.3 (7)Å^3)。此鹽係在P-1空間群中結晶。

在一些具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.9±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.9±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收

峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.9±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 14.9±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.7±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 20.9±0.2, 21.9±0.2, 22.1±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 14.9±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.7±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 20.9±0.2, 21.9±0.2, 22.1±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.3±0.2, 10.4±0.2, 10.9±0.2, 11.6±0.2, 12.9±0.2, 14.7±0.2, 14.9±0.2, 16.4±0.2, 17.8±0.2, 19.4±0.2, 19.7±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 20.9±0.2, 21.9±0.2, 22.1±0.2及23.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽九水合物具有實質上如圖**24**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**24**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.31 (100), 10.36 (12), 10.91 (23), 11.61 (52), 12.93 (24), 14.73 (65), 14.89 (20), 16.44 (41), 17.80 (38), 19.44 (26), 19.67 (37), 19.83 (59), 20.75 (69), 20.89 (21), 21.92 (43), 22.13 (40)及22.42 (24)。

本發明亦部份關於一種製備二鈉鹽九水合物之方法。其係在水性媒質中製成。將NaOH水溶液(1M，1.18毫升)添加至(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.1**) (27.82毫克) (莫耳比1:20酸：鹼)

中。使所形成之懸浮液在環境條件下達成平衡。二鈉鹽九水合物係經過溶液所媒介之方法，於七天後形成。或者，二鈉鹽九水合物係以下述方式製成，使278.8毫克化合物**IB-L1-1.1**懸浮於1.25毫升THF中，同時加熱至約50℃。添加NaOH水溶液(1N，1.5毫升，2.2莫耳當量)。固體完全溶解，而產生透明溶液，使其自然地冷卻至環境溫度。此鹽係自發性地結晶。分子結構係藉由單晶繞射法測定。

本發明係部份關於四水合物結晶性二鈉鹽。

在一些具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2及29.5±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2及29.5±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2及29.5±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 14.4±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2, 29.5±0.2及34.2±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 14.4±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2, 29.5±0.2及34.2±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 12.1±0.2, 14.0±0.2, 14.4±0.2, 17.0±0.2, 17.5±0.2, 20.9±0.2, 21.6±0.2, 25.0±0.2, 29.5±0.2及34.2±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鈉鹽四水合物具有實質上如圖**25**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**25**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.81 (100), 12.07 (7), 14.01 (27), 14.41 (8), 16.96 (18), 17.53 (11), 20.87 (18), 21.58 (22), 24.99 (11), 29.47 (9)及34.20 (9)。

本發明亦部份關於一種藉由使九水合物二鈉鹽懸浮於有機溶劑(例如乙醇、1-丙醇或2-丙醇)中，製備二鈉鹽四水合物之方法。

G8. *(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺二鉀鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺二鉀鹽四水合物。

二鉀鹽四水合物之晶體學單位晶胞參數已被測定如下：a為14.5Å，b為10.8Å，且c為35.8Å(更明確言之，a為14.454(14)Å，b為10.763(14)Å，且c為35.75(4)Å)；晶角為：β- 98.8°(更明確言之，β為98.82(3)°)；及晶胞體積為5499Å^3(更明確言之，5499(11)Å^3)。此鹽係在C2/c空間群中結晶。

在一些具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2, 24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2, 24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2,

24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 12.6±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 16.7±0.2, 17.1±0.2, 20.7±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 12.6±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 16.7±0.2, 17.1±0.2, 20.7±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.0±0.2, 11.9±0.2, 12.4±0.2, 12.6±0.2, 13.7±0.2, 15.0±0.2, 16.5±0.2, 16.7±0.2, 17.1±0.2, 20.7±0.2, 20.8±0.2, 21.3±0.2, 22.2±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.4±0.2及29.3±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，二鉀鹽四水合物具有實質上如圖**27**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**27**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.00 (100), 11.86 (34), 12.39 (32), 12.64 (19), 13.70 (23), 15.03 (21), 16.47 (24), 16.66 (24), 17.12 (28), 20.75 (29), 20.81 (33), 21.34 (22), 22.15 (46), 22.38 (31), 24.02 (24), 26.44 (24)及29.32 (21)。

本發明亦部份關於一種藉由使化合物**IB-L1-1.1** (261.13毫克)懸浮於1.25毫升THF中，同時加熱至約50℃，製備二鉀鹽四水合物之方法。添加KOH水溶液(1N，1.3毫升，2.2莫耳當量)。固體完全溶解，而產生透明溶液，使其自然地冷卻至環境溫度。結晶化作用係在緩慢蒸發過程期間發生。

G9. *(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺單鉀鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺單鉀鹽之結晶形式，意即下文所討論之三水合物與二水合物結晶形式。

本發明係部份關於單鉀鹽三水合物。三水合物結晶性單鉀鹽之晶體學單位晶胞參數已被測定如下：a為9.0Å，b為8.3Å，且c為18.6Å(更明確言之，a為9.0393(16)Å，b為8.3332(15)Å，且c為18.582(3)Å)；晶角為：α- 80.5°、β- 85.1°及γ- 80.5°(更明確言之，α為80.511(2)°，β為85.134(3)°，且γ為80.531(2)°)；及晶胞體積為1359Å^3(更明確言之，1359.3 (4)Å^3)。此鹽係在P-1空間群中結晶。

在一些具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 13.6±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2, 22.6±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 13.6±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2, 22.6±0.2及

23.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 13.6±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2, 22.6±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 13.6±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2, 22.6±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括4.8±0.2, 10.8±0.2, 11.3±0.2, 13.4±0.2, 15.3±0.2, 16.9±0.2, 21.2±0.2, 21.7±0.2, 22.1±0.2, 22.5±0.2及23.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽三水合物具有實質上如圖**28**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**28**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：4.83 (60), 10.79 (100), 11.31 (22), 13.42 (41), 13.59 (18), 15.32 (21), 16.90 (38), 21.24 (22), 21.68 (20), 21.68 (21), 22.15 (22), 22.55 (29), 22.63 (23)及23.02 (27)。

本發明亦部份關於一種製備單鉀鹽三水合物之方法。其係以下述方式製成，使化合物**IB-L1-1.1** (108.81毫克)懸浮於0.4毫升THF中，同時加熱至約50℃。添加KOH水溶液(1N，0.278毫升，1.2莫耳當量)。固體完全溶解，而產生透明溶液。將另外1.6毫升THF添加至溶液中，然後，使其自然地冷卻至環境溫度，且發現結晶化作用。或

者，單鉀鹽三水合物係以下述方式製成，使化合物**IB-L1-1.1** (343.89毫克)懸浮於1.0毫升THF中，同時加熱至50℃。添加KOH水溶液(1N，0.878毫升，1.2莫耳當量)。固體完全溶解，而產生透明溶液。將乙醇逐滴添加至溶液中，至總體積為4.0毫升。接著，使溶液自然地冷卻至環境溫度，且發現結晶化作用。

本發明係部份關於單鉀鹽二水合物。

在一些具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.7±0.2, 8.8±0.2, 16.1±0.2及19.7±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括2θ度之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.7±0.2, 8.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 16.1±0.2, 17.7±0.2, 19.2±0.2, 19.7±0.2, 23.1±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 16.1±0.2, 17.7±0.2, 19.2±0.2, 19.7±0.2, 23.1±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 16.1±0.2, 17.7±0.2, 19.2±0.2, 19.7±0.2, 23.1±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單鉀鹽二水合物具有實質上如圖**29**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**29**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：7.68 (19), 8.83 (100), 12.40 (7), 13.97 (10), 16.12 (25), 17.75 (9), 19.22 (12), 19.73 (40), 23.05 (9)及29.21 (7)。

本發明亦部份關於一種製備單鉀鹽二水合物之方法。其係藉由使單鉀鹽三水合物懸浮於低水活性之媒質，譬如乙醇/H_2O混合物

(50/1 v/v)中而製成。或者，單鉀鹽二水合物係以下述方式製成，使鉀三水合物固體(1.8克)於80℃下溶解在36毫升IPA與4毫升水中。使所形成之溶液冷卻至55℃，歷經1小時。然後，將溶液於55℃下，以7.5毫克二水合物結晶接種，並在55℃下保持1小時。接著，添加庚烷(36毫升)，歷經3小時。使反應混合物冷卻至0℃，且過濾係產生含有二-與三水合物結晶兩者之物質。然後，將固體在50℃下，於20毫升10:1 v/v EtOH/H_2O中再配成漿液，歷經3小時，並冷卻至25℃，歷經5小時。接著，將漿液於25℃下混合另外3天，並冷卻至0℃，歷經3小時，及在此溫度下保持2小時。過濾所形成之結晶，並在濾器漏斗上風乾1小時，而得二水合物。二水合物單鉀鹽亦藉由將二水合物與三水合物結晶之混合物於80℃下，在10:1 v/v EtOH/H_2O中配成漿液2天而製成。鉀含量係藉由離子層析確認。

G10. *(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺1/7鉀鹽之結晶形式*

本發明亦部份關於(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺1/7鉀鹽之結晶形式。

在一些具體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2及22.9±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2及22.9±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具

體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2及22.9±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 20.8±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2, 22.9±0.2, 24.3±0.2, 24.9±0.2及25.1±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 20.8±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2, 22.9±0.2, 24.3±0.2, 24.9±0.2及25.1±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，1/7鉀鹽具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.7±0.2, 8.3±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 11.4±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 15.6±0.2, 16.3±0.2, 16.7±0.2, 17.2±0.2, 18.3±0.2, 18.8±0.2, 19.4±0.2, 19.9±0.2, 20.2±0.2, 20.5±0.2, 20.8±0.2, 21.2±0.2, 22.1±0.2, 22.9±0.2, 24.3±0.2, 24.9±0.2及25.1±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，1/7鉀鹽具有實質上如圖**31**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**31**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：7.71 (19), 8.33 (34), 10.10 (100), 10.66 (29), 11.39 (27), 12.04 (22), 13.39 (39), 15.56 (41), 16.27 (62), 16.69 (70), 17.22 (59), 18.31 (18), 18.78 (47), 19.44 (36), 19.89 (28), 20.19 (33), 20.54 (87), 20.80 (33), 21.15 (47), 22.05 (24), 22.82 (67), 24.32 (22), 24.87 (22)及25.07 (33)。

本發明亦部份關於一種製備1/7鉀鹽之方法。其係以下述方式製成，使化合物**IB-L1-1.1** (2克)在50℃下懸浮於6毫升THF中。添加已溶於4.3毫升水中之一莫耳當量KOH，並將反應混合物加熱至65℃，以溶解所有固體。然後，使溶液冷卻至環境溫度，歷經2小時，且發生自發性結晶。接著，使漿液冷卻至5℃，並在該溫度下保持2小時。過濾淡黃色結晶，並在環境條件下風乾24小時。鉀含量係藉由離子層析測定。

G11. *(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺單二乙胺鹽四水合物之結晶形式*

本發明亦部份關於結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺單二乙胺鹽四水合物。

在一些具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2, 14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2, 14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2, 14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2,

14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2, 21.9±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2, 14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2, 21.9±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括9.5±0.2, 10.0±0.2, 11.8±0.2, 12.1±0.2, 14.4±0.2, 16.8±0.2, 17.6±0.2, 19.4±0.2, 19.8±0.2, 20.8±0.2, 21.4±0.2, 21.8±0.2, 21.9±0.2及29.8±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，單二乙胺鹽四水合物具有實質上如圖**32**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**32**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：9.45 (100), 9.97 (31), 11.85 (67), 12.09 (16), 14.38 (22), 16.80 (9), 17.59 (10), 19.39 (8), 19.83 (21), 20.85 (25), 21.37 (12), 21.75 (34), 21.87 (8)及29.78 (7)。

本發明亦部份關於一種製備單二乙胺鹽四水合物之方法。其係在水性媒質中製成。將化合物**IB-L1-1.1**慢慢添加至500微升1M二乙胺中，直到不再有固體可溶於溶液中為止。然後，使溶液緩慢地在環境溫度下蒸發，且此鹽係於2天後結晶。或者，單二乙胺鹽四水合物係以下述方式製成，使64.15毫克化合物**IB-L1-1.1**懸浮於400微升1M二乙胺中，同時加熱至50℃。添加約5滴THF (~20微升)。於添加時固體完全溶解，而產生透明溶液。接著，使溶液於環境溫度下蒸發，且此鹽係於4天後結晶。此鹽之化學計量係藉由溶液^{1}H NMR確認。

G12. *(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.1**)之結晶形式*

本發明亦部份關於(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫

嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.1**)之結晶形式，意即下文所討論之真實多晶型物(圖樣A、圖樣B、圖樣C及圖樣D)與水合物(圖樣AH、圖樣BH、圖樣CH及圖樣DH)結晶形式。

G12A. IB-L1-1.1真實多晶型物

本發明係部份關於圖樣A結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺。

在一些具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.5±0.2, 18.8±0.2, 22.7±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.5±0.2, 18.8±0.2, 22.7±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.5±0.2, 18.8±0.2, 22.7±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 14.5±0.2, 15.3±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 22.2±0.2, 22.7±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 14.5±0.2, 15.3±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 22.2±0.2, 22.7±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.8±0.2, 9.9±0.2, 11.8±0.2, 12.4±0.2, 14.0±0.2, 14.5±0.2, 15.3±0.2, 18.5±0.2,

18.8±0.2, 22.2±0.2, 22.7±0.2, 23.8±0.2, 26.0±0.2及29.2±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A多晶型物具有實質上如圖**34**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**34**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.85 (28), 9.88 (51), 11.79 (73), 12.38 (56), 14.03 (38), 14.45 (100), 15.27 (29), 18.52 (39), 18.80 (47), 22.24 (40), 22.72 (77), 23.76 (39), 25.98 (22)及29.21 (64)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣A多晶型物之方法。圖樣A多晶型物係如下文**實例F**中所討論製成。

本發明係部份關於圖樣B結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺。

在一些具體實施例中，圖樣B多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括11.5±0.2, 13.3±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 17.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 20.4±0.2, 21.6±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括11.5±0.2, 13.3±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 17.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 20.4±0.2, 21.6±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括11.5±0.2, 13.3±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 17.1±0.2, 18.6±0.2, 19.4±0.2, 20.4±0.2, 21.6±0.2, 22.4±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B多晶型物具有實質上如圖**36**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**36**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：11.52 (71), 13.30 (87), 15.37 (100), 16.42 (60), 17.13 (69), 18.60 (97), 19.37 (56), 20.40 (62), 21.55 (55), 22.41 (39), 23.99 (33), 26.81

(31)及28.98 (50)。

本發明係部份關於圖樣C結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺。

在一些具體實施例中，圖樣C多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括7.7±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 16.2±0.2, 19.4±0.2, 20.5±0.2, 21.4±0.2, 22.0±0.2, 22.6±0.2, 24.3±0.2及27.6±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣C多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括7.7±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 16.2±0.2, 19.4±0.2, 20.5±0.2, 21.4±0.2, 22.0±0.2, 22.6±0.2, 24.3±0.2及27.6±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣C多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括7.7±0.2, 10.1±0.2, 10.6±0.2, 12.0±0.2, 13.4±0.2, 16.2±0.2, 19.4±0.2, 20.5±0.2, 21.4±0.2, 22.0±0.2, 22.6±0.2, 24.3±0.2及27.6±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣C多晶型物具有實質上如圖**37**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**37**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：7.69 (27), 10.13 (27), 10.64 (49), 12.01 (31), 13.39 (33), 16.25 (91), 19.44 (46), 20.49 (100), 21.40 (35), 22.03 (37), 22.60 (30), 24.32 (23)及27.55 (27)。

本發明係部份關於圖樣D結晶性(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺。

在一些具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2, 15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 19.9±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2,

15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 19.9±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2, 15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 19.9±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2, 15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 17.1±0.2, 19.9±0.2, 20.1±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2, 15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 17.1±0.2, 19.9±0.2, 20.1±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣D多晶型物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.8±0.2, 10.7±0.2, 11.2±0.2, 15.2±0.2, 16.1±0.2, 16.9±0.2, 17.1±0.2, 19.9±0.2, 20.1±0.2, 22.1±0.2, 24.7±0.2及26.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣D多晶型物具有實質上如圖**38**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**38**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.81 (24), 10.70 (91), 11.23 (60), 15.17 (28), 16.10 (48), 16.89 (100), 17.10 (42), 19.88 (81), 20.12 (100), 22.12 (59), 24.72 (37)及25.91 (24)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣B、C及D多晶型物之方法，其方式是使用DSC個別將圖樣A多晶型物加熱至約160、約225及約268℃。

G12B. IB-L1-1.1水合物

本發明亦部份關於化合物**IB-L1-1.1**之水合物，意即下文所討論之水合物A、B、C、D及E。

本發明係部份關於圖樣A (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺水合物。

在一些具體實施例中，圖樣A水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括5.1±0.2, 7.9±0.2, 9.5±0.2, 10.3±0.2, 13.7±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 17.5±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.7±0.2, 21.3±0.2, 21.6±0.2, 25.8±0.2, 26.8±0.2及28.4±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣A水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括5.1±0.2, 7.9±0.2, 9.5±0.2, 10.3±0.2, 13.7±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 17.5±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.7±0.2, 21.3±0.2, 21.6±0.2, 25.8±0.2, 26.8±0.2及28.4±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣A水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括5.1±0.2, 7.9±0.2, 9.5±0.2, 10.3±0.2, 13.7±0.2, 16.5±0.2, 17.1±0.2, 17.5±0.2, 18.8±0.2, 19.2±0.2, 20.7±0.2, 21.3±0.2, 21.6±0.2, 25.8±0.2, 26.8±0.2及28.4±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣A水合物具有實質上如圖**39**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**39**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：5.13 (13), 7.87 (80), 9.45 (100), 10.29 (60), 13.7 (28), 16.54 (30), 17.07 (17), 17.51 (40), 18.80 (99), 19.18 (74), 20.69 (21), 21.25 (21), 21.63 (23), 25.85 (32), 26.81 (20)及28.35 (27)。

本發明亦部份關於一種藉由使圖樣A多晶型物(上文所討論)懸浮於醋酸乙酯中，製備圖樣A水合物之方法。所回收之圖樣A水合物每分子化合物**IB-L1-1.1**含有~1個水分子。

本發明亦部份關於圖樣B (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺水合物。

在一些具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.5±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.5±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣B水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.3±0.2, 7.7±0.2, 10.4±0.2, 12.7±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.5±0.2, 18.6±0.2, 18.9±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 24.0±0.2, 26.8±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣B水合物具有實質上如圖**41**中所示之

X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**41**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：6.31 (7), 7.72 (14), 10.45 (24), 12.67 (26), 13.30 (88), 13.50 (44), 14.89 (70), 15.40 (100), 16.43 (43), 18.46 (47), 18.63 (86), 18.91 (26), 19.42 (33), 22.52 (47), 23.52 (44), 24.02 (20), 26.82 (40)及28.97 (49)。

本發明亦部份關於一種藉由使圖樣A多晶型物(上文所討論)懸浮於乙腈/水(9/1 v/v)中，製備圖樣B水合物之方法。所回收之圖樣B水合物每分子化合物**IB-L1-1.1**含有~0.7個水分子。

本發明亦部份關於圖樣C (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺水合物。

在一些具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2,

19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣C水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括10.5±0.2, 13.3±0.2, 13.5±0.2, 14.9±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.6±0.2, 19.0±0.2, 19.4±0.2, 22.5±0.2, 23.5±0.2, 26.9±0.2及29.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣C水合物具有實質上如圖**43**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**43**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：10.47 (21), 13.31 (56), 13.49 (31), 14.91 (28), 15.40 (86), 16.43 (48), 18.61 (100), 18.96 (20), 19.44 (19), 22.55 (26), 23.54 (39), 26.84 (29)及28.99 (54)。

本發明亦部份關於一種藉由使圖樣A多晶型物(上文所討論)懸浮於水中，製備圖樣C水合物之方法。所回收之圖樣C水合物每分子化合物**IB-L1-1.1**含有~1個水分子。

本發明亦部份關於D (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺水合物。

圖樣D水合物鹽之晶體學單位晶胞參數已被測定如下：a為17.8Å，b為9.6Å，且c為27.0Å(更明確言之，a為17.783(2)Å，b為9.5651(12)Å，且c為27.014(4)Å)；晶角為：β- 93.3°(更明確言之，β為93.256(2)°)；及晶胞體積為4588Å^3(更明確言之，4587.5 (10)Å^3)。此鹽係在C2/c空間群中結晶。

在一些具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自

包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 12.5±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 22.8±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 24.9±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 12.5±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 22.8±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 24.9±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣D水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.6±0.2, 10.0±0.2, 10.5±0.2, 11.1±0.2, 11.6±0.2, 12.2±0.2, 12.5±0.2, 14.2±0.2, 16.6±0.2, 17.1±0.2, 17.7±0.2, 18.5±0.2, 18.8±0.2, 19.3±0.2, 21.4±0.2, 22.7±0.2, 22.8±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 24.6±0.2, 24.9±0.2, 25.2±0.2, 27.2±0.2, 29.1±0.2及31.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣D水合物具有實質上如圖**45**中所示之

X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**45**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：6.55 (10), 9.96 (12), 10.51 (37), 11.09 (31), 11.62 (100), 12.24 (44), 12.54 (40), 14.22 (15), 16.62 (68), 17.07 (22), 17.77 (21), 18.52 (82), 18.84 (47), 19.30 (63), 21.45 (34), 22.67 (30), 22.80 (34), 23.08 (20), 23.57 (58), 24.63 (73), 24.88 (26), 25.24 (21), 27.23 (36), 29.06 (41)及31.04 (21)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣D水合物之方法。其係藉由使圖樣A多晶型物(上文所討論)懸浮於乙醇中而製成。或者，其係以下述方式製成，使化合物**IB-L1-1.1** (103.03毫克)懸浮於400微升THF中，同時加熱至約55℃。添加NaOH水溶液(1M，264微升，1.2莫耳當量)。固體完全溶解，而產生透明溶液。將乙醇(1.6毫升)添加至溶液中。使溶液自然地冷卻至環境溫度。結晶係在緩慢蒸發過程期間形成。雖然顯示晶格可順應多達每分子化合物**IB-L1-1.1**0.5個水分子，但所回收之圖樣D水合物每分子化合物**IB-L1-1.1**含有~0.2個水分子。

本發明亦部份關於圖樣E (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺水合物。

圖樣E水合物結晶性二鈉鹽之晶體學單位晶胞參數已被測定如下：a為9.5Å，b為14.5Å，且c為17.3Å(更明確言之，a為9.462 (2)Å，b為14.462 (3)Å，且c為17.281 (4)Å)；晶角為：α- 84.9°、β- 80.8°及γ- 81.8°(更明確言之，α為84.863(4)°，β為80.760(4)°，且γ為81.751(4)°)；及晶胞體積為2304Å^3(更明確言之，2304.4(9)Å^3)。此鹽係在P-1空間群中結晶。

在一些具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖

樣，包含三個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含一或多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.4±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在一些此種具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含三個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.4±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。在其他此種具體實施例中，圖樣E水合物具有X-射線粉末繞射圖樣，包含五個或更多個選自包括6.2±0.2, 7.8±0.2, 10.2±0.2, 10.4±0.2, 10.7±0.2, 12.1±0.2, 16.3±0.2, 19.7±0.2, 20.9±0.2, 21.8±0.2, 24.5±0.2及28.0±0.2度2θ之吸收峰。

在一些具體實施例中，圖樣E水合物具有實質上如圖**46**中所示之X-射線粉末繞射圖樣。關於圖**46**中之吸收峰之2θ值(及其強度)如下：6.19 (6), 7.81 (18), 10.17 (13), 10.40 (14), 10.68 (39), 12.06 (20), 16.29 (78), 19.72 (32), 20.88 (100), 21.77 (27), 24.52 (25)及28.01 (27)。

本發明亦部份關於一種製備圖樣E水合物之方法。其係以下述方式製成，使化合物**IB-L1-1.1** (56.76毫克)懸浮於200微升THF中，同時加熱。添加NaOH水溶液(1M，146微升，1.2莫耳當量)，其係產生透明溶液。將乙醇(800微升)添加至溶液中。使溶液自然地冷卻至環境溫度。結晶係在緩慢蒸發過程期間形成。雖然顯示晶格可順應多達每分子化合物**IB-L1-1.1**一個水分子，但所回收之圖樣D水合物每分子化

合物**IB-L1-1.1**含有~0.25個水分子。

H. *組合物*

本發明亦部份針對組合物，其包含一或多種本發明之化合物及/或鹽(包括於上文段落G中所討論之結晶性化合物與鹽)。在一些具體實施例中，該組合物包含一或多種於上文段落G中所討論之實質上相位純結晶形式(化合物/鹽/溶劑合物/水合物)。該組合物可為醫藥組合物。

在一些具體實施例中，組合物進一步包含一或多種其他治療劑。此種治療劑可為但並非必須是其他HCV抑制劑。

較佳組合物係依投藥方法而定，且典型上包含一或多種習用藥學上可接受之載劑、佐劑及/或媒劑(一起被稱為"賦形劑")。藥物之配方係一般性地討論於例如Hoover, J., Remington氏醫藥科學(Mack出版公司, 1975)，及Ansel氏醫藥劑型與藥物傳輸系統(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)中。

供口服投藥之固體劑型，包括例如膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，化合物或鹽係通常與一或多種賦形劑合併。若經口投藥，則可將化合物或鹽與例如乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯類、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸與硫酸之鈉與鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯基四氫吡咯酮及/或聚乙烯醇混合，然後壓片或包膠，以便於投藥。此種膠囊或片劑可含有受控釋出配方，其可以例如化合物或鹽在羥丙甲基纖維素中之分散體提供。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，此等劑型亦可包含緩衝劑，譬如檸檬酸鈉，或鎂或鈣之碳酸鹽或重碳酸鹽。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。

供口服投藥之液體劑型，包括例如藥學上可接受之乳化液(包括油在水中型與水在油中型乳化液兩者)、溶液(包括水性與非水性溶液

兩者)、懸浮液(包括水性與非水性懸浮液兩者)、糖漿及含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑(例如水)之酏劑。此種組合物亦可包含例如潤濕、乳化、懸浮、矯味(例如增甜)及/或芳香劑。

非經腸投藥包括皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、胸骨內注射及灌注。可注射製劑(例如無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技藝，使用適當分散、潤濕劑及/或懸浮劑調配。可接受之媒劑與溶劑包括例如水、1,3-丁二醇、林格氏溶液、等滲氯化鈉溶液、緩和不揮發油(例如合成單-或二酸甘油酯)、脂肪酸類(例如油酸)、二甲基乙醯胺、界面活性劑(例如離子性與非離子性清潔劑)及/或聚乙二醇。

供非經腸投藥之配方可例如製自無菌粉末或顆粒，具有所提及供使用於口服投藥配方之一或多種賦形劑。本發明之化合物或鹽可被溶於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化鈉及/或各種緩衝劑中。若必要則pH可以適當酸、鹼或緩衝劑調整。

供直腸投藥之栓劑可經由例如將本發明之化合物或鹽，與適當無刺激性賦形劑混合而製成，該賦形劑在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔解以釋出藥物。適當賦形劑包括例如可可豆脂；合成單-, 二-或三酸甘油酯、脂肪酸類及/或聚乙二醇。

局部投藥包括利用經皮投藥，譬如經皮貼藥，或離子電滲裝置。

亦可使用醫藥技藝上已知之其他賦形劑與投藥模式。

申請人已發現一些**I-L1**化合物，其中R^6與苯基尿嘧啶係相對於雙鍵呈反式位置，當在溶液中時，在曝露於光線時，傾向於轉化成其相應之順式異構物；因此，一般可能期望將此種溶液在會降低曝露至光線之條件下儲存(例如，在琥珀色瓶子中或在暗位置處)。

化合物或鹽之較佳總日服劑量(以單一或分離劑量投予)典型上為約0.001至約100毫克/公斤，更佳為約0.001至約30毫克/公斤，而又更佳為約0.01至約10毫克/公斤(意即，每公斤體重之化合物或鹽之毫克)。劑量單位組合物可含有此種量或其約數，以構成日服劑量。在許多情況中，化合物或鹽之投藥係重複許多次。若需要則典型上可使用每天多劑量，以增加總日服劑量。

影響較佳劑量服法之因素包括病患之類型、年齡、體重、性別、飲食及狀態；病理學症狀之嚴重性；投藥途徑；藥理學考量，譬如所使用特定化合物或鹽之活性、功效、藥物動力學及毒物學作用形態；是否使用藥物傳輸系統；及化合物或鹽是否被投予作為藥物組合之一部份。因此，實際上採用之劑量服法可廣泛地改變，且因此可衍化自上文提出之較佳劑量服法。

I.套件

本發明亦部份針對一種套件，其包含一或多種本發明之化合物及/或鹽。此套件可視情況含有一或多種其他治療劑及/或關於例如使用此套件之說明書。

J.使用方法

本發明亦部份針對一種抑制RNA病毒複製之方法。此方法包括使病毒曝露至一或多種本發明之化合物及/或鹽。在一些具體實施例中，RNA病毒之複製係於活體外被抑制。在其他具體實施例中，RNA病毒之複製係於活體內被抑制。

在一些具體實施例中，其複製正被抑制之RNA病毒為單股正有意義RNA病毒。在一些此種具體實施例中，其複製正被抑制之RNA病毒為來自黃病毒科之病毒。在一些此種具體實施例中，其複製正被抑制之RNA病毒為HCV。

本發明亦部份針對一種抑制HCV RNA聚合酶之方法。此方法包

括使聚合酶與一或多種本發明之化合物及/或鹽曝露在一起。在一些具體實施例中，HCV RNA聚合酶活性係於活體外被抑制。在其他具體實施例中，HCV RNA聚合酶活性係於活體內被抑制。

"抑制"一詞係意謂無論是於活體外或活體內降低RNA病毒複製/HCV聚合酶活性之含量。例如，若本發明之化合物/鹽係降低RNA病毒複製之含量達至少約10%，相較於該病毒被曝露至化合物/鹽前之RNA病毒複製含量，則該化合物/鹽會抑制RNA病毒複製。在一些具體實施例中，該化合物/鹽可抑制RNA病毒複製達至少約20%，至少約30%，至少約40%，至少約50%，至少約60%，至少約70%，至少約80%，至少約90%或至少約95%。

本發明亦部份針對一種治療可藉由抑制HCV RNA聚合酶而被治療疾病之方法。因此，本發明亦部份針對一種在需要治療之動物中治療C型肝炎之方法。此等方法包括對該動物投予一或多種本發明之化合物及/或鹽，及視情況選用之一或多種其他治療劑。在一些具體實施例中，治療上有效量之化合物及/或鹽係被投予動物。"治療"係意謂改善、抑制、根絕、預防、降低被治療疾病之危險及/或延遲其展開。申請人特別意欲的是，"治療"一詞係涵蓋對HCV-陰性病患，其係為器官移植之候選者，投予本發明之化合物及/或鹽。此治療方法係特別適用於人類，但可用於其他動物，特別是哺乳動物。"治療上有效量"或"有效量"為將達成治療標的症狀之目的之量。

在一些具體實施例中，此等方法包括組合療法，其中本發明之化合物及/或鹽係與第二種(或甚至是第三種、第四種等)化合物共同投藥，例如用以治療C型肝炎之另一種治療劑(例如干擾素或干擾素/三唑核苷組合，或HCV抑制劑，例如HCV聚合酶抑制劑或HCV蛋白酶抑制劑)。本發明之化合物及/或鹽亦可與用以治療C型肝炎之治療劑以外之治療劑(例如抗-HIV劑)共同投藥。在此等共同投藥具體實施例

中，本發明之化合物及/或鹽與第二種等之治療劑可以實質上同時方式(例如或在彼此之約5分鐘內)，以相繼方式或兩者投予。意欲涵蓋的是，此種組合療法可包括在另一種投藥之間多次投予一種治療劑。在各藥劑投藥間之時期可涵蓋從數秒鐘(或較少)至數小時或數天之範圍，且係依例如各組合物與活性成份之性質(例如功效、溶解度、生物利用率、半生期及動力學作用形態)以及病患之症狀而定。本發明之化合物及/或鹽與第二種等之治療劑亦可以單一配方投藥。

本發明亦部份針對使用一或多種本發明之化合物及/或鹽及視情況選用之一或多種其他治療劑，以製備藥劑。在一些具體實施例中，此藥劑係用於與一或多種其他治療劑之共同投藥。

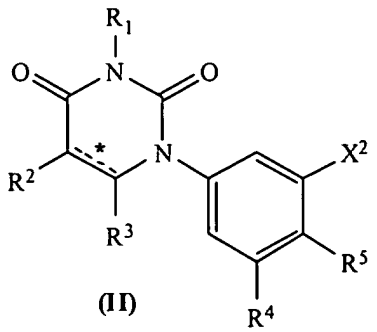
在一些具體實施例中，藥劑係用於抑制RNA病毒之複製。

在一些具體實施例中，藥劑係用於治療C型肝炎。

本發明亦部份針對一或多種本發明之化合物及/或鹽，及視情況選用之一或多種其他治療劑，作為藥劑使用。在一些具體實施例中，藥劑係用於抑制RNA病毒之複製。在其他具體實施例中，藥劑係用於治療C型肝炎。

K. *中間化合物.*

本發明亦部份針對在結構上相應於式**II**之中間物，其可用以製備式**I**化合物(及其鹽) (惟一些中間物，就像式**I**化合物，亦可作為HCV抑制劑使用，且熟諳此藝者可利用例如下文所討論之方法測定式**II**化合物之此種能力)：



(II)

。

在式II中：

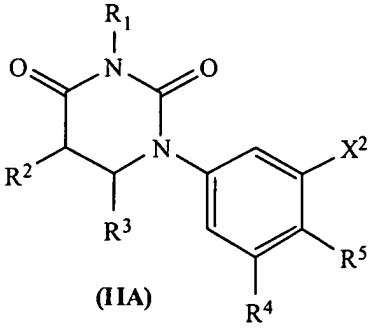
$\overset{*}{\text{---}}$, R^1, R^2, R^3, R^4及R^5均如上文關於式I化合物所討論；且

X^2為鹵基。

上文所討論關於$\overset{*}{\text{---}}$, R^1, R^2, R^3, R^4及R^5(以及其組合)之各種具體實施例係適用於式II化合物。關於X^2，在一些具體實施例中，X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。在其他具體實施例中，X^2係選自包括氯基與溴基。在又其他具體實施例中，X^2係選自包括氯基與碘基。在又其他具體實施例中，X^2係選自包括碘基與溴基。在進一步具體實施例中，X^2為氟基。於又再進一步具體實施例中，X^2為氯基。於又再進一步具體實施例中，X^2為溴基。且於又再進一步具體實施例中，X^2為碘基。

關於上文所討論$\overset{*}{\text{---}}$, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5及X^2之各種具體實施例可合併，以形成式II化合物之各種具體實施例，且經如此形成之式II化合物之所有具體實施例係在申請人所發明之範圍內。式II化合物(及其鹽)之一些列舉具體實施例係討論於下文。

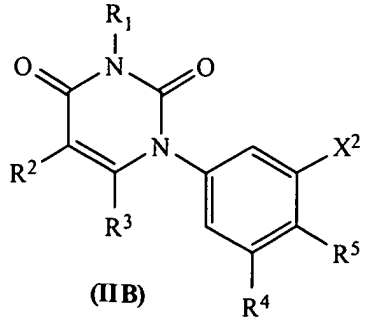
在一些具體實施例中，式II化合物係在結構上相應於式IIA：



(IIA)

。

在其他具體實施例中，式II化合物係在結構上相應於式IIB：



(IIB)

。

在式II化合物之一些具體實施例中：

R^1係選自包括氫、甲基及氮保護基；

R^2係選自包括氫與鹵基；

R^3係選自包括氫與鹵基；

R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，且

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

R^5係選自包括氫、羥基、烷氧基及鹵基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

在式II化合物之一些具體實施例中：

-*- 為碳-碳雙鍵；

R^1為氫；

R^2係選自包括氫與鹵基；

R^3為氫；

R^4為第三-丁基；

R^5係選自包括氫、羥基及甲氧基；且

X^2係選自包括溴基與碘基。

在式II化合物之一些具體實施例中：

R^1係選自包括氫與甲基；

R^2係選自包括氫與甲基；

R^3係選自包括氫與甲基；

R^4為第三-丁基；

R^5係選自包括羥基與甲氧基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

在式II化合物之一些具體實施例中：

-*- 為碳-碳雙鍵；

R^1為氫；

R^2為氫；

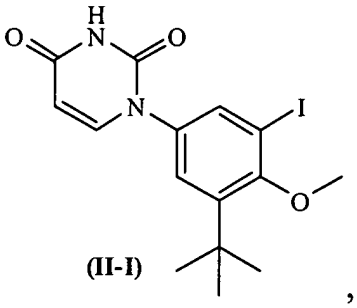
R^3為氫；

R^4為第三-丁基；

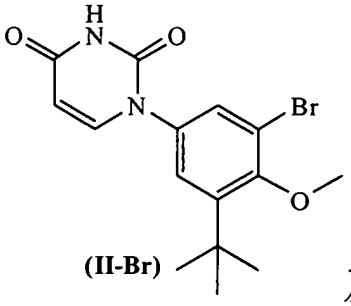
R^5係選自包括羥基與甲氧基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

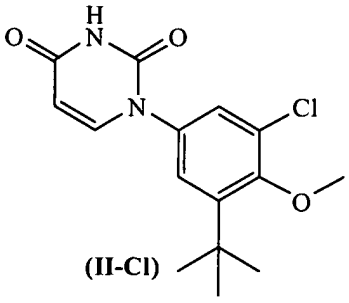
在一些具體實施例中，式II化合物係選自包括



(II-I)，



(II-Br) 及

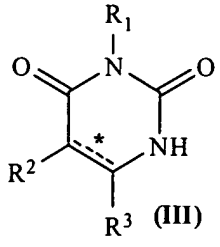


(II-Cl)。

下文討論係提供關於製備式II中間化合物(及其鹽)之指示。

L.起始化合物

本發明亦部份針對在結構上相應於式III之起始化合物，其可用以製備式II與I化合物(及其鹽)：



(III)。

在式III中，-*- ，R^1, R^2及R^3均如上文關於式I與II化合物所討論。關於上文所討論 -*- ，R^1, R^2及R^3(以及其組合)之各種具體實施例係適用於式III化合物。關於上文所討論 -*- ，R^1, R^2及R^3之各種具體實施例可合併，以形成式III化合物之各種具體實施例，且經如此

形成之式III化合物之所有具體實施例係在申請人所發明之範圍內。式III化合物(及其鹽)之一些列舉具體實施例係討論於下文。

在式III化合物之一些具體實施例中：

R^1係選自包括氫、甲基及氮保護基；

R^2係選自包括氫與鹵基；且

R^3係選自包括氫與鹵基。

在式III化合物之一些具體實施例中：

-*- 為碳-碳雙鍵；

R^1係選自包括氫；

R^2係選自包括氫與鹵基；且

R^3係選自包括氫。

在式III化合物之一些具體實施例中：

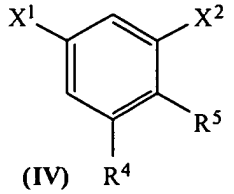
R^1係選自包括氫與甲基；

R^2係選自包括氫與甲基；且

R^3係選自包括氫與甲基。

在一些具體實施例中，式III化合物為尿嘧啶。

本發明亦部份針對在結構上相應於式IV之起始化合物，其可用以製備式II與I化合物(及其鹽)：



(IV)。

在式IV中：

R^4, R^5及X^2均如上文關於式I與II化合物所討論；且

X^1為鹵基。

關於上文所討論R^4, R^5及X^2(以及其組合)之各種具體實施例係適用於式IV化合物。關於X^1，在一些具體實施例中，X^1係選自包括氯

基、溴基及碘基。在其他具體實施例中，X^1係選自包括氯基與溴基。在又其他具體實施例中，X^1係選自包括氯基與碘基。在又其他具體實施例中，X^1係選自包括碘基與溴基。在進一步具體實施例中，X^1為氟基。於又再進一步具體實施例中，X^1為氯基。於又再進一步具體實施例中，X^1為溴基。且於又再進一步具體實施例中，X^1為碘基。關於X^1與X^2，在一些具體實施例中，X^1與X^2為相同。

關於上文所討論R^4, R^5, X^1及X^2之各種具體實施例可合併，以形成式IV化合物之各種具體實施例，且經如此形成之式III化合物之所有具體實施例係在申請人所發明之範圍內。式IV化合物(及其鹽)之一些列舉具體實施例係討論於下文。

在式IV化合物之一些具體實施例中：

R^4係選自包括C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-碳環基及5-6-員雜環基，其中：

(a) C_1-C_4-烷基係視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、酮基、羥基、烷氧基及三甲基矽烷基，與

(b) C_3-C_6-碳環基與5-6-員雜環基係視情況被一或兩個獨立選自包括烷基、鹵基及烷基磺醯基胺基之取代基取代；

R^5係選自包括氫、羥基及烷氧基；

X^1係選自包括氯基、溴基及碘基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

在式IV化合物之一些具體實施例中：

R^4係選自包括第三-丁基；

R^5係選自包括氫、羥基及甲氧基；

X^1係選自包括溴基與碘基；且

X^2係選自包括溴基與碘基。

在式IV化合物之一些具體實施例中：

R^4係選自包括第三-丁基；

R^5係選自包括羥基與甲氧基；

X^1係選自包括氯基、溴基及碘基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

在式**IV**化合物之一些具體實施例中：

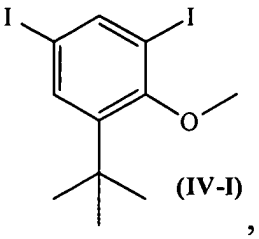
R^4為第三-丁基；

R^5係選自包括羥基與甲氧基；

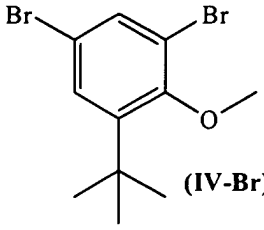
X^1係選自包括氯基、溴基及碘基；且

X^2係選自包括氯基、溴基及碘基。

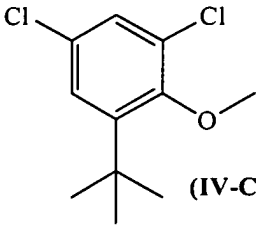
在一些具體實施例中，式**IV**化合物係選自包括



(IV-I)，



(IV-Br)及

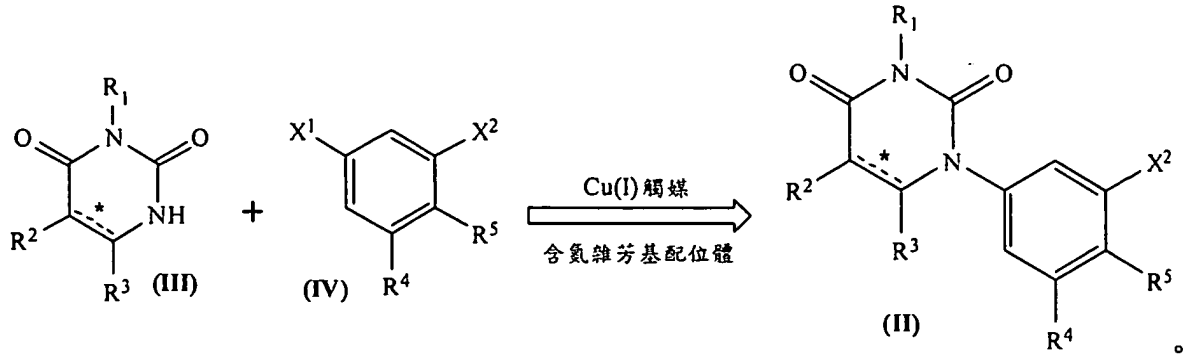


(IV-Cl)。

下文討論係提供關於製備式**IV**起始化合物(及其鹽)之指示。

L.關於製備之方法

本發明亦部份針對一種製備式**II**化合物之方法。此方法包括使式**III**化合物，與式**IV**化合物，於(i)銅(I)鹽觸媒，與(ii)含氮雜芳基配位體存在下反應：



。

在上述方法中，R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1及X^2均如上文所討論。

申請人已發現此方法係一般性地造成尿嘧啶衍生化合物**III**之N1

氫之取代，因此造成中間化合物**II**。當中間化合物**II**中之X^2為氯基、溴基或碘基時，則化合物**II**係適用於後續反應(例如與適當二羥基硼烷或二羥基硼烷酯之Suzuki偶合)，以提供式**I**化合物。換言之，當中間化合物**II**中之X^2為氯基、溴基或碘基時，上述方法亦適用於製備式**I**化合物。

在一些具體實施例中，化合物**III**為尿嘧啶，且化合物**IV**係在結構上相應於選自包括化合物**IV-I**、**IV-Br**及**IV-Cl**之化合物，其中化合物**IV-I**與**IV-Br**典型上係比化合物**IV-Cl**造成較佳產率。

適當Cu(I)觸媒包括例如CuI、CuBr、CuCl、Cu_2O及$CH_3C(O)OCu$。在一些具體實施例中，觸媒係選自包括CuI與CuBr。在一些此種具體實施例中，觸媒為CuI。在其他此種具體實施例中，觸媒為CuBr。

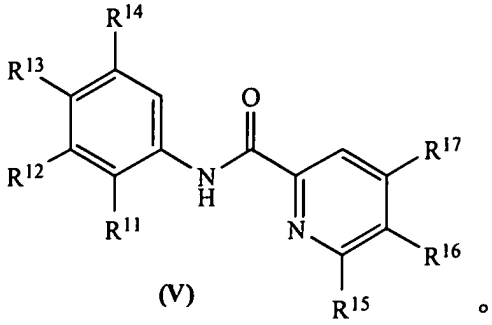
在一些具體實施例中，此方法係於鹼存在下進行。在一些此種具體實施例中，鹼為無機鹼。適當無機鹼包括例如鉀、鈉及銫鹽(例如K_2CO_3、K_3PO_4、Cs_2CO_3、Na_2CO_3)。在一些具體實施例中，鹼係選自包括鉀鹽與銫鹽。在一些此種具體實施例中，鹽係選自包括K_3PO_4與Cs_2CO_3。在一些具體實施例中，鹼包括鉀鹽。在一些此種具體實施例中，鉀鹽為K_2CO_3。在其他此種具體實施例中，鉀鹽為K_3PO_4。在一些具體實施例中，鹼包括銫鹽。在一些此種具體實施例中，鉀鹽為Cs_2CO_3。

典型上，此方法係於溶劑存在下進行。適當溶劑包括例如二甲亞碸(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)及乙腈(MeCN)。在一些具體實施例中，溶劑為DMSO。

典型上，此方法係在約40至約130℃之溫度下進行。

在一些具體實施例中，含氮雜芳基配位體包括8-羥基喹啉。在其他具體實施例中，配位體包括2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。在又其他具體

實施例中，配位體包括在結構上相應於式**V**之甲基吡啶醯胺化合物：

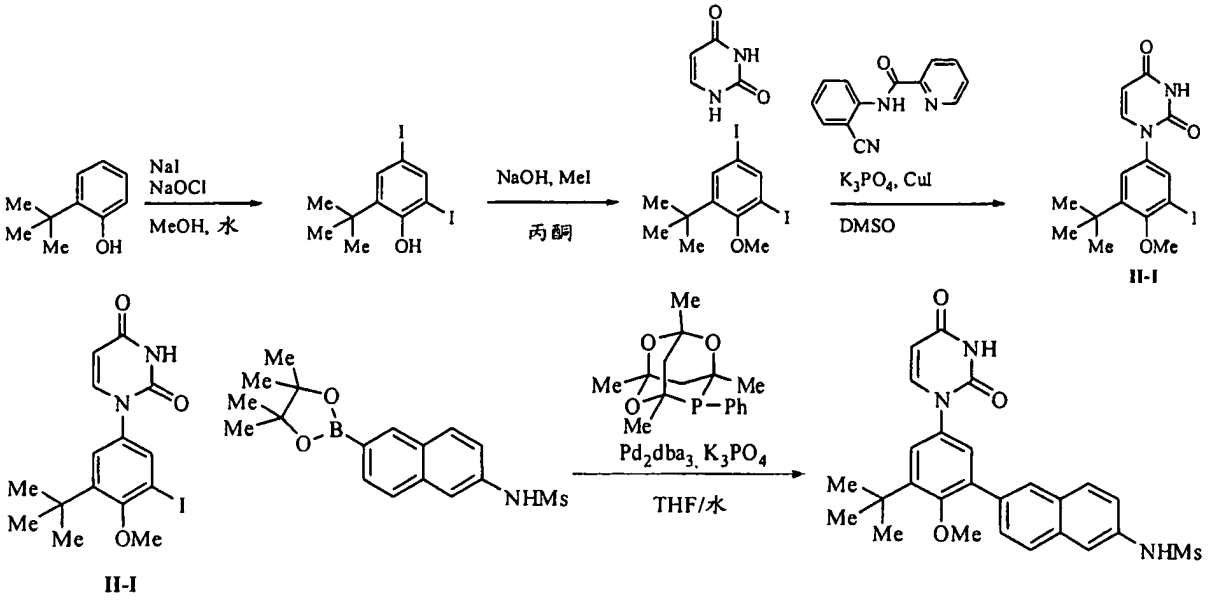


(V)

在式**V**中，R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}及R^{17}係獨立選自包括氫、C_{1-4}-全氟烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-鹵烷基、氯基或氰基。在一些具體實施例中，R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}及R^{17}係獨立選自包括氫、甲基、甲氧基、三氟甲基、氯基及氰基。在一些具體實施例中，式**V**之配位體包括N-(4-氰基苯基)甲基吡啶醯胺。在其他具體實施例中，式**V**之配位體包括N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺。

在一些具體實施例中，此方法包括(**a**)製備式**IV**化合物；與(**b**)使式**III**化合物，與式**IV**化合物，於(**i**)銅(I)鹽觸媒與(**ii**)含氮雜芳基配位體存在下，視情況於無機鹼存在下反應。

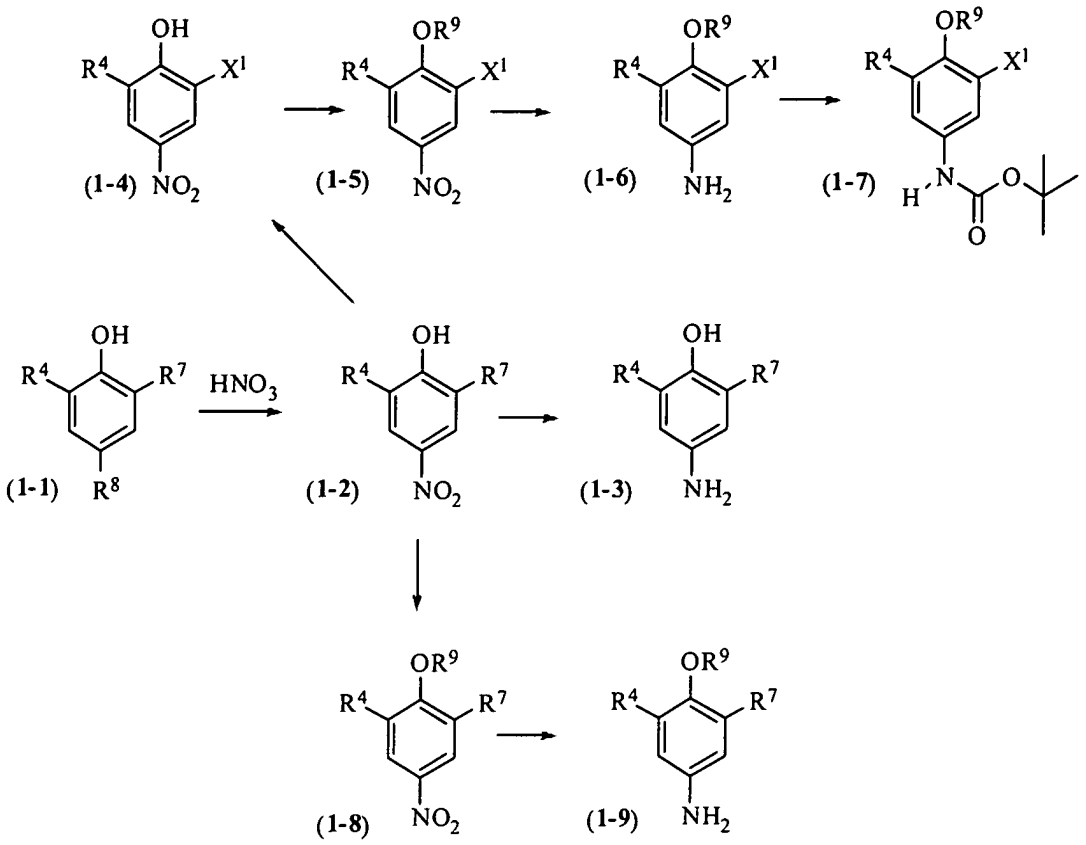
式**IV-I**化合物可藉由例如使2-第三-丁基酚轉化成2-第三-丁基-4,6-二碘酚(例如經由使其與NaI及NaOCl反應)，然後，使2-第三-丁基-4,6-二碘酚轉化成1-第三-丁基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯(例如藉由將其以CH_3I，於鹼例如NaOH存在下處理)而製成。



式**IV-Br**化合物可藉由例如使2-第三-丁基酚轉化成2,4-二溴基-6-第三-丁基酚(例如經由使其與1,3-二溴基-5,5-二甲基四氫咪唑-2,4-二酮反應)，然後，使2,4-二溴基-6-第三-丁基酚轉化成1,5-二溴基-3-第三-丁基-2-甲氧基苯(例如藉由將其以CH_3I，於KOtBu存在下處理)而製成。

關於製備式**I**與**II**化合物(及其鹽)之其他資訊係提供在下文一般討論及/或特定合成實例中。在下文討論中，$\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, **L**, $\mathbf{R^A}$, $\mathbf{R^B}$, $\mathbf{R^C}$, $\mathbf{R^D}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^E}$, $\mathbf{R^F}$, $\mathbf{R^G}$, $\mathbf{R^H}$, $\mathbf{R^I}$, $\mathbf{R^J}$, $\mathbf{R^K}$, $\mathbf{X^1}$及$\mathbf{X^2}$均具有上文所討論之意義，除非另有述及。

圖式1



可將化合物(**1-1**)，其中R^7為例如氫或-CO_2Me，且R^8為例如氫或第三-丁基，以硝酸，在溶劑例如醋酸或水中，於溫度範圍為約0至約35℃下處理，歷經約1至約5小時，以提供化合物(**1-2**)。然後，可使用熟諳此藝者所已知之條件使化合物(**1-2**)還原，以提供其相應之苯胺(**1-3**)。關於此還原作用之典型條件係包括使用在壓力為約1至約5大氣壓下之氫，於觸媒存在下，例如鈀或鉑/炭，在溶劑中，譬如四氫呋喃、醋酸乙酯、乙醇或己烷，在於或接近環境溫度下，歷經約1至約12小時期間。依所存在之官能基而定，替代還原作用程序可為較適當，譬如使用鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在回流溫度下，於含有例如甲醇、水及/或四氫呋喃之溶劑混合物中，歷經約1至約12小時。另一組還原條件包括使用硼氫化鈉，在例如水與四氫呋喃之溶劑混合物中。又再另一組還原條件包括使用氯化錫(II)，於鹽酸存在下，在譬如水與甲醇或其混合物之溶劑中。

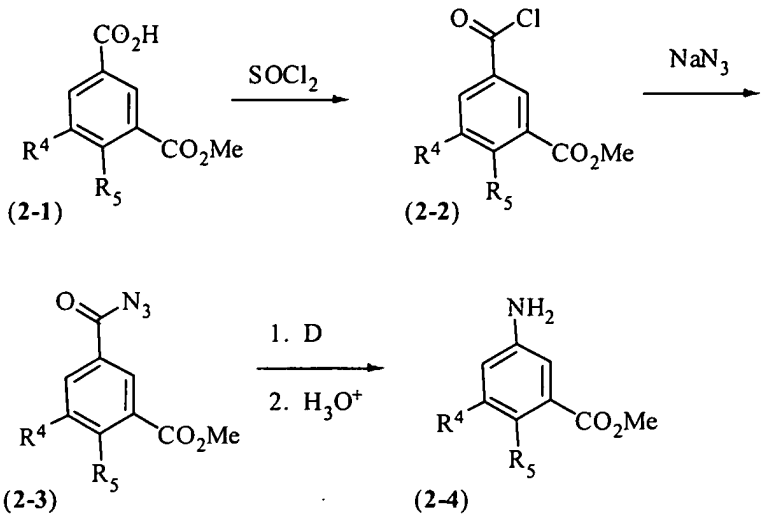
可使化合物(**1-2**)在還原作用之前經改質。例如，化合物(**1-2**)，其中R^7為氫，以單氯化碘，於甲醇與水之混合物中，在於或接近環境溫度下處理，歷經約8至約24小時期間，係供應化合物(**1-4**)，其中X^1為碘。或者，可將化合物(**1-2**)以過溴化氫溴酸吡錠，於溶劑中，譬如醋酸，在於或接近環境溫度下處理約2至約16小時期間，以提供化合物(**1-4**)，其中X^1為溴。改質可在化合物(**1-4**)中之酚部份基團上被引進。例如，可使酚，以烷基鹵化物(例如碘化甲烷)、硫酸烷酯(例如硫酸甲酯)、烯基鹵化物(例如3-溴丙烯)、炔基鹵化物(例如炔丙基溴)，於鹼存在下，譬如碳酸鉀在丙酮中，氫化鈉在二甲基甲醯胺中，或第三-丁醇鉀在四氫呋喃中，於約0至約35℃之溫度下烷基化，歷經約1至約24小時期間，以提供化合物(**1-5**)，其中R^9為例如烷基、烯基或炔基。或者，烷基化作用可藉由使用試劑，譬如(三甲基矽烷基)重氮甲烷，在溶劑中，譬如甲醇或第三-丁基甲基醚或其混合物，於密封管中，在於或接近室溫下，歷經約8至約24小時達成。化合物(**1-5**)可接著使用上述鐵粉或氯化錫(II)條件，被還原成化合物(**1-6**)。替代還原作用程序係採用在大約1大氣壓下之氫化作用，使用觸媒，譬如5%鉑/硫化碳，在溶劑中，譬如甲醇。所形成之化合物(**1-6**)苯胺，以例如胺基甲酸第三-丁酯之保護，可經由以二碳酸二-第三-丁酯，在溶劑中，譬如四氫呋喃或二氧陸圜，於約50至約65℃之溫度下處理約1至約8小時而達成，提供化合物(**1-7**)。

改質亦可在化合物(**1-2**)中之酚部份基團上發生。熟諳此藝者可使用例如上述條件，使化合物(**1-2**)之酚烷基化，獲得化合物(**1-8**)。化合物(**1-8**)係使用例如一或多種上述適當還原條件，被轉變成化合物(**1-9**)。

化合物(**1-2**)中之酚基之另一種改質為磺醯化作用，以提供化合物(**1-8**)，其中R^9為烷基磺醯基、碳環基磺醯基或鹵烷基磺醯基。此

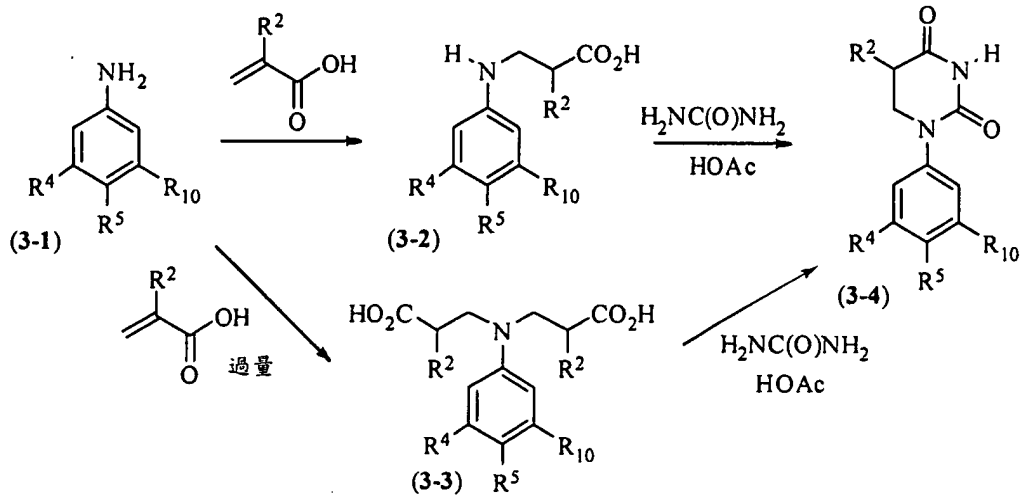
種化合物可經由使化合物(**1-2**)曝露至氯化磺醯類，譬如氯化甲烷磺醯、氯化環己烷磺醯、氯化苯磺醯或氯化3-氯丙烷磺醯，於鹼存在下，譬如三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，在於或接近環境溫度下，歷經約1至約24小時期間而製成。熟諳此藝者可接著以適當設定之還原條件，使化合物(**1-8**)轉變成化合物(**1-9**)。

圖式2



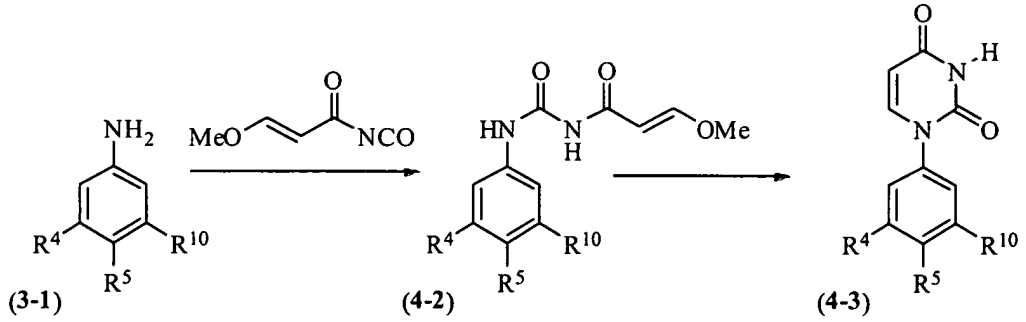
苯胺(**2-4**)可經過使用Curtius重排而製成。為達此目的，可將化合物(**2-1**)，其中R^4不為胺基，在回流之二氯化亞硫醯中，以催化量之二甲基甲醯胺處理約1至約4小時，獲得氯化醯(**2-2**)。以二氯化亞硫醯，於回流溫度下，在溶劑例如氯仿或甲苯中處理，亦提供化合物(**2-2**)。可使化合物(**2-2**)，與疊氮化鈉在溶劑譬如丙酮中之水溶液反應約1至約8小時，以提供醯基疊氮化物(**2-3**)。然後，化合物(**2-3**)可在回流溶劑譬如二氧陸圜或甲苯中，接受Curtius重排。使中間物異氰酸酯，以含水酸，譬如稀鹽酸，在溶劑譬如二甲氧基乙烷中水解，以提供化合物(**2-4**)。

圖式3



可將化合物(**3-1**)，其中R^{10}為例如氫、溴、碘或-CO_2Me，以丙烯酸，無論是不含溶劑，在於或接近環境溫度下，於溶劑譬如甲苯中處理，並加熱至回流，歷經約15至約48小時期間，以供應化合物(**3-2**)。當使用過量丙烯酸時，係製成化合物(**3-3**)。可將化合物(**3-2**)或(**3-3**)，以尿素，在溶劑中，譬如醋酸，於約100至約120℃下處理約2至約48小時，以供應化合物(**3-4**)。

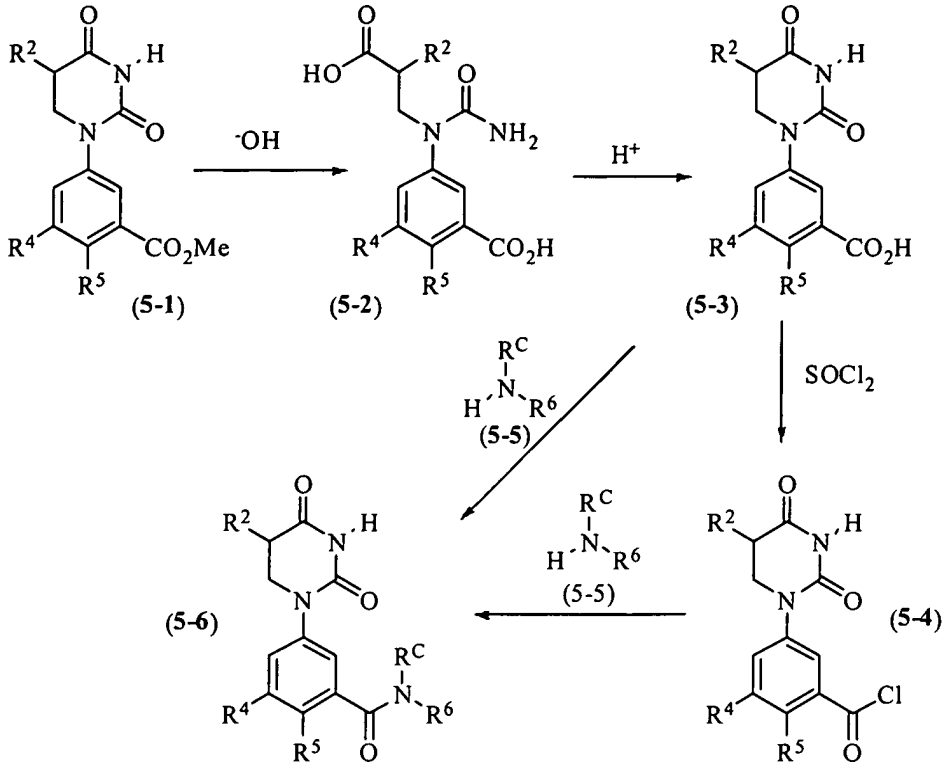
圖式4



化合物(**4-2**)可製自已溶於溶劑譬如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺中之化合物(**3-1**)，其方式是添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯之苯溶液(如由Santana, L.；等人J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295所述製成)，在約-40至約-15℃之溫度下，於惰性大氣下，然後預熱至環境溫度，歷經約30分鐘至約4小時。可將化合物(**4-2**)，以酸，例如硫酸，在水與乙醇之混合物中，於溫度範圍為約90至約110℃下處理約1至約8小時，以供應化合物(**4-3**)。或者，可使化合物(**4-2**)在由Ueno,

Y.等人J. Org. Chem. 70：7925-7935 (2005)所述之鹼性條件下，環化成尿嘧啶(**4-3**)。

圖式5



可使化合物(**5-1**)，以鹼，譬如氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，在溶劑中水解，譬如甲醇、乙醇或四氫呋喃或其混合物。可將所形成之反應混合物於環境溫度下，攪拌約6至約48小時期間。以稀含水酸之酸化作用，係供應化合物(**5-2**)，其中酯已被水解，且四氫嘧啶環被打開。

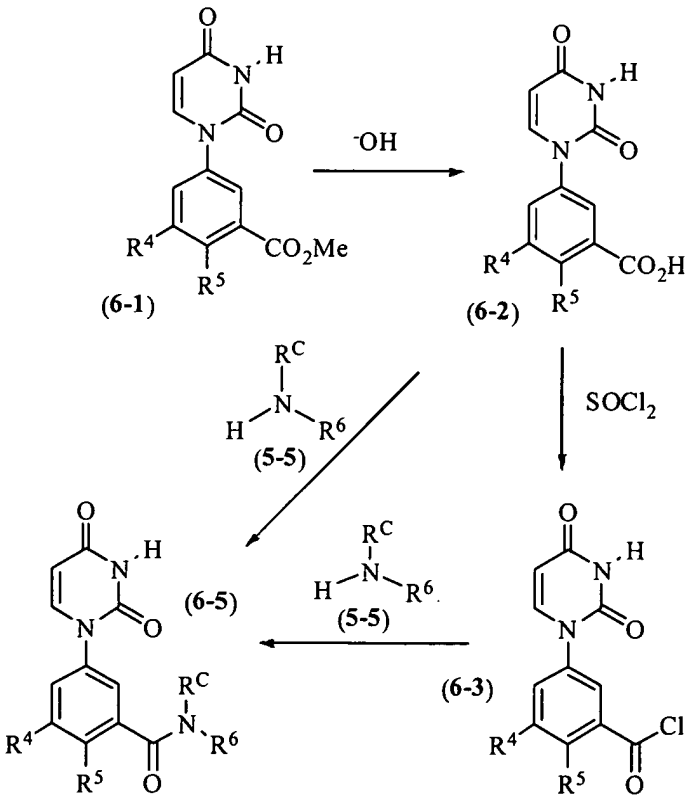
化合物(**5-2**)之環化成化合物(**5-3**)可經由以強酸，譬如濃鹽酸，在溫度範圍為約90至約120℃下處理約1至約3小時期間而達成。可將化合物(**5-3**)在回流之二氯化亞硫醯中，使用或未使用催化量之二甲基甲醯胺處理約1至約4小時，以釋放氯化醯(**5-4**)。以二氯化亞硫醯，於回流溫度下，在溶劑例如氯仿或甲苯中之處理，亦提供化合物(**5-4**)。

可將化合物(**5-4**)，以胺或其相應之鹽(**5-5**)，在溶劑中，譬如二氧陸圜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或二氯甲烷，視情況於鹼存在

下，譬如吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺，於範圍在於或接近環境至約100℃之溫度下，處理約1約24小時之間，以提供化合物(**5-6**)。

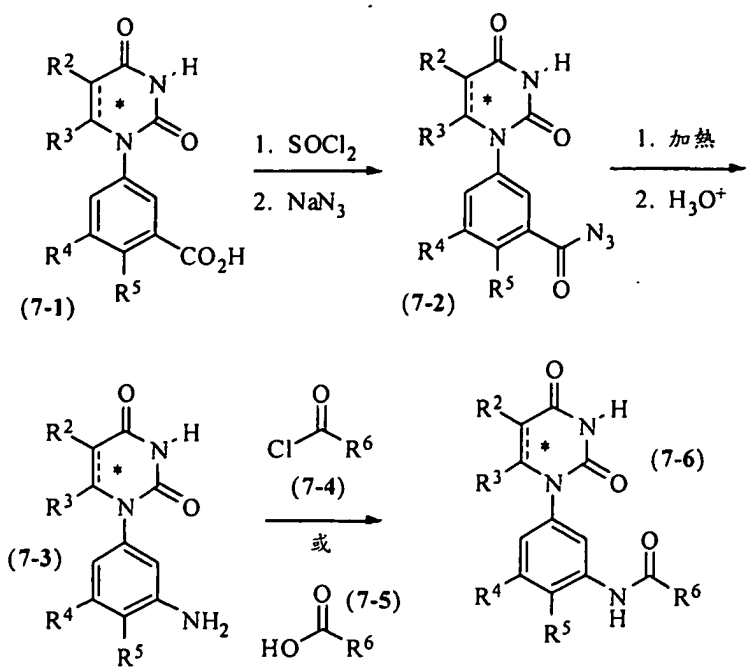
或者，可使化合物(**5-3**)直接轉化成化合物(**5-6**)，其方式是與等莫耳量之胺(**5-5**)，以偶合試劑，譬如雙(2-酮基-3-四氫噁唑基)氯化次膦醯(BOPCl)、六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓(HATU)或四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎓(TBTU)，伴隨著偶合輔助劑，譬如1-羥基-7-氮苯并三唑(HOAT)或1-羥基苯并三唑水合物(HOBT)，於鹼存在或不存在下，譬如N-甲基嗎福啉、二異丙基乙胺，在溶劑，譬如四氫呋喃、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、吡啶及氯仿中反應。典型反應可在約0至約65℃之間進行，或可在微波反應器中進行，以幫助偶合。

圖式6



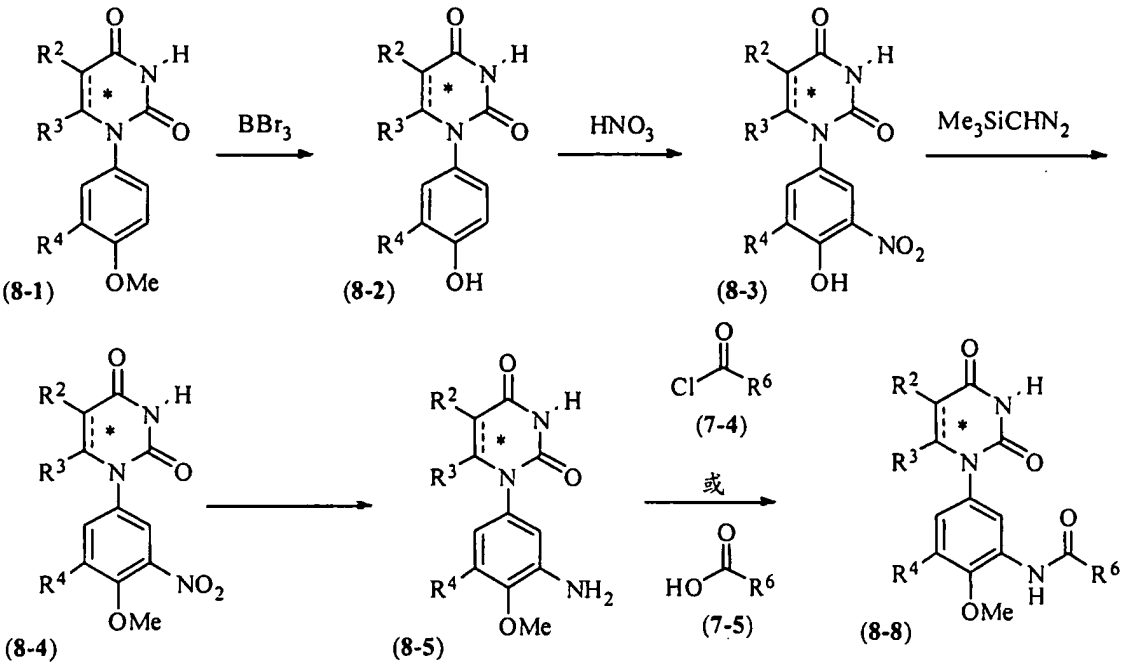
化合物(**6-1**)可使用上文圖式5中所述之轉變，被轉化成化合物(**6-5**)。

圖式7



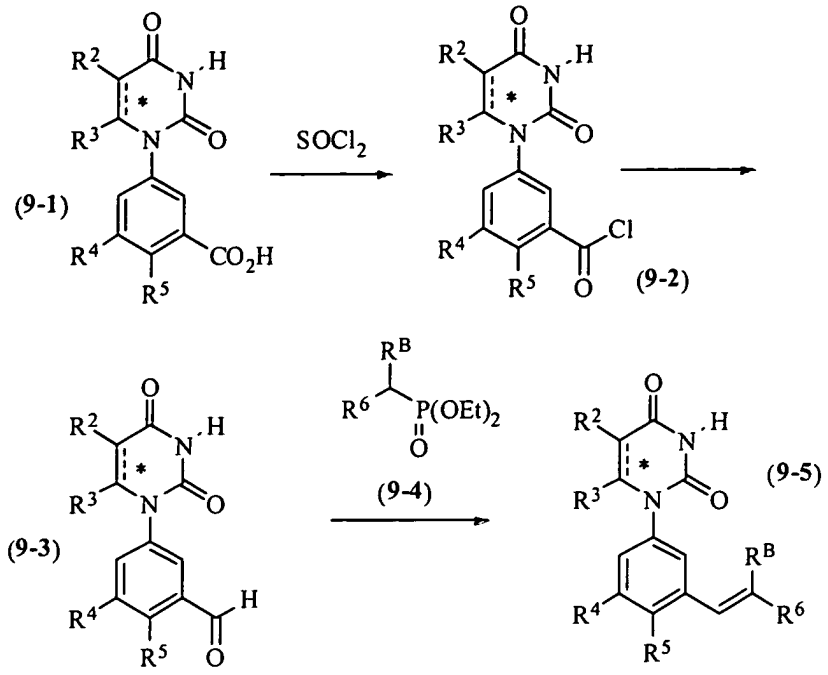
可使化合物(7-1)以兩步驟程序轉化成醯基疊氮化物(7-2)。首先，可將化合物(7-1)在回流之二氯化亞硫醯中，使用或未使用催化量之二甲基甲醯胺處理約1至約4小時，以釋放其相應之氯化醯。以二氯化亞硫醯，於回流溫度下，在溶劑譬如氯仿或甲苯中處理，亦提供所要之氯化醯。可使氯化醯，與疊氮化鈉在溶劑譬如丙酮中之水溶液反應約1至約8小時，以提供醯基疊氮化物(7-2)。然後，化合物(7-2)可在回流溶劑例如二氧陸圜或甲苯中，接受Curtius重排。使中間物異氰酸酯，以含水酸，譬如稀鹽酸，在溶劑譬如二甲氧基乙烷中水解，以提供化合物(7-3)。化合物(7-3)可使用無論是氯化醯(7-4)或羧酸(7-5)，及圖式5與6中所述之醯胺鍵結形成條件，被轉化成化合物(7-6)。

圖式8



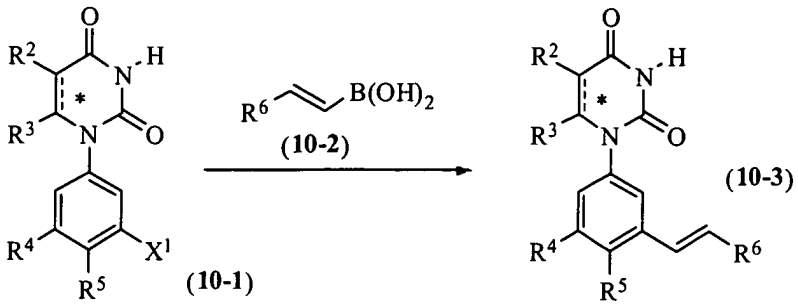
化合物(**8-1**)可被活化以供硝化作用，其方式是以首先在約0℃下添加之BBr_3移除甲基，接著，在溶劑譬如二氯甲烷中回流約10至約24小時，以提供化合物(**8-2**)。可將酚(**8-2**)以硝酸，於醋酸中，在於或接近環境溫度下處理約1至約10小時期間，以供應化合物(**8-3**)。然後，使化合物(**8-3**)轉化成其相應之甲基醚(**8-4**)，其方式是以(三甲基矽烷基)重氮甲烷在四氫呋喃中之溶液，於溶劑中，譬如甲醇，或甲醇與四氫呋喃之混合物，在於或接近環境溫度下處理約8至約24小時。化合物(**8-4**)可使用圖式1中所述及適用於所存在官能基之一組還原條件，被還原成化合物(**8-5**)。化合物(**8-5**)可經由與氯化醯(**7-4**)或羧酸(**7-5**)，使用關於圖式5與6中所述醯胺鍵結形成之條件偶合，而被轉化成化合物(**8-8**)。

圖式9



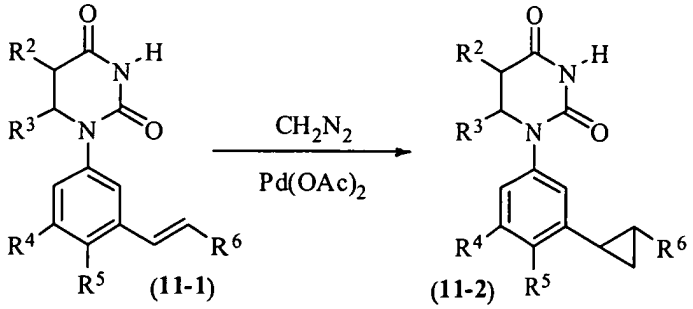
可將化合物(**9-1**)在回流之二氯化亞硫醯中處理約1至約4小時，獲得氯化醯(**9-2**)。以二氯化亞硫醯，於回流溫度下，在溶劑例如氯仿或甲苯中處理，亦提供化合物(**9-2**)。使化合物(**2**)藉由以三-第三-丁氧基氫化鋰鋁，在溶劑中，譬如四氫呋喃，於約-78℃下還原約1至約8小時，而被轉化成其相應之醛(**9-3**)。還原作用亦可藉由以氯化鋯與氫化三丁基錫，於三苯膦存在下，在溶劑中，譬如四氫呋喃或甲苯，於約-40至約0℃之溫度下處理而達成。可將化合物(**9-3**)以化合物(**9-4**)，於鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀，在溶劑中，譬如二氯甲烷，在於或接近室溫下處理約1至約8小時期間，以提供化合物(**9-5**)。

圖式10



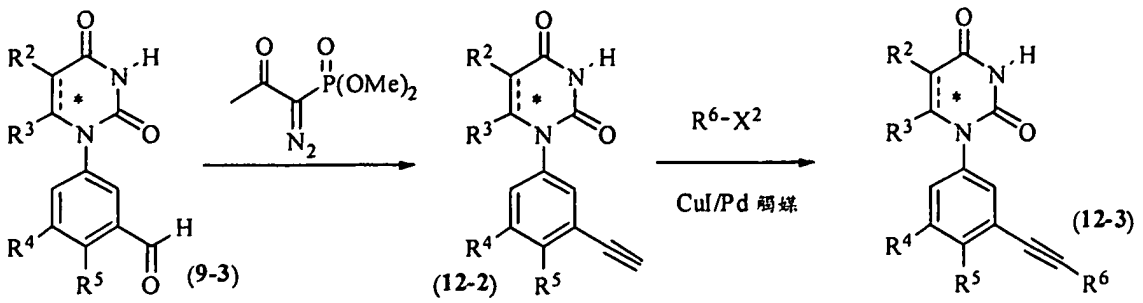
化合物(**10-1**)，其中X^1為鹵基(例如溴、碘)，可接受與乙烯基二羥基硼烷(**10-2**)之Suzuki反應，以提供化合物(**10-3**)。反應典型上係需要使用鹼與觸媒。鹼之實例包括例如碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸銫及氟化銫。觸媒之實例包括例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、肆(三苯膦)鈀、二氯[1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)或二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物。反應可在溶劑中進行，譬如水、二氧陸圜、二甲氧基乙烷、二甲基甲醯胺、甲苯、乙醇、四氫呋喃等或其混合物。反應可在環境或高溫下進行。

圖式11



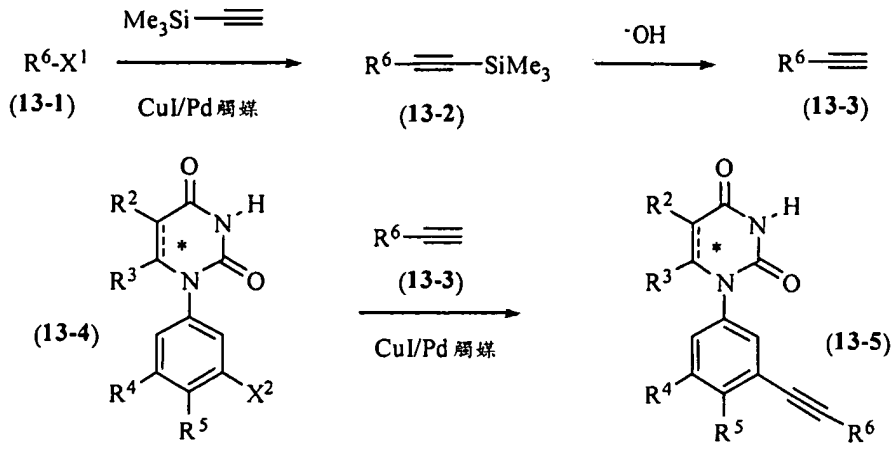
化合物(**11-1**)可藉由以重氮甲烷，在溶劑中，譬如四氫呋喃，於醋酸鈀存在下，在於或接近室溫下處理約30分鐘至約4小時，而被轉化成化合物(**11-2**)。

圖式12



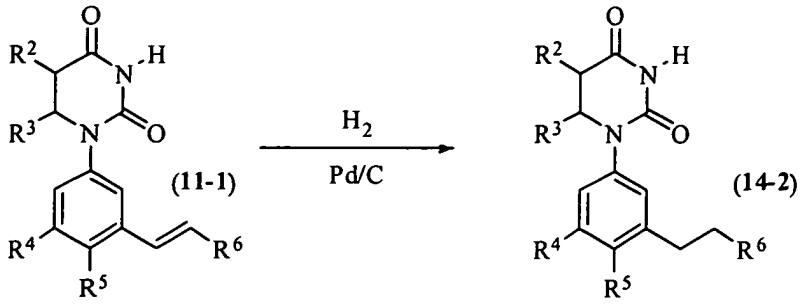
可將化合物(**9-3**)以1-重氮基-2-酮基丙基膦酸二甲酯(如由Ohira, S., Syn. Comm. 19:561-564 (1989)所述製成)，於鹼存在下，例如碳酸鉀，在溶劑中，譬如甲醇，在於或接近室溫下，處理約8至約24小時，以供應炔烴(**12-2**)。然後，將化合物(**12-2**)，以R^6-X^2，其中X^2為碘、溴或-O-三氟甲烷磺酸鹽，於碘化銅(I)、鈀觸媒、鹼及視情況選用之另外三苯膦存在下，在惰性大氣中處理，以提供化合物(**12-3**)。適當鈀觸媒包括例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)或肆(三苯膦)鈀。可使用之鹼包括例如三乙胺、二乙胺、二異丙基乙胺、碳酸鉀，視情況於四丁基溴化銨與碳酸氫鈉存在下。可使用之溶劑包括例如乙腈、二甲基甲醯胺、水、二氧陸圜及四氫呋喃或其混合物。反應可從室溫至溶劑之回流溫度進行約1至約48小時。於約50至約120℃下，在微波反應器中加熱約5與約15分鐘之間，亦提供化合物(**12-3**)。

圖式13



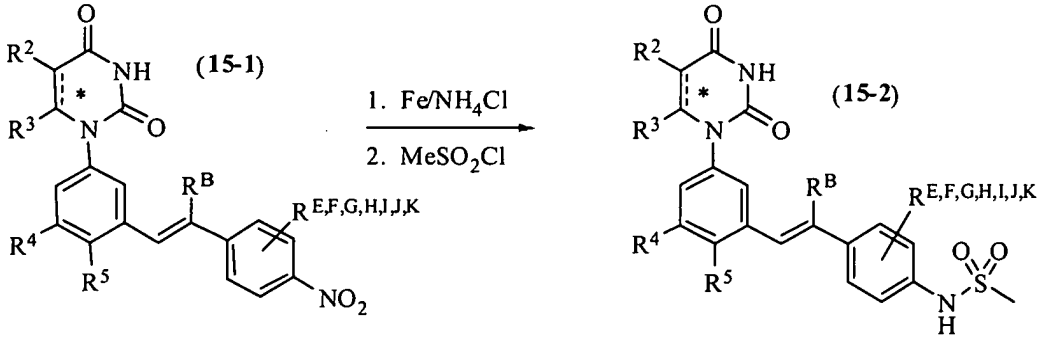
可使化合物(**13-1**)，其中X^1為溴或碘，在惰性大氣中，與(三甲基矽烷基)乙炔，於觸媒譬如醋酸鈀/三苯膦或碘化銅/氯化雙(三苯膦)鈀(II)，與鹼例如三乙胺存在下，在溶劑譬如甲苯或乙腈中反應，以提供化合物(**13-2**)。可將反應物視情況在密封管中，加熱至約70℃到約100℃，歷經約30分鐘至約48小時期間。使化合物(**13-2**)藉由以鹼，譬如碳酸鉀或氫氧化鈉，在溶劑中，譬如甲醇，於環境溫度下處理，而被轉化成化合物(**13-3**)。使化合物(**13-3**)與化合物(**13-4**)，其中X2為溴或碘，於碘化銅(I)、鈀觸媒、鹼及視情況選用之另外三苯膦存在下，在惰性大氣中反應，以提供化合物(**13-5**)。適當鈀觸媒包括例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)或肆(三苯膦)鈀。可使用之鹼包括例如三乙胺、二乙胺、二異丙基乙胺、碳酸鉀，視情況於四丁基溴化銨與碳酸氫鈉存在下。可使用之溶劑包括例如乙腈、二甲基甲醯胺、水、二氧陸圜及四氫呋喃或其混合物。反應可從約40℃至溶劑之回流溫度進行約15分鐘至約48小時。在約50℃至約120℃下，微波加熱約5與約15分鐘之間，為替代加熱程序，以提供化合物(**13-5**)。

圖式14



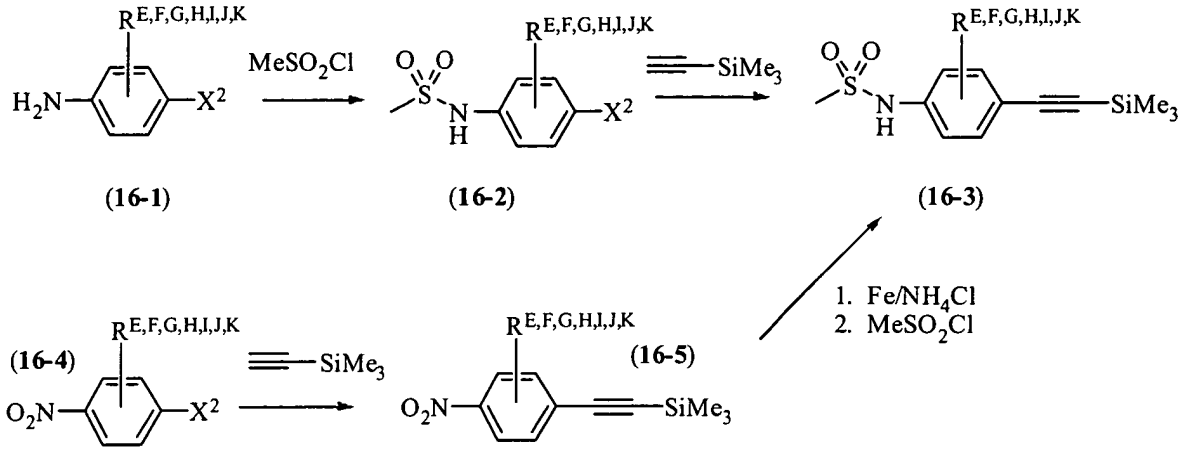
使化合物(**11-1**)還原，以供應化合物(**14-2**)。關於此還原作用之典型條件包括使用在壓力為約1至約5大氣壓下之氫，於觸媒存在下，譬如鈀或鉑/炭，在溶劑中，譬如四氫呋喃、醋酸乙酯、乙醇或己烷，在於或接近環境溫度下，歷經約1至約12小時期間。

圖式15



可使化合物(**15-1**)以兩步驟順序轉化成化合物(**15-2**)。起始步驟係涉及芳族硝基部份基團，以鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在約60至約80℃之溫度下，於含有例如甲醇、水及四氫呋喃之溶劑混合物中還原約1至約12小時。第二個步驟包括第一個步驟中所製成苯胺之曝露至氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，在於或接近環境溫度下。

圖式16

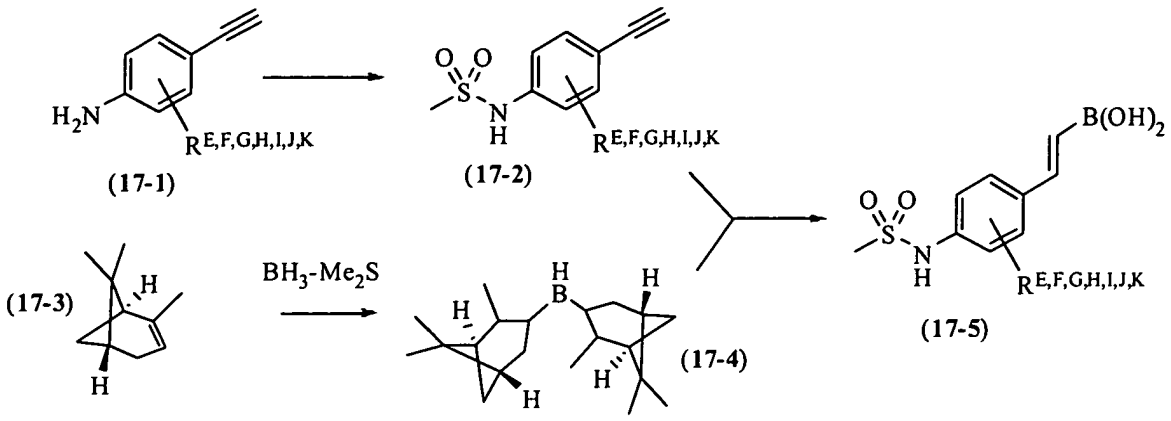


苯胺(**16-1**)與芳族硝基化合物(**16-4**)，其中X^2為例如溴、碘或三氟甲烷磺酸鹽，可被轉化成化合物(**16-3**)。可使化合物(**16-1**)藉由以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如吡啶，在溶劑譬如二氯甲烷中處理，而被轉變成化合物(**16-2**)。然後，使化合物(**16-2**)轉化成化合物(**16-3**)，其方式是在惰性大氣中，以(三甲基矽烷基)乙炔，於觸媒存在下，譬如醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、氯化雙(三苯膦)鈀(II)，且併用碘化銅(I)，而當X^2為溴時，為三苯膦，及鹼，譬如三乙胺，在溶劑中，譬如甲苯或乙腈，於大約80℃下處理。

可使式(**16-4**)化合物在惰性大氣中，與(三甲基矽烷基)乙炔，於觸媒譬如氯化雙(三苯膦)鈀(II)/碘化銅(I)，與鹼譬如三乙胺存在下，在溶劑中，譬如乙腈，於大約80℃下反應，獲得化合物(**16-5**)。可使化合物(**16-5**)以兩步驟順序轉化成化合物(**16-3**)。起始步驟係涉及芳族硝基部份基團，以鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在約60至約80℃之溫度下，於含有例如甲醇、水及四氫呋喃之溶劑混合物中還原約1至約12小時。第二個步驟包括第一個步驟中所製成苯胺之曝露至氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，在於或接近環境溫度下。

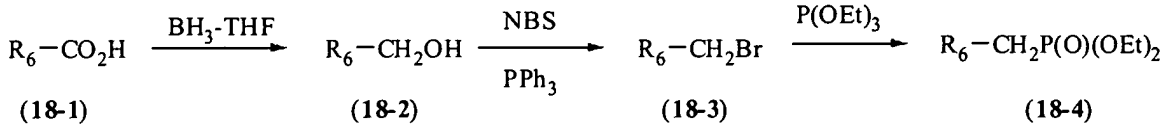
化合物(**16-3**)之三甲基矽烷基之移除係按關於製造上文圖式13中之化合物(**13-3**)所述達成。

圖式17



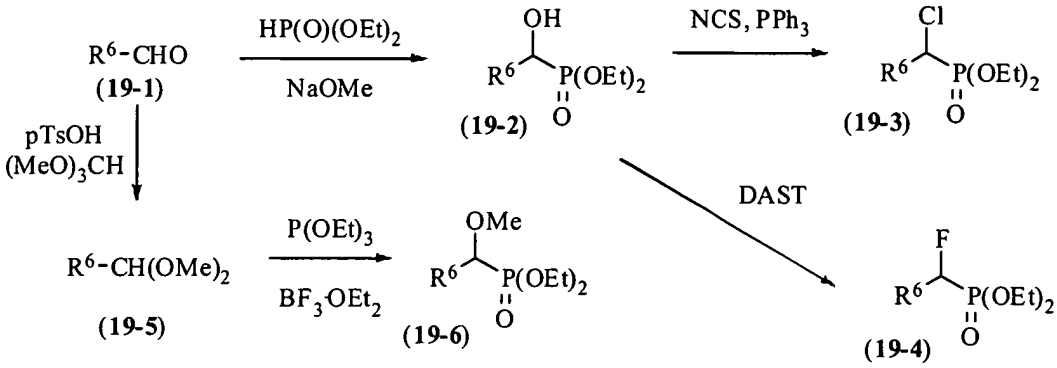
化合物(**17-1**)可藉由以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，例如吡啶，在溶劑譬如二氯甲烷中處理而被甲烷磺醯基化，以提供化合物(**17-2**)。可使化合物(**17-3**)曝露至硼烷硫化二甲烷複合物，在溶劑中，譬如四氫呋喃，於約0至約10℃下，以供應化合物(**17-4**)。可將化合物(**17-2**)和(**17-4**)在回流之四氫呋喃中與乙醛合併。以水，在室溫下之後續處理，係產生化合物(**17-5**)。

圖式18



可使羧酸(**18-1**)以硼四氫呋喃複合物還原，並加熱，以提供醇(**18-2**)。使化合物(**18-2**)，以N-溴基琥珀醯亞胺與三苯膦，在溶劑中，例如二氯甲烷，於室溫下，在數小時內轉化成其相應之溴化物(**18-3**)。化合物(**18-3**)以亞磷酸三乙酯，在約120℃下處理約1至約3小時，係供應化合物(**18-4**)。可使用例如化合物(**18-4**)，以製成如圖式9中所述之化合物(**9-5**)。

圖式19

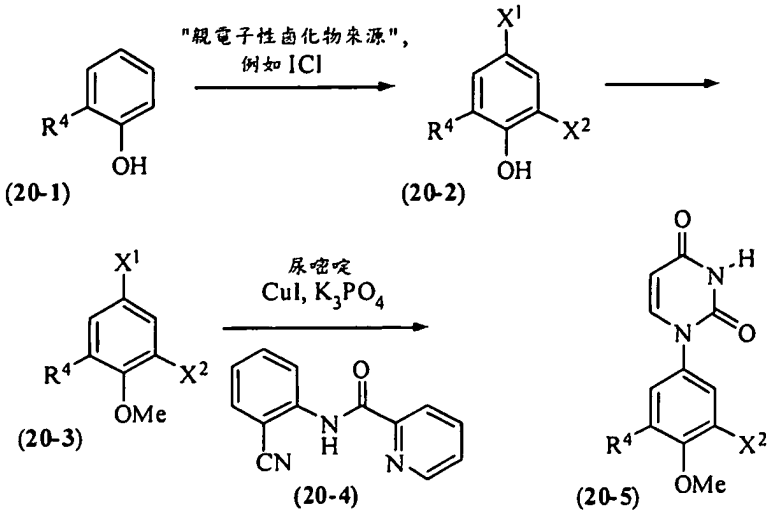


可將苯甲醛(**19-1**)以膦酸二乙酯，於鹼存在下，譬如甲醇鈉，在溶劑中，譬如甲醇，於室溫下處理，以提供化合物(**19-2**)。可將化合物(**19-2**)以N-氯基琥珀醯亞胺與三苯膦，在二氯甲烷中，於室溫下處理，以產生化合物(**19-3**)。亦可使化合物(**19-2**)與(二乙胺基)三氟化硫(DAST)反應，以供應化合物(**19-4**)。

亦可將化合物(**19-1**)以對-甲苯磺酸與原甲酸三甲酯，在甲醇中，於約50℃下處理，以提供縮醛(**19-5**)。可使化合物(**19-5**)藉由在約-20℃至約環境溫度下，曝露至亞磷酸三乙酯與三氟化硼乙醚化物，而被轉化成化合物(**19-6**)。

可使用例如化合物(**19-3**)、(**19-4**)及(**19-6**)，以製成如圖式9中所述之化合物(**9-5**)。

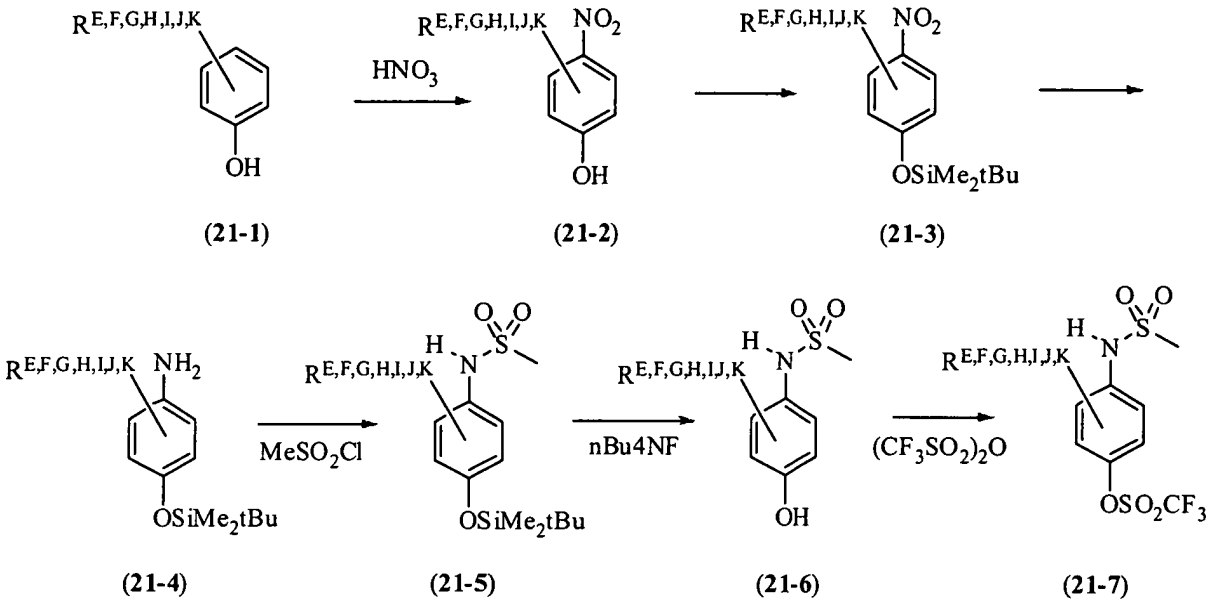
圖式20



將酚(**20-1**)，其中R^4不為胺基，以親電子性鹵化物之來源，譬如單氯化碘處理，以提供二鹵化之化合物(**20-2**)，其中X^1與X^2係獨立為溴或碘。化合物(**20-2**)係經由烷基化劑，譬如硫酸甲酯，與鹼，例如碳酸鉀，在回流之丙酮中反應，而被轉變成化合物(**20-3**)。或者，碘化甲烷，於鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀，在溶劑中，譬如四氫呋喃或二甲基甲醯胺，亦提供化合物(**20-3**)。於又再另一種替代方式中，可使化合物(**20-2**)以(三甲基矽烷基)重氮甲烷，在溶劑譬如第三-丁基甲基醚中甲基化。可使化合物(**20-3**)，與尿嘧啶、配位體(**20-4**)、碘化銅(I)及磷酸鉀，在二甲亞碸中，於約40℃至約100℃下反應，以供應化合物(**20-5**)。

例如，當在化合物(**20-3**)中，R^4為第三-丁基、X^1為碘基，且X^2為碘基或溴基時，可將化合物(**20-3**)，與尿嘧啶及化合物(**20-4**)，於CuI與K_2PO_4存在下，在DMSO中，於約60℃下一起攪拌約15至約24小時，以供應化合物(**20-5**)。針對關於製造(**20-5**)之配位體(**20-4**)之替代物為8-羥基喹啉與2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。

圖式21



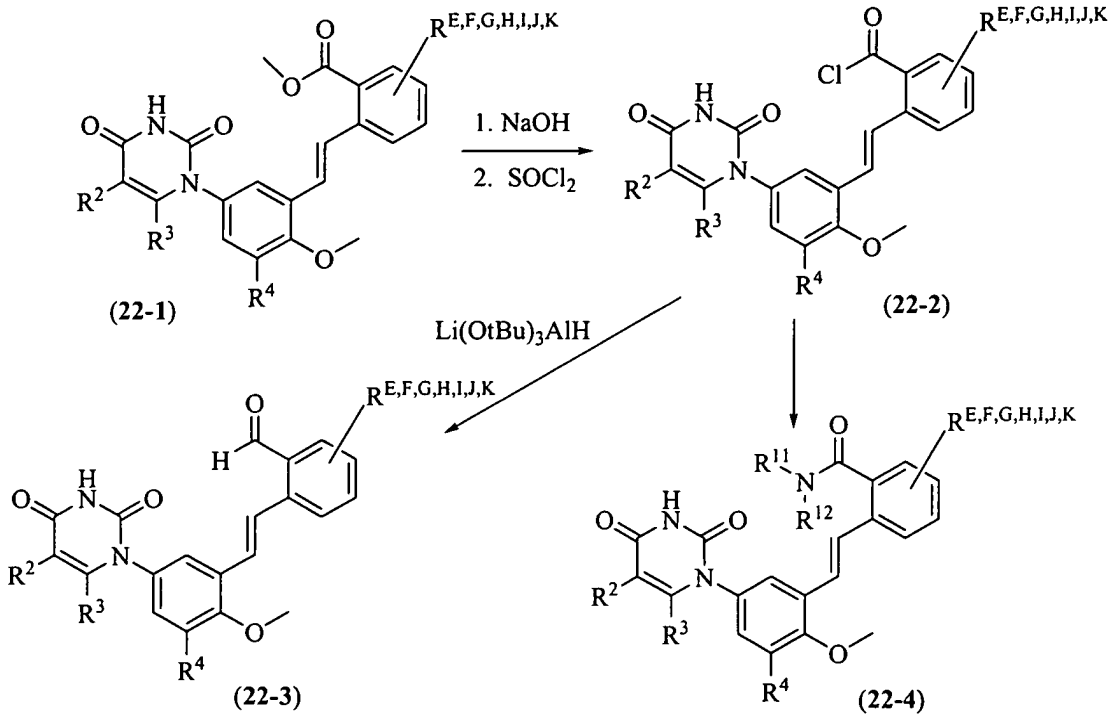
可使化合物(**21-1**)，以硝酸，在醋酸中，於溫度範圍為約10至約15℃中硝化，獲得化合物(**21-2**)。化合物(**21-2**)之酚部份基團可被保護成矽烷基醚，例如第三-丁基二甲基矽烷基醚，其方式是以矽烷基氯化物，譬如氯化第三-丁基二甲基矽烷與咪唑，在溶劑中，譬如二甲基甲醯胺，於環境溫度下處理，以提供化合物(**21-3**)。然後，化合物(**21-3**)可使用熟諳此藝者所已知之條件還原，以提供其相應之苯胺(**21-4**)。

關於此還原作用之典型條件包括使用在壓力為約1至約5大氣壓下之氫，於觸媒存在下，譬如鈀或鉑/炭，在溶劑中，譬如四氫呋喃、醋酸乙酯、乙醇、甲醇或己烷，在於或接近環境溫度下，歷經約1至約12小時期間。依所存在之官能基而定，替代還原作用程序可為較適當，譬如使用鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在回流下溫度，於含有例如甲醇、水及四氫呋喃之溶劑混合物中，歷經約1至約12小時。

苯胺(**21-4**)可接著以氯化甲烷磺醯，於吡啶存在下，在溶劑譬如二氯甲烷中被磺醯基化。將起始物質與試劑在約0℃下合併，然後允許逐漸溫熱至環境溫度，歷經一段反應過程，以供應化合物(**21-5**)。

在熟諳此藝者熟悉之條件下，移除矽烷基醚保護基。例如，於室溫下，四氫呋喃中之氟化四丁基銨係使化合物(**21-5**)轉變成化合物(**21-6**)。可使化合物(**21-6**)之酚基，以三氟甲烷磺酸酐，於鹼存在下，譬如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於室溫下磺醯基化，以提供化合物(**21-7**)。化合物(**21-7**)可按圖式12中所述使用，以製成化合物(**12-3**)。

圖式22

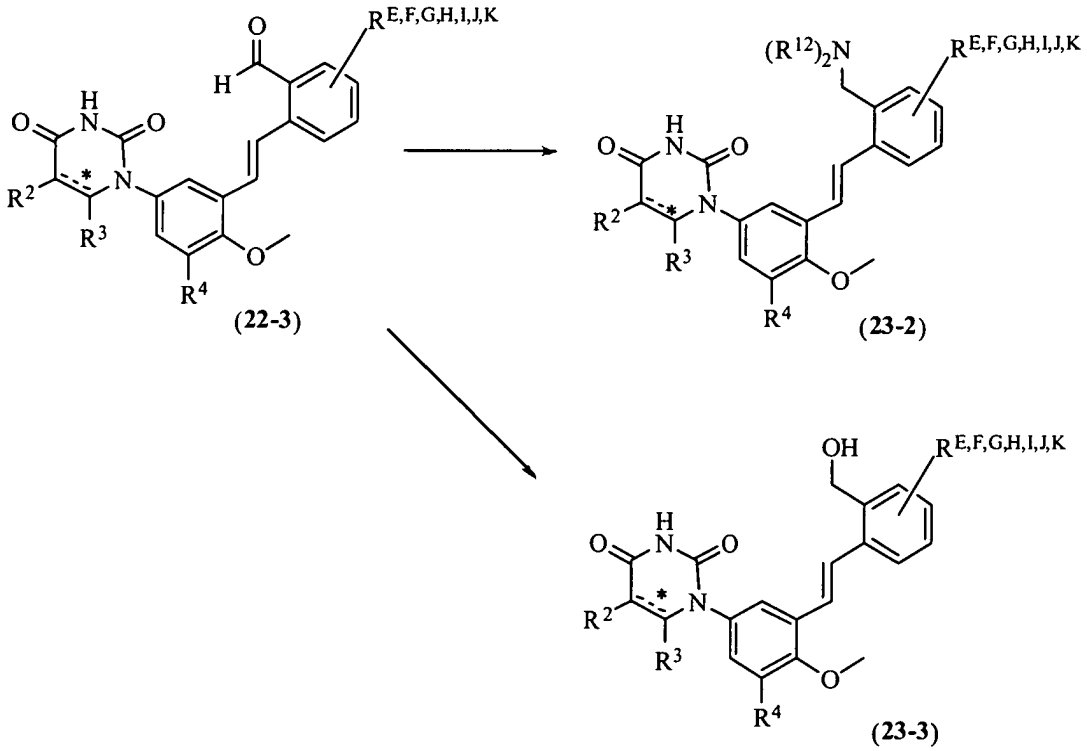


使化合物(**22-1**)以兩步驟順序轉化成化合物(**22-2**)。首先，可使化合物(**22-1**)，以鹼譬如氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，在溶劑中水解，譬如甲醇、乙醇或四氫呋喃或其混合物。可將所形成之反應混合物於環境溫度下攪拌約6至約48小時期間。其次，將中間物羧酸，在回流之二氯化亞硫醯中，使用或未使用催化量之二甲基甲醯胺處理約1至約4小時，以釋放氯化醯(**22-2**)。以二氯化亞硫醯，於回流溫度下，在溶劑例如氯仿或甲苯中處理，亦提供化合物(**22-2**)。羧酸以氯化草醯，在二氯甲烷中，使用催化量之二甲基甲醯胺處理，亦提供化合物(**22-2**)。

可將化合物(**22-2**)以胺或其相應之鹽，在溶劑中，譬如二氧陸圜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或二氯甲烷，視情況於鹼存在下，例如吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺，於範圍在於或接近環境至約100℃之溫度下處理約1與約24小時之間，以提供化合物(**22-4**)，其中R^{11}與R^{12}係獨立為氫或R^f，或和彼等所連接之氮一起採用，形成5-6-員雜環基或稠合之2-環雜環基。

化合物(**22-2**)係藉由以三-第三-丁氧基氫化鋰鋁，在溶劑中，譬如四氫呋喃，於約-60℃至約-78℃下之還原作用，而被轉化成其相應之醛(**22-3**)。

圖式23

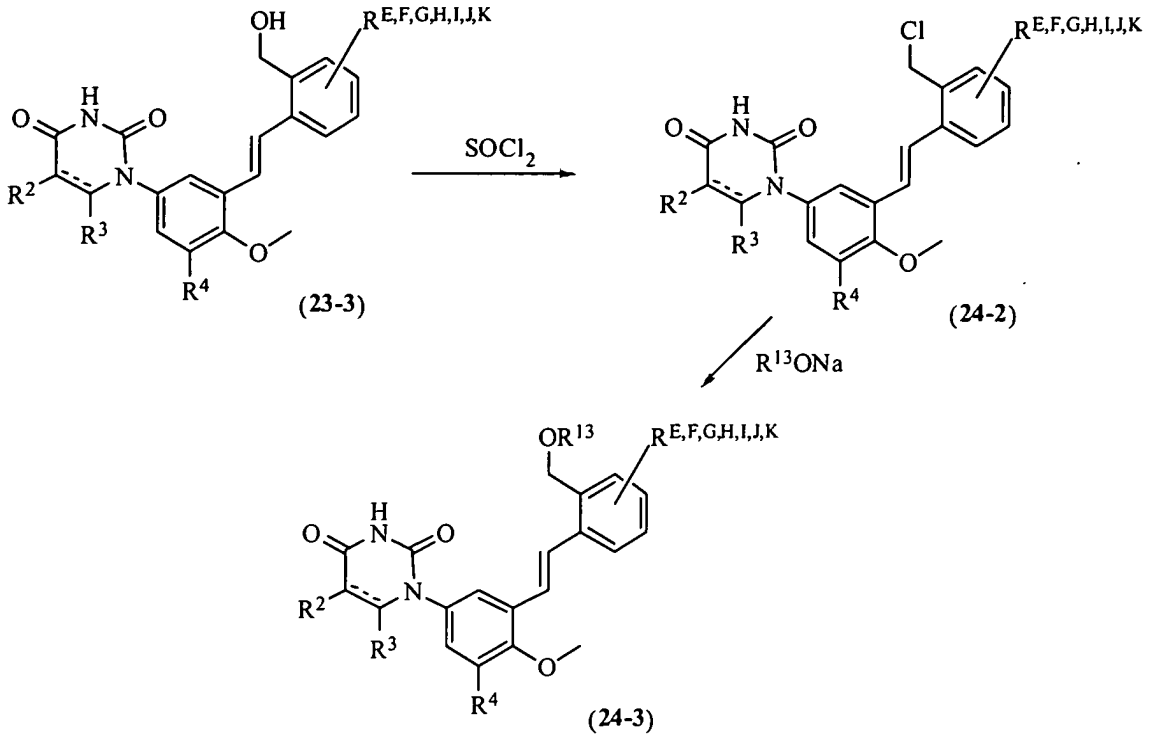


可使化合物(**22-3**)轉化成化合物(**23-2**)，其中R^{11}與R^{12}係獨立為氫或R^f，或和彼等所連接之氮一起採用，形成5-6-員雜環基或稠合之2-環雜環基，其方式是以胺$N(R^{11})(R^{12})$，於還原劑存在下，譬如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉，在溶劑譬如甲醇、乙醇、二氯甲烷、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺中處理約1至約24小時期間。反應經常係在酸性pH下最良好地進行，其可藉由添加醋酸或鹽酸而被保

持著。

化合物(**22-3**)亦可藉由以三-第三-丁氧基氫化鋰鋁，在溶劑中，譬如四氫呋喃，於室溫下之還原作用，而被轉化成化合物(**23-3**)。

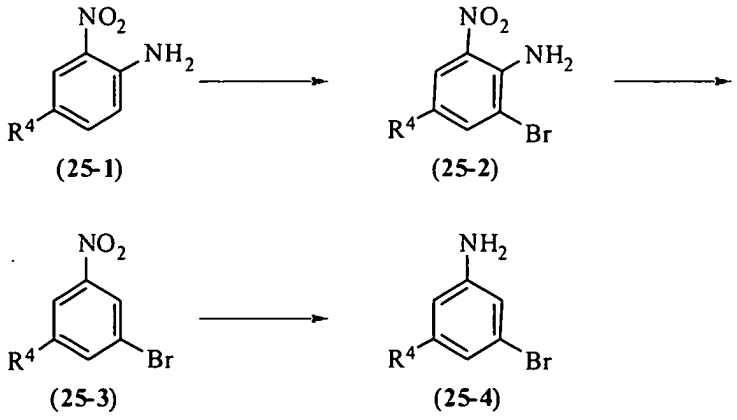
圖式24



(23-3)　(24-2)　(24-3)

化合物(**23-3**)可藉由以二氯化亞硫醯，在二氯甲烷中，於室溫下之處理，而被轉化成化合物式(**24-2**)。可將化合物(**24-2**)，以烷醇鈉$R^{13}ONa$，在其相應醇之經加熱溶液中處理，以提供化合物(**24-3**)，其中R^{13}為氫或R^F。

圖式25

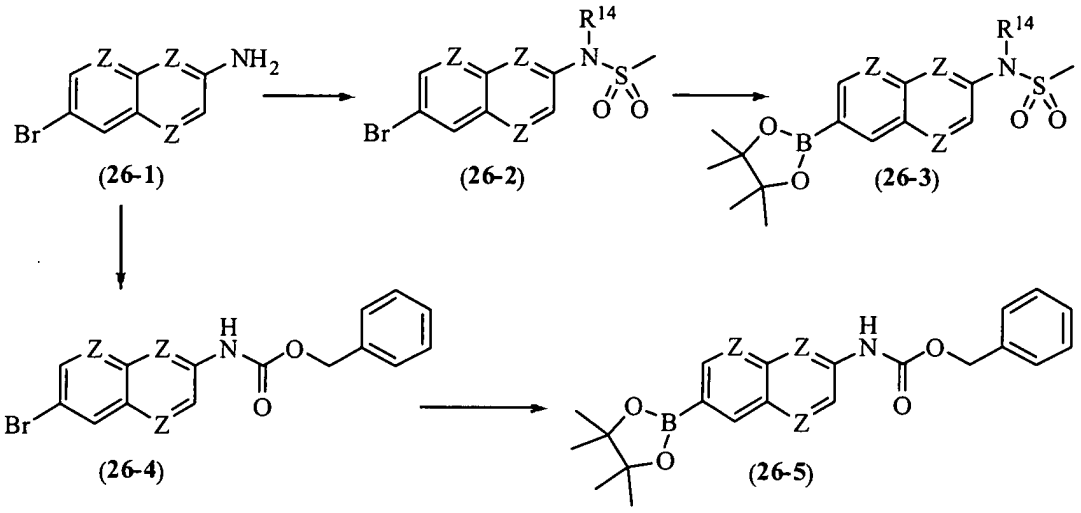


(25-1)　(25-2)　(25-3)　(25-4)

化合物(**25-1**)可藉由以例如過溴化氫溴酸吡錠，在溶劑中，譬如

醋酸，在於或接近環境溫度下處理約1至約8小時期間而被溴化，而得化合物(**25-2**)。可將化合物(**25-2**)之胺基移除，其方式是在溶劑中，譬如二甲基甲醯胺，於首先在環境溫度下，接著增加至範圍為約50至約65℃之溫度下，曝露至亞硝酸第三-丁酯，獲得化合物(**25-3**)。於環境溫度下，可添加其他液份之亞硝酸第三-丁酯，接著加熱直到完全轉變為止。化合物(**25-3**)可藉由例如以鐵與氯化銨之處理，而被還原成化合物(**25-4**)。

圖式26



可使化合物(**26-1**)，其中各Z係獨立為N或CH，轉化成二羥基硼烷酯，供使用於Suzuki反應。例如，可使式(**26-1**)化合物轉化成化合物(**26-2**)，其中R^{14}為氫或甲烷磺醯基(當使用過量氯化甲烷磺醯時)，其方式是以氯化甲烷磺醯，在吡啶中，於大約為環境溫度下，在約1至約8小時內處理。

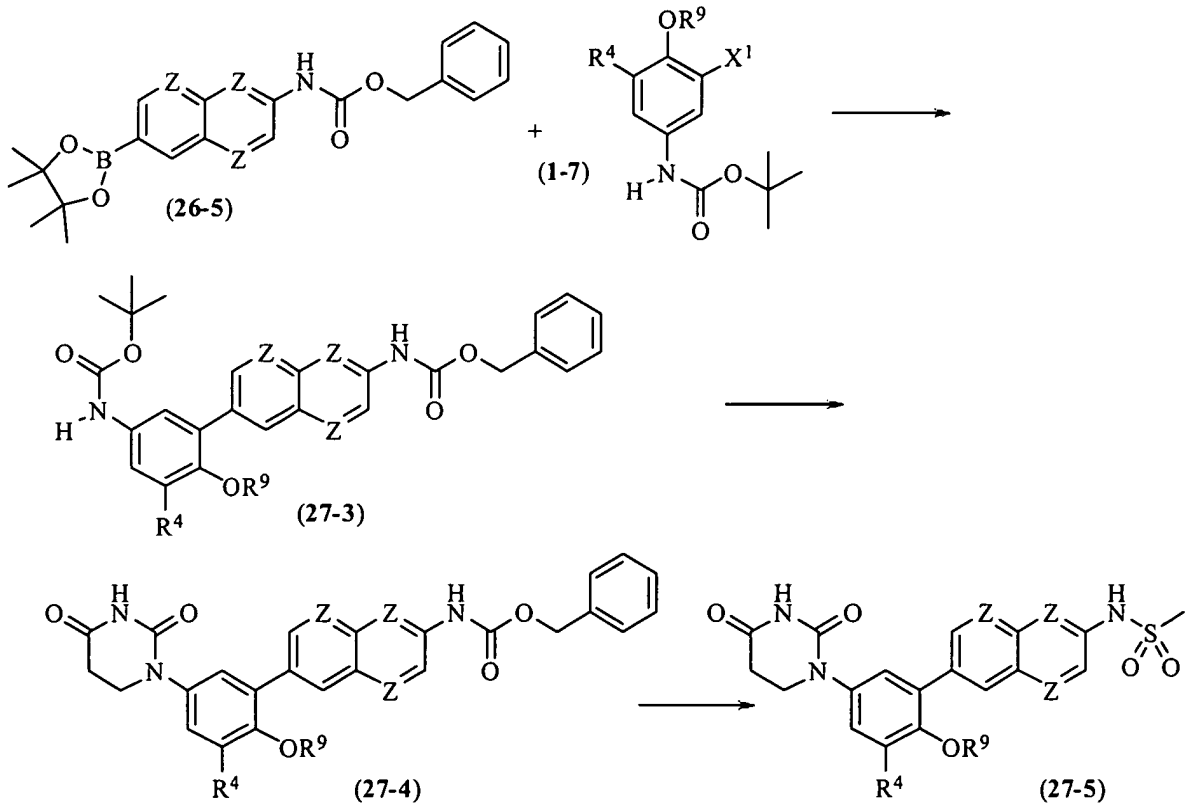
可使化合物(**26-2**)轉變成化合物(**26-3**)，其方式是以品吶可-硼烷，於觸媒，譬如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，配位體譬如三-第三-丁基膦，及鹼譬如三乙胺存在下，在溶劑中，譬如四氫呋喃、二氧陸圜或甲苯，於範圍從環境至約130℃之溫度下處理。

或者，可使化合物(**26-2**)與雙(品吶可基)二硼，於觸媒存在下，譬如Combiphos®Pd6、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)

二氯甲烷加成物或醋酸鈀，於配位體譬如2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)，及鹼譬如醋酸鉀存在下，在溶劑中，譬如甲苯、二氧陸圜、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞碸，於約60至約130℃之溫度中反應，獲得化合物(**26-3**)。

化合物(**26-3**)可藉由首先以氯甲酸苄酯，在約0℃下，於飽和碳酸氫鈉水溶液存在下，在丙酮與水之混合物中處理，而被轉化成經保護之化合物(**26-4**)。使其溫熱至環境溫度，並在該溫度下保持約12至約24小時。接著，化合物(**26-4**)可使用上述反應條件，轉化成二羥基硼烷品呐可酯(**26-5**)。

圖式27



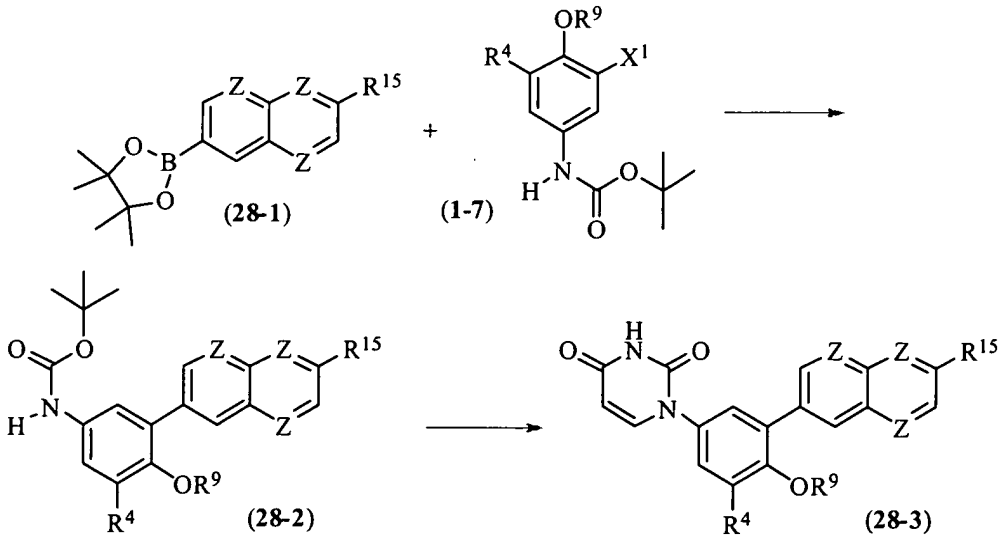
可使化合物(**26-5**)，其中各Z係獨立為N或CH，與化合物(**1-7**)，於Suzuki反應條件下偶合，以提供化合物(**27-3**)。此種條件包括例如使用鈀觸媒，譬如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、肆(三苯膦)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物；鹼，譬如碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、碳酸

鈉、碳酸銫或氟化銫；及溶劑，譬如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃或其混合物，在範圍從約40至約130℃之溫度下加熱。

可使化合物(**27-3**)以三步驟程序轉變成化合物(**27-4**)。起始步驟係涉及第三-丁氧羰基保護基，以酸，譬如三氟醋酸，在溶劑中，例如二氯甲烷或鹽酸，於二氧陸圜中，在室溫下移除約1至約24小時。接著二氫嘧啶二酮可按圖式3中所述被引進。

化合物(**27-5**)可以兩步驟順序，得自化合物(**27-4**)。首先，在還原條件下，將保護基自苯胺移除。典型上為氫化作用(~1大氣壓)，於觸媒存在下，譬如10%鈀/炭，在溶劑中，譬如醋酸乙酯，在於或接近環境溫度下，歷經約8至約24小時期間。其次，現在可使苯胺藉由以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如三乙胺，在溶劑(例如二氯甲烷)中，於室溫下處理約20分鐘至約4小時而被磺醯基化。

圖式28

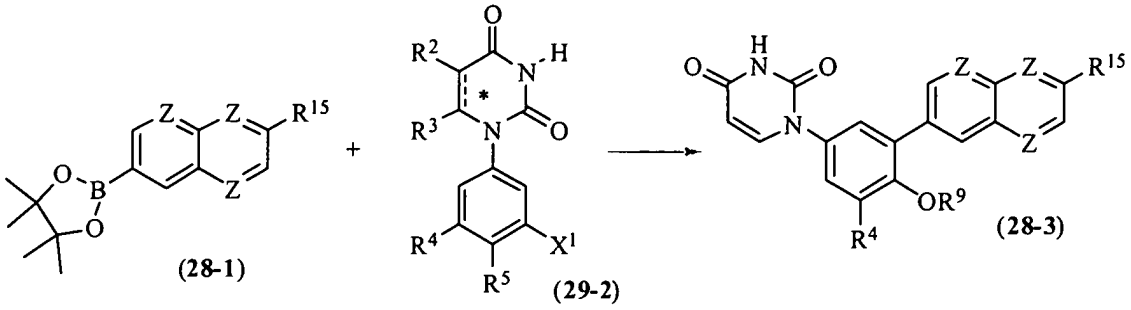


可使化合物(**28-1**)，其中各Z係獨立為N或CH，且R^{15}為例如氫、-$NHSO_2Me$、-$N(SO_2Me)_2$或甲氧基，與化合物(**1-7**)，於Suzuki反應條件下偶合，以提供化合物(**28-2**)。此種條件包括例如使用鈀觸媒，譬如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、肆(三苯膦)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成

物；鹼，譬如碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸銫或氟化銫；及溶劑，譬如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃或其混合物，在範圍從約40至約130℃之溫度下加熱。此反應物典型上係在加熱之前，以惰性氣體脫氧，譬如氮。加熱可發生在習用玻璃器具、密封管中，或於微波反應器中，歷經約1至約24小時。

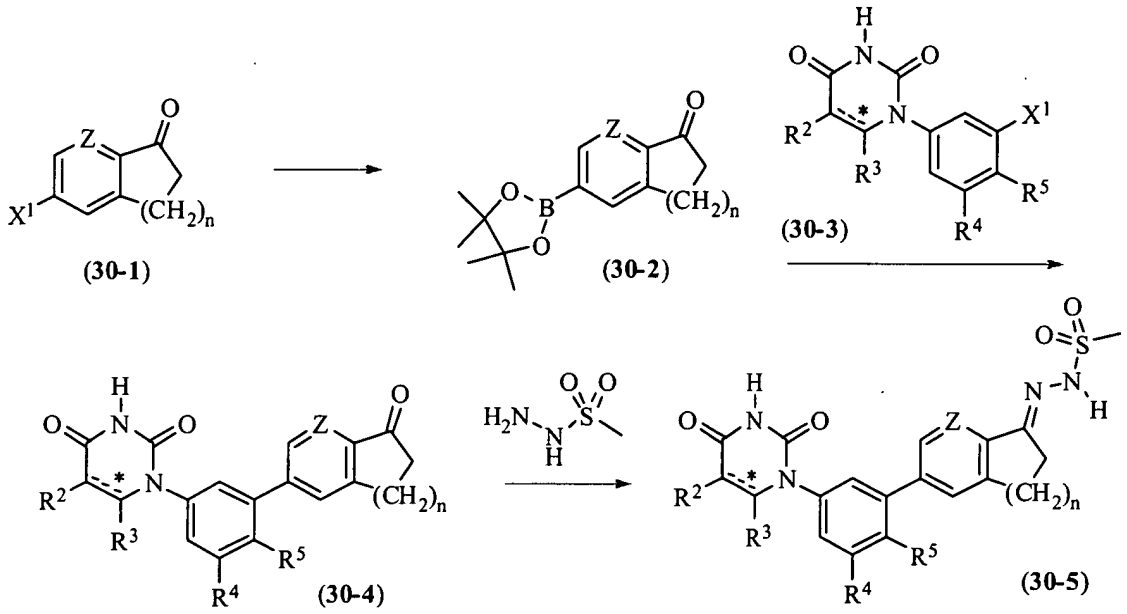
可使化合物(**28-2**)以三步驟程序轉變成化合物(**28-3**)。起始步驟係涉及第三-丁氧羰基保護基，以酸，譬如三氟醋酸，在溶劑中，例如二氯甲烷或鹽酸，於二氧陸圜中，在室溫下移除約1至約24小時。接著，尿嘧啶可按圖式4中所述被引進。

圖式29



可使化合物(**28-1**)，其中各Z係獨立為N或CH，且R^{15}為例如氫、-$NHSO_2Me$、-$N(SO_2Me)_2$或甲氧基，與式(**29-2**)化合物，其中X^1為例如溴或碘，於Suzuki反應條件下偶合，以提供化合物式(**28-3**)。此種條件包括例如使用鈀觸媒，譬如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、肆(三苯膦)鈀、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物或雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷；鹼，譬如碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸銫或氟化銫；及溶劑，譬如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃或其混合物，在範圍從約40至約130℃之溫度下加熱。此反應物典型上係在加熱之前，以惰性氣體脫氧，譬如氮。加熱可發生在習用玻璃器具、密封管中，或於微波反應器中，歷經約1至約24小時。

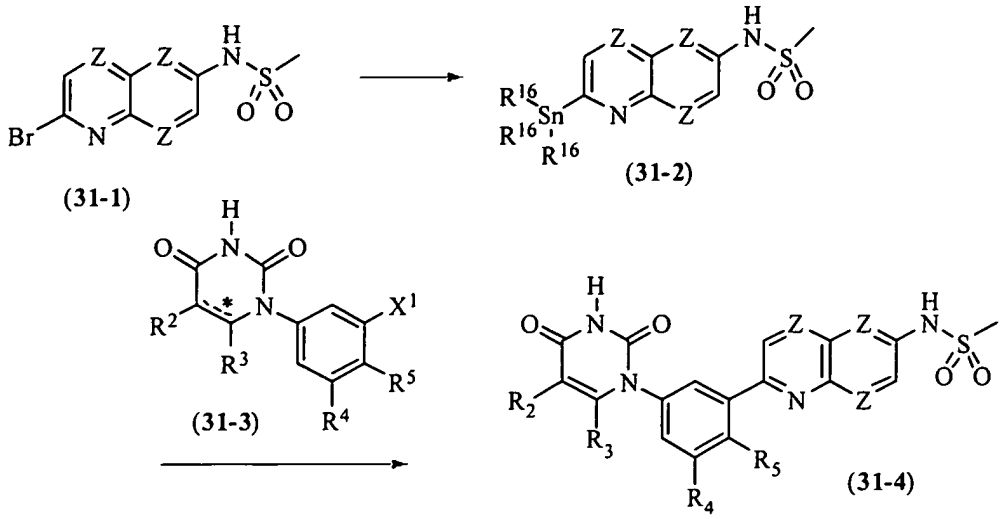
圖式30



可使化合物(**30-1**)，其中X^1為溴或碘，n為1或2，且Z為CH或N，與雙(品呐可基)二硼，於觸媒存在下，譬如Combiphos®Pd6、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物或醋酸鈀，於配位體譬如2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)，與鹼譬如醋酸鉀存在下，在溶劑中，譬如甲苯、二氧陸圜、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞碸，於60-130℃之溫度下反應，獲得化合物(**30-2**)。此反應物典型上係在加熱之前，以惰性氣體脫氧，譬如氮。加熱可發生在習用玻璃器具、密封管中，或於微波反應器中，歷經1至24小時。可使化合物(**30-3**)與化合物(**30-2**)，採用圖式29中所述之條件反應，而得化合物(**30-4**)。

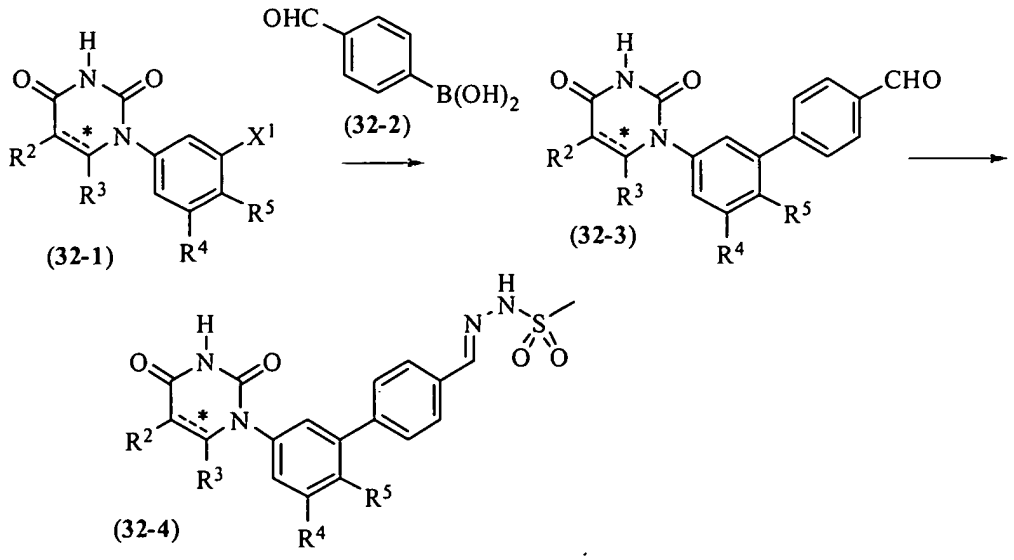
化合物(**30-4**)以甲烷磺醯基醯肼，在溶劑中，譬如四氫呋喃、甲醇或乙醇或其混合物，於環境溫度至約100℃下處理8至48小時期間，係提供化合物(**30-5**)。

圖式31



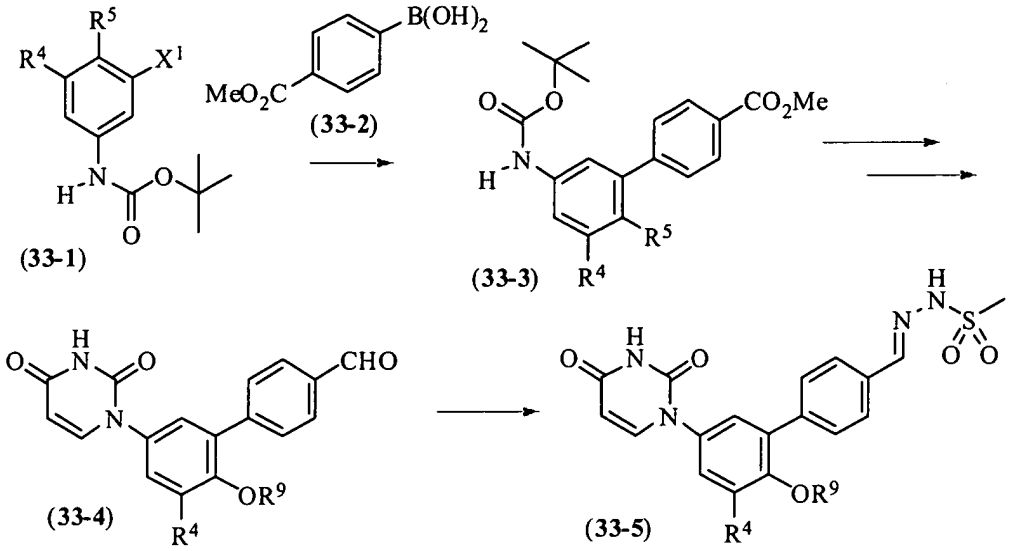
可將化合物(**31-1**)以六甲基二錫或六丁基二錫，於觸媒存在下，譬如氯化雙(三苯膦)鈀(II)，在溶劑譬如甲苯或二氧陸圜中處理，加熱至約50至約130℃，以供應化合物(**31-2**)。可將化合物(**31-2**)以化合物(**31-3**)，在觸媒譬如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)，與配位體譬如三(2-呋喃基)膦存在下，於溶劑譬如甲苯、二氧陸圜或四氫呋喃中處理，加熱至約40至約130℃，而得化合物(**31-4**)。

圖式32



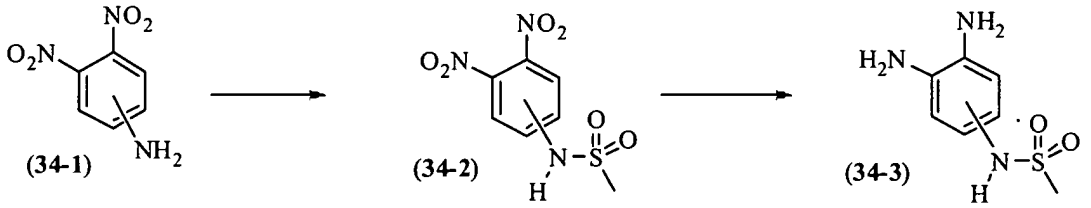
可使化合物(**32-1**)與化合物(**32-2**)，於Suzuki反應條件下反應，獲得化合物(**32-3**)。按圖式30中所述以甲烷磺醯基醯肼處理，係提供化合物(**32-4**)。

圖式33



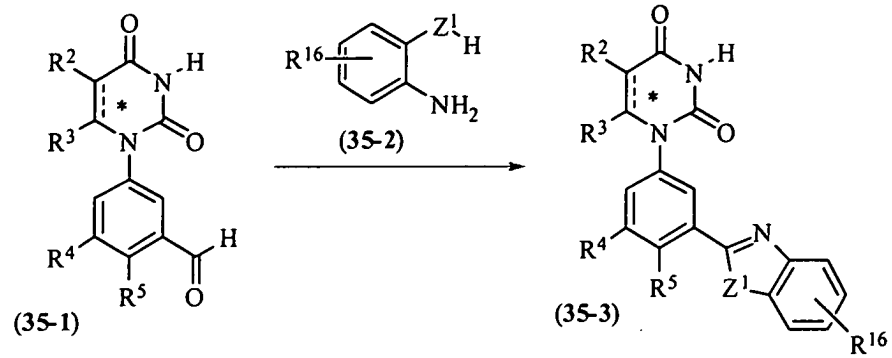
可使化合物(**33-1**)，與化合物(**33-2**)，於Suzuki反應條件下反應，獲得化合物(**33-3**)。化合物(**33-3**)可藉由首先建構尿嘧啶環，而被轉化成化合物(**33-4**)。然後，可使羧酸甲酯轉化成其相應之醛。可將化合物(**33-4**)以甲烷磺醯基醯肼處理，以提供化合物(**33-5**)。

圖式34



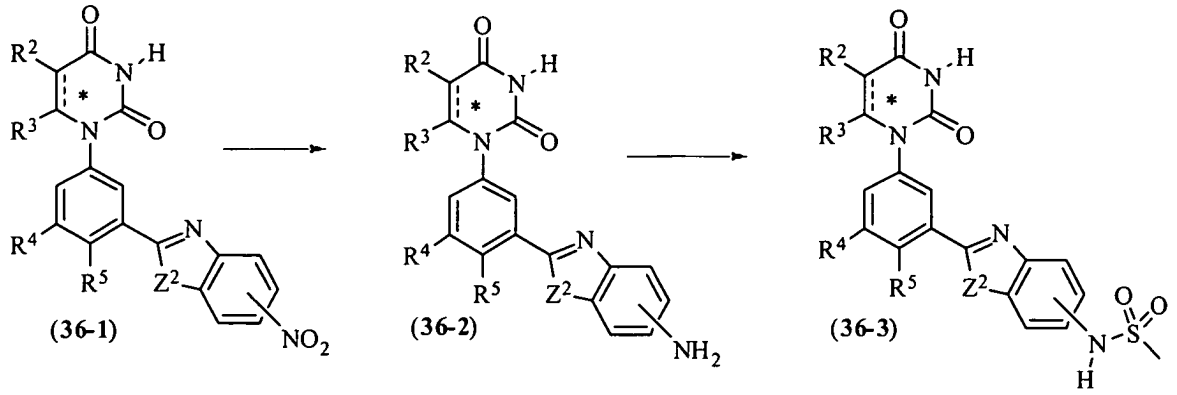
可使二硝基苯胺(**34-1**)，以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，例如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於室溫下磺醯基化約8至約36小時期間，獲得化合物(**34-2**)。可使化合物(**34-2**)轉化成化合物(**34-3**)，使用鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在回流溫度下，於溶劑混合物中，譬如甲醇、水及四氫呋喃，歷經約1至約12小時。

圖式35



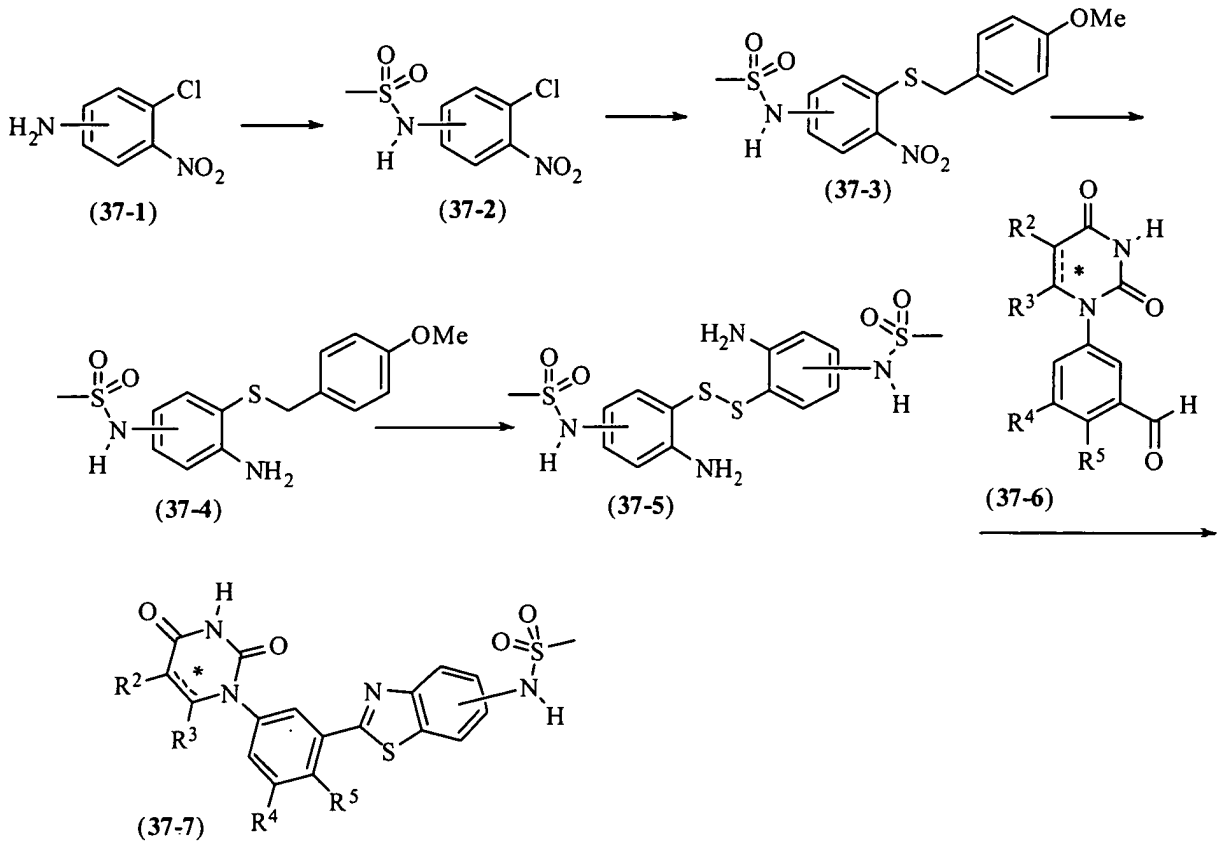
可使化合物(**35-1**)，與化合物(**35-2**)，其中Z^1為O、S或NH，且R^{16}為氫、-$NHSO_2Me$或NO_2，於曝露至空氣之炭存在下，在溶劑譬如甲苯中反應，從約90加熱至約110℃，歷經約24至約72小時，獲得化合物(**35-3**)。

圖式36



可使化合物(**36-1**)，其中Z^2為O或S，使用鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在溫度為約60至約90℃下，於溶劑，譬如甲醇、乙醇、水及四氫呋喃或其混合物中還原成化合物(**36-2**)，歷經約30分鐘至約12小時。可使化合物(39-2)以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，例如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於室溫下磺醯基化約8至約36小時期間。

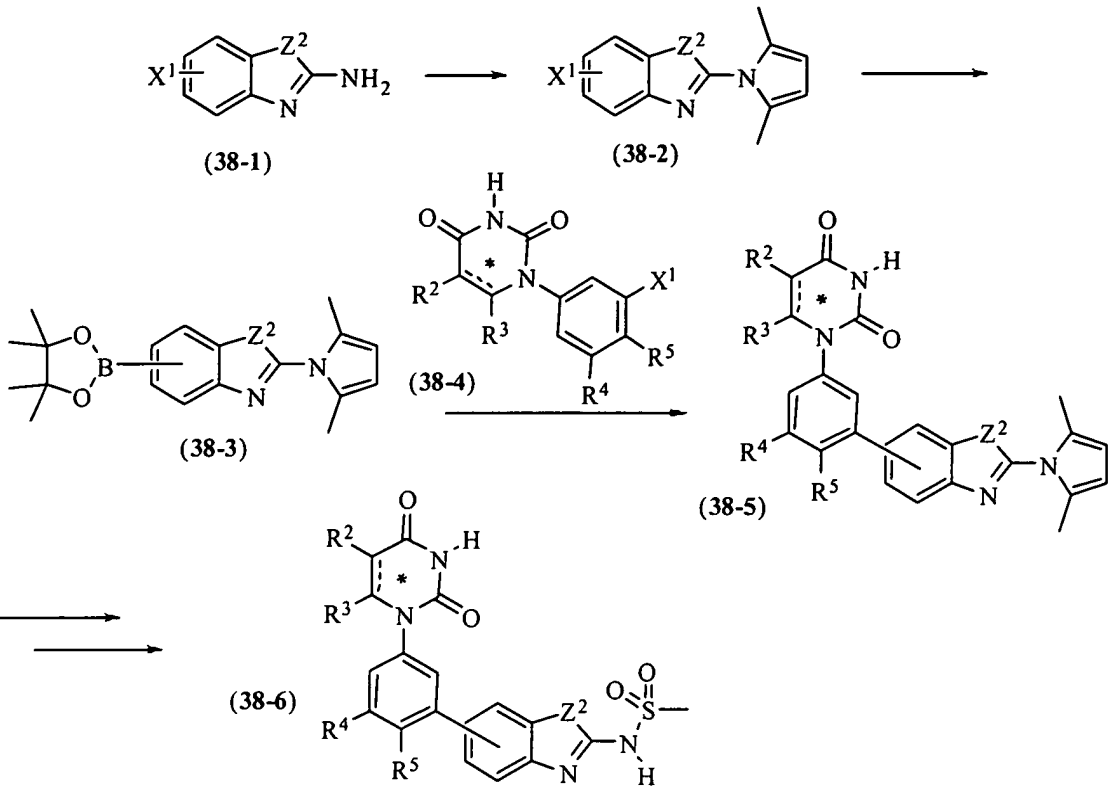
圖式37



可使化合物(**37-1**)以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，例如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，於室溫下磺醯基化約8至約36小時期間，獲得化合物(**37-2**)。可使化合物(**37-2**)，與(4-甲氧苯基)甲硫醇，於鹼存在下，譬如碳酸鉀，在溶劑譬如二甲基甲醯胺中反應，加熱至約90到約110℃，歷經約8至約24小時，獲得化合物(**37-3**)。化合物(**37-3**)可使用鐵粉，於溫和酸存在下，譬如氯化銨或稀鹽酸，在溫度為約60至約90℃下，於溶劑，譬如甲醇、乙醇、水及四氫呋喃或其混合物中還原成化合物(**37-4**)，歷經約30分鐘至約12小時。可使化合物(**37-4**)於醋酸汞(II)、甲苯醚及三氟醋酸存在下，在約0℃下，轉變成化合物(**37-5**)，歷經約30至約90分鐘，接著使硫化氫起泡經過混合物。可將化合物(**37-5**)以化合物(**37-6**)，於對-甲苯磺酸與三苯膦存在下，在溶劑譬如甲苯中處理，加熱至回流，歷經約2至約16小時，以供應化合物

(37-7)。

圖式38



可使化合物(**38-1**)，其中X^1為溴或碘，且Z^2為O或S，與2,5-己烷二酮，於對-甲苯磺酸與吡啶存在下反應，在苯中加熱，獲得化合物式(**38-2**)。可使化合物(38-2)，與雙(品呐可基)二硼，於觸媒存在下，譬如Combiphos®Pd6、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物或醋酸鈀，於配位體譬如2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)，與鹼譬如醋酸鉀存在下，在溶劑中，譬如甲苯、二氧陸圜、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞碸，於約60至約130℃之溫度下反應，獲得化合物(**38-3**)。可使化合物(**38-3**)，與化合物(**38-4**)，於Suzuki反應條件下反應，獲得化合物(**38-5**)。此種條件包括例如使用鈀觸媒，譬如二氫二氯雙(二-第三-丁基亞次膦酸基-KP)鈀酸鹽(2-)、參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯膦)鈀(II)、肆(三苯膦)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物；鹼，譬如醋酸鉀、碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、

碳酸鈉、碳酸銫或氟化銫；及溶劑，譬如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃或其混合物，在範圍從約40至約130℃之溫度下加熱。

可將化合物(**38-5**)以羥胺鹽酸鹽，在經加熱之乙醇中處理，以移除吡咯保護基。然後，以氯化甲烷磺醯，於鹼存在下，譬如吡啶，在溶劑中，譬如二氯甲烷，在於或接近環境溫度下之處理，係供應化合物(**38-6**)。

【圖式簡單說明】

圖**1**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之乙醇溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**2**顯示化合物**IB-L0-2.3**之乙醇溶劑合物之說明性TGA分佈形態。

圖**3**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之乙腈溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**4**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之醋酸乙酯溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**5**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之2-丙醇溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**6**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之甲醇溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**7**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之1-丙醇溶劑合物之說明性PXRD圖樣。

圖**8**顯示關於不含溶劑結晶性化合物**IB-L0-2.3**之說明性PXRD圖樣。

圖**9**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**10**顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之圖樣A單鈉鹽之說明性PXRD圖樣。

圖11顯示化合物**IB-L0-2.3**之圖樣A單鈉鹽之說明性TGA分佈形態。

圖12顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之圖樣B單鈉鹽之說明性PXRD圖樣。

圖13顯示化合物**IB-L0-2.3**之圖樣B單鈉鹽之說明性TGA分佈形態。

圖14顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之圖樣C單鈉鹽之說明性PXRD圖樣。

圖15顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之二鈉鹽之說明性PXRD圖樣。

圖16顯示化合物**IB-L0-2.3**之二鈉鹽之說明性TGA分佈形態。

圖17顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之單鉀鹽之說明性PXRD圖樣。

圖18顯示化合物**IB-L0-2.3**之單鉀鹽之說明性TGA分佈形態。

圖19顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之圖樣A單膽鹼鹽之說明性PXRD圖樣。

圖20顯示化合物**IB-L0-2.3**之圖樣A單膽鹼鹽之說明性TGA分佈形態。

圖21顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之圖樣B單膽鹼鹽之說明性PXRD圖樣。

圖22顯示化合物**IB-L0-2.3**之圖樣B單膽鹼鹽之說明性TGA分佈形態。

圖23顯示關於化合物**IB-L0-2.3**之二膽鹼鹽之說明性PXRD圖樣。

圖24顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之二鈉鹽九水合物之說明性PXRD圖樣。

圖25顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之二鈉鹽四水合物之說明性PXRD圖樣。

圖26顯示化合物**IB-L1-1.1**之二鈉鹽四水合物之說明性TGA分佈

形態。

圖**27**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之二鉀鹽四水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**28**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之單鉀鹽三水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**29**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之單鉀鹽二水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**30**顯示化合物**IB-L1-1.1**之單鉀鹽二水合物之說明性TGA分佈形態。

圖**31**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之1/7鉀鹽之說明性PXRD圖樣。

圖**32**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之單二乙胺鹽四水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**33**顯示化合物**IB-L1-1.1**之單二乙胺鹽四水合物之說明性TGA分佈形態。

圖**34**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣A多晶型物之說明性PXRD圖樣。

圖**35**顯示化合物**IB-L1-1.1**之圖樣A多晶型物之說明性DSC分佈形態。

圖**36**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣B多晶型物之說明性PXRD圖樣。

圖**37**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣C多晶型物之說明性PXRD圖樣。

圖**38**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣D多晶型物之說明性PXRD圖樣。

圖**39**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣A水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**40**顯示化合物**IB-L1-1.1**之圖樣A水合物之說明性TGA分佈形態。

圖**41**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣B水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**42**顯示化合物**IB-L1-1.1**之圖樣B水合物之說明性TGA分佈形態。

圖**43**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣C水合物之說明性PXRD圖樣。

圖**44**顯示化合物**IB-L1-1.1**之圖樣C水合物之說明性TGA分佈形態。

圖**45**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣D水合物之說明性PXRD圖樣。

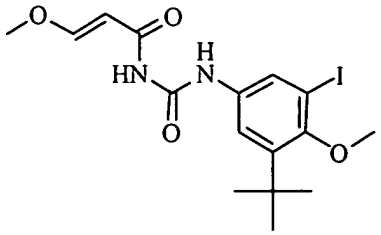
圖**46**顯示關於化合物**IB-L1-1.1**之圖樣E水合物之說明性PXRD圖樣。

【實施方式】

實例

下述實例僅為說明例，而非以任何方式對此揭示內容作限制。

實例A. (E)-N-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備



部份A. 2-第三-丁基-4-硝基酚之製備

於2-第三-丁基酚(10克，66.6毫莫耳)在庚烷(67毫升)中之經激烈攪拌溶液內，在快速滴液下，添加以水(4.25毫升)稀釋之70%硝酸溶

液(4.25毫升，66.6毫莫耳)。將所形成之深紅色/褐色混合物激烈攪拌2小時。藉過濾收集所懸浮之固體，以己烷(300毫升)、水(200毫升)及再一次以己烷(200毫升)洗滌，獲得咖啡色粉末，使其乾燥至恒定質量(4.65克，35.6%)。

部份B. 2-第三-丁基-6-碘基-4-硝基酚之製備

在已溶於MeOH (120毫升)與水(30毫升)中之得自**部份A**之產物(4.5克，23.05毫莫耳)內，逐滴添加單氯化碘(1.155毫升，23.05毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將混合物攪拌2小時，並在1升水中稀釋，且使其靜置過夜。藉過濾收集固體物質，並以3 x 50毫升水洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得黃褐色固體(7.14克，96%)。

部份C. 1-第三-丁基-3-碘基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

在50毫升壓力容器中，於得自**部份B**之產物(5.5克，17.13毫莫耳)在MTBE (15毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加2.0M TMS重氮甲烷(12.85毫升，25.7毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(1.0毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並於室溫下攪拌16小時，冷卻，及釋出壓力。使溶液於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以1.0M HCl、飽和碳酸鉀溶液及飽和NaCl洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得紅色油，使用之而無需純化(5.4克，84%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧基苯胺之製備

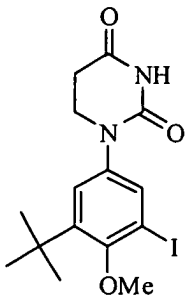
使得自**部份C**之產物(5.80克，17.31毫莫耳)、氯化銨(1.389克，26.0毫莫耳)及鐵(4.83克，87毫莫耳)在THF/MeOH/水(總計200毫升，2/2/1)中之混合物回流2小時，冷卻，並經過矽藻土過濾。蒸發濾液，及使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得褐色油(5.28克，100%產率)。

部份E. (E)-N-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基胺甲醯基)-3-甲氧

基丙烯醯胺之製備

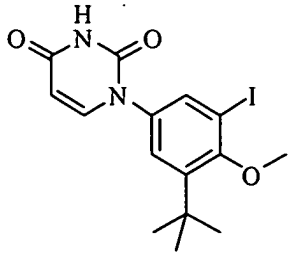
於得自**部份D**之產物(3.05克，10毫莫耳)在DMF (50毫升)中之溶液內，於-20℃及N_2下，在快速滴液下，添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.4M溶液(50.0毫升，20.00毫莫耳，藉由Santana等人, J. Heterocyclic Chem. 36：293 (1999)之方法製成)。將溶液在-20℃下攪拌15分鐘，溫熱至室溫，歷經45分鐘，並在EtOAc中稀釋。將EtOAc層以4 x 300毫升水、以2 x 100毫升鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮成褐色固體。將殘留物在Et_2O/己烷中研製，獲得微細粉末，將其藉過濾收集，並乾燥，獲得黃褐色粉末(2.46克，57%)。

實例B. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備



於得自**實例A**之產物(2.46克，5.69毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之懸浮液內，添加5.5毫升H_2SO_4在50毫升水中之溶液，並將混合物在110℃下加熱2.5小時，獲得透明溶液。使溶液冷卻，且以50毫升水稀釋，同時攪拌，獲得灰白色固體，將其藉過濾收集，以水洗滌，及乾燥(2.06克，90%)。

實例C. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備



部份A. 2-第三-丁基-4,6-二碘酚之製備

將2-第三-丁基酚(20.0克，133毫莫耳)在甲醇(266毫升)中之溶液，以氫氧化鈉丸粒(6.39克，160毫莫耳)處理。將混合物攪拌，直到所有氫氧化鈉已溶解為止，然後於冰鹽浴中冷卻至-2℃。添加碘化鈉(15.0克，100毫莫耳)，接著，在致使溶液溫度上升未高於1.3℃之速率下，逐滴添加10%次氯酸鈉液(45毫升，73.3毫莫耳)。此事件順序係重複(3x)，直到已添加總計60克(400毫莫耳)碘化鈉為止，並添加次氯酸鈉液，直到溶液顏色從淺綠黃色改變成微弱冰茶色為止。這除了16毫升以外，需要180毫升全部所度量出之次氯酸鈉溶液。伴隨著在約2℃下持續冷卻，逐滴添加硫代硫酸鈉五水合物(20克)在水(100毫升)中之溶液，歷經20分鐘。於添加後，藉由逐滴添加濃鹽酸(約35毫升，需要40毫升置於添液漏斗中)使溶液酸化至pH 3。藉過濾收集沉澱物，且以>1升水洗滌。將鮭魚色固體吸取，儘可能乾燥，及在真空烘箱中，於50℃下乾燥18小時。此等程序係獲得產物(49.61克，93%)，為黃褐色固體。

部份B. 1-第三-丁基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯之製備

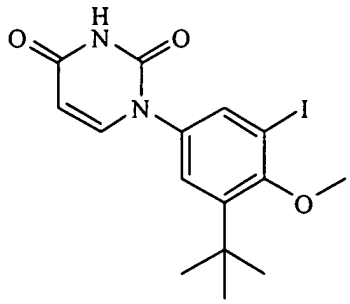
將得自**部份A**之產物(20.0克，49.7毫莫耳)在丙酮(140毫升)中之溶液，以碘化甲烷(3.9毫升，8.83克，62.2毫莫耳)與50% (w/w)氫氧化鈉溶液(3.02毫升，4.58克，57.2毫莫耳)處理，接著於環境溫度下攪拌48小時。使混合物在真空中濃縮至體積為約50-60毫升，然後以庚烷(80毫升)與水(50毫升)稀釋。分離液層，並將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得產物(20.59克，99%)，為淡黃色油。

部份C. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使得自**部份B**之產物(12.04克，28.9毫莫耳)、尿嘧啶(3.89克，

34.7毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(1.29克，5.79毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(12.9克，60:8毫莫耳)在DMSO (181毫升)中之懸浮液，藉由氮噴射1小時而脫氣。接著，將混合物以碘化銅(I) (551毫克，2.89毫莫耳)處理，且再持續脫氣10分鐘。然後，使混合物在60℃下溫熱18小時。接著，將混合物倒入水(600毫升)中，及藉由添加4N鹽酸溶液酸化至pH 3。以醋酸乙酯稀釋混合物，並將有機層以水(3x)、飽和氯化銨溶液(1x)及飽和氯化鈉溶液萃取。使溶液脫水乾燥，且以(3-巯基丙基)矽膠處理，然後攪拌2小時。過濾混合物，及在真空中濃縮。將所獲得之固體以醚-醋酸乙酯(>10:1)研製，並藉過濾收集，且以醚洗滌。在真空烘箱中，於50℃下乾燥2小時後，此等程序係獲得產物(2.75克)，為白色固體。使母液在真空中濃縮，而得琥珀色固體。使此物質於急驟式65矽膠藥筒上層析，以己烷中之20-100%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得接近白色固體，將其以醚-己烷研製，及藉過濾收集。在真空烘箱中乾燥3小時後，此等程序係獲得另外4.31克產物，為白色固體。總產量：7.06克(61%)。

實例D. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備



部份A. 2-第三-丁基-4,6-二碘酚之製備

使2-第三-丁基酚(99.95克，665.36毫莫耳)溶於1250毫升甲醇中，並以31.96克(799.0毫莫耳，1.2當量)氫氧化鈉，藉由將氫氧化鈉丸粒在室溫下攪拌，然後，使反應混合物在冰/鹽浴中冷卻，而轉化成其相應之苯氧化物。將碘化鈉(299.34克，1997.07毫莫耳，3.0當量)與

8.3%漂白劑(1265.83克，1411.39毫莫耳，2.1當量)以四等份添加至冷反應溶液中，添加漂白劑，同時保持反應混合物在<0℃下。添加500毫升20% (w/w)硫代硫酸鈉溶液，歷經18分鐘期間，伴隨著溫度從-0.6℃上升至2.5℃。藉由添加197.5毫升濃HCl，將反應混合物之pH值調整至大約3，歷經97分鐘期間，伴隨著反應溫度從1.2℃進行至4.1℃。過濾所形成之漿液，及將濕濾餅以~2升水洗滌。使濕濾餅在布氏漏斗上，於真空下留置過夜(大約15小時)，而產生289.33克(功效調整產量=254.61克)標題產物。

部份B. 1-第三-丁基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯之製備

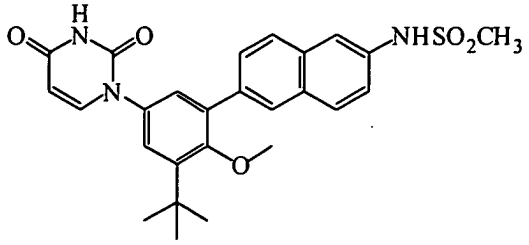
使得自**部份A**之產物(93%檢測，21.6克，50毫莫耳)溶於140毫升丙酮中。添加碘化甲烷(4.2毫升，67.5毫莫耳，1.35當量)，接著為50%氫氧化鈉水溶液(5.0克，62.5毫莫耳，1.25當量)。將反應物攪拌過夜，然後濃縮至大約50-60毫升。添加80毫升庚烷，接著為50毫升水，並使液層振盪，且分離，及將水層以20毫升庚烷逆萃取。合併有機層，並各以50毫升10% NaCl水溶液洗滌兩次，而得91.1克庚烷溶液，其係檢測為19.1克標題化合物。

部份C. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將尿嘧啶(33.3克，297毫莫耳，1.2當量)、K_3PO_4(106克，500毫莫耳，2.1當量)、CuI (4.6克，24.2毫莫耳，0.1當量)及N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(6.4克，28.7毫莫耳，0.12當量)添加至燒瓶中，並以氬惰性化。1-第三-丁基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯係經溶劑轉換成MeCN，溶於1升DMSO中，且以氬噴射，及添加至固體中。將反應物加熱至60℃，歷經16小時。於冷卻後，將反應物以2升EtOAc稀釋，且以2.6升水洗滌(以3 x 1升EtOAc逆萃取)。將合併之有機層以2 x 1升0.25M $(CuOAc)_2$，然後以2 x 830毫升15% NH_4Cl，接著以800毫升鹽水洗

滌。然後濃縮有機層，並以1升庚烷溶出，接著以回流之85:15 (v/v)庚烷：iPrOAc研製4小時。於冷卻後，藉過濾收集產物，及以另外330毫升85:15 v/v庚烷：EtOAc洗滌，於乾燥後，產生66.9克(70%產率)產物，為白色固體。

實例E. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備



使溶液100毫升水與300毫升THF以氮噴射，然後經由套管及氮壓力轉移至含有19.9965克(49.96毫莫耳)得自**實例D**之產物、20.8234克(59.97毫莫耳，1.20當量) N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)萘-2-基)甲烷磺醯胺及21.8711克(103.03毫莫耳，2.06當量)磷酸鉀之燒瓶，其已經以氮滌氣。使所形成之溶液再一次以氮噴射。

使THF (100毫升)以氮噴射，然後經由套管及氮壓力轉移至含有462.8毫克(0.51毫莫耳，0.01當量) Pd_2dba_3與735.8毫克(2.52毫莫耳，0.05當量) 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧-6-磷金剛烷之燒瓶，其已經以氮滌氣。使所形成之溶液再一次以氮噴射。

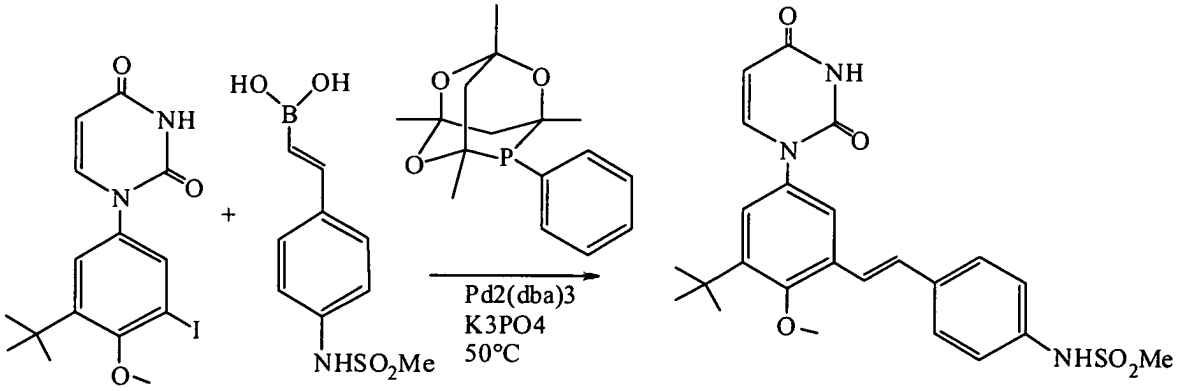
將最初THF/水溶液經由套管及氮壓力轉移至含有THF中之觸媒與配位體之燒瓶。使反應物溫熱至50℃，並於正氮壓力下攪拌過夜。隔天早晨採取反應之試樣。試樣之HPLC顯示0.28 PA%碘代尿嘧啶起始物質、76.8 PA%產物及5.2 PA%二羥基硼烷酯。

使反應物冷卻至室溫，並使用5.84克L-半胱胺酸與81.4克氯化鈉在550毫升水中之溶液，其已經以氮噴射，以三份洗滌。經過Celite®墊片過濾THF溶液。以100毫升THF沖洗墊片，

將其與最初THF溶液合併。使THF溶液於迴轉式蒸發器上濃縮至136克。於白色漿液中，添加405毫升醋酸乙酯，伴隨著良好攪拌。於攪拌過夜後，過濾漿液。將濕濾餅以2 x 50毫升醋酸乙酯洗滌。使固體醋酸乙酯溶劑合物在真空烘箱中，於50℃下乾燥。其係稱重25.49克。

將固體與8.7克3-巰基丙基衍化矽膠在500毫升THF中攪拌，然後經過矽藻土墊過濾。使濾液於迴轉式蒸發器上濃縮，獲得13.08克白色固體。於60℃下，將在矽藻土墊上已濾出之固體以500毫升THF萃取。使THF溶液濃縮至66克，並以206毫升醋酸乙酯處理。過濾已沉澱之固體，及乾燥，產生9.13克產物。將此固體與最初固體合併，並在100毫升200標準純度3A乙醇中配成漿液。將其過濾，及在真空烘箱中，於50℃下乾燥，獲得20.74克產物。

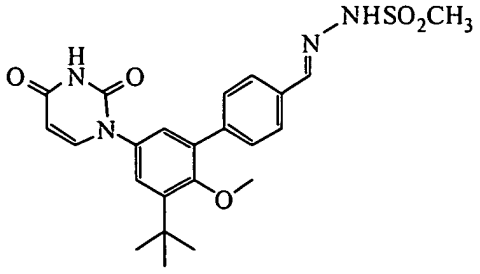
實例F. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備



將二羥基硼烷(96%功效) (3.75克，15.6毫莫耳，1.2當量)、得自**實例D**之產物(5.0克，12.5毫莫耳)、Cytec配位體(175毫克，5莫耳%)、Pd2(dba)3 (46毫克，0.4莫耳%)及磷酸鉀(5.25克，25.0毫莫耳，2當量)添加至3頸RB燒瓶中。將固體以氮滌氣10分鐘。使75毫升4:1 THF：水噴射10分鐘，並添加至燒瓶中。將混合物攪拌，以使固體溶解，接著，將混合物在黑暗中，於50℃下加熱過夜。於攪拌過夜後，

HPLC顯示反應並未完成(~2%碘代尿嘧啶仍然存在)。將反應混合物以375毫升DCM與250毫升10%檸檬酸稀釋。使混合物在分液漏斗中振盪，且分離液層。將DCM層以0.6克L-半胱胺酸在250毫升5% $NaHCO_3$中之溶液洗滌30分鐘，其係改變DCM層顏色從橘色至黃色。重複250毫升5% $NaHCO_3$中之0.6克L-半胱胺酸，歷經30分鐘處理，接著250毫升5% $NaHCO_3$洗滌，及250毫升10% NaCl洗滌。將DCM層以2克硫脲矽膠處理30分鐘。添加1克碳以脫色，混合5分鐘，並經過hy-flo過濾。以DCM洗滌濕濾餅。然後，使DCM溶液汽提，獲得6.74克淡黃色固體。固體為~92%純。將固體在192毫升DCM與9毫升MeOH之混合物中加熱。其未曾完全溶解。冷卻至室溫，並混合。添加80毫升庚烷，且更多產物開始結晶。將漿液攪拌度過週末。分次添加50毫升庚烷，直到添加總計230毫升庚烷為止。過濾產物。濾液係在1.21毫克/毫升下，於210毫微米下，及1.35在220毫微米下度量，其等於522-582毫克損失在液體中，或對理論值為9-10%損失。將濕濾餅以50毫升之27毫升庚烷：22毫升DCM：1毫升MeOH混合物洗滌。洗液係含有0.5毫克/毫升產物或25毫克(0.4%，相對於理論值)。產物產量5.22克(88.9%)，純度99.2% PA。以結晶化作用移除碘代尿嘧啶。使試樣接受固態分析，及關於Pd測定之分析。NMR並未顯示任何殘留溶劑。

實例1. (E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.1**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-4-硝基酚之製備

於2-第三-丁基酚(10克，66.6毫莫耳)在庚烷(67毫升)中之經激烈攪拌溶液內，在快速滴液下，添加以水(4.25毫升)稀釋之70%硝酸溶液(4.25毫升，66.6毫莫耳)。將所形成之深紅色/褐色混合物激烈攪拌2小時。藉過濾收集所懸浮之固體，以己烷(300毫升)、水(200毫升)及再一次以己烷(200毫升)洗滌，獲得咖啡色粉末，使其乾燥至恒定質量(4.65克，35.6%)。

部份B. 2-溴基-6-第三-丁基-4-硝基酚之製備

將得自**部份A**之產物(1.0克，5.12毫莫耳)在冰醋酸(10.25毫升)中之溶液，以過溴化氫溴化吡錠(1.80克，5.63毫莫耳)分次處理，接著在室溫下攪拌2小時。以兩份添加另外之過溴化氫溴酸吡錠(3.80克)，並再攪拌3小時後，反應已完成。將混合物倒入冰水中，且將混合物處理以少量亞硫酸鈉。過濾所形成之固體，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為褐色固體(1.40克，100%)。

部份C. 1-溴基-3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

將得自**部份B**之產物(1.40克，5.11毫莫耳)在10:1第三-丁基甲基醚-甲醇(25.5毫升)中之溶液以醚中之2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(5.1毫升，10.21毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌18小時。使混合物在真空下濃縮，而得黃色油，使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物，為黃色油(1.36克，92%)。

部份D. 3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

將得自**部份C**之產物(960毫克，3.33毫莫耳)在甲醇(17毫升)中之溶液，以5%鉑/硫化碳(100毫克)處理，接著於氣瓶壓力下氫化3小時，然後經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮，

而得3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧基苯胺，為黃色油(860毫克，3.33毫莫耳，100%)。將此物質在THF中之溶液(17毫升)以二碳酸二-第三-丁

酯(800毫克，3.66毫莫耳)處理，接著於回流下溫熱2小時。在真空下濃縮，獲得米黃色固體，使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離。將固體以己烷研製，藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為接近白色固體(890毫克，75%)。

部份E. 5'-(第三-丁氧羰基胺基)-3'-第三-丁基-2'-甲氧基聯苯基-4-羧酸甲酯之製備

將甲苯(2毫升)和乙醇(2毫升)與得自**部份E**之產物(281毫克，0.78毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯甲酸甲酯(411毫克，1.57毫莫耳)及1M碳酸鈉(0.78毫升，0.78毫莫耳)合併，且以N_2脫氣20分鐘。添加肆(三苯基-膦)鈀(0) (18毫克，0.016毫莫耳)，並持續脫氣5-10分鐘。在密封管中，於100℃下加熱18小時，冷卻，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(182毫克，56%)。

部份F. 5'-胺基-3'-第三-丁基-2'-甲氧基聯苯基-4-羧酸甲酯之製備

於得自**部份E**之產物(180毫克，0.43毫莫耳)在CH_2Cl_2(4毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(2毫升)。攪拌30分鐘，並在真空下濃縮。溶於EtOAc中，且以10% $NaHCO_3$與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得標題化合物(136毫克，100%)。

部份G. 3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-羧酸酯之製備

於得自**部份F**之產物(120毫克，0.38毫莫耳)在DMF (2.5毫升)中之溶液內，在-25℃下逐滴添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯(1.34毫升，0.76毫莫耳)，保持溫度低於-10℃，直到完成為止。使混合物溫熱至室溫，攪拌4小時，並倒入醚中。以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷

溶離，獲得(E)-甲基-3'-第三-丁基-2'-甲氧基-5'-(3-(3-甲氧基丙烯醯基)脲基)聯苯基-4-羧酸酯(105毫克，62%)。添加乙醇(3毫升)、H_2O (3毫升)及濃H_2SO_4(0.3毫升)，並在100℃下加熱1小時。冷卻，倒入H_2O中，且以EtOAc萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以2% CH_3OH/ $CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(73毫克，79%)。

部份H. 3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-羧甲醛之製備

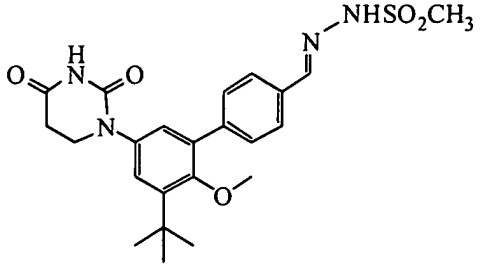
於室溫下，將得自**部份G**之產物(73毫克，0.18毫莫耳)在二氧陸圜(1毫升)中之溶液，以0.5M LiOH (1毫升，0.36毫莫耳)處理1小時，倒入1N HCl中，並以EtOAc萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-羧酸(69毫克，98%)。溶於二氯化亞硫醯(2毫升)中，且回流3小時，冷卻，及在真空下濃縮。以甲苯共沸兩次，獲得3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-氯化碳醯(72毫克，100%)，使其溶於THF (1.7毫升)中，並冷卻至-78℃。逐滴添加1M三-第三-丁氧基氫化鋰鋁(THF) (0.19毫升，0.19毫莫耳)，且在-78℃下持續攪拌2小時。以1N HCl (1毫升)使反應淬滅，並溫熱至室溫。添加水，且以EtOAc萃取。以10% $NaHCO_3$洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以1:1 EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(23毫克，35%)。

部份I. (E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼之製備

於室溫下，將得自**部份H**之產物(23毫克，0.061毫莫耳)在CH_3OH(0.8毫升)中之溶液以甲烷磺基醯肼(7.7毫克，0.07毫莫耳)處理1小時，溫熱至35℃，歷經2小時，冷卻，及在真空下濃縮。藉由矽膠管

柱層析純化，以5% $CH_3OH/CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(14.8毫克，52%)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.44 (s, 9H) 3.21 (s, 3H) 3.32 (s, 3H) 5.82 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.14-7.24 (m, 1H) 7.35 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.79 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.21 (br s, 1H). MS (ESI+) m/z 471 (M+H)+.

實例2. (E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.1**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-6-碘基-4-硝基酚之製備

在已溶於MeOH (120毫升)與水(30毫升)中之得自**實例1部份A**之產物(4.5克，23.05毫莫耳)內，逐滴添加單氯化碘(1.155毫升，23.05毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將混合物攪拌2小時，並在1升水中稀釋，且使其靜置過夜。藉過濾收集固體物質，並以3 x 50毫升水洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得黃褐色固體(7.14克，96%)。

部份B. 1-第三-丁基-3-碘基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

在50毫升壓力容器中，於得自**部份A**之產物(5.5克，17.13毫莫耳)在MTBE (15毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加2.0M TMS重氮甲烷(12.85毫升，25.7毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(1.0毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並於室溫下攪拌16小時，冷卻，及釋出壓力。使溶液於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以1.0M HCl、飽和碳酸鉀溶液及飽和NaCl洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得紅色油，使用之而無需純化(5.4克，84%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧基苯胺之製備

使得自**部份B**之產物(5.80克，17.31毫莫耳)、氯化銨(1.389克，26.0毫莫耳)及鐵(4.83克，87毫莫耳)在THF/MeOH/水(總計200毫升，2/2/1)中之混合物回流2小時，冷卻，並經過矽藻土過濾。蒸發濾液，及使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得褐色油(5.28克，100%產率)。

部份D. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份C**之產物(8.2克，26.9毫莫耳)以丙烯酸(5.53毫升，81毫莫耳)處理，並攪拌過夜，獲得極端地黏稠混合物。將混合物以醋酸(60毫升)與尿素(7.3克120毫莫耳)處理，在120℃下加熱24小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與3 x 100毫升甲苯共沸，獲得褐色/黃褐色固體。使固體懸浮於50毫升EtOAc與100毫升飽和$NaHCO_3$之混合物中，並攪拌三十分鐘，使任何殘留醋酸中和。藉過濾收集固體，且以50毫升液份之水，及最後以3:1已烷/EtOAc (50毫升)重複洗滌，獲得灰白色固體，使其乾燥至恒定質量(7.1克，66%)。

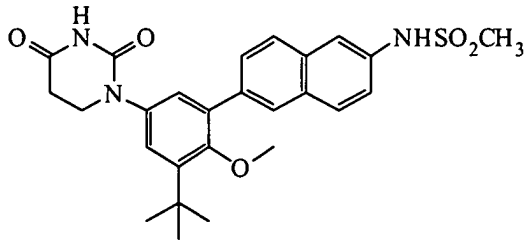
部份E. 3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-羧甲醛之製備

使得自**部份D**之產物(101毫克，0.25毫莫耳)、4-甲醯基苯基二羥基硼烷(56.2毫克，0.38毫莫耳)、1M碳酸鈉(0.25毫升，0.25毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(10.2毫克，0.013毫莫耳)在甲苯/乙醇(2毫升，1/1)中之混合物，以N_2起泡5分鐘而滌氣，並在100℃下微波15分鐘。以EtOAc萃取，且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以MeOH/CH_2Cl_2(1%至5%)溶離，獲得標題化合物(92毫克，97%)。

部份F. (E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼之製備

將得自**部份E**之產物(90毫克，0.24毫莫耳)與甲烷磺基醯肼(29毫克，0.26毫莫耳)在甲醇(4毫升)中之混合物，於40℃下加熱2小時。蒸發，並藉矽膠管柱層析純化，以MeOH/ CH_2Cl_2(1%至4%)溶離，而得標題化合物(80毫克，72%)。熔點209-211℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ1.39 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 2H) 8.04 (s, 1H) 10.33 (s, 1H) 11.10 (s, 1H).

實例3. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.9**)之製備



部份A. 6-溴基-2-萘甲酸之製備

將6-溴基-2-萘甲酸甲酯(7.70克，29.0毫莫耳)在2:1 THF：水(150毫升)中之溶液，以氫氧化鋰水合物(2.44克，58.1毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌48小時。於真空下濃縮，以水稀釋，並冷卻至0℃。以4N HCl酸化至pH3。藉過濾收集固體，溶於甲苯-EtOAc (約2升)中，且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。將褐色固體以醚研製，藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為接近白色固體(5.07克，70%)。

部份B. 6-溴基萘-2-胺之製備

將產物**部份A** (5.07克，20.19毫莫耳)與三乙胺(4.22毫升，3.07

克，30.3毫莫耳)在無水DMF (155毫升)中之溶液，以二苯基偶磷基疊氮化物(6.55毫升，8.34克，30.3毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌3小時。然後，將溶液以水(20毫升)處理，

接著在100℃下溫熱1小時。使溶液冷卻，並將燒瓶裝上短路徑蒸餾頭，及在高真空下藉蒸餾移除DMF。使固體殘留物溶於EtOAc中，且以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。經過矽藻土過濾，並將濾液以水(3x)，然後以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得標題化合物，為米黃色固體(4.48克，100%)。

部份C. 6-溴基萘-2-基胺基甲酸苄酯之製備

於0℃下，將得自**部份B**之產物(1.79克，8.06毫莫耳)與飽和碳酸氫鈉溶液(18毫升)在丙酮(40毫升)中之混合物，以氯甲酸苄酯逐滴處理。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後，使其逐漸溫熱至室溫，歷經18小時。將混合物以EtOAc與水稀釋，並分離液層。以水萃取有機層，且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物，為粉紅色固體(1.5克，52%)。

部份D. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)萘-2-基胺基甲酸苄酯之製備

使含有得自**部份C**之產物(1.42克，3.99毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(1.11克，4.39毫莫耳)及醋酸鉀(1.17克，11.96毫莫耳)在DMF (28毫升)中之溶液之可再密封Schlenk管件，藉由三次冷凍-解凍循環脫氣。將溶液以1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(98毫克，0.12毫莫耳)處理，接著藉由另外兩次冷凍-解凍循環脫氣。然後，將Schlenk管件密封，並使混合物在80℃下溫熱18小時。冷卻，且以醋酸乙酯與水稀釋。將混合物以Darco G-60處理，接著經過矽藻土過濾。將濾液以水(4x)與飽和氯化鈉溶液萃取。以Na_2SO_4脫水

乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得淡褐色油。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物，為無色油(910毫克，57%)。

部份E. 2-第三-丁基-4-硝基酚之製備

於2-第三-丁基酚(10克，66.6毫莫耳)在庚烷(67毫升)中之經激烈攪拌溶液內，在快速滴液下，添加以水(4.25毫升)稀釋之70%硝酸溶液(4.25毫升，66.6毫莫耳)。將所形成之深紅色/褐色混合物激烈攪拌2小時。藉過濾收集所懸浮之固體，

以己烷(300毫升)、水(200毫升)及再一次以己烷(200毫升)洗滌，獲得咖啡色粉末，使其乾燥至恒定質量(4.65克，35.6%)。

部份F. 2-溴基-6-第三-丁基-4-硝基酚之製備

將得自**部份E**之產物(1.0克，5.12毫莫耳)在冰醋酸(10.25毫升)中之溶液，以過溴化氫溴化吡錠(1.80克，5.63毫莫耳)分次處理，接著在室溫下攪拌2小時。以兩份添加另外之過溴化氫溴酸吡錠(3.6克)，並再攪拌3小時後，反應已完成。將混合物倒入冰水中，且將混合物以少量亞硫酸鈉處理。過濾所形成之固體，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為褐色固體(1.40克，100%)。

部份G. 1-溴基-3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

將得自**部份F**之產物(1.40克，5.11毫莫耳)在10:1第三-丁基甲基醚-甲醇(25.5毫升)中之溶液以醚中之2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(5.1毫升，10.21毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌18小時。使混合物在真空下濃縮，而得黃色油使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物，為黃色油(1.36克，92%)。

部份H. 3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

將得自**部份G**之產物(960毫克，3.33毫莫耳)在甲醇(17毫升)中之

溶液，以5%鉑/硫化碳(100毫克)處理，接著於氣瓶壓力下氫化3小時，然後經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮，

而得3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧基苯胺，為黃色油(860毫克，3.33毫莫耳，100%)。將此物質在THF中之溶液(17毫升)以二碳酸二-第三-丁酯(800毫克，3.66毫莫耳)處理，接著於回流下溫熱2小時。在真空下濃縮，獲得米黃色固體。使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離。將固體以己烷研製，藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為接近白色固體(890毫克，75%)。

部份I. 6-(3-第三-丁基-5-(第三-丁基胺甲醯基)-2-甲氧苯基)萘-2-基胺基甲酸苄酯之製備

將甲苯(928微升)和EtOH (928微升)與得自**部份H**之產物(133毫克，0.37毫莫耳)、得自**部份D**之產物(299毫克，0.74毫莫耳)及1M碳酸鈉(371微升，0.37毫莫耳)合併，且以氮脫氣20分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0) (8.6毫克，7.4微莫耳)，並持續脫氣5-10分鐘。在85-90℃下加熱18小時，冷卻，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(102毫克，49%)。

部份J. 6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基胺基甲酸苄酯之製備

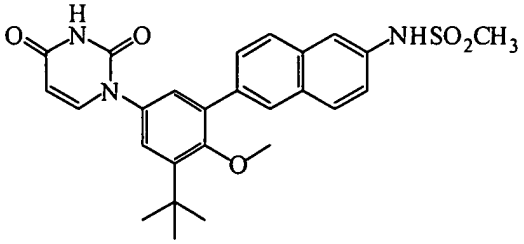
於室溫下，將得自**部份I**之產物(100毫克，0.18毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.0毫升)中之溶液，以三氟醋酸(0.5毫升，6.5毫莫耳)處理1小時。在真空下濃縮。溶於醋酸乙酯中，以10% $NaHCO_3$、鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。溶於甲苯(1.0毫升)中，並添加Et_3N (25微升，0.18毫莫耳)與丙烯酸(13微升，0.19毫莫耳)，且使混合物回流16小時。在真空下濃縮。溶於醋酸(1.0毫升，17.5毫莫耳)中，並添加尿素(11.9毫克，0.20毫莫耳)，且回流72小時。冷卻，及倒入冰水中，以$CHCl_3$萃取三次，合併萃液，以

Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(57.5毫克，58%)。

部份K. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

合併得自**部份J**之產物(56毫克，0.10毫莫耳)與EtOAc (1.0毫升)，且添加10%鈀/碳(10毫克)。於H_2氣體之氣瓶下攪拌16小時。經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。溶於CH_2Cl_2(1.0毫升)中，添加Et_3N (16微升，0.115毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(8.7微升，0.112毫莫耳)，並於室溫下攪拌30分鐘。在真空下濃縮，且藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(10毫克，20%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ1.34-1.48 (m, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.21 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.26 (s, 2H) 7.41 (dd, J=8.82, 1.84 Hz, 1H) 7.59-7.76 (m, 2H) 7.89-8.04 (m, 3H) 10.03 (s, 1H) 10.34 (s, 1H)；MS (ESI+) m/z 496 $(M+H)^+$；(ESI-) m/z 494 $(M-H)^-$.

實例4A. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.3**)之製備



部份A. N-(6-溴基萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**實例3部份B**之產物(4.48克，20.17毫莫耳)在吡啶(100毫升)中之溶液，以氯化甲烷磺醯(1.97毫升，2.89克，25.2毫莫耳)逐滴處理，接著在室溫下攪拌1小時。以甲苯稀釋，及在真空下濃縮兩次。將殘留物以EtOAc萃取，並以水、1M檸檬酸及鹽水洗滌。以Darco G-60處理，以Na_2SO_4脫水乾燥，經過矽藻土過濾，及在真空

下濃縮。將固體以醚-己烷研製，

藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為微粉紅色固體(3.32克，55%)。

部份B. N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(1.00克，3.33毫莫耳)、雙(品呐可基)二硼(1.27克，5.00毫莫耳)、醋酸鉀(0.98克，9.99毫莫耳)及Combiphos Pd6(84毫克，0.17毫莫耳)在甲苯(22毫升)中之混合物，於回流下加熱3小時。冷卻，並以醋酸乙酯與水稀釋。將混合物以Darco G-60處理，且經過矽藻土過濾。以水與鹽水洗滌濾液。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使油溶於醚中，並藉由添加己烷沉澱。藉過濾收集產物，及以己烷洗滌。蒸發濾液，並藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離。得自結晶化作用與層析之標題化合物，係以白色固體獲得(927毫克，80%)。

部份C. 3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

在密封管中，合併得自**實例3部份H**之產物(87毫克，0.243毫莫耳)、得自**部份B**之產物(169毫克，0.486毫莫耳)、甲苯(1.0毫升)、乙醇(1.0毫升)及碳酸鈉(0.243毫升，0.243毫莫耳)，

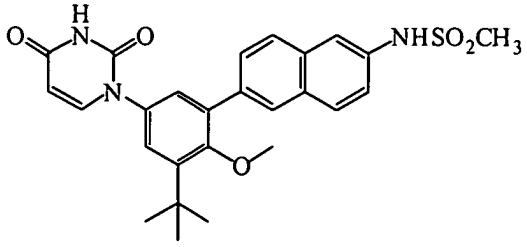
並以N_2氣體脫氣20分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0) (5.61毫克，4.86微莫耳)，且再持續脫氣5-10分鐘。在90-95℃下加熱16小時。冷卻，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(92.2毫克，76%)。

部份D. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於室溫下，將得自**部份C**之產物(90毫克，0.180毫莫耳)在

CH_2Cl_2(2.0毫升)中之溶液，以三氟醋酸(1.0毫升，12.98毫莫耳)處理1小時。於真空下濃縮，使殘留物溶於EtOAc中，以10% $NaHCO_3$與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。溶於DMF(1.4毫升)中，並冷卻至-25℃，且逐滴添加異氰酸(E)-3-甲氧基-丙烯醯酯(0.633毫升，0.361毫莫耳)，同時保持溫度低於-10℃。溫熱至室溫，並攪拌2小時。倒入醚中，以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。添加H_2SO_4(0.1毫升，1.876毫莫耳)、水(1.0毫升)及EtOH (1.0毫升)之混合物，並於100℃下攪拌16小時。冷卻，及在真空下濃縮。倒入水中，以EtOAc萃取，合併萃液，且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以MeOH/$CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(53毫克，59%)。^{1}H NMR (300 MHz DMSO-d6)δ1.42 (s, 9H) 3.08 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.34 (dd, J=15.81, 2.57 Hz, 2H) 7.42 (dd, J=8.82, 1.84 Hz, 1H) 7.65-7.76 (m, 2H) 7.80 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.96 (t, J=8.27 Hz, 2H) 8.02 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H)；MS (ESI+) m/z 494 $(M+H)^+$；(ESI-) m/z 492 $(M-H)^-$.

實例4B. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.3**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-6-碘基-4-硝基酚之製備

在已溶於MeOH (120毫升)與水(30毫升)中之得自**實例3部份E**之產物(4.5克，23.05毫莫耳)內，逐滴添加單氯化碘(1.155毫升，23.05毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將混合物攪拌2小時，並在1升水中稀

釋，且使其靜置過夜。藉過濾收集固體物質，並以3 x 50毫升水洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得黃褐色固體(7.14克，96%)。

部份B. 1-第三-丁基-3-碘基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

在50毫升壓力容器中，於得自**部份A**之產物(5.5克，17.13毫莫耳)在MTBE (15毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(12.85毫升，25.7毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(1.0毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並於室溫下攪拌16小時，冷卻，及釋出壓力。使溶液於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以1.0M HCl、飽和碳酸鉀溶液及飽和NaCl洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得紅色油，使用之而無需純化(5.4克，84%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧基苯胺之製備

使得自**部份B**之產物(5.80克，17.31毫莫耳)、氯化銨(1.389克，26.0毫莫耳)及鐵(4.83克，87毫莫耳)在THF/MeOH/水(總計200毫升，2/2/1)中之混合物回流2小時，冷卻，並經過矽藻土過濾。蒸發濾液，及使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得褐色油(5.28克，100%產率)。

部份D. (E)-N-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

於得自**部份C**之產物(3.05克，10毫莫耳)在DMF (50毫升)中之溶液內，於-20℃及N_2下，在快速滴液下，添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.4M溶液(50.0毫升，20.00毫莫耳，藉由Santana等人, J. Heterocyclic. Chem. 36：293 (1999)之方法製成)。將溶液在-20℃下攪拌15分鐘，溫熱至室溫，歷經45分鐘，並以EtOAc稀釋。將有機物質以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色固體。將殘留物在Et_2O/己烷中研製，獲得微細粉末，將其藉過濾收集，及

在真空下乾燥，而得標題化合物，為黃褐色粉末(2.46克，57%)。

部份E. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

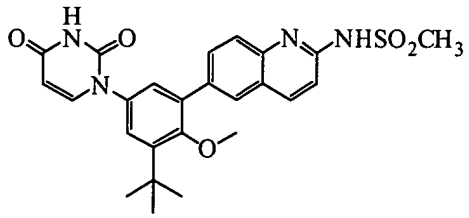
於得自**部份D**之產物(2.46克，5.69毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之懸浮液內，添加5.5毫升H_2SO_4在50毫升水中之溶液，並將混合物在110℃下加熱2.5小時，獲得透明溶液。冷卻，且以50毫升水稀釋，同時攪拌，獲得灰白色固體，將其藉過濾收集，以水洗滌，及在真空下乾燥，而得標題化合物(2.06克，90%)。

部份F. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

在微波管件中，使1:1乙醇-甲苯(1.7毫升)中之得自**部份E**之產物(104毫克，0.26毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(108毫克，0.31毫莫耳)及1.0M碳酸鈉溶液(312微升，0.31毫莫耳)，藉由氮噴射15分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(9毫克，0.011毫莫耳)，並再持續脫氣5分鐘。將管件密封，並在微波中，於100℃下加熱1小時。以二氯甲烷稀釋，且以1M檸檬酸溶液與鹽水洗滌。然後，將有機層與(3-巰基丙基)矽膠一起攪拌1小時。經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。以醚，甲醇，接著再一次以醚研製，而得標題化合物，為接近白色固體(32毫克，25%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.96 (t, J=8.09 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.63-7.79 (m, 2H) 7.35-7.45 (m, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 5.65 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.25 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 1.43 (s, 9H). MS (+ESI) m/z (相對豐度)：494 (100, M+H), 511 (90, M+NH4), 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na).

實例5. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-

2-甲氧苯基)喹啉-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.5**)之製備



部份A. (E)-N-(4-溴苯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

合併4-溴基苯胺(285毫克，1.659毫莫耳)、CH_2Cl_2(2.0毫升)及吡啶(0.25毫升，3.09毫莫耳)，並慢慢添加(E)-3-甲氧基氯化丙烯醯(200毫克，1.659毫莫耳)，且於室溫下攪拌2小時。濾出所形成之黃色固體，及以水洗滌。使固體在真空下乾燥，而得標題化合物(406毫克，96%)。

部份B. 6-溴基喹啉-2(1H)-酮之製備

將得自**部份A**之產物(395毫克，1.542毫莫耳)分次添加至H_2SO_4(4.5毫升)中。在室溫下攪拌3小時，傾倒在碎冰上。過濾固體，以水洗滌，及在真空下乾燥，而得標題化合物(203毫克，59%)。

部份C. 6-溴基-2-氯喹啉之製備

於氯化磷醯(2.5毫升，26.8毫莫耳)中，分次添加得自**部份B**之產物(200毫克，0.893毫莫耳)。回流1小時，冷卻至室溫，並傾倒在碎冰上。以$CHCl_3$萃取，合併萃液，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得標題化合物(173毫克，80%)。

部份D. 6-溴基-2-胺基喹啉之製備

將得自**部份C**之產物(173毫克，0.713毫莫耳)、乙醯胺(843毫克，14.27毫莫耳)及碳酸鉀(493毫克，3.57毫莫耳)合併，且在200℃下加熱2小時。冷卻至室溫，此時其係固化。溶於$CHCl_3$與水之混合物中。將水層以$CHCl_3$再萃取兩次，合併萃液，以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以MeOH/$CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(92毫克，58%)。

部份E. N-(6-溴基吡啉-2-基)-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺之製備

合併得自**部份D**之產物(90毫克，0.403毫莫耳)與CH_2Cl_2 (2.0毫升)，並添加三乙胺(0.062毫升，0.444毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.035毫升，0.444毫莫耳)。於室溫下攪拌16小時。添加三乙胺(0.062毫升，0.444毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.035毫升，0.444毫莫耳)，且於室溫下攪拌1小時。以EtOAc稀釋，以10%檸檬酸、10% $NaHCO_3$及鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。溶於EtOAc中，並倒入過量己烷中。藉過濾收集固體，而得標題化合物(94毫克，61%)。

部份F. N-(甲磺醯基)-N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡啉-2-基)甲烷磺醯胺之製備

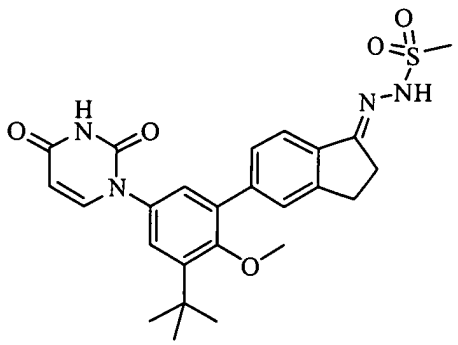
合併得自**部份E**之產物(94毫克，0.248毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(94毫克，0.372毫莫耳)、醋酸鉀(73.0毫克，0.744毫莫耳)、Combi-Phos®PD6 (6.22毫克，0.012毫莫耳)及甲苯(1.5毫升)，並回流18小時。冷卻至室溫，以EtOAc與水稀釋，經過矽藻土過濾，分離液相，將有機相以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物(67毫克，63%)。

部份G. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)吡啉-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於微波管件中，合併得自**實例4B部份E**之產物(27毫克，0.067毫莫耳)、得自**部份F**之產物(37.4毫克，0.088毫莫耳)、乙醇(1.0毫升)、甲苯(1.0毫升)及1M碳酸鈉(0.067毫升，0.067毫莫耳)，並將溶液使用N_2氣體脫氣20分鐘。添加肆-(三苯基-膦)鈀(0) (1.559毫克，1.349微莫耳)，且使溶液再脫氣5分鐘。將管件密封，並在微波中，於100℃下加熱45分鐘。使溶液冷卻，以1:1 EtOAc：水稀釋，及經過矽藻土過

濾。將水層以EtOAc再兩次萃取，合併有機萃液，並以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以MeOH/$CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(13.7毫克，41%)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ1.45 (s, 9H) 3.18 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.83 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 6.99 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.82-7.91 (m, 2H) 7.98 (d, J=9.19 Hz, 1H) 8.29 (s, 1H)；MS (ESI+) m/z 495 $(M+H)^+$；(ESI-) m/z 493 $(M-H)^-$.

實例6. (E)-N'-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-2.4**)之製備



部份A. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-酮之製備

將5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(2.50克，11.85毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(3.61克，14.21毫莫耳)、醋酸鉀(3.49克，35.5毫莫耳)及Combiphos Pd6 (178毫克，0.36毫莫耳)在甲苯(60毫升)中之混合物，於回流下加熱8小時。冷卻，以EtOAc稀釋，並以水萃取(2x)，且以鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，並與(3-巯基丙基)矽膠一起攪拌1小時。過濾，及在真空下濃縮，而得黃色固體。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得黃色固體。以冷己烷研製，過濾，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為微細接近白色固體(1.99克，

65%)。第二份收取之結晶(140毫克)係得自母液，帶來產率為70%。

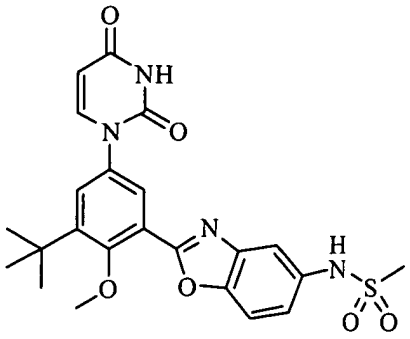
部份B. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-酮基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於微波管件中，使得自**實例4B部份E**之產物(130毫克，0.33毫莫耳)、得自**部份A**之產物(101毫克，0.39毫莫耳)及1.0M碳酸鈉溶液(390微升，0.39毫莫耳)在1:1乙醇-甲苯(1.20毫升)中之懸浮液，藉由氮噴射15分鐘而脫氣。將混合物以1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(13毫克，0.016毫莫耳)處理，並再持續脫氣5分鐘，且在微波中，於100℃下加熱1小時。冷卻，以EtOAc稀釋，並以1M檸檬酸溶液與鹽水萃取。然後，將有機層與(3-巰基丙基)矽膠一起攪拌1小時。過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物，為白色固體(80毫克，61%)。

部份C. (E)-N'-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼之製備

使得自**部份B**之產物(77毫克，0.19毫莫耳)與甲烷磺醯基醯肼(22毫克，0.20毫莫耳)在3:1 THF：MeOH (1.9毫升)中之懸浮液，於60℃下溫熱24小時。使混合物在真空下濃縮，並將殘留物藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物，為白色固體(62毫克，66%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 9.94 (s, 1H) 7.76 (dd, J=13.97, 8.09 Hz, 2H) 7.52-7.59 (m, 1H) 7.51 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.11-7.40 (m, 2H) 3.28 (s, 3H) 2.96-3.19 (m, 5H), 2.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). MS (+ESI) m/z (相對豐度)：497 (100, M+H), 1015 (5, 2M+Na).

實例7. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噁唑-5-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.6**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

使3,5-二-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯(28.66克，108.4毫莫耳)溶於430毫升冰醋酸中，並攪拌，且將所形成之混合物以發煙硝酸(90%，179.26毫升)逐滴處理。在添加完成時，將所形成之混合物攪拌2.5小時。將反應混合物倒入2.0升碎冰中，並使其靜置30分鐘。然後添加1.0升水，並使冰水混合物熔解。接著過濾混合物，以水洗滌，及乾燥，以提供標題化合物(24.57克，89%)。

部份B. 3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(11.41克，45.0毫莫耳)、碳酸鉀(9.34克，67.6毫莫耳)、丙酮(200毫升)及硫酸二甲酯(6.46克，67.6毫莫耳)添加在一起。然後，將所形成之混合物加熱至回流，歷經16小時。接著過濾混合物，並將固體以醋酸乙酯洗滌。然後，使所形成之有機液體在真空下濃縮成油狀物，且再溶於醋酸乙酯(600毫升)中。接著，將有機溶液以水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮成油狀物，然後，使其經由管柱層析接受純化(5%至40% EtOAc/己烷之梯度液)，產生標題化合物，為油狀物(10.42克，87%)。

部份C. 5-胺基-3-第三-丁基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(10.42克，39.0毫莫耳)、鐵粉(325網目，10.89克，195毫莫耳)、氯化銨(3.13克，58.5毫莫耳)、水(30毫升)及甲醇(150毫升)添加在一起。接著，使所形成之

混合物回流1小時。然後，使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以甲醇洗滌矽藻土。接著，使濾液在真空下濃縮，且溶於醋酸乙酯(600毫升)中。然後，將所形成之溶液以水與鹽水洗滌。接著，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，產生標題化合物，為油狀物(9.25克，100%)。

部份D. (E)-3-第三-丁基-2-甲氧基-5-(3-(3-甲氧基丙烯醯基)脲基)苯甲酸甲酯之製備

使按**部份C**中所述獲得之產物(2.0克，8.43毫莫耳)溶於30毫升N,N-二甲基乙醯胺中，並冷卻至-25℃。逐滴添加異氰酸E-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.5莫耳濃度溶液(21.9毫升，10.96毫莫耳)，且將所形成之溶液於環境溫度下攪拌4小時，然後倒入水中。將產物在二氯甲烷中萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空下蒸發，獲得100%產率。

部份E. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

使得自**部份D**之產物(3.1克，8.51毫莫耳)溶於乙醇(60毫升)中。將硫酸(6毫升)添加至水(60毫升)中，然後，將此溶液以一份添加至乙醇中。將不均勻混合物在100℃下加熱3小時。在真空下移除乙醇，接著，將水溶液以二氯甲烷萃取，並蒸發至乾涸。使此殘留物藉急驟式層析純化，以1%甲醇/二氯甲烷溶離，而產生1.23克(44%)。

部份F. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

使得自**部份E**之產物(1.23克，3.7毫莫耳)溶於乙醇(5毫升)與1莫耳氫氧化鈉溶液(10毫升)中，並於環境溫度下攪拌18小時。將溶液以1M HCl稀釋，且過濾所形成之固體，及乾燥，獲得0.945克(80%)。

部份G. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲

氧基苯甲醛之製備

使得自**部份F**之產物(0.945克，2.97毫莫耳)溶於二氯化亞硫醯(4.5毫升)中，並將混合物在80℃下加熱40分鐘。於蒸乾後，使氯化醯溶於無水THF (8毫升)中，並冷卻至-78℃。逐滴添加三-第三-丁氧基氫化鋰鋁在THF中之1莫耳濃度溶液(3.0毫升，3.0毫莫耳)。45分鐘後，以1M HCl (5毫升)使冷反應物淬滅，於醋酸乙酯中萃取，且藉急驟式管柱純化，以二氯甲烷，接著以1%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得0.635克(71%)。

部份H. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基苯并[d]㗁唑-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

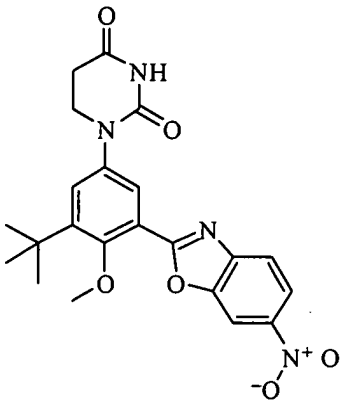
將得自**部份G**之產物(400毫克，1.323毫莫耳)、2-胺基-4-硝基酚(204毫克，1.323毫莫耳)、炭(Darco KB，191毫克，15.88毫莫耳)及甲苯(50毫升)添加至燒瓶中，並將混合物加熱至120℃，且開放至空氣攪拌48小時。經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以CH_2Cl_2/MeOH溶離，獲得標題化合物(300毫克，52%)。

部份I. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]㗁唑-5-基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份H**之產物(300毫克，0.687毫莫耳)、鐵(192毫克，3.44毫莫耳)及氯化銨(55毫克，1.031毫莫耳)添加至THF (15毫升)、EtOH (15毫升)及水(4.5毫升)中之混合物內。將所形成之溶液加熱至90℃，歷經45分鐘，並冷卻。經過矽藻土過濾，以乙醇洗滌，及在真空下濃縮。使固體溶於醋酸乙酯中，並以水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以CH_2Cl_2/MeOH溶離，提供苯胺。使固體(75毫克，0.185毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(5毫升)中，並添加吡啶(0.045毫升，0.554毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.025毫升，0.323毫莫耳)，且於室溫下攪拌16小時。添加CH_2Cl_2，接著以

1N HCl洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以CH_2Cl_2/MeOH溶離，提供標題化合物，為固體(9.8毫克，3%，兩個步驟)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：δ11.46 (s, 1H),9.85 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=9.9, 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). MS：m/z 485 (M+H)+.

實例8. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基苯并[d]㗁唑-2-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L0-2.6**)之製備



部份A. 3-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(甲氧羰基)苯基胺基)丙酸之製備

使得自**實例7部份C**之產物(16.44克，69.3毫莫耳)溶於甲苯(200毫升)中。將此混合物加熱至回流，並隨著時間添加丙烯酸(每3小時添加1毫升丙烯酸，總計5.23毫升，76.2毫莫耳)。然後，使混合物回流24小時。接著使混合物冷卻，及在真空下濃縮至乾涸，而產生油狀物，為粗製標題化合物，將其直接使用於下一反應。

部份B. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份A**之產物(21.43克，69.3毫莫耳)、尿素(10.4克，173毫莫耳)及醋酸(冰，200毫升)添加在一起。然後，將混合物加熱至120

℃，歷經18.5小時，接著在真空下濃縮至乾涸成油狀物。於此油中，添加甲醇(13毫升)與醋酸乙酯(350毫升)。使所形成之混合物靜置24-48小時，於是沉澱物形成。濾出所形成之固體，並以少量甲醇(10毫升)洗滌，接著風乾，產生標題化合物，為固體(15.26克，66%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

將得自**部份B**之產物(4.52克，13.52毫莫耳)、甲醇(70毫升)及四氫呋喃(70毫升)添加在一起。然後，將混合物激烈攪拌，直到造成均勻溶液為止。一旦均勻，則添加氫氧化鈉水溶液(1.0M，68毫升)。接著，將混合物攪拌12小時，然後，使混合物在真空下濃縮，以移除有機溶劑，接著添加鹽酸水溶液(1.0M，80毫升)，其會造成固體形成。然後，使混合物在真空下濃縮。於此物質中，添加鹽酸(12M，100毫升)，並將所形成之物質加熱至100℃，歷經1.5小時。接著，使反應物冷卻，且添加水。過濾所形成之固體，以水洗滌，及乾燥，產生標題化合物，為固體(3.55克，82%)。

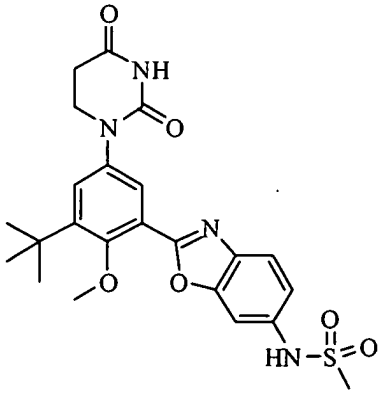
部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛之製備

將**部份C**中所得之產物(4.07克，12.71毫莫耳)與二氯化亞硫醯(40.82毫升，559毫莫耳)合併，且使混合物回流2小時，接著在真空下濃縮，以提供淡黃色固體產物。使固體溶於四氫呋喃(125毫升)中，使溶液冷卻至-78℃，並慢慢添加$LiAl(OtBu)_3$(1M，14毫升)，歷經10分鐘，同時保持溫度在-78℃下。將混合物在78℃下攪拌2小時。於-78℃下，以鹽酸(水溶液，1M，25毫升)使反應淬滅。使混合物溫熱至室溫，且添加醋酸乙酯。分離液層，並將水層以醋酸乙酯洗滌。合併有機萃液，且以半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而產生固體，為標題化合物(3.73克，96%)。

部份E. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基苯并[d]㗁唑-2-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使得自**部份D**之產物(75毫克，0.246毫莫耳)、2-胺基-5-硝基酚(38毫克，0.0246毫莫耳)及Darco KB炭(過量)之混合物，在甲苯(10毫升)中，於曝露至氧大氣下回流24小時。冷卻，過濾，並藉逆相HPLC層析純化，以乙腈在水中之40-100%梯度液(0.1% TFA)溶離，以提供標題化合物，為固體(96毫克，64%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.42 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.66 (s, 3H) 3.82-3.88 (m, 2H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.09 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.37 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 8.84 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.44 (s, 1H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

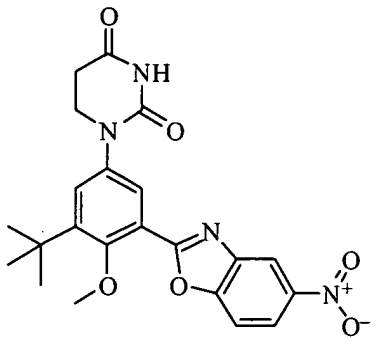
實例9. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]㗁唑-6-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.5**)之製備



使得自**實例8**之產物(96毫克，0.219毫莫耳)與鐵(0.614克，1.10毫莫耳)及氯化銨(0.176克，0.329毫莫耳)，於四氫呋喃(5毫升)、乙醇(5毫升)及水(3毫升)之混合物存在下反應。將漿液加熱至90℃，歷經45分鐘，冷卻至環境溫度。經過矽藻土(10克)墊過濾，以乙醇(20毫升)洗滌，並使濾液在真空下濃縮成固體。使所形成之固體溶於醋酸乙酯中，且以水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮成黃色固體，提供其相應之苯胺。使固體溶於二氯甲烷(10毫升)

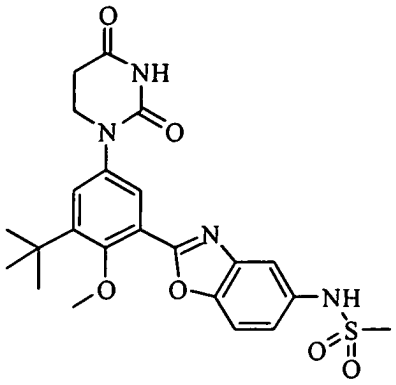
中，添加吡啶(0.670毫升，0.657毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.221毫升，0.329毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌16小時。添加CH_2Cl_2，接著以1N HCl水溶液洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以98:2 CH_2Cl_2：MeOH溶離，獲得標題化合物，為固體(25毫克，21%，兩個步驟)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.41 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.83 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.28 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.48 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.65 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.80 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.82 (d, J=4.04 Hz, 1H) 10.03 (s, 1H) 10.41 (s, 1H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

實例10. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基苯并[d]㗁唑-2-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L0-2.7**)之製備



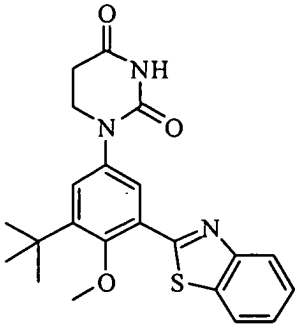
根據得自**實例8部份E**之程序，使得自**實例8部份D**之產物(150毫克，0.493毫莫耳)與2-胺基-4-硝基酚(76毫克，0.493毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為固體(70毫克，32%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.42 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.65 (s, 3H) 3.85 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.55 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.89 (d, J=2.94 Hz, 1H) 8.12 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.40 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1H) 8.76 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.43 (s, 1H). MS ESI+ (439) (M+H)+.

實例11. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]㗁唑-5-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.8**)之製備



根據得自**實例9**之程序，使得自**實例10**之產物(65毫克，0.148毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為固體(42毫克，44%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.41 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) 3.83 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.31 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.67 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.81 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 10.41 (s, 1H). MS ESI+ (487) (M+H)+.

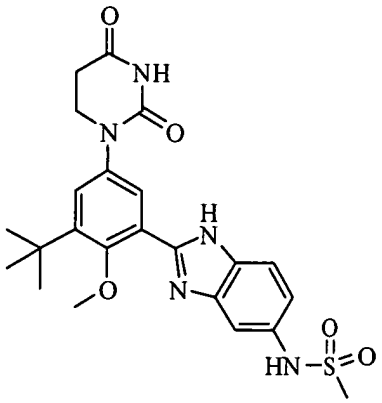
實例12. 1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L0-2.3**)之製備



根據得自**實例8部份E**之程序，使得自**實例8部份D**之產物(75毫克，0.246毫莫耳)與2-胺基苯硫醇(0.026毫升，0.246毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為固體(25毫克，25%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.44 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.62 (s, 3H) 3.84 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.46 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48-7.60 (m, 2H) 7.86 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.13 (dd, J=17.28, 7.72 Hz, 2H) 10.40 (s, 1H). MS ESI+ (410) (M+H)+.

實例13. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-

甲氧苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.1**)之製備



部份A. N-(3,4-二硝基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將3,4-二硝基苯胺(5.27克，28.8毫莫耳)、氯化甲烷磺醯(3.36毫升，43.1毫莫耳)及吡啶(5.82毫升，71.9毫莫耳)在CH_2Cl_2 (100毫升)中之混合物攪拌24小時。使混合物於真空下濃縮，以提供粗製半固體標題化合物，使用之而無需進一步純化。

部份B. N-(3,4-二胺基苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份A**之產物(7.51克，28.8毫莫耳)與鐵(16克，288毫莫耳)及NH_4Cl (3.84克，71.9毫莫耳)，在回流之CH_3OH (100毫升)與水(20毫升)中反應2小時。經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以$MeOH/CH_2Cl_2$溶離，

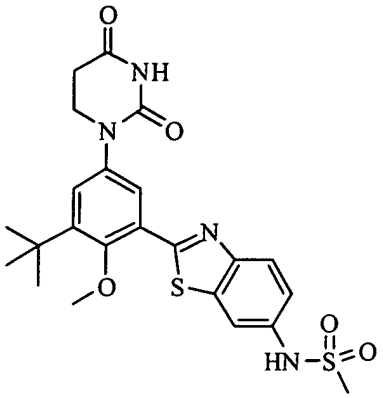
提供標題化合物，為暗色半固體(0.5克，8%)。

部份C. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲烷磺醯胺之製備

根據得自**實例8部份E**之程序，使得自**實例8部份D**之產物之混合物(200毫克，0.657毫莫耳)與得自**部份B**之產物(132毫克，0.657毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為固體(112毫克，34%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.43 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.93 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.07-7.14 (m, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48-7.64 (m, 2H) 7.72 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.57 (s, 1H) 10.38 (s,

1H) 12.55 (s, 1H). MS ESI+ (486) (M+H)+.

實例14. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.2**)之製備



部份A. N-(3-氯基-4-硝基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將3-氯基-4-硝基苯胺(4.85克，28.1毫莫耳)、氯化甲烷磺醯(3.29毫升，42.2毫莫耳)及吡啶(6.82毫升，84毫莫耳)在THF (100毫升)中之混合物攪拌24小時。傾倒在1M HCl (500毫升)中。過濾所形成之沉澱物，及風乾，以提供標題化合物，為固體(7.03克，100%)。

部份B. N-(3-(4-甲氧基苄硫基)-4-硝基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(7.0克，27.9毫莫耳)、(4-甲氧苯基)甲硫醇(3.89毫升，27.9毫莫耳)及K_2CO_3(11.58克，84毫莫耳)在DMF中之混合物，於100℃下加熱12小時。冷卻，並倒入1M HCl (800毫升)中。過濾所形成之沉澱物，及風乾，以提供標題化合物，為黃色固體(6.98克，68%)。

部份C. N-(4-胺基-3-(4-甲氧基苄硫基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據得自**實例13部份B**之程序，使得自**部份B**之產物(6.98克，19.0毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為黃色半固體(4.44克，69%)。

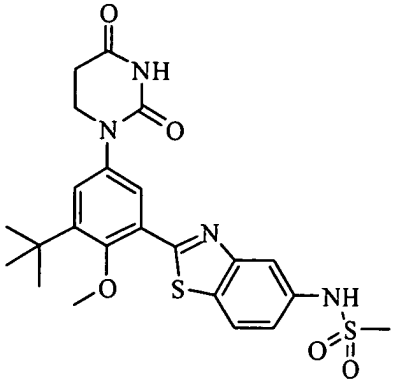
部份D. N,N'-(3,3'-雙磺胺二基雙(4-胺基-3,1-次苯基))二甲烷-磺醯胺之製備

使得自**部份C**之產物(708毫克，2.09毫莫耳)與醋酸汞(II)(667毫克，2.09毫莫耳)、甲苯醚(0.457毫升，4.18毫莫耳)及TFA (10毫升)在0℃下反應45分鐘。於真空下濃縮，並溶於MeOH中。使硫化氫氣體起泡進入溶液中，歷經1小時，接著過濾，及在真空下濃縮。藉矽膠層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物，為帶黃色固體(340毫克，75%)。

部份E. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份D**之產物(100毫克，0.23毫莫耳)與得自**實例8部份D**之產物(140毫克，0.46毫莫耳)、三苯膦(60.4毫克，0.23毫莫耳)及4-甲苯-磺酸(0.0054毫升，0.046毫莫耳)在回流之甲苯中反應3小時。於真空下濃縮，並藉逆相HPLC層析純化，以乙腈在水中之40-100%梯度液(0.1% TFA)溶離，而得標題化合物，為固體(99毫克，43%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.43 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.07 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.39 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.83 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.95 (d, J=2.21 Hz, 1H) 8.05 (d, J=8.82 Hz, 1H) 10.03 (s, 1H) 10.39 (s, 1H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

實例15. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-2.4**)之製備



部份A. N-(4-氯基-3-硝基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將4-氯基-3-硝基苯胺(5.0克，29毫莫耳)、氯化甲烷磺醯(2.37毫升，30.4毫莫耳)及吡啶(5.9毫升，72.4毫莫耳)在THF (100毫升)中之混合物攪拌24小時。傾倒在1M HCl (500毫升)中。過濾所形成之沉澱物，及風乾，以提供標題化合物，為固體(6.7克，92%)。

部份B. N-(4-(4-甲氧基苄硫基)-3-硝基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(3.0克，12毫莫耳)、(4-甲氧苯基)甲硫醇(1.67毫升，12毫莫耳)及K_2CO_3(4.96克，36毫莫耳)在DMF中之混合物，於100℃下加熱12小時。冷卻，並倒入1M HCl (800毫升)中。過濾所形成之沉澱物，及風乾，以提供標題化合物，為黃色固體(1.95克，44.2%)。

部份C. N-(3-胺基-4-(4-甲氧基苄硫基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據得自**實例13部份B**之程序，使得自**部份B**之產物(1.43克，3.88毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為白色固體(1.31克，100%)。

部份D. N,N'-(4,4'-雙磺胺二基雙(3-胺基-4,1-次苯基))二甲烷-磺醯胺之製備

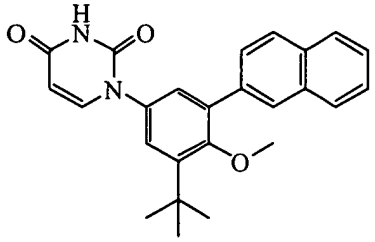
使得自**部份C**之產物(75毫克，0.222毫莫耳)與醋酸汞(II) (70.6毫克，0.222毫莫耳)、甲苯醚(0.048毫升，0.443毫莫耳)及TFA (10毫升)在0℃下反應45分鐘。於真空下濃縮，並溶於MeOH中。使硫化氫氣體起泡進入溶液中，歷經1小時，接著過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，獲得標題化合物，為帶黃色固體(34毫克，71%)。

部份E. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-5-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份D**之產物(50毫克，0.115毫莫耳)與得自**實例8部份D**之產物(70毫克，0.230毫莫耳)、三苯膦(30.2毫克，0.115毫莫耳)及4-甲

苯磺酸(0.00267毫升，0.023毫莫耳)在回流之甲苯中反應3小時。於真空下濃縮，並藉逆相HPLC層析純化，以乙腈在水中之40-100%梯度液(0.1% TFA)溶離，而得標題化合物，為固體(40毫克，33%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ1.43 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.84 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.35 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.86 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.92 (d, J=1.84 Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 10.40 (s, 1H). MS ESI+ (503) (M+H)+.

實例16. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物IB-L0-2.1)之製備



部份A. 3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於可再密封Schlenk管件中，使得自**實例3部份H**之產物(200毫克，0.56毫莫耳)、萘-2-二羥基硼烷(144毫克，0.84毫莫耳)及1.0M碳酸鈉溶液(558微升，0.56毫莫耳)在甲苯(2.8毫升)中之溶液，藉由氮噴射10分鐘而脫氣。將混合物以1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(14毫克，0.017毫莫耳)處理，並再持續脫氣5分鐘。將Schlenk管件密封，且在95℃下溫熱18小時。冷卻，並以醋酸乙酯與水稀釋。以Darco G-60處理，及經過矽藻土過濾。將濾液以水(2x)，並以鹽水萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之10-75% EtOAc溶離，獲得標題化合物，為油狀物(210毫克，93%)。

部份B. 3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯胺之製備

使得自**部份A**之產物(210毫克，0.52毫莫耳)溶於二氧陸圜中之4N HCl (4.0毫升)內，並於室溫下攪拌1小時。在真空下濃縮，獲得固體，使其懸浮於醋酸乙酯中，且與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得標題化合物，為褐色油(111毫克，70%)。

部份C. (E)-N-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

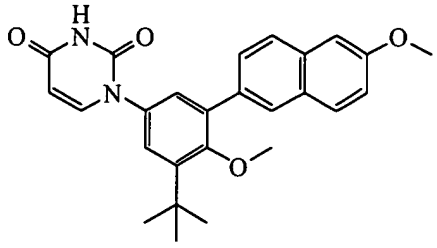
於-20℃下，將得自**部份B**之產物(111毫克，0.36毫莫耳)在無水DMF (2.9毫升)中之溶液，以異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯溶液(0.66毫升，0.55M，在苯中，0.36毫莫耳)處理，接著逐漸溫熱至室溫。於攪拌30分鐘後，使混合物再一次冷卻至-20℃，並添加更多異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯溶液(1.0毫升，0.55毫莫耳)。再一次溫熱至室溫，歷經30分鐘後，反應已完成。以EtOAc稀釋，並以水與鹽水萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之10-100% EtOAc溶離，獲得標題化合物，為淡黃色油(144毫克，92%)。

部份D. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份C**之產物(144毫克，0.33毫莫耳)在2:2:1乙醇-水-THF (15毫升)中之懸浮液，以1N硫酸溶液(3.0毫升)處理，接著在100℃下溫熱24小時。冷卻，並以EtOAc稀釋，且以水與鹽水萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之10-100% EtOAc溶離，獲得標題化合物，為白色固體(62毫克，47%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-8.04 (m, 3H), 7.81 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.46 Hz,

1H), 7.56 (dd, J=6.25, 3.31 Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). MS + ESI m/z (相對豐度)：401 (100, M+H), 418 (30, M+NH4).

實例17. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.2**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

根據得自**實例16部份A**之程序，使得自**實例3部份H**之產物(158毫克，0.44毫莫耳)與6-甲氧基-萘-2-基二羥基硼烷(107毫克，0.52毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為白色固體(92毫克，47%)。

部份B. 3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯胺之製備

根據得自**實例16部份B**之程序，使得自**部份A**之產物(92毫克，0.21毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為粉紅色固體(71毫克，99%)。

部份C. (E)-N-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

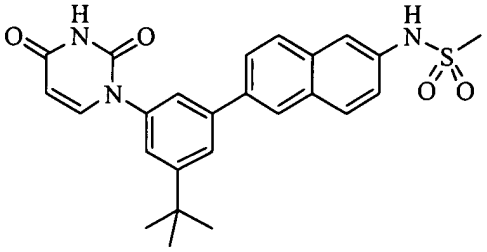
根據得自**實例16部份C**之程序，使得自**部份B**之產物(71毫克，0.21毫莫耳)反應，以提供標題化合物，淺黃色固體(58毫克，59%)。

部份D. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-甲氧基萘-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份C**之產物(58毫克，0.13毫莫耳)在2:1:1乙醇-THF-水(4.0毫升)中之溶液，以1.0M硫酸溶液(3.0毫升)處理，

接著在95℃下溫熱24小時。冷卻，並以EtOAc稀釋。以水與鹽水萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之10-100% EtOAc溶離，獲得產物，為微粉紅色固體(28毫克，52%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.64, 4.60 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). MS + ESI m/z (相對豐度)：431 (100, M+H), 448 (45, M+NH4).

實例18. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.8**)之製備



部份A. 2-溴基-4-第三-丁基-6-硝基苯胺之製備

使4-第三-丁基-2-硝基苯胺(1.033克，5.32毫莫耳)在冰醋酸(7.8毫升)中之懸浮液以加熱槍溫熱，直到所有固體已溶解為止。然後使溶液冷卻，並分次以過溴化氫溴酸吡錠(1.96克，6.12毫莫耳)處理。於添加後，將溶液於室溫下攪拌1小時。將混合物添加至水(50毫升)中，且以少量亞硫酸鈉處理。在攪拌30分鐘後，藉過濾收集沉澱物。將所獲得之固體以水洗滌，並溶於EtOAc中。以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，以提供標題化合物，為黃橘色固體(1.36克，94%)。

部份B. 1-溴基-3-第三-丁基-5-硝基苯之製備

使亞硝酸第三-丁酯(300微升，90%，261毫克，2.27毫莫耳)在無

水DMF (4毫升)中之溶液，於50℃下溫熱，並以得自**部份A**之產物(414毫克，1.52毫莫耳)在DMF (3.5毫升)中之溶液處理。在攪拌數分鐘後，溶液開始激烈起泡。於50℃下溫熱1小時後，添加另外(300微升)亞硝酸第三-丁酯，接著於50℃下溫熱1小時。在室溫下18小時後，添加亞硝酸第三-丁酯(1.2毫升)，並使混合物在50℃下溫熱2小時。冷卻，且以EtOAc稀釋。以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之5-40%醋酸乙酯溶離，獲得標題化合物，為淡黃色油(159毫克，41%)。

部份C. 3-溴基-5-第三-丁基苯胺之製備

將得自**部份B**之產物(770毫克，2.98毫莫耳)在3:3:1甲醇-水-THF (14.9毫升)中之溶液，以氯化銨(239毫克，4.47毫莫耳)與鐵粉(833毫克，14.92毫莫耳)處理，接著於回流下溫熱8小時。以EtOAc與水稀釋，並經過矽藻土過濾。將濾液以水與鹽水萃取。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得標題化合物，為黃色油。

部份D. (E)-N-(3-溴基-5-第三-丁基苯胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

於-30℃下，將得自**部份C**之產物(681毫克，2.99毫莫耳)在無水DMF (23毫升)中之溶液，以異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.4M溶液(14.9毫升，5.96毫莫耳)逐滴處理。將溶液在-30℃下攪拌30分鐘，接著逐漸溫熱至室溫，然後攪拌18小時。以EtOAc稀釋，並以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而得黃色固體，將其以醚-己烷研製，及藉過濾收集。在真空下乾燥，而得標題化合物，為淡褐色粉末(951毫克，90%)。

部份E. 1-(3-溴基-5-第三-丁基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

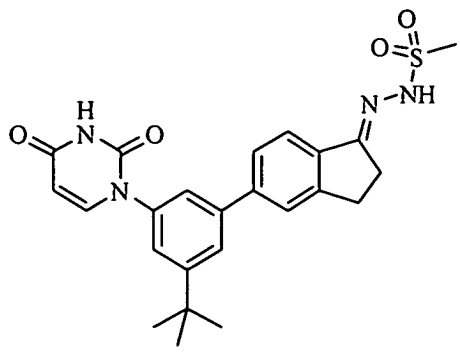
將得自**部份D**之產物(951毫克，2.68毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之懸浮液，以濃硫酸(2.60毫升，4.78克，18.22毫莫耳)在水(13.4毫升)中

之溶液處理，接著在100℃下溫熱1小時。冷卻，及濃縮，以移除乙醇。冷卻至0℃，並藉過濾收集沉澱物，且以水洗滌。在真空下乾燥，而得標題化合物，為橘色固體(619毫克，72%)。

部份F. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於微波管件中，使得自**部份E**之產物(104毫克，0.32毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(134毫克，0.39毫莫耳)及1.0M碳酸鈉溶液(386微升，0.39毫莫耳)在1:1乙醇-甲苯(2.1毫升)中之懸浮液，藉由氮噴射10分鐘而脫氣。將溶液以1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)(20毫克，0.031毫莫耳)處理，並再持續脫氣5分鐘。將混合物在微波中，於100℃下加熱30分鐘。以EtOAc稀釋，並以水與鹽水洗滌。以Na_2SO_4脫水乾燥，且以(3-巰基丙基)矽膠處理30分鐘。過濾，及在真空下濃縮，而得琥珀色固體，將其以醚-己烷研製。藉過濾收集固體，及在真空下乾燥，以提供標題化合物(81毫克，54%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.46 (s, 1H) 10.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H) 7.98 (dd, J=11.58, 9.01 Hz, 1H) 7.86-7.93 (m, 1H) 7.78-7.85 (m, 2H) 7.72 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.31-7.51 (m, 2H) 5.70 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.08 (s, 3H) 1.39 (s, 9H).

實例19. (E)-N'-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-2.7**)之製備



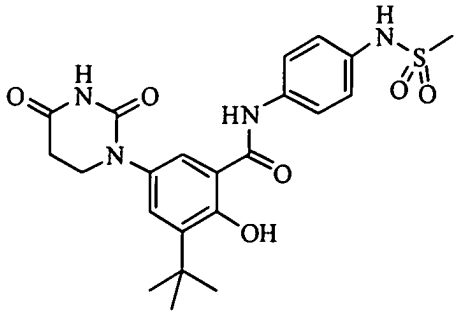
部份A. 1-(3-第三-丁基-5-(1-酮基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

在微波管件中，使得自**實例18部份E**之產物、得自**實例6部份A**之產物(144毫克，0.56毫莫耳)、1.0M碳酸鈉溶液(557微升，0.56毫莫耳)在1:1乙醇-甲苯(3.0毫升)中之懸浮液，藉由氮噴射15分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)複合物(15毫克，0.023毫莫耳)，並再持續脫氣5分鐘。將管件密封，且將混合物在微波中，於100℃下加熱30分鐘。以EtOAc與水稀釋。以1M檸檬酸溶液、水及鹽水洗滌。將有機物質與(3-巰基丙基)矽膠一起攪拌1小時。以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化，以己烷中之10-100% EtOAc溶離，獲得標題化合物，為灰白色固體(86毫克，50%)。

部份B. (E)-N'-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼之製備

根據得自**實例6部份C**之程序，使得自**部份A**之產物(80毫克，0.21毫莫耳)反應，以提供標題化合物，為白色固體(73毫克，73%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.44 (s, 1H) 9.92 (s, 1H) 7.64-7.98 (m, 5H) 7.57 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 5.68 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.00-3.20 (m, 5H) 2.85 (d, J=12.50 Hz, 2H) 1.36 (s, 9H). MS + ESI m/z (相對豐度)：467 (100, M+H).

實例20. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.6**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

使3,5-二-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯(28.66克，108.4毫莫耳)溶於430毫升冰醋酸中，並攪拌，且將所形成之混合物以發煙硝酸(90%，179.26毫升)逐滴處理。在添加完成時，將所形成之混合物攪拌2.5小時。將反應混合物倒入2.0升碎冰中，並使其靜置30分鐘。然後添加1.0升水，且使冰水混合物熔解。接著過濾混合物，以水洗滌，及乾燥，以提供標題化合物(24.57克，89%)。

部份B. 5-胺基-3-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯之製備

將**部份A**之產物(0.43克，1.70毫莫耳)以催化量之THF中之Pd/C(10毫升)，於氫氣瓶下處理3小時。將燒瓶以氮滌氣，並過濾混合物，濃縮，及在矽膠上藉管柱層析純化，以50%己烷/二氯甲烷，接著以二氯甲烷溶離，而產生0.37克(98%)。

部份C. 5-(3-胺基-3-酮基丙基胺基)-3-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯之製備

將**部份B**之產物(0.37克，1.66毫莫耳)與丙烯酸(0.12微升，1.74毫莫耳)在甲苯(10毫升)中合併，且於回流下加熱20小時。使溶液濃縮至乾涸。

部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲酸甲酯之製備

使**部份C**之產物溶於冰醋酸(5毫升)中，並在120℃下以尿素(0.24克，4.0毫莫耳)處理3小時。將溶液以冷水稀釋，於醋酸乙酯中萃

取，濃縮，及在矽膠上藉管柱層析純化，以1%，然後2%，接著4%甲醇/二氯-甲烷溶離，獲得產物(0.25克，46%)與開環之二氫尿嘧啶(0.112克，20%)兩者。

部份E. 3-第三-丁基-5-(1-(2-羧乙基)脲基)-2-羥苯甲酸之製備

使得自**部份D**之產物溶於甲醇(6毫升)中，並添加1M氫氧化鈉溶液(15毫升)。20小時後，使用濃鹽酸將溶液調整至pH2，並於醋酸乙酯中萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得0.303克(89%)。

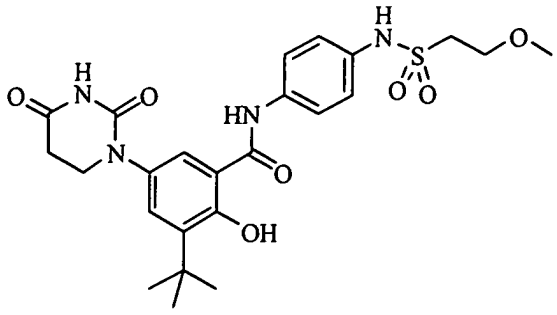
部份F. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-苯甲酸之製備

使得自**部份E**之產物(0.303克，0.93毫莫耳)溶於7毫升濃鹽酸中，並在開口燒瓶中，於120℃下加熱1小時，於此段時間內，蒸離過量酸，留下乾燥之產物0.20克(70%)。

部份G. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺之製備

將得自**部份F**之產物(0.13克，0.42毫莫耳)與二氯化亞硫醯(3毫升)在開口燒瓶中，於90℃下一起加熱1.5小時，留下無水氯化醯，使其溶於二氧陸圜(4毫升)。添加N-(4-胺基-苯基)甲烷磺醯胺.HCl (0.070毫克，0.31毫莫耳)，並將溶液在90℃下加熱1小時。使混合物濃縮，接著以二氯甲烷研製，過濾，及乾燥，獲得0.071毫克(48%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.39 (s, 9H), 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).

實例21. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(2-甲氧基乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.8**)之製備



部份A. 4-(乙烯基磺醯胺基)苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

將4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯(2.63克，12.63毫莫耳)與三乙胺(7.04毫升，50.51毫莫耳)之溶液在二氯甲烷(50毫升)中合併，且於冰浴中冷卻。在逐滴添加氯化2-氯乙烷磺醯(1.45毫升，13.9毫莫耳)後，將溶液於環境溫度下攪拌4小時，然後以0.5M HCl稀釋，並於二氯甲烷中萃取。使產物於矽膠上藉管柱層析純化，以1%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得2.48克(66%)。

部份B. 4-(2-甲氧基乙基磺醯胺基)苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

將得自**部份A**之產物(0.70克，2.35毫莫耳)與10毫升甲醇及5毫升在甲醇中之25%重量甲醇鈉，於密封管中，在60℃下一起加熱16小時。將溶液以水稀釋，並以1M HCl調整至pH6，然後於二氯甲烷中萃取，及濃縮，而得0.582克(75%)。

部份C. N-(4-胺基苯基)-2-甲氧基乙烷磺醯胺之製備

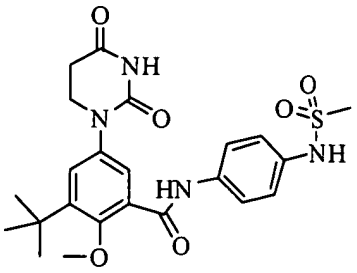
使得自**部份B**之產物(0.582克，1.76毫莫耳)溶於15毫升在二氧陸圜中之4M HCl內，並於環境溫度下攪拌20小時。將溶液以二氯甲烷稀釋，且濾出固體產物，及乾燥，獲得0.395克(84%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(2-甲氧基乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺之製備

按**實例20部份G**，將得自**實例20部份F**之產物(0.05克，0.163毫莫耳)以二氯化亞硫醯(0.5毫升)與得自**部份C**之產物(0.038克，0.163毫莫耳)處理，獲得0.038克(45%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d6)：δppm 1.39 (s, 9H), 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.67 (t, J=6.25 Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).

實例22. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.51**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

使3,5-二-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯(28.66克，108.4毫莫耳)溶於430毫升冰醋酸中，並攪拌，且將所形成之混合物以發煙硝酸(90%，179.26毫升)逐滴處理。在添加完成時，將所形成之混合物攪拌2.5小時。將反應混合物倒入2.0升碎冰中，並使其靜置30分鐘。然後添加1.0升水，且使冰水混合物熔解。接著過濾混合物，以水洗滌，及乾燥，以提供標題化合物(24.57克，89%)。

部份B. 3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份A**之產物(11.41克，45.0毫莫耳)、碳酸鉀(9.34克，67.6毫莫耳)、丙酮(200毫升)及硫酸二甲酯(6.46克，67.6毫莫耳)添加在一起。然後，將所形成之混合物加熱至回流，歷經16小時。接著過濾混合物，並將固體以醋酸乙酯洗滌。然後，使所形成之有機液體在真空下濃縮成油狀物，且再溶於醋酸乙酯(600毫升)中。接著，將有機溶液以水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮成油狀物，然後，使其經由管柱層析接受純化(5%至40% EtOAc/己烷之梯度液)，

產生標題化合物，為油狀物(10.42克，87%)。

部份C. 5-胺基-3-第三-丁基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份B**之產物(10.42克，39.0毫莫耳)、鐵粉(325網目，10.89克，195毫莫耳)、氯化銨(3.13克，58.5毫莫耳)、水(30毫升)及甲醇(150毫升)添加在一起。接著，使所形成之混合物回流1小時。然後，使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以甲醇洗滌矽藻土。接著，使濾液在真空下濃縮，且溶於醋酸乙酯(600毫升)中。然後，將所形成之溶液以水與鹽水洗滌。接著，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，產生標題化合物，為油狀物(9.25克，100%)。

部份D. 3-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(甲氧羰基)苯基胺基)丙酸之製備

使得自**部份C**之產物(16.44克，69.3毫莫耳)溶於甲苯(200毫升)中。將此混合物加熱至回流，並隨著時間添加丙烯酸(每3小時添加1毫升丙烯酸，總計5.23毫升，76.2毫莫耳)。使所形成之混合物回流24小時。使混合物冷卻，及在真空下濃縮至乾涸，而產生粗製標題化合物，為油狀物，將其直接使用於下一反應。

部份E. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份D**之產物(21.43克，69.3毫莫耳)、尿素(10.4克，173毫莫耳)及醋酸(冰，200毫升)添加在一起。然後，將混合物加熱至120℃，歷經18.5小時，接著在真空下濃縮至乾涸成油狀物。於此油中，添加甲醇(13毫升)與醋酸乙酯(350毫升)。使所形成之混合物靜置24-48小時，於是沉澱物形成。濾出所形成之固體，並以少量甲醇(10毫升)洗滌，然後風乾，產生標題化合物，為固體(15.26克，66%)。

部份F. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

將得自**部份E**之產物(4.52克，13.52毫莫耳)、甲醇(70毫升)及四氫呋喃(70毫升)添加在一起。然後，將混合物激烈攪拌，直到造成均勻溶液為止。一旦均勻，則添加氫氧化鈉水溶液(1.0M，68毫升)。接著，將混合物攪拌12小時，然後，使混合物在真空下濃縮，以移除有機溶劑，接著添加鹽酸水溶液(1.0M，80毫升)，其會造成固體形成。然後，使混合物在真空下濃縮。於此物質中，添加鹽酸(12M，100毫升)，並將所形成之物質加熱至100℃，歷經1.5小時。接著使反應物冷卻，且添加水。過濾所形成之固體，以水洗滌，及乾燥，產生標題化合物，為固體(3.55克，82%)。

部份G. 氯化3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯甲醯之製備

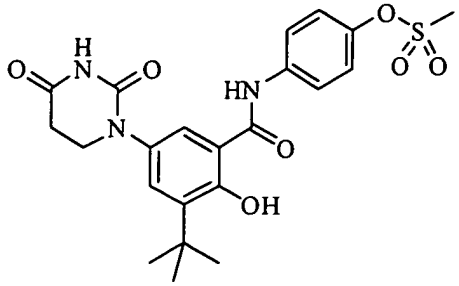
將得自**部份F** (2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之產物(4.07克，12.71毫莫耳)與二氯化亞硫醯(40.82毫升，559毫莫耳)添加在一起。然後，使混合物回流2小時，接著在真空下濃縮，以提供產物，為淡黃色固體。

部份H. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺之製備

使**部份G**中製成之產物(0.55克，1.71毫莫耳)溶於CH_2Cl_2 (35毫升)中，並逐滴添加至含有N-(4-胺基苯基)甲烷磺醯胺鹽酸鹽(0.38克，1.71毫莫耳)與吡啶(0.41毫升，5.1毫莫耳)之CH_2Cl_2(40毫升)中之懸浮液內。將反應混合物於室溫下攪拌18小時。過濾反應混合物，且以400毫升CH_2Cl_2稀釋。將有機層以1N H_3PO_4、10% $NaHCO_3$及10% NaCl洗滌，並以無水固體硫酸鈉脫水乾燥。過濾乾燥劑，及使有機層在真空中蒸發，留下標題化合物，為乳白色固體(474毫克，57%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.80 (d, 2H) 7.20 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.28

(d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.69 (d, J=9.19 Hz, 2H) 9.59 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

實例23. 甲烷磺酸4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺基)苯酯(化合物**IA-L3-1.19**)之製備



部份A. 甲烷磺酸4-(第三-丁氧羰基胺基)苯酯之製備

將第三-丁基-4-羥苯基胺基甲酸酯(1.0克，4.78毫莫耳)與三乙胺(0.80毫升，5.73毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中合併，於冰浴中冷卻，並以氯化甲烷磺醯(0.41毫升，5.26毫莫耳)處理。將溶液於環境溫度下攪拌2小時，然後以1M HCl洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得1.2克(87%)。

部份B. 甲烷磺酸4-胺基苯酯鹽酸鹽之製備

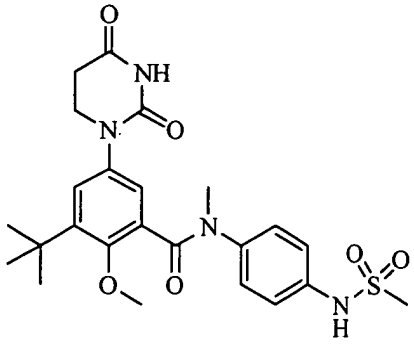
於環境溫度下，將得自**部份A**之產物(1.2克，4.18毫莫耳)以二氧陸圜中之4M HCl (10毫升)處理，並攪拌18小時。使混合物濃縮，且將固體以二氯甲烷研製，過濾，及乾燥，獲得0.855克(92%)。

部份C. 甲烷磺酸4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺基)苯酯之製備

於80℃下，將得自**實例20部份F**之產物(0.055克，0.18毫莫耳)以二氯化亞硫醯(0.4毫升，5.4毫莫耳)處理35分鐘，然後濃縮至乾涸。使此氯化醯溶於二氧陸圜(2毫升)中，並以得自部份B之產物(0.060克，0.27毫莫耳)與吡啶(0.037毫升，0.45毫莫耳)處理。將所形成之混合物於80℃下攪拌1小時，以1M HCl稀釋，於醋酸乙酯中萃取，濃縮，及在矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷，接著以2%甲醇/二氯

甲烷溶離，獲得0.055克(64%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.39 (s, 9H), 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.40 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H) 7.76 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.90 (d, J=2.21 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.58 (s, 1H) 13.13 (s, 1H).

實例24. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-甲基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.27**)之製備



部份A. 4-胺基苯基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯之製備

將N-甲基-4-硝基苯胺(1.00克，6.57毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(2.51克，11.50毫莫耳)及DMAP (40毫克，0.33毫莫耳)在二氯甲烷(35毫升)中之混合物，於回流下攪拌2小時。以水(20毫升)洗滌反應混合物，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物溶於THF (12毫升)與甲醇(12毫升)之混合物中。於所形成之溶液中，添加鐵粉(1.50克，27.0毫莫耳)與氯化銨(0.54克，10.11毫莫耳)在水(5毫升)中之溶液。將混合物在70℃下攪拌3小時，冷卻至室溫，並經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。將殘留物使用甲苯以共沸方式乾燥(3x)，接著以醚研製，獲得固體，將其藉過濾移除。使濾液在真空下濃縮，而得標題化合物(1.45克，99%)。

部份B. N-(4-(甲胺基)苯基)甲烷磺醯胺鹽酸鹽之製備

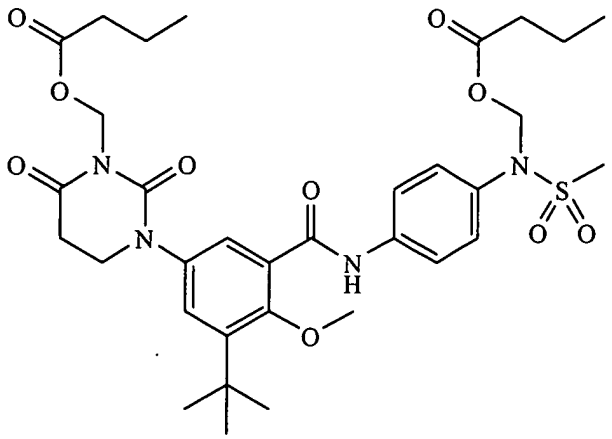
使**部份A**中製成之產物(1.45克，6.52毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(25毫升)中，並以吡啶(1.32毫升，16.31毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.57

毫升，7.18毫莫耳)處理。將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時，然後倒入0.5M HCl水溶液(25毫升)中。分離液層，且將水相以二氯甲烷(2 x 25毫升)洗滌。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。於矽膠上管柱層析，使用氯仿中之1%甲醇作為溶離劑，獲得甲基(4-(甲基磺醯胺基)苯基)胺基甲酸第三-丁酯(1.31克，67%)，使其溶於1,4-二氧陸圜中之4N HCl (20毫升)內。將所形成之溶液在40℃下攪拌1小時，及在真空下濃縮。將殘留物以二氯甲烷研製，而得標題化合物，為固體，將其藉過濾收集，及在真空下乾燥(0.99克，96%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-甲基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺之製備

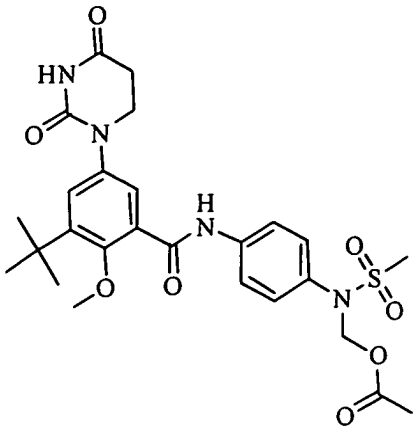
使**實例22部份G**中製成之產物(40毫克，0.13毫莫耳)與二氯化亞硫醯(0.3毫升，4毫莫耳)回流30分鐘，接著在真空下濃縮。使殘留物溶於無水N,N-二甲基乙醯胺(2毫升)中，並於所形成之溶液中，添加得自**部份B**之產物(30毫克，0.13毫莫耳)與吡啶(0.025毫升，0.31毫莫耳)。將混合物於80℃下攪拌30分鐘，且於1N HCl (5毫升)與醋酸乙酯(3 x 5毫升)之間作分液處理。合併有機萃液，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而產生粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以19:1 MeOH：$CHCl_3$溶離，而得標題化合物，為無色固體(45毫克，72%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δppm 1.07 (s, 9H), 2.69 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H) 3.33-3.38 (m, 5H) 3.73 (s, 3H) 6.92 (d, J=8.5 Hz, 2H) 7.01 (d, J=9.2 Hz, 2H) 7.06 (d, J=2.4 Hz, 1H) 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H) 9.52-9.73 (m, 1H) 10.28 (s, 1H).

實例25. (N-(4-(3-第三-丁基-5-(3-(丁醯基氧基甲基)-2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)甲基磺醯胺基)丁酸甲酯(化合物**IA-L3-1.88**)之製備



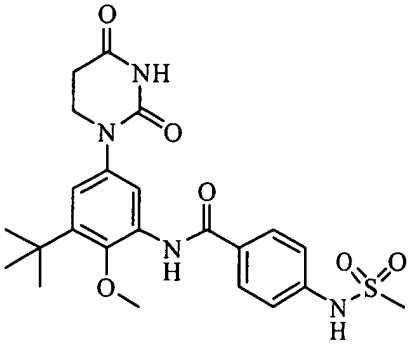
使得自**實例22部份G**之產物(0.098克，0.20毫莫耳)溶於DMSO (2毫升)中，並以碳酸鉀(0.166克，1.20毫莫耳)與氯基丁酸甲酯(0.411克，3.0毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌20小時。使反應混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，且以無水固體硫酸鈉脫水乾燥。過濾乾燥劑，及在真空下蒸發溶劑。使殘留物以矽膠純化，以醋酸乙酯/己烷(10%至80%)溶離，獲得兩種主要溶離份。使第一份溶離份以矽膠純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至3%)溶離，而得標題化合物，為泡沫物(0.014克，10%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 0.88 (m, 6H) 1.38 (s, 9H) 1.55 (m, 4H) 2.26 (t, J=7.17 Hz, 2H) 2.39 (t, J=7.17 Hz, 2H) 2.95 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 5.57 (s, 2H) 5.68 (s, 2H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.60 (s, 1H).

實例26. (N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)甲基磺醯胺基)丁酸甲酯(化合物**IA-L3-1.64**)之製備



使得自**實例22部份G**之產物(0.098克，0.20毫莫耳)溶於DMSO (1毫升)中，並以碳酸銫(0.209克，0.64毫莫耳)與醋酸溴甲酯(0.123克，0.80毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌4小時。使反應混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，且以無水固體硫酸鈉脫水乾燥。過濾乾燥劑，及在真空下蒸發溶劑。使殘留物於Waters Nova-Pak®HR C18 6微米60ÅPrep-Pak®藥筒管柱(40毫米x 100毫米)上，經由HTP，藉預備之HPLC純化。在流率70毫升/分鐘下，使用乙腈(A)與10mM醋酸銨在水(B)中之梯度液，(0-0.5分鐘10% A，0.5-12.0分鐘線性梯度10-95% A，12.0-15.0分鐘95% A，15.0-17.0分鐘線性梯度95-10% A)，而得標題化合物，為白色固體(0.034克，30%)。熔點229-230℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.11 (s, 3H) 2.72 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.15 (s, 3H) 3.78 (m, 5H) 5.55 (s, 2H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.42 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.58 (s, 1H).

實例27. N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.9**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-1-甲氧基-4-硝基苯之製備

於0℃下，將AcOH與發煙HNO_3之1:1混合物(0.6毫升)慢慢添加至2-第三-丁基酚(1.0克，6.6毫莫耳)在環己烷(3毫升)中之溶液。將所形成之暗色混合物在0℃下攪拌1小時，然後添加己烷(5毫升)。藉過濾收集所形成之固體，且以己烷洗滌，獲得淺綠色固體(0.37克，29%)。使固體溶於丙酮(10毫升)中，並於所形成之溶液中，添加K_2CO_3(0.3克，2.2毫莫耳)，接著逐滴添加Me_2SO_4(0.27毫升，2.8毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後倒入1N HCl (20毫升)中。以EtOAc (3 x 20毫升)萃取混合物，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供標題化合物，為油狀物(0.4克，定量)。

部份B. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使**部份A**中所述之產物(0.4克，1.9毫莫耳)溶於EtOAc (10毫升)中，並以10% Pd/碳(50毫克)處理。將混合物於環境溫度及1大氣壓H_2下攪拌過夜。經過矽藻土過濾混合物，及在真空下濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上純化。將產物使用1:1 EtOAc：己烷溶離，並單離成油狀物(0.23克，68%)。將丙烯酸(0.1毫升，1.46毫莫耳)與甲苯(10毫升)添加至經單離之油中，且將所形成之混合物在100℃下加熱過夜，然後在真空中濃縮，獲得暗色油。將此油以AcOH (5毫升)與尿素(0.2克，3.3毫莫耳)處理，及將混合物在120℃下加熱6小時。使混合物冷卻至環境溫度，倒入水(20毫升)中，並以EtOAc (3 x 10毫升)萃

取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用1:1 EtOAc：己烷純化。獲得標題化合物，為無色固體(0.144克，41%)。

部份C. 1-(3-第三-丁基-4-羥基-5-硝基苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於0℃下，使**部份B**中製成之產物(1.00克，3.62毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(25毫升)中，並以BBr_3在CH_2Cl_2中之1M溶液(18毫升，18毫莫耳)處理。將混合物於回流下攪拌過夜，並倒入水(50毫升)中。將混合物以3:1 CH_2Cl_2：2-PrOH (2 x 50毫升)萃取，且使合併之萃液以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用2:1 EtOAc：己烷純化，以溶離所得之產物，為固體(0.60克，63%)。使固體懸浮於AcOH (20毫升)中，於其中添加發煙HNO_3(0.105毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌1小時，並倒入冰水(100毫升)中。將混合物以3:1 CH_2Cl_2：2-PrOH (2 x 50毫升)萃取，且使合併之萃液以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。

將殘留物以醚研製，而得固體，將其藉過濾收集(0.40克，57%)。

部份D. 1-(3-胺基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使**部份C**中製成之產物(0.31克，1.01毫莫耳)溶於1:1 THF：MeOH (50毫升)中，並以三甲基矽烷基重氮甲烷在THF中之2M溶液(1.5毫升，3.0毫莫耳)處理。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌過夜，並在真空下濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用1:1 EtOAc：己烷純化，且獲得無色固體(0.235克，72%)。使固體溶於1:1 CH_2Cl_2：MeOH (50毫升)中，以10% Pd/C (25毫克)處理，並將混合物於環境溫度及1大氣壓H_2下攪拌2小時。經過矽藻土過濾混合物，及在真空下濃縮，以獲得標題化合物(0.215克，定量)。

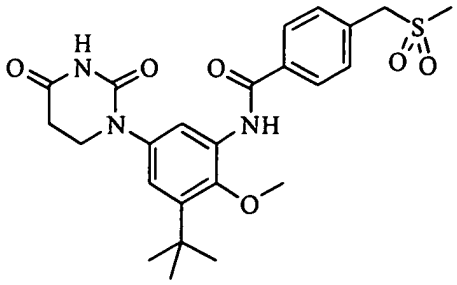
部份E. N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-4-硝基苯甲醯胺之製備

使**部份D**中之所得產物(0.215克，0.74毫莫耳)溶於無水CH_2Cl_2(50毫升)中，並以4-氯化硝基苯甲醯(0.164克，0.88毫莫耳)與吡啶(0.07毫升，0.88毫莫耳)處理。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌過夜，以水(50毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用1:1 EtOAc：己烷純化，而得標題化合物(0.26克，80%)。

部份F. N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺之製備

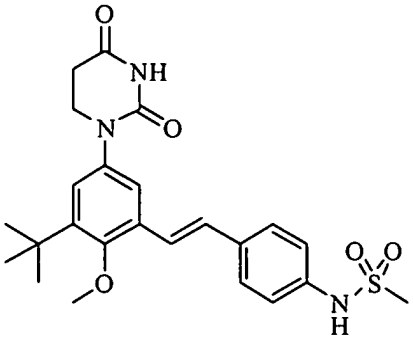
使**部份E**中之所得產物(0.26克，0.59毫莫耳)溶於CH_2Cl_2：MeOH之2:1混合物(6毫升)中，以10% Pd/碳(30毫克)處理，並於環境溫度及1大氣壓H_2下攪拌2小時，經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮。使殘留物溶於無水CH_2Cl_2(10毫升)中，以氯化甲烷磺醯(0.054毫升，0.70毫莫耳)與吡啶(0.056毫升，0.70毫莫耳)處理。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，於水(20毫升)與3:1 CH_2Cl_2：2-PrOH (3 x 20毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用19:1 CH_2Cl_2：MeOH純化，而得標題化合物，為固體(0.12克，42%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.37 (s, 9H), 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (t, J=6.62 Hz, 2H), 7.11 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.82 Hz, 2H), 9.86 (s, 1H) 10.20 (s, 1H) 10.33 (s, 1H).

實例28. N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-4-(甲磺醯基甲基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.10**)之製備



將二氯化亞硫醯(0.31毫升，4.2毫莫耳)與4-(甲磺醯基甲基)苯甲酸(0.03克，0.14毫莫耳)合併，且在85℃下加熱30分鐘，然後濃縮至乾涸。使此氯化醯溶於N,N-二甲基乙醯胺(2毫升)中，以得自實例27部份D之產物(0.041克，0.14毫莫耳)與吡啶(0.025毫升，2.2毫莫耳)處理，並在100℃下加熱20分鐘，然後冷卻至環境溫度，且以1M HCl稀釋。將固體沉澱物藉過濾單離，以甲醇研製，及乾燥，而得標題化合物(0.0175克，26%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.13 (d, J=2.94 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.09 Hz, 2H) 8.05 (d, J=8.09 Hz, 2H), 10.03 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

實例29. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.9**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

使3,5-二-第三-丁基-2-羥基苯甲酸甲酯(28.66克，108.4毫莫耳)溶於430毫升冰醋酸中，並攪拌，且將所形成之混合物以發煙硝酸(90%，179.26毫升)逐滴處理。在添加完成時，將所形成之混合物攪拌2.5小時。將反應混合物倒入2.0升碎冰中，並使其靜置30分鐘。然

後添加1.0升水，且使冰水混合物熔解。接著過濾混合物，以水洗滌，及乾燥，以提供標題化合物(24.57克，89%)。

部份B. 3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(11.41克，45.0毫莫耳)、碳酸鉀(9.34克，67.6毫莫耳)、丙酮(200毫升)及硫酸二甲酯(6.46克，67.6毫莫耳)添加在一起。然後，將所形成之混合物加熱至回流，歷經16小時。接著過濾混合物，並將固體以醋酸乙酯洗滌。然後，使所形成之有機液體在真空下濃縮成油狀物，且再溶於醋酸乙酯(600毫升)中。接著，

將有機溶液以水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮成油，然後，使其經由管柱層析接受純化(5%至40% EtOAc/己烷之梯度液)，產生標題化合物，為油狀物(10.42克，87%)。

部份C. 5-胺基-3-第三-丁基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(10.42克，39.0毫莫耳)、鐵粉(325網目，10.89克，195毫莫耳)、氯化銨(3.13克，58.5毫莫耳)、水(30毫升)及甲醇(150毫升)添加在一起。然後，使所形成之混合物回流1小時。接著，使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以甲醇洗滌矽藻土。然後，使濾液在真空下濃縮，且溶於醋酸乙酯(600毫升)中。接著，將所形成之溶液以水與鹽水洗滌。然後，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，產生標題化合物，為油狀物(9.25克，100%)。

部份D. 3-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(甲氧羰基)苯基胺基)丙酸之製備

使得自**部份C**之產物(16.44克，69.3毫莫耳)溶於甲苯(200毫升)中。將此混合物加熱至回流，並隨著時間添加丙烯酸(每3小時添加1毫升丙烯酸，總計5.23毫升，76.2毫莫耳)。然後，使混合物回流24小

時。接著使混合物冷卻，及在真空下濃縮至乾涸，而產生油狀物，為粗製標題化合物，將其直接使用於下一反應。

部份E. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份D**之產物(21.43克，69.3毫莫耳)、尿素(10.4克，173毫莫耳)及醋酸(冰，200毫升)添加在一起。然後，將混合物加熱至120℃，歷經18.5小時，接著在真空下濃縮，而得油狀物。於此油中，添加甲醇(13毫升)與醋酸乙酯(350毫升)。使所形成之混合物靜置24-48小時，於是沉澱物形成。濾出所形成之固體，並以少量甲醇(10毫升)洗滌，然後風乾，產生標題化合物，為固體(15.26克，66%)。

部份F. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

將得自**部份D**之產物(4.52克，13.52毫莫耳)、甲醇(70毫升)及四氫呋喃(70毫升)添加在一起。然後，將混合物激烈攪拌，直到造成均勻溶液為止。一旦均勻，則添加氫氧化鈉水溶液(1.0M，68毫升)。接著，將混合物攪拌12小時，然後，使混合物在真空下濃縮，以移除有機溶劑，接著添加鹽酸水溶液(1.0M，80毫升)，其會造成固體形成。然後，使混合物在真空下濃縮。於此物質中，添加鹽酸(12M，100毫升)，並將所形成之物質加熱至100℃，歷經1.5小時。接著使反應物冷卻，且添加水。過濾所形成之固體，以水洗滌，及乾燥，產生標題化合物，為固體(3.55克，82%)。

部份G. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯甲醛之製備

將**部份F**中之所得產物(4.07克，12.71毫莫耳)與二氯化亞硫醯(40.82毫升，559毫莫耳)合併，且使混合物回流2小時，接著在真空下濃縮，以提供淡黃色固體產物。使固體溶於四氫呋喃(125毫升)中，

使溶液冷卻至-78℃，並慢慢添加$LiAlH(OtBu)_3$(1M，14毫升)，歷經10分鐘，同時保持溫度於-78℃下。將混合物於-78℃下攪拌2小時，且於-78℃下，以鹽酸(水溶液，1M，25毫升)使反應淬滅。使混合物溫熱至室溫，並添加醋酸乙酯。分離液層，及將水層以醋酸乙酯洗滌。合併有機萃液，且以半飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，產生標題化合物，為固體(3.73克，96%)。

部份H. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)二氫-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

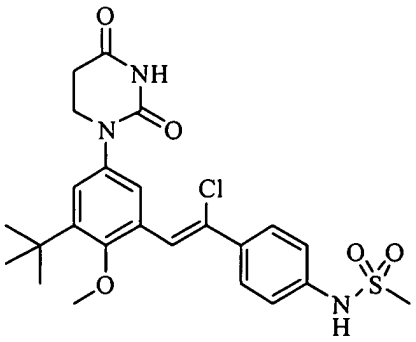
使**部份G**中製成之產物(1.00克，3.29毫莫耳)與4-硝基苄基-膦酸二乙酯(0.853克，3.12毫莫耳)溶於二氯甲烷(50毫升)中。於室溫下分次添加固體第三-丁醇鉀(0.737克，6.57毫莫耳)。將所形成之深紅色溶液於室溫下攪拌1.5小時。添加1N HCl水溶液(50毫升)，並將混合物攪拌30分鐘，接著以二氯甲烷(50毫升)稀釋。分離所形成之有機層，及乾燥。使此物質於矽膠上藉管柱層析純化，使用99/1二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，獲得標題化合物，為固體(1.12克，80%)。

部份I. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

將**部份H**中之所得產物(1.1克，2.60毫莫耳)、鐵(0.725克，12.99毫莫耳)及氯化銨(0.208克，3.90毫莫耳)添加至四氫呋喃(40毫升)、乙醇(40毫升)及水(12毫升)之混合物中。將漿液加熱至90℃，歷經45分鐘，然後冷卻至環境溫度。使溶液經過矽藻土(10克)墊過濾，以乙醇(20毫升)洗滌，並使濾液於真空下濃縮成固體。使所形成之固體溶於醋酸乙酯(100毫升)中，且將溶液以水(50毫升)洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。濾出乾燥劑，並在真空下移除溶劑，獲得苯胺加成物，為黃色固體(830毫克)。

使固體(830毫克，2.109毫莫耳)溶於二氯甲烷(50毫升)中，並添加吡啶(0.512毫升，6.33毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.181毫升，2.32毫莫耳)，且將所形成之溶液於室溫下攪拌16小時。添加二氯甲烷(100毫升)，接著以1N HCl水溶液(2 x 50毫升)萃取。使有機層脫水乾燥，於真空下濃縮，及在矽膠上藉管柱層析，使用98/2 CH_2Cl_2/MeOH純化，以提供標題化合物，為固體(480毫克，39%，兩個步驟)。熔點=260-261℃(反式異構物) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 9.80 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H). (反式異構物).

實例30. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氯基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.3**)之製備



部份A. 羥基(4-硝基苯基)甲基膦酸二乙酯之製備

標題化合物係按Taylor, WP等人, Bioorg. Med. Chem. 4：1515-1520 (1996)中所述製成。將4-硝基苯甲醛(3.0克，19.85毫莫耳)與膦酸二乙酯(2.74克，19.85毫莫耳)合併，且以甲醇鈉在甲醇中之0.5N溶液(0.993毫升，0.496毫莫耳)處理。將所形成之紅橘色溶液於室溫下攪拌12小時。將反應混合物以二氯甲烷(20毫升)，接著以半飽和氯化銨(20毫升)萃取。分離有機層，脫水乾燥，及在真空下濃縮，以提供標

題化合物，為半固體(5.1克，89%)。

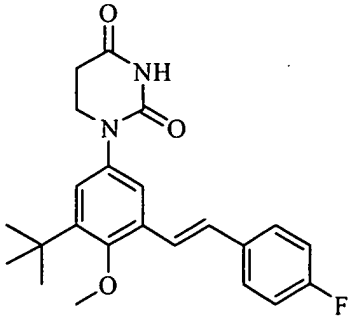
部份B. 氯基(4-硝基苯基)甲基膦酸二乙酯之製備

使**部份A**中製成之產物(500毫克，1.729毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，並以三苯膦(998毫克，3.80毫莫耳)，接著以N-氯基琥珀醯亞胺(462毫克，3.46毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌18小時。使溶液在真空下濃縮，並將殘留物使用矽膠，藉管柱層析純化，以己烷/醋酸乙酯之1/1混合物溶離，以提供標題化合物，為油狀物(262毫克，49%)。

部份C. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氯基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

使用**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，將**實例29部份G**中製成之產物(100毫克，0.329毫莫耳)以得自**部份B**之產物處理，提供39毫克標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.36 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

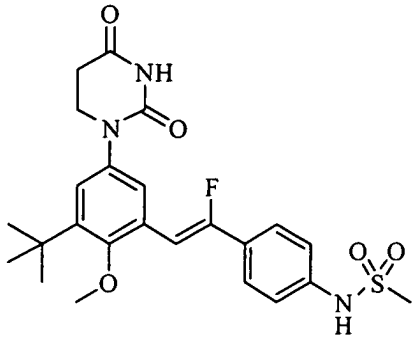
實例31. (E)-1-(3-第三-丁基-5-(4-氟基苯乙烯基)-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L1-1.12**)之製備



標題化合物係根據**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，使用**實例29部份G**中之所得產物(50毫克，0.164毫莫耳)與4-氟基苄基膦酸二乙酯(40.5毫克，0.164毫莫耳)製成。獲得標題化合物，為固體

(30毫克，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H), 2.72 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (t, =6.6 Hz, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.30 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 10.35 (s, 1H).

實例32. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.4**)之製備



部份A. 氟基(4-硝基苯基)甲基膦酸二乙酯之製備

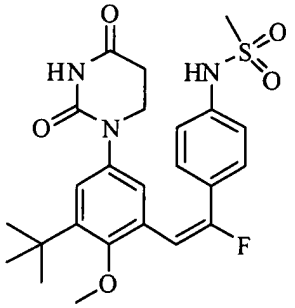
標題化合物係按Taylor, WP等人, Bioorg. Med. Chem. 4：1515-1520 (1996)中所述製成。使得自**實例30部份A**之產物(500毫克，1.729毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，並藉由逐滴添加(二乙胺基)三氟化硫(DAST) (2.5毫升，18.9毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌18小時。添加半飽和磷酸鈉單鹽基性溶液(20毫升)，接著添加二氯甲烷(20毫升)，且分離所形成之有機相。使有機溶液脫水乾燥，及在真空下濃縮，然後，使用矽膠接受管柱層析，以己烷/醋酸乙酯之1/1混合物溶離，以提供標題化合物，為油狀物(215毫克，43%)。

部份B. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，將按**部份A**中所述製成之產物(100毫克，0.329毫莫耳)以**實例29部份G**中製成之產物(96毫克，0.329毫莫耳)處理，提供53毫克標題化合物，為順/反異構

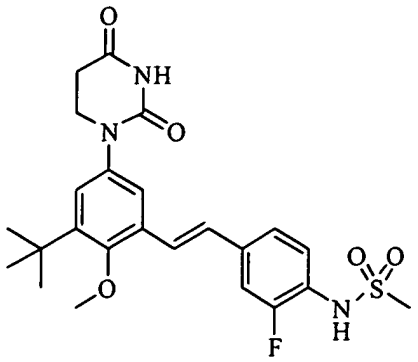
物之1/1混合物。逆相HPLC層析分離，使用乙腈在0.1%三氟醋酸水溶液中之40-100%梯度液，提供標題化合物，為固體(20毫克)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 6.62 (d, J=40.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

實例33. (E)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.5**)之製備



得自**實例32部份A**之順/反異構物物質之1/1混合物(53毫克)之逆相HPLC層析分離，使用乙腈在0.1%三氟醋酸水溶液中之40-100%梯度液，提供標題化合物，為固體(16.5毫克)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.33 (s, 9H), 2.60 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.6 Hz, 2H) 3.79 (s, 3H), 6.46 (d, J=21.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

實例34. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.26**)之製備



部份A. 4-(溴基甲基)-2-氟基-1-硝基苯之製備

使(3-氟基-4-硝基酚)甲醇(1.24克，7.25毫莫耳)溶於二氯甲烷(25毫升)中，並以三苯膦(2.281克，8.70毫莫耳)，接著以N-溴基琥珀醯亞胺(1.548克，8.70毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌2小時。添加水(50毫升)與二氯甲烷(40毫升)，且分離有機層，及乾燥。使溶液在真空下濃縮，並使用矽膠藉管柱層析純化，以己烷/醋酸乙酯之5/1混合物溶離，以提供標題化合物，為固體(1.27克，75%)。

部份B. 3-氟基-4-硝基苄基膦酸二乙酯之製備

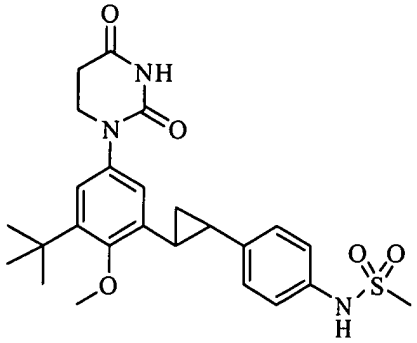
將**部份A**中製成之產物(1.27克，5.43毫莫耳)添加至亞磷酸三乙酯(8毫升，54.3毫莫耳)中，並將溶液加熱至120℃，歷經1小時。於冷卻後，藉由在真空下加熱，移除過量亞磷酸三乙酯，且使殘留物於矽膠上接受管柱層析，使用99/1二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，獲得粗製標題化合物，為油狀物(800毫克)。

部份C. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，將**實例29部份G**中所述之產物(533毫克，1.751毫莫耳)以**部份B**中所述之產物(510毫克，1.751毫莫耳)處理，提供80毫克標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H),

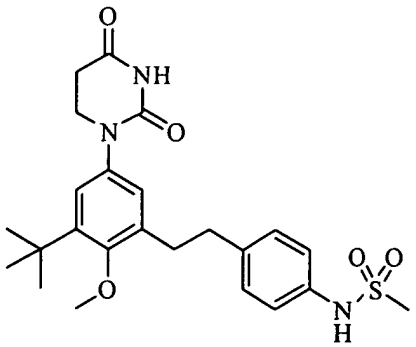
9.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

實例35. N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)環丙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L8-1.1**)之製備



使按**實例29部份I**中所述之所得產物(30毫克，0.064毫莫耳)溶於四氫呋喃(2毫升)中，並以0.95毫升重氮甲烷之0.67M醚溶液(0.636毫莫耳)，接著以醋酸鈀(0.7毫克，0.0031毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後藉過濾移除固體，及濃縮濾液。使濾液於矽膠上藉管柱層析純化，使用98/2二氯甲烷/甲醇作為溶離劑，獲得標題化合物，為固體(21.6毫克，70%)。熔點265-266℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.33 (s, 9H) 1.50 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.69 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 9.60 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

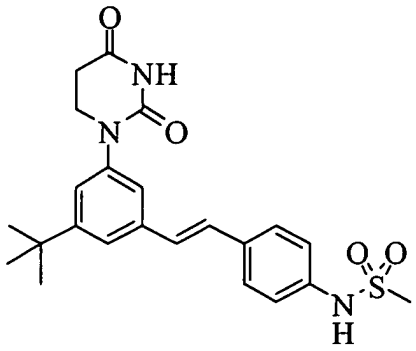
實例36. N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L5-2-1.1**)之製備



使按**實例29部份I**中所述之所得產物(415毫克，0.88毫莫耳)溶於

甲醇(30毫升)中，並以50毫克10%鈀/碳處理，將漿液在室溫及1大氣壓氫下攪拌48小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，以提供標題化合物，為固體(230毫克，55%)。熔點233-234℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.34 (s, 9H), 2.68 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.11 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 9.59 (s, 1H), 10.29 (s,).

實例37. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.16**)之製備



部份A. 3-第三-丁基-5-(氯羰基)苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-5-(甲氧羰基)苯甲酸(9.18克，38.9毫莫耳，藉由Carter等人, WO2005021500A1之方法製成)、二氯化亞硫醯(75毫升)及1滴DMF在甲苯(200毫升)中之混合物，於回流下加熱2小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與甲苯(3 x 50毫升)共沸，並在高真空下乾燥，而得標題化合物，為灰白色蠟狀固體(9.9克，定量產率)。

部份B. 3-(疊氮基羰基)-5-第三-丁基苯甲酸甲酯之製備

於丙酮(200毫升)中之**部份A**之產物(9.9克，38.9毫莫耳)內，在快速滴液下，添加已溶於水(20毫升)中之疊氮化鈉(10.12克，156毫莫耳)溶液。將混合物攪拌2小時，並以EtOAc稀釋。將有機層以H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(9.9克，97%)。

部份C. 3-胺基-5-第三-丁基苯甲酸甲酯之製備

使甲苯(100毫升)中之得自**部份B**之產物(9.9克，37.9毫莫耳)於回流下加熱1小時，及濃縮，而得中間物異氰酸酯，使其溶於DME (60毫升)中，以8% HCl (150毫升)處理，並攪拌16小時。濃縮混合物，且使殘留物溶於水中，以固態碳酸氫鈉中和，並以3 x 100毫升EtOAc萃取。合併有機物質，以飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上層析，以2:1己烷/EtOAc溶離，而得標題化合物，為油狀物(2.7克，35%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將**部份C**之產物(2.34克，11.29毫莫耳)與丙烯酸(2.32毫升，33.9毫莫耳)在甲苯(60毫升)中之混合物，於回流及氮氣下加熱24小時，冷卻，及濃縮。接著，將所形成之殘留物以醋酸(35毫升)中之尿素(2.03克，33.9毫莫耳)處理，並在120℃下加熱24小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與3 x 50毫升甲苯共沸，並溶於100毫升EtOAc中。將有機層以稀$NaHCO_3$水溶液、H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(2.1克，61%)。

部份E. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸之製備

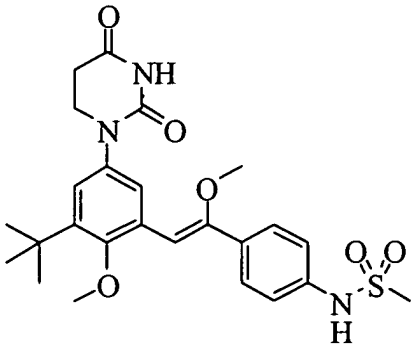
將得自**部份D**之產物(1.8克，5.91毫莫耳)與1M NaOH (29.6毫升，29.6毫莫耳)在MeOH (15毫升)與THF (15毫升)中之混合物攪拌24小時，及濃縮。將殘留物以50毫升1M HCl處理，並於EtOAc中萃取。將EtOAc層以H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得白色固體。將此中間物脲與20毫升濃HCl合併，且在100℃下加熱1小時，冷卻，及以75毫升冰水稀釋，獲得白色粉末，將其藉過濾收集，並乾燥至恒定質量，而得標題化合物(1.6克，93%)。

部份F. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)

苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據**實例29部份G**中所述之程序，將**部份E**中所述之產物以二氯化亞硫醯與三-第三-丁氧基氫化鋰鋁處理，以產生3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲醛。根據**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，將此醛以4-硝基苄基膦酸二乙酯處理，提供標題化合物(85毫克)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.32 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.18-7.25 (m, 5H) 7.39 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.58 (d, J=8.46 Hz, 2H) 9.84 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

實例38. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-甲氧基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.17**)之製備



部份A. 1-(二甲氧基甲基)-4-硝基苯之製備

於裝有磁攪拌棒與vigreux管柱之燒瓶中，添加4-硝基-苯甲醛(5.0克，33.1毫莫耳)、對-甲苯磺酸吡錠(1.66克，6.62毫莫耳)、三甲氧基甲烷(3.51克，33.1毫莫耳)及甲醇(100毫升)。將混合物在50℃下加熱12小時，並在真空中濃縮。使殘留物再溶於EtOAc中，且以NaOH水溶液(1M)、H_2O及鹽水洗滌。使混合物脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，產生標題化合物，為透明淡黃色油性產物(6.36克，97%)。

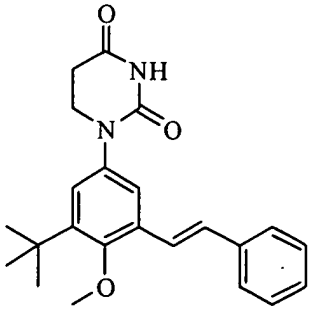
部份B. 甲氧基(4-硝基苯基)甲基膦酸二乙酯之製備

於氮大氣下，使得自**部份A**之產物(3.0克，15.2毫莫耳)與亞磷酸三乙酯(2.53克，15.2毫莫耳)溶於二氯甲烷(30毫升)中，冷卻至-20℃，並以逐滴添加三氟化硼醚化物(2.27克，16毫莫耳)處理。使混合物慢慢地溫熱至室溫過夜，且攪拌。添加水，並將所形成之混合物攪拌5分鐘，分離，並使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮成固體殘留物。使殘留物於矽膠上純化(100% EtOAc至3% CH_3OH/ EtOAc)，產生標題化合物，為淡黃色油性產物(3.78克，82%)。

部份C. (Z)-N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-甲氧基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

根據**實例29部份H**與**實例29部份I**中所述之程序，將根據**實例29部份G**中所述程序獲得之產物(400毫克，1.314毫莫耳)以**部份B**中之所得產物(399毫克，1.314毫莫耳)處理，提供標題化合物(17毫克，6%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.36 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.76-3.81 (m, 2H) 6.25 (s, 1H) 7.11 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 10.32 (s, 1H).

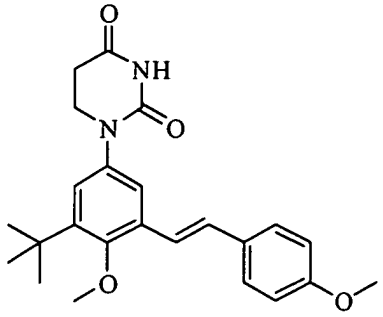
實例39. (E)-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-苯乙烯基苯基)二氫-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L1-1.18**)之製備



根據**實例29部份H**中所述之程序，將根據**實例29部份G**中所述程序獲得之產物(50毫克，0.164毫莫耳)以苄基膦酸二乙酯(0.034毫升，

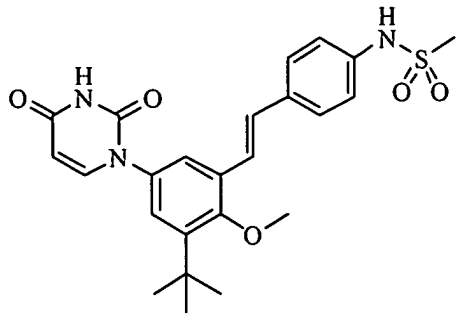
0.164毫莫耳)處理，以提供標題化合物(13毫克，19%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.16-7.18 (m, 1H) 7.21-7.23 (m, 1H) 7.29-7.33 (m, 2H) 7.36-7.43 (m, 2H) 7.54 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.64 (d, J=7.35 Hz, 2H) 10.35 (s, 1H).

實例40. (E)-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-甲氧基苯乙烯基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L1-1.14**)之製備



根據**實例29部份H**中所述之程序，將根據**實例29部份G**中所述程序獲得之產物(50毫克，0.164毫莫耳)以4-甲氧基苄基膦酸二乙酯(0.028毫升，0.164毫莫耳)處理，以提供標題化合物(4毫克，4%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.70-3.81 (m, 8H) 6.96 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.13 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 2H) 7.50 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.46 Hz, 2H) 10.34 (s, 1H).

實例41A. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.1**)之製備



部份A. (E)-3-第三-丁基-2-甲氧基-5-(3-(3-甲氧基丙烯醯基)脲基)苯甲酸甲酯之製備

使按**實例29部份C**中所述獲得之產物(2.0克，8.43毫莫耳)溶於30毫升N,N-二甲基乙醯胺中，並冷卻至-25℃。逐滴添加異氰酸E-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.5莫耳濃度溶液(21.9毫升，10.96毫莫耳)，且將所形成之溶液於環境溫度下攪拌4小時，然後倒入水中。將產物在二氯甲烷中萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空下蒸發，而得標題化合物。

部份B. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

使得自**部份A**之產物(3.1克，8.51毫莫耳)溶於乙醇(60毫升)中。於此溶液中，添加濃硫酸(6毫升)與水(60毫升)之混合物。將不均勻混合物在100℃下加熱3小時。在真空下移除乙醇，然後，以二氯甲烷萃取水溶液，並蒸發至乾涸。使此殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以1%甲醇/二氯甲烷溶離，產生標題化合物(1.23克，44%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

使得自**部份B**之產物(1.23克，3.7毫莫耳)溶於乙醇(5毫升)與1M氫氧化鈉溶液(10毫升)中，並於環境溫度下攪拌18小時。以1M HCl使溶液酸化，且過濾所形成之固體，及乾燥，而得標題化合物(0.945克，80%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛之製備

使得自**部份C**之產物(0.945克，2.97毫莫耳)溶於二氯化亞硫醯(4.5毫升)中，並將混合物在80℃下加熱40分鐘。於蒸乾後，使氯化醯溶於無水THF (8毫升)中，並冷卻至-78℃。逐滴添加三-第三-丁氧基

氫化鋰鋁在THF中之1M溶液(3.0毫升，3.0毫莫耳)。45分鐘後，以1M HCl (5毫升)使冷反應物淬滅，於醋酸乙酯中萃取，及在矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷，接著以1%甲醇/二氯甲烷溶離，而得標題化合物(0.635克，71%)。

部份E. (E)-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於環境溫度下，將**部份D**之產物(0.634克，2.1毫莫耳)與4-硝基苄基膦酸二乙酯(0.573克，2.1毫莫耳)在二氯甲烷(25毫升)中合併。分次添加第三-丁醇鉀(0.494克，4.4毫莫耳)，並將所形成之紅色/褐色不均勻混合物攪拌1.5小時。以1M HCl (15毫升)使此混合物淬滅，倒入水中，且於醋酸乙酯中萃取，及使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以1%甲醇/二氯甲烷溶離，而得標題化合物(0.735克，83%)。

部份F. (E)-1-(3-(4-胺基苯乙烯基)-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

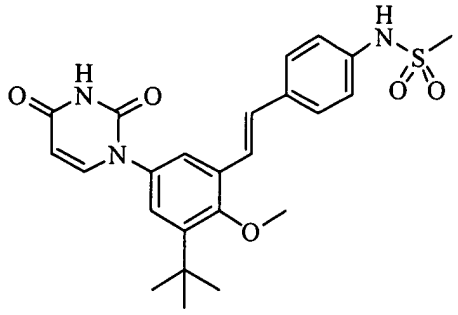
將得自**部份E**之產物(0.735克，1.74毫莫耳)、氯化銨(0.14克，2.62毫莫耳)及鐵(0.487克，8.72毫莫耳)在乙醇(10毫升)、水(5毫升)及THF (10毫升)之溶液中合併，且在75℃下加熱1小時。經過矽藻土過濾混合物，以THF充分沖洗，及濃縮，而得標題化合物。

部份G. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於環境溫度下，將得自**部份F**之產物(0.683克，1.75毫莫耳)與吡啶(0.564毫升，6.98毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中合併。逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.163毫升，2.1毫莫耳)，並將溶液攪拌18小時。將混合物倒入1M HCl中，及在二氯甲烷中萃取，濃縮，並在矽膠上藉管柱層析純化，以1%、2%甲醇/二氯甲烷溶離。自二氯甲烷研製，提供固體，將其過濾，及乾燥，而得標題化合物，為無色粉末(0.465克，

57%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.38 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.42 (s, 1H).

實例41B. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.1**)之製備



部份A. N-(4-乙炔基苯基)甲烷磺醯胺之製備

於裝有架空攪拌器之2升3頸圓底燒瓶中，添加二氯甲烷(512毫升)中之4-乙炔基苯胺(30克，256毫莫耳)與吡啶(42.5毫升，525毫莫耳)，獲得橘色溶液。使混合物冷卻至5℃，並逐滴添加氯化甲烷磺醯(19.96毫升，256毫莫耳)，歷經15分鐘。將反應溶液在5℃下攪拌2小時，且以1M HCl水溶液(3 x 250毫升)洗滌。然後，將二氯甲烷層相繼以飽和$NaHCO_3$水溶液、水及飽和NaCl水溶液洗滌。使二氯甲烷層以硫酸鈉脫水乾燥，並同時以脫色炭處理30分鐘，接著經過矽藻土過濾溶液，及濃縮濾液。使粉紅色/橘色固體溶於最少量之熱醋酸乙酯(50-75毫升)中，並慢慢地以己烷(500-600毫升)稀釋，獲得橘色結晶，將其藉過濾收集，及乾燥，以提供標題化合物(40.0克，80%)。

部份B. (E)-4-(甲基磺醯胺基)苯乙烯基二羥基硼烷之製備

(參考資料：*Org. Prep. Proc. Int.*, **2004**, 36, 573-579)於燒瓶中，添加硼烷-硫化甲烷複合物(8.03毫升，85毫莫耳)，接著為四氫呋喃(16毫升)，然後，使混合物冷卻至0℃。接著，將(1R)-(+)-α-蒎烯(26.2毫升，169毫莫耳)逐滴添加(歷經10分鐘)至冰冷溶液中。然後，將混

合物在0℃下攪拌1小時，接著於室溫下攪拌2小時。使所形成之濃稠白色漿液在乾冰/丙酮浴中，冷卻至-40℃，然後逐滴添加已溶於60毫升THF中之得自**部份A**之產物(15.0克，77毫莫耳)，歷經30分鐘。在添加完成後，將混合物於-35℃下再攪拌一小時，接著於室溫下1小時。然後，使淡黃色溶液冷卻至0℃，並添加乙醛(61.4毫升，1088毫莫耳)，接著，使混合物在50℃下回流18小時。然後在真空下移除溶劑，以提供橘色糖漿，於其中添加水(115毫升)，且將不均勻混合物於室溫下攪拌3小時。收集所產生之淡黃色固體，並以水(250毫升)洗滌，接著在真空烘箱中乾燥過夜。然後，使所形成之物質溶於煮沸之丙酮(190毫升)中，其係提供均勻黃色溶液，接著自加熱移除溶液，並添加己烷(365毫升)，歷經5分鐘期間。白色固體係在溶液中形成，且將混合物攪拌，直到溶液冷卻至室溫為止，然後收集白色固體，及在真空烘箱中乾燥1小時，以提供標題化合物(12.1克，85%)。

部份C. 2-第三-丁基-4-硝基酚之製備

於2-第三-丁基酚(10克，66.6毫莫耳)在庚烷(67毫升)中之經激烈攪拌溶液內，在快速滴液下，添加以水(4.25毫升)稀釋之70%硝酸溶液(4.25毫升，66.6毫莫耳)。將所形成之深紅色/褐色混合物激烈攪拌2小時。藉過濾收集所懸浮之固體，以己烷(300毫升)、水(200毫升)及再一次以己烷(200毫升)洗滌，獲得咖啡色粉末，使其乾燥至恒定質量(4.65克，35.6%)。

部份D. 2-溴基-6-第三-丁基-4-硝基酚之製備

將得自**部份C**之產物(1.0克，5.12毫莫耳)在冰醋酸(10.25毫升)中之溶液，以過溴化氫溴化吡錠(1.80克，5.63毫莫耳)分次處理，接著在室溫下攪拌2小時。以兩份添加另外之過溴化氫溴酸吡錠(3.6克)，並再攪拌3小時後，反應已完成。將混合物倒入冰水中，且將混合物以少量亞硫酸鈉處理。過濾所形成之固體，及在真空下乾燥，而得標

題化合物，為褐色固體(1.40克，100%)。

部份E. 1-溴基-3-第三-丁基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

將得自**部份D**之產物(1.40克，5.11毫莫耳)在10:1第三-丁基甲基醚-甲醇(25.5毫升)中之溶液，以醚中之2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(5.1毫升，10.21毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌18小時。使混合物在真空下濃縮，而得黃色油，使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物，為黃色油(1.36克，92%)。

部份F. 3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基胺基甲酸第三-丁酯之製備

將得自**部份E**之產物(960毫克，3.33毫莫耳)在甲醇(17毫升)中之溶液，以5%鉑/硫化碳(100毫克)處理，接著於氣瓶壓力下氫化3小時，然後經過矽藻土過濾，及在真空下濃縮，而得3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧基苯胺，為黃色油(860毫克，3.33毫莫耳，100%)。將此物質在THF中之溶液(17毫升)以二碳酸二-第三-丁酯(800毫克，3.66毫莫耳)處理，接著於回流下溫熱2小時。在真空下濃縮，獲得米黃色固體，使其藉矽膠管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離。將固體以己烷研製，藉過濾收集，及在真空下乾燥，而得標題化合物，為接近白色固體(890毫克，75%)。

部份G. (E)-N-(3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

使得自**部份F**之產物(2.0克，5.58毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，並添加三氟醋酸(5毫升)。將溶液於室溫下攪拌1小時，接著在真空下濃縮，且添加10%碳酸氫鈉水溶液(50毫升)，然後以醋酸乙酯萃取(3 x 50毫升)。使合併之有機萃液脫水乾燥，及濃縮，以提供殘留物，使其溶於10毫升N,N-二甲基乙醯胺中，並冷卻至-25℃。逐滴添加異氰酸E-3-甲氧基丙烯醯酯在苯中之0.5莫耳濃度溶液(20.3毫升，11.16毫莫耳)，且將所形成之溶液於環境溫度下攪拌4小時，接著倒入

水中。將產物在二氯甲烷中萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空下蒸發，而得標題化合物。

部份H. 1-(3-溴基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

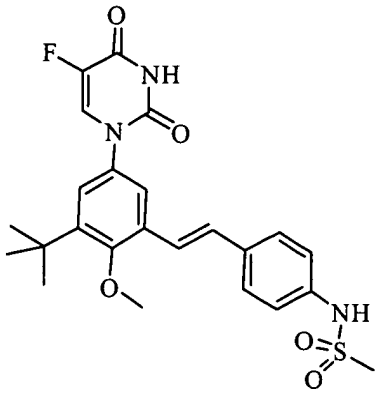
使得自**部份G**之產物(2.15克，5.58毫莫耳)溶於乙醇(10毫升)中。於此溶液中，添加濃硫酸(1毫升)與水(10毫升)之混合物。將不均勻混合物在100℃下加熱2小時。在真空下移除乙醇，然後，以二氯甲烷萃取水溶液，並蒸發至乾涸。使此殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以1%甲醇/二氯甲烷溶離，產生標題化合物(1.35克，69%)。

部份I. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份H**之產物(8.0克，22.65毫莫耳)、得自**部份B**之產物(5.90克，24.46毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(0.738克，1.132毫莫耳)及磷酸鉀(9.62克，45.3毫莫耳)溶於四氫呋喃(128毫升)與水(32毫升)之混合物中。使氮氣起泡經過所形成之混合物，歷經10分鐘，接著，將溶液在黑暗中，於50℃下加熱5小時。使反應物冷卻至室溫，然後添加飽和氯化銨水溶液(50毫升)、水(200毫升)，並以二氯甲烷(600毫升)萃取溶液。於有機萃液中，添加硫酸鎂與3-巰基丙基-官能基化矽膠(20克)，且將所形成之溶液在黑暗中攪拌18小時。接著藉過濾移除固體，及在真空下濃縮濾液，並使其接受矽膠管柱層析，使用99/1至99/2二氯甲烷/甲醇梯度液，以提供標題化合物(7.4克，70%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.38 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.42 (s, 1H).

實例42. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(5-氟基-2,4-二酮基-3,4-二氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.2**)

之製備



部份A. 3-第三-丁基-5-(5-氟基-6-甲氧基-2,4-二酮基四氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

氟化作用程序係按Lal, GS等人J. Org Chem., 60：7340-7342(1995)中所述進行。將得自**實例41A部份B**之產物(0.42克，1.26毫莫耳)與Selectfluor^{TM}(0.672克，1.9毫莫耳)在乙腈(8毫升)與甲醇(1毫升)之混合物中合併，且在90℃及N_2下加熱5小時。將溶液以水稀釋，於醋酸乙酯中萃取，以碳酸氫鈉溶液洗滌，濃縮，並在矽膠上藉管柱層析純化，而得標題化合物(0.138克，29%)。

部份B. 3-第三-丁基-5-(5-氟基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將得自**部份A**之產物(0.134克，0.35毫莫耳)與三乙胺(1毫升)在甲醇(4毫升)中合併，且於環境溫度下攪拌18小時。以1M HCl使溶液淬滅，於二氯甲烷中萃取，及濃縮，而得標題化合物(0.113克，2%)。

部份C. 3-第三-丁基-5-(5-氟基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸之製備

得自**部份B**之產物(0.113克，0.32毫莫耳)係按**實例41A部份C**中所述處理，而得標題化合物(0.088克，81%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-(5-氟基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛之製備

得自**部份C**之產物(0.088克，0.26毫莫耳)係按**實例41A部份D**中所述處理，而得標題化合物(0.075克，90%)。

部份E. (E)-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)-5-氟基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

部份D之產物(0.075克，0.23毫莫耳)係按**實例41A部份E**中所述處理，獲得0.077克(75%)。

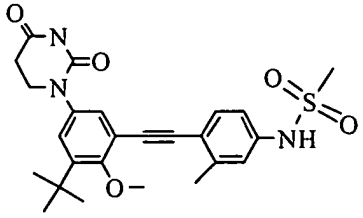
部份F. (E)-1-(3-(4-胺基苯乙烯基)-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)-5-氟基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

部份E之產物(0.077克，0.18毫莫耳)係按**實例41A部份F**中所述處理，而得標題化合物(0.071克，94%)。

部份G. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(5-氟基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

部份F之產物(0.071克，0.17毫莫耳)係按**實例41A部份G**中所述處理，而得標題化合物(0.048克，57%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：δppm 1.38 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 7.19-7.27 (m, 5H), 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.66 (d, J=2.57 Hz, 1H), 8.25 (d, J=6.99 Hz, 1H).

實例43. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.9**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-4-硝基酚之製備

於2-第三-丁基酚(10克，66.6毫莫耳)在庚烷(67毫升)中之經激烈攪拌溶液內，在快速滴液下，添加以水(4.25毫升)稀釋之70%硝酸溶液(4.25毫升，66.6毫莫耳)。將所形成之深紅色/褐色混合物激烈攪拌2

小時。藉過濾收集所懸浮之固體，

以己烷(300毫升)、水(200毫升)及再一次以己烷(200毫升)洗滌，而得標題化合物，為咖啡色粉末，使其乾燥至恒定質量(4.65克，35.6%)。

部份B. 2-第三-丁基-6-碘基-4-硝基酚之製備

在已溶於MeOH (120毫升)與水(30毫升)中之得自**部份A**之產物(4.5克，23.05毫莫耳)內，逐滴添加單氯化碘(1.155毫升，23.05毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將混合物攪拌2小時，並在1升水中稀釋，且使其靜置過夜。藉過濾收集固體物質，並以3 x 50毫升水洗滌，及在真空下乾燥過夜，而得標題化合物，為黃褐色固體(7.14克，96%)。

部份C. 1-第三-丁基-3-碘基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

在50毫升壓力容器中，於得自**部份B**之產物(5.5克，17.13毫莫耳)在MTBE (15毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加2.0M TMS重氮甲烷(12.85毫升，25.7毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(1.0毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並於室溫下攪拌16小時，冷卻，及釋出壓力。使溶液於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以1.0M HCl、飽和碳酸鉀溶液及飽和NaCl洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為紅色油，使用之而無需純化(5.4克，84%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧基苯胺之製備

使得自**部份C**之產物(5.80克，17.31毫莫耳)、氯化銨(1.389克，26.0毫莫耳)及鐵(4.83克，87毫莫耳)在THF/MeOH/水(總計200毫升，2/2/1)中之混合物回流2小時，冷卻，並經過矽藻土過濾。蒸發濾液，且使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得標題化合物，為褐色油(5.28克，100%產率)。

部份E. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份D**之產物(8.2克，26.9毫莫耳)以丙烯酸(5.53毫升，81毫莫耳)處理，並攪拌過夜，獲得極度黏稠混合物。將混合物以醋酸(60毫升)與尿素(7.3克，120毫莫耳)處理，在120℃下加熱24小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與3 x 100毫升甲苯共沸，獲得褐色/黃褐色固體。使固體懸浮於50毫升EtOAc與100毫升飽和$NaHCO_3$之混合物中，並攪拌30分鐘，使任何殘留醋酸中和。藉過濾收集固體，且以50毫升液份之水，及最後以3:1己烷/EtOAc (50毫升)重複洗滌，而得標題化合物，為灰白色固體，使其乾燥至恒定質量(7.1克，66%)。

部份F. N-(4-碘基-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將4-碘基-3-甲基苯胺(4.37克，18.75毫莫耳)在CH_2Cl_2(25毫升)中之溶液，以吡啶(6.07毫升，75毫莫耳)處理，接著逐滴添加氯化甲烷磺醯(1.607毫升，20.63毫莫耳)，獲得帶紅色/橘色混合物。將混合物攪拌2小時，濃縮，並以EtOAc稀釋。將EtOAc層以1M HCl、水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及過濾。於50℃下，將EtOAc濾液以活性炭處理30分鐘，且經過10克矽膠填充柱過濾，及濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(5.5克，94%)。

部份G. N-(3-甲基-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份F**之產物(3.11克，10毫莫耳)、碘化銅(I) (0.067克，0.35毫莫耳)、二氯雙(三苯膦)鈀(II) (0.351克，0.50毫莫耳)、三乙胺(6.97毫升，50.0毫莫耳)及三甲基矽烷基乙炔(1.684毫升，12.0毫莫耳)在乙腈(50毫升)中之混合物，以N_2起泡5分鐘而滌氣，並於N_2及80℃下加熱30分鐘。將反應混合物倒入200毫升EtOAc中，且以水分配，添加足夠1M HCl，以使pH來到1。將混合物激烈攪拌15分鐘，並分離液層。將EtOAc層相繼以10% $NaHCO_3$水溶液、水及飽和NaCl洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及過濾。將濾液以2.0克Silicycle Si-硫醇矽膠處

理，攪拌2小時，並經過1英吋矽膠墊過濾。濃縮濾液，且使殘留物於矽膠上急驟式層析，以9:1己烷/EtOAc-->3:1己烷/EtOAc溶離，而得標題化合物，為米黃色固體(2.7克，96%)。

部份H. N-(4-乙炔基-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

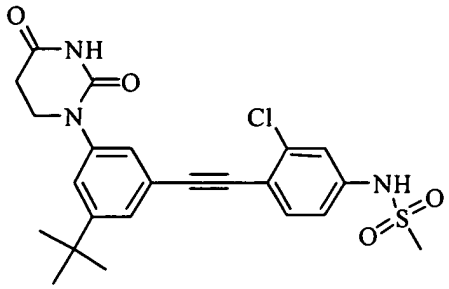
將MeOH (20.07毫升)中之得自**部份G**之產物(1.13克，4.01毫莫耳)，以1M NaOH (8.43毫升，8.43毫莫耳)處理，攪拌1小時，於EtOAc/水中分配，並以1M HCl小心地酸化至pH 3。將EtOAc層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得標題化合物，為黃褐色固體(820毫克，98%)。

部份I. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份E**之產物(1.38克，3.43毫莫耳)、**部份H** (0.79克，3.78毫莫耳)、碘化銅(I) (0.023克，0.12毫莫耳)、二氯雙(三苯膦)鈀(II) (0.12克，0.172毫莫耳)及三乙胺(2.392毫升，17.16毫莫耳)在乙腈(60毫升)中之混合物，以N_2起泡5分鐘而滌氣，並於油浴中，在N_2及80℃下加熱20分鐘。將反應混合物倒入400毫升溫熱之EtOAc中，且以水分配，添加足夠1M HCl，以使pH來到1。將混合物激烈攪拌15分鐘，並分離液層。將EtOAc層相繼以10% $NaHCO_3$、水及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及過濾。將濾液以4.0克Silicycle Si-硫醇矽膠處理，在溫和回流下加熱2小時，冷卻，並經過1英吋矽膠墊過濾。使濾液濃縮成黃色固體，使其藉由溶於熱EtOAc/MeOH (270毫升/30毫升)中再結晶，減少體積至100毫升，且使其冷卻。藉過濾收集所形成之沉澱物，及再結晶第二次，而得標題化合物，為白色固體(760毫克，46%)。熔點>280℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.46 (s, 3H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.04 (s, 3H) 7.08 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.14

(s, 1H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 1H) 9.99 (s, 1H) 10.36 (s, 1H).

實例44. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙炔基)-3-氯苯基)甲烷磺醯胺(化合物IA-L2-1.3)之製備



部份A. 3-第三-丁基-5-(氯羰基)苯甲酸甲酯之製備

將3-第三-丁基-5-(甲氧羰基)苯甲酸(9.18克，38.9毫莫耳，藉由Carter等人, WO2005021500A1之方法製成)、二氯化亞硫醯(75毫升)及1滴DMF在甲苯(200毫升)中之混合物，於回流下加熱2小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與甲苯(3 x 50毫升)共沸，並在高真空下乾燥，而得標題化合物，為灰白色蠟狀固體(9.9克，定量產率)。

部份B. 3-(疊氮基羰基)-5-第三-丁基苯甲酸甲酯之製備

於丙酮(200毫升)中之**部份A**之產物(9.9克，38.9毫莫耳)內，在快速滴液下，添加已溶於水(20毫升)中之疊氮化鈉(10.12克，156毫莫耳)溶液。將混合物攪拌2小時，並以EtOAc稀釋。將有機層以H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(9.9克，97%)。

部份C. 3-胺基-5-第三-丁基苯甲酸甲酯之製備

將甲苯(100毫升)中之得自**部份B**之產物(9.9克，37.9毫莫耳)於回流下加熱1小時，並濃縮，而得中間物異氰酸酯，使其溶於DME (60毫升)中，以8% HCl (150毫升)處理，且攪拌16小時。濃縮混合物，並使殘留物溶於水中，以固態碳酸氫鈉中和，且以3 x 100毫升EtOAc萃取。合併有機物質，以飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，

及濃縮。使粗產物於矽膠上層析，以2:1己烷/EtOAc溶離，而得標題化合物，為油狀物(2.7克，35%)。

部份D. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將**部份C**之產物(2.34克，11.29毫莫耳)與丙烯酸(2.32毫升，33.9毫莫耳)在甲苯(60毫升)中之混合物，於回流及氮氣下加熱24小時，冷卻，及濃縮。接著，將所形成之殘留物以醋酸(35毫升)中之尿素(2.03克，33.9毫莫耳)處理，並在120℃下加熱24小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與3 x 50毫升甲苯共沸，且溶於100毫升EtOAc中。將有機層以稀重碳酸鹽、H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(2.1克，61%)。

部份E. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸之製備

將得自**部份D**之產物(1.8克，5.91毫莫耳)與1M NaOH (29.6毫升，29.6毫莫耳)在MeOH (15毫升)與THF (15毫升)中之混合物，攪拌24小時，並濃縮。將殘留物以50毫升1M HCl處理，且於EtOAc中萃取。將EtOAc層以H_2O、飽和鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得白色固體。將此中間物脲與20毫升濃HCl合併，且在100℃下加熱1小時，冷卻，並以75毫升冰水稀釋，獲得固體，將其藉過濾收集，及乾燥至恒定質量，而得標題化合物，為無色粉末(1.6克，93%)。

部份F. 3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲醛之製備

將**部份E**之產物(0.8克，2.76毫莫耳)在二氯化硫(25毫升)中之溶液，於回流下加熱1.5小時，冷卻，及濃縮。使殘留物與3 x 25毫升甲苯共沸，獲得白色粉末。使此氯化醯溶於無水THF (25毫升)中，於氮

氣下冷卻至-78℃，並以THF中之1M三-第三-丁氧基氫化鋰鋁(3.03毫升，3.03毫莫耳)逐滴處理。將溶液於-78℃下攪拌3小時，且以1M HCl冷淬滅，溫熱至環境溫度，並以3 x 25毫升EtOAc萃取。合併有機萃液，以水、10%重碳酸鹽、飽和鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾EtOAc，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(0.77克，定量產率)。

部份G. 1-(3-第三-丁基-5-乙炔基苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

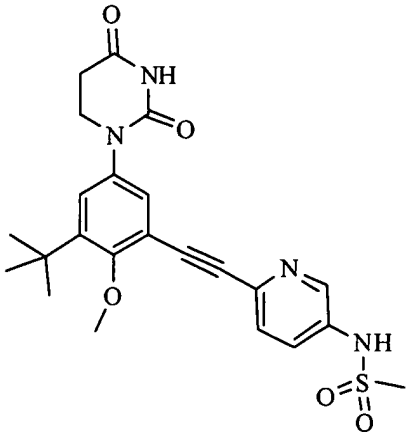
將得自**部份G**之產物(913毫克，3毫莫耳)、1-重氮基-2-酮基丙基膦酸二甲酯(749毫克，3.90毫莫耳，藉由Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989)之方法製成)及碳酸鉀(829毫克，6.00毫莫耳)在MeOH (20毫升)中之混合物攪拌16小時，並小心地以1M HCl酸化。將混合物以2 x 50毫升CH_2Cl_2萃取。合併有機物質，以水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗產物經由矽膠層析純化，以20:1 (CH_2Cl_2/ MeOH)溶離，而得標題化合物，為白色固體(415毫克，46%)。

部份H. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙炔基)-3-氯苯基)甲烷磺醯胺之製備

於密封微波5毫升管件中，將得自**部份G**之產物(40.5毫克，0.15毫莫耳)、碘化銅(I) (1.4毫克，7.5微莫耳)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (5.26毫克，7.50微莫耳)、N-(3-氯基-4-碘苯基)甲烷磺醯胺(52.2毫克，0.158毫莫耳，藉由**實例43部份F**之方法，製自3-氯基-4-碘基苯胺)及三乙胺(0.105毫升，0.750毫莫耳)在乙腈(2毫升)中之混合物合併，且以N_2起泡5分鐘而滌氣。將混合物藉由微波，在70℃下加熱5分鐘，冷卻，及濃縮。使粗製物質於4克矽膠藥筒上純化，以99.5:0.5 CH_2Cl_2/ MeOH-->97:3 CH_2Cl_2/MeOH溶離。合併所要之溶離份，及

濃縮。將此物質在最少量EtOAc中研製，並藉過濾收集白色固體，且乾燥，而得標題化合物(28毫克，39%)。熔點278-280℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.31 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.12 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.20 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.35 (s, 2H) 7.38-7.46 (m, 2H) 7.66 (d, J=8.46 Hz, 1H) 10.31 (s, 1H) 10.41 (s, 1H).

實例45. N-(6-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.25**)之製備



部份A. N-(6-碘基吡啶-3-基)甲烷磺醯胺之製備

於6-碘基吡啶-3-胺(1.077克4.90毫莫耳)在二氯甲烷(40毫升)與吡啶(1.98毫升，24.49毫莫耳)中之溶液內，在冰浴溫度下添加氯化甲烷磺醯(0.401毫升，2.444毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌四天。將反應混合物以5%醋酸處理，

並將其在室溫下攪拌20分鐘。以水(2 x 50毫升)洗滌有機相，脫水乾燥($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。將殘留物慢慢分次添加至經迅速攪拌之水(100毫升)中，且藉過濾收集所形成之固體，以水洗滌，及在真空中乾燥，而得標題化合物(0.7287克，49.9%)。

部份B. N-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶-3-基)甲烷磺醯胺之製備

於耐壓管中，將得自**部份A**之產物(566毫克，1.899毫莫耳)與碘化銅(I) (17毫克，0.089毫莫耳)及氯化雙(三苯膦)鈀(II) (73毫克，0.104毫莫耳)合併。添加無水乙腈(17毫升)，接著為三乙胺(1.323毫

升，9.49毫莫耳)。使氮起泡經過所形成之黃色懸浮液，並攪拌5分鐘，然後添加三甲基矽烷基乙炔(0.526毫升，3.80毫莫耳)。將容器浸入80℃下之預熱油浴中。

將反應混合物攪拌2小時，並加熱，接著冷卻至室溫，且轉移至圓底燒瓶。在真空中移除揮發性物質，及使褐色殘留物藉由(急驟式)矽膠層析(醋酸乙酯/己烷)分級分離，獲得標題產物(0.4539克，89%)，為黃褐色固體。

部份C. N-(6-乙炔基吡啶-3-基)甲烷磺醯胺之製備

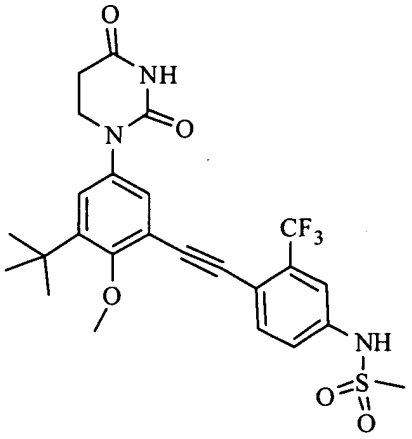
使得自**部份B**之產物(0.533克，1.984毫莫耳)溶於甲醇(17毫升)中，並於室溫下逐滴添加2N氫氧化鈉(2毫升，4.17毫莫耳)溶液。將混合物攪拌1小時。使反應混合物在真空中濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，且以冰醋酸調整pH至中性。將有機相以另外之醋酸乙酯稀釋，接著以鹽水洗滌數次，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃褐色固體(0.3266克，84%)。

部份D. N-(6-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)吡啶-3-基)甲烷磺醯胺之製備

於厚壁玻璃管中，將得自**部份C**之產物(75毫克，0.382毫莫耳)與按**實例43部份E**中所述獲得之產物(146毫克，0.363毫莫耳)、碘化銅(I) (7.42毫克，0.039毫莫耳)及氯化雙(三苯膦)鈀(II) (18.24毫克，0.026毫莫耳)合併，且將容器以捲曲隔片蓋密封。於氮大氣下，添加無水乙腈(10毫升)，接著為三乙胺(0.266毫升，1.911毫莫耳)。使氮起泡經過所形成之褐色懸浮液，歷經5分鐘，然後，將管件浸入預熱之80℃油浴中，反應係藉LC/MS監測。經由注射器添加各在THF (1毫升)中之另外三液份炔烴(總計71毫克，0.362毫莫耳)，歷經8小時期間。接著，將反應混合物倒入150毫升溫熱(45℃)之醋酸乙酯中，以鹽水(75毫升)分配，並將其攪拌15分鐘。以醋酸乙酯(2 x 25毫升)萃取

水相，且使合併之有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，及過濾。將濾液以一克Silicycle Sithiol矽膠處理，並於氮氣下加熱，且攪拌90分鐘。藉過濾移除矽膠，及在真空中濃縮後，單離粗產物，為淡橘色固體。標題化合物(0.1315克，73.1%)係藉由(急驟式)矽膠層析，使用醋酸乙酯在己烷中、接著甲醇在二氯甲烷中之階式梯度液獲得，為灰白色固體。熔點191-192.5℃(d). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.12 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.07 (s, 3H) 7.30 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.65 (d, J=1.47 Hz, 2H) 8.44 (s, 1H) 10.29-10.34 (m, 1H) 10.38 (s, 1H).

實例46. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.18**)之製備



部份A. N-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

標題化合物係按**實例45部份A**中所述，經由4-溴基-3-(三氟甲基)苯胺與氯化甲烷磺醯反應而製成。

部份B. N-(3-(三氟甲基)-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於裝有冷凝器之250毫升圓底燒瓶中，將得自**部份A**之產物(2.00克，6.29毫莫耳)與三苯膦(0.211克，0.805毫莫耳)及醋酸鈀(II) (0.099克，0.440毫莫耳)合併，且反應係如由W. B Austin等人J. Org. Chem.,

46 (11)：2280 (1981)所述進行。添加甲苯(40毫升)，接著為三乙胺(80毫升)與三甲基矽烷基乙炔(4.41毫升，31.4毫莫耳)。將所形成之黃色溶液於室溫下以氮滌氣5分鐘。將反應混合物於氮氣下，在80℃下之油浴中加熱24小時。冷卻至室溫，並過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物於矽膠上層析(醋酸乙酯-己烷)，而得標題化合物，為黃褐色固體(1.4554克，69%)。

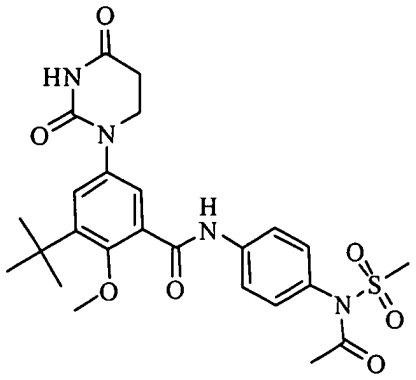
部份C. N-(4-乙炔基-3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份B**之產物(0.378克，1.126毫莫耳)溶於甲醇(8毫升)中，並於室溫下，以碳酸鉀(0.322克，2.331毫莫耳)處理。90分鐘後，使反應混合物於醋酸乙酯與稀HCl之間作分液處理。將有機相以水洗滌，接著脫水乾燥($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(醋酸乙酯-己烷)，而得標題化合物，為透明油，其係在靜置時慢慢地結晶(0.2502克，84%)。

部份D. N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

按**實例45部份D**中所詳述，將得自**部份C**之產物(0.2502克，0.950毫莫耳)以如**實例43部份E**中所述獲得之產物(0.364克，0.905毫莫耳)處理。標題化合物(0.3195克，65.7%)係藉由以醚-二氯甲烷研製粗產物而得，為白色固體。熔點257.5- 261℃ (d). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2H) 4.03 (s, 3H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48-7.56 (m, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 10.45 (s, 1H).

實例47. N-[4-(乙醯基-甲烷磺醯基-胺基)-苯基]-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.69**)之製備



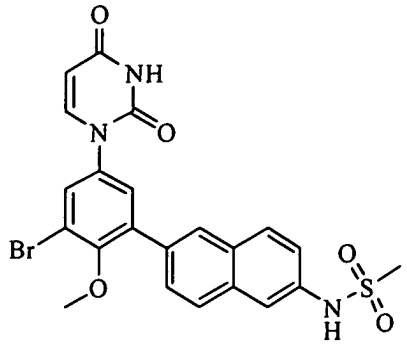
部份A. 氯化3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯甲醯之製備

將得自**實例29部份F**之產物, (2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸(4.07克，12.71毫莫耳)與二氯化亞硫醯(40.82毫升，559毫莫耳)添加在一起。然後，使混合物回流2小時，接著在真空下濃縮，以提供產物，為淡黃色固體。

部份B. N-[4-(乙醯基-甲烷磺醯基-胺基)-苯基]-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺之製備

使得自**部份A**之產物(0.073克,0.15毫莫耳)溶於吡啶(2毫升)中，並以醋酸酐(0.042毫升，0.45毫莫耳)逐滴處理。將混合物於室溫下攪拌3小時。使反應混合物在真空中濃縮，且使殘留物溶於醋酸乙酯(25毫升)中。將有機層以HCl水溶液、$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，並以無水固體硫酸鈉脫水乾燥。過濾乾燥劑，及在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物，為白色固體(55毫克，68%)。熔點228-229℃。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.38 (s, 9H) 1.92 (s, 3H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.52 (s, 3H) 3.73-3.82 (m, 5H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.83 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.64 (s, 1H).

實例48. N-(6-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.69**)之製備



部份A. 2-溴基-4,6-二碘酚之製備

於1升圓底燒瓶中，添加2-溴酚(Aldrich，8.65克，50毫莫耳)與甲醇(100毫升)，獲得無色溶液。添加氫氧化鈉(2.40克，60.0毫莫耳)，並攪拌，直到氫氧化物丸粒已溶解為止。使溶液在冰水浴中冷卻，且添加碘化鈉(5.6克，37.4毫莫耳)，接著逐滴添加次氯酸鈉(17毫升，27.5毫莫耳)，獲得透明褐色/紅色溶液，及濃稠白色固體逐漸沉澱。重複3次碘化鈉與漂白劑之添加，獲得橘色混合物，將其攪拌2小時，以硫代硫酸鈉在水中之溶液(20克，在100毫升中)處理，攪拌15分鐘，並以濃HCl逐滴處理至恒定pH值為1。將混合物攪拌15分鐘，且過濾以收集白色固體，將其以水洗滌重複，及乾燥至恒定質量(14.7克，69%)。

部份B. 1-溴基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯之製備

於500毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(96毫升)中之得自**部份A**之產物(14.7克，34.6毫莫耳)、碘甲烷(2.70毫升，43.3毫莫耳)及氫氧化鈉(2.101毫升，39.8毫莫耳)，獲得黃褐色溶液。將混合物攪拌24小時，並濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水與飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得白色固體。使固體自熱己烷再結晶，獲得白色固體，將其藉過濾收集(12.3克，81%)。

部份C. 1-(3-溴基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

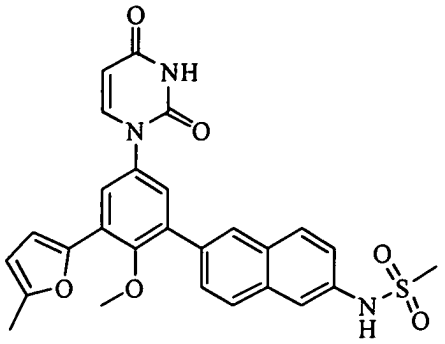
於250毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (70毫升)中之得自**部份B**之產物(8.09克，18.44毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.273克，20.28毫莫

耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(0.823克，3.69毫莫耳)、碘化銅(I)(0.351克，1.844毫莫耳)及磷酸鉀(8.22克，38.7毫莫耳)。將混合物密封，以氮噴射15分鐘，並在60℃下加熱16小時。使混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以1M HCl、水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠(Aldrich目錄#538086)處理，經過矽藻土過濾，及蒸發，而得灰白色固體(3.92克，50%)。

部份D. N-(6-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

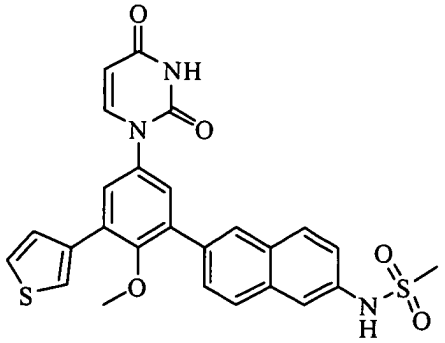
於5毫升微波管件中，添加四氫呋喃(3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份C**之產物(212毫克，0.50毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(174毫克，0.50毫莫耳)、磷酸鉀(223毫克，
1.05毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3，4.38毫克，0.015毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (4.58毫克，5.00微莫耳)。將管件密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，然後攪拌24小時。使反應混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠(Aldrich目錄#538086)處理，經過矽藻土過濾，及蒸發。將殘留物以甲醇/CH_2Cl_2研製，而得標題化合物，為白色固體(256毫克，51%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.08 (s, 3H) 3.43 (s, 3H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.60 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.72 (m, 2H) 7.82 (d, J=3.31 Hz, 1H) 7.84 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.96 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 10.07 (s, 1H) 11.49 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 513.9, 515.9 $(M-H)^+$.

實例49. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.58**)之製備



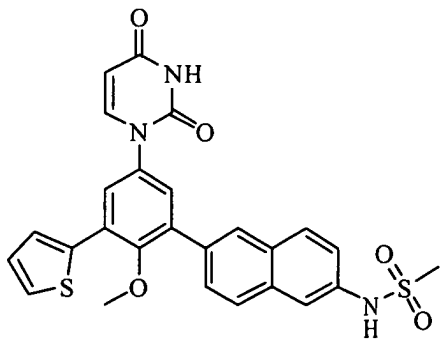
於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之**實例48**之產物(52毫克，0.101毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜(0.025毫升，0.121毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(3.28毫克，5.04微莫耳)及磷酸鉀(42.8毫克，0.201毫莫耳)。將管件密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，然後在50℃下加熱3小時。使已冷卻之混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物藉逆相層析純化，而得所要之產物，為白色固體(23毫克，44%，熔點174-178℃)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 2.38 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.33 (s, 3H) 5.69 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 6.30 (d, J=3.31 Hz, 1H) 7.00 (d, J=3.31 Hz, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.74 (d, J=2.57 Hz, 2H) 7.78 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.85 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.97 (t, J=8.82 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.46 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 518 $(M+H)^+$.

實例50. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.53**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以噻吩-3-基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(12毫克，23%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.07 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.41 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1H) 7.50 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.59 (dd, J=5.13, 1.08 Hz, 1H) 7.69 (m, 3H) 7.76 (dd, J=8.64, 1.65 Hz, 1H) 7.89 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.95 (m, 3H) 8.09 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.47 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 520 $(M+H)^+$.

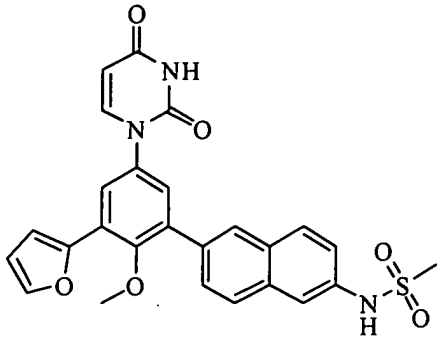
實例51. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.61**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以噻吩-2-基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(8毫克，15%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.08 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.70 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.19 (dd, J=5.33, 3.86 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.69 (dd, J=5.15, 1.20 Hz, 1H) 7.80 (m, 3H) 7.88 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.92 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.98 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI+) m/z

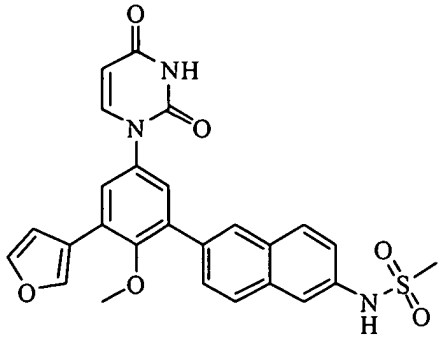
520 $(M+H)^+$.

實例52. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.59**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以呋喃-2-基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(16毫克，32%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.09 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 6.69 (dd, J=3.31, 1.84 Hz, 1H) 7.11 (d, J=3.31 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.80 (m, 5H) 7.96 (m, 2H) 8.13 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 502.1 $(M-H)^+$.

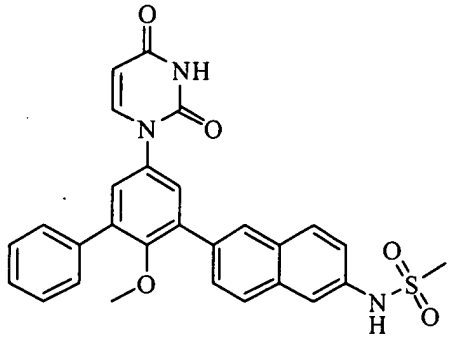
實例53. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.64**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以呋喃-3-基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(6毫克，12%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.09 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.69 (dd, J=7.71, 1.83 Hz, 1H) 7.10 (dd, J=1.74, 0.78 Hz,

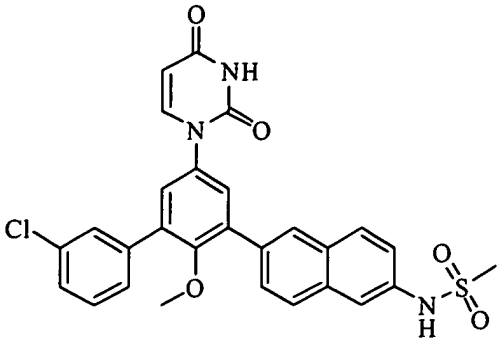
1H) 7.42 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.76 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.78 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.81 (t, J=1.84 Hz, 1H) 7.86 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.96 (t, J=8.82 Hz, 2H) 8.10 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 502.1 $(M-H)^+$.

實例54. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-聯苯基-3-基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.71**)之製備



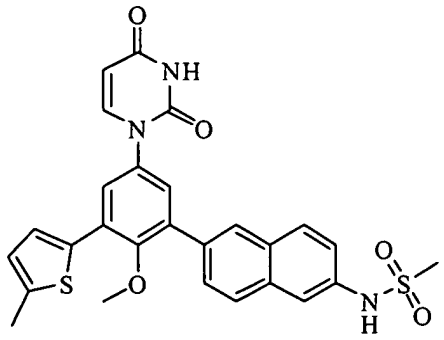
標題化合物係根據**實例49**之程序，以苯基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成。使粗產物藉矽膠層析純化，以3%甲醇/CH_2Cl_2溶離，獲得白色固體(10毫克，8%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.08 (s, 3H) 3.12 (s, 3H) 5.69 (dd, J=7.81, 1.47 Hz, 1H) 7.36 (m, 5H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.64 (m, 2H) 7.74 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.78 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.94 (m, 3H) 8.11 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 512 $(M-H)^+$.

實例55. N-(6-(3'-氯基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基聯苯-3-基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.74**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以3-氯苯基二羥基硼烷取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(38毫克，68%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.09 (s, 3H) 3.13 (s, 3H) 5.70 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.52 (m, 3H) 7.62 (m, 2H) 7.72 (m, 2H) 7.79 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1H) 7.95 (m, 3H) 8.12 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.47 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 546 $(M-H)^+$.

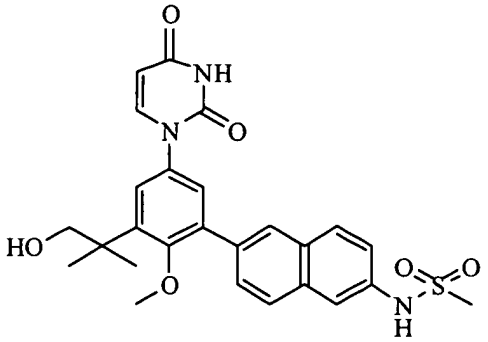
實例56. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.73**)之製備



標題化合物係根據**實例49**之程序，以4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜取代4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基-呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼伍圜製成，獲得白色固體(22毫克，41%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 2.49 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.29 (s, 3H) 5.69 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 6.87 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.54 (d, J=3.68 Hz, 1H) 7.76 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.87 (d, J=5.15 Hz, 1H) 7.98 (t, J=9.01 Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (d, J=2.21 Hz, 1H).

MS (ESI+) m/z 534 $(M+H)^+$.

實例57. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.54**)之製備



部份A. 2-(2-羥基-3,5-二碘苯基)醋酸之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加乙腈(50毫升)中之2-(2-羥苯基)醋酸(Aldrich，3.04克，20毫莫耳)，獲得無色溶液。分次添加N-碘基琥珀醯亞胺(9.00克，40.0毫莫耳)，歷經15分鐘，獲得紅色/褐色透明溶液，將其攪拌16小時。使混合物濃縮，並將所形成之固體在75毫升水中研製，且過濾以收集橘色固體，使其在真空下乾燥。使粗製固體自甲苯再結晶，獲得淡橘色粉末(6.0克，74%)。

部份B. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)醋酸甲酯之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(49.5毫升)中之得自**部份A**之產物(6克，14.85毫莫耳)、碳酸鉀(6.16克，44.6毫莫耳)及硫酸二甲酯(4.12克，32.7毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。於回流下加熱16小時，冷卻，濃縮，並使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。將EtOAc層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮成褐色油，使其在40克矽膠藥筒上層析，以3:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(6.0克，94%)。

部份C. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸甲酯之製備

在氮氣下，於100毫升圓底燒瓶中，添加無水THF (20毫升)與HMPA (2毫升)中之得自**部份B**之產物(1.728克，4毫莫耳)，

獲得無色溶液。添加碘化甲烷(1.251毫升，20.00毫莫耳)，並使溶液冷卻至-40℃。逐滴添加第三-丁醇鉀(12.00毫升，12.00毫莫耳)，且將混合物在-40至-20℃下攪拌30分鐘，及以1M HCl使反應淬滅至pH值為1。將混合物以3 x 40毫升EtOAc萃取。合併萃液，以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物於40克ISCO矽膠藥筒上急驟式層析，以9:1己烷/EtOAc溶離，獲得雙-甲基化產物，為黃色油(1.63克，89%)。

部份D. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸之製備

將得自**部份C**之產物(2.63克，5.72毫莫耳)在MeOH (40毫升)與THF (40毫升)中之懸浮液，以4.0M氫氧化鈉(28毫升，112毫莫耳)處理，並於80℃下加熱48小時。蒸發有機溶劑，且以1M HCl使殘留水溶液酸化，產生固體，將其藉過濾收集，以水洗滌，及乾燥，而得所要之羧酸(2.46克，96%)。

部份E. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙-1-醇之製備

將得自**部份D**之產物(1.00克，2.242毫莫耳)在THF (40毫升)中之溶液，以硼烷THF複合物1.0M (20毫升，20毫莫耳)逐滴處理，然後在50℃下加熱24小時。將混合物以甲醇(20毫升)處理，回流30分鐘，並濃縮。將所形成之殘留物以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以己烷/EtOAc (4:1)溶離，而得所要之產物(810毫克，84%)。

部份F. 第三-丁基(2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙氧基)-二甲基矽烷之製備

將得自**部份E**之產物(432毫克，1.000毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液，以第三-丁基二甲基氯基矽烷(301毫克，2.000毫莫耳)與咪唑(204毫克，3.00毫莫耳)處理，並攪拌2小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫

酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以己烷/EtOAc (9:1)溶離，而得所要之產物(522毫克，96%)。

部份G. 1-(3-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份F**之產物(520毫克，0.952毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(117毫克，1.047毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(42.5毫克，0.190毫莫耳)、碘化銅(I) (18.13毫克，0.095毫莫耳)及磷酸鉀(424毫克，1.999毫莫耳)。將容器密封，以氮噴射，然後在60℃下加熱24小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以己烷/EtOAc (3:2)溶離，獲得產物，為固體(285毫克，65%)。

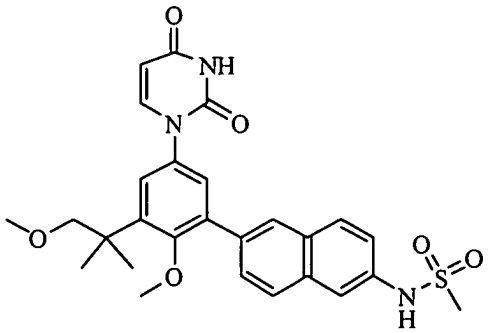
部份H. N-(6-(3-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份G**之產物(50毫克，0.094毫莫耳)，得自**實例4A部份B**之產物(32.7毫克，0.094毫莫耳)、磷酸鉀(42.0毫克，0.198毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.827毫克，2.83微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (0.863毫克，0.943微莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，然後在50℃下加熱2小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以己烷/EtOAc (3:7)溶離，獲得固體(32毫克，54%)。

部份I. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

將THF (2.0毫升)中之得自**部份H**之產物(31毫克，0.050毫莫耳)，以THF中之1M TBAF (0.3毫升，0.3毫莫耳)處理，並攪拌過夜。使混合物以水與醋酸乙酯分配。將有機層以鹽水洗滌三次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之2%至8%甲醇溶離，獲得固體(21毫克，83%)。熔點：256-257℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.35 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.67 (d, J=4.78 Hz, 2H) 4.72 (t, J=4.78 Hz, 1H) 5.65 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.36 (m, 3H) 7.74 (m, 3H) 7.98 (m, 3H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 527 $(M+NH4)^+$.

實例58. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.66**)之製備



部份A. 1,5-二碘基-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯之製備

於25毫升圓底燒瓶中，添加THF (5毫升)中之得自**實例57部份E**之產物(259毫克，0.6毫莫耳)與氫化鈉(28.8毫克，1.200毫莫耳)。將混合物攪拌30分鐘，並添加碘甲烷(0.045升，0.720毫莫耳)。將混合物攪拌16小時，且於醋酸乙酯與1M HCl之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，

以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得油狀物(235毫克，88%)。

部份B. 1-(3-碘基-4-甲氧基-5-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

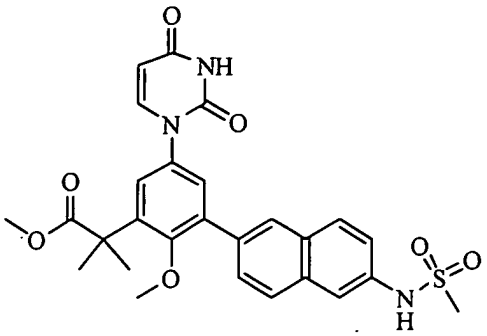
於25毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份A**之產物(230毫克，0.516毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(63.6毫克，0.567毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(23.02毫克，0.103毫莫耳)、碘化銅(I) (9.82毫克，0.052毫莫耳)及磷酸鉀(230毫克，1.083毫莫耳)。將容器密封，以氮噴射，並在60℃下加熱16小時。使混合物冷卻，且於醋酸乙酯與1M HCl之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之2%至5%甲醇溶離，獲得固體(140毫克，63%)。

部份C. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份B**之產物(43毫克，0.100毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(34.7毫克，0.100毫莫耳)、磷酸鉀(44.6毫克，0.210毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.876毫克，3.00微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (0.915毫克，0.999微莫耳)。將容器密封，以氮噴射5分鐘，並在50℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。將殘留物以甲醇/CH_2Cl_2(1:1)研製，獲得固體(28毫克，54%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.39 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.61 (s, 2H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.64, 2.02 Hz, 1H) 7.69 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.73 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.95 (t, J=8.27 Hz, 2H) 8.02 (s, 1H)

10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 541 $(M+NH4)^+$.

實例59. 2-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(化合物**IB-L0-2.70**)之製備



部份A. 2-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸甲酯之製備

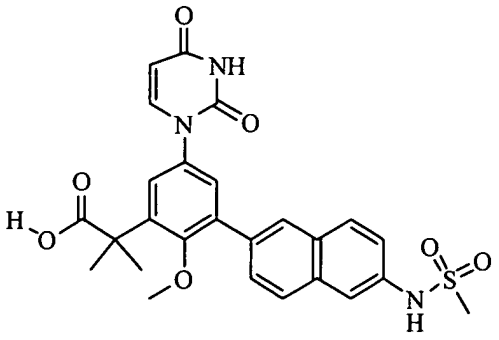
在N_2下，於100毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (5毫升)中之得自**實例57部份C**之產物(410毫克，0.891毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(120毫克，1.069毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(397毫克，1.872毫莫耳)，獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(39.8毫克，0.178毫莫耳)，並將混合物以N_2噴射5分鐘。添加碘化銅(I) (16.97毫克，0.089毫莫耳)，且將混合物再一次噴射10分鐘，置於N_2下，及在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。將水層以EtOAc萃取2x。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及濃縮。使粗產物於ISCO 40克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之3% MeOH溶離，獲得白色泡沫物(269毫克，68%)。

部份B. 2-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯之製備

於20毫升微波管件中，添加3:1四氫呋喃-水(12毫升)中之得自**部**

份A之產物(0.444克，1.0毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(0.365克，1.050毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(0.446克，2.100毫莫耳)，並藉由氮噴射20分鐘而脫氣。然後，將溶液以PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8.77毫克，0.030毫莫耳)及參(二苯亞甲基-丙酮)鈀(0) (9.16毫克，10.00微莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。然後，將微波管件密封，並在50℃下溫熱18小時，冷卻，且於EtOAc與水之間作分液處理，以1M HCl調整pH至1。將EtOAc層以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，與3-巰基丙基官能基化矽膠一起攪拌1小時，過濾，及濃縮。使粗產物於ISCO 12克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之1-3% MeOH溶離，獲得淡黃褐色結晶(480毫克，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.52 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 5.67 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H) 7.37-7.48 (m, 3H) 7.65 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.73 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.96 (dd, J=8.64, 5.70 Hz, 2H) 8.01 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.45 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 536 $(M-H)^+$.

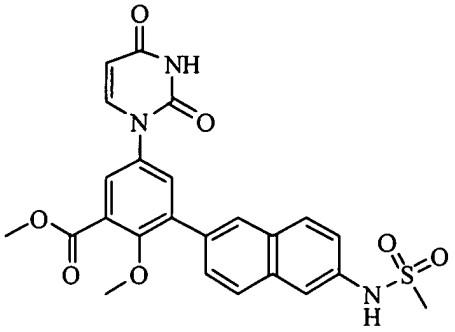
實例60. 2-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基)-2-甲基丙酸(化合物**IB-L0-2.77**)之製備



將得自**實例59**之產物(108毫克，0.2毫莫耳)與氫氧化鈉(1毫升，4.00毫莫耳)在甲醇、THF、水(3:3:1，10毫升)中之混合物，於80℃下加熱18小時，冷卻，並以濃HCl小心地酸化至pH 1，造成白色沉澱物形成。藉過濾收集固體，以水洗滌，及乾燥。將粗製物質在1毫升1:1

EtOAc/MeOH中研製，音振5分鐘，且藉過濾收集固體，為鮮明色固體(58毫克，54%產率)，熔點>300℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.50 (s, 6H) 3.08 (s, 3H) 3.18 (s, 3H) 5.66 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.34-7.45 (m, 3H) 7.67 (dd, J=8.64, 1.65 Hz, 1H) 7.73 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.82 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.96 (dd, J=9.01, 4.60 Hz, 2H) 8.02 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 12.15 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 522 $(M-H)^+$.

實例61. 5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯甲酸甲酯(化合物**IB-L0-2.72**)之製備



部份A. 3,5-二碘基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

將2-羥基-3,5-二碘苯甲酸(3.9克，10.0毫莫耳)、碳酸鉀(4.15克，30.0毫莫耳)及硫酸二甲酯(2.77克，22.0毫莫耳)在丙酮(33毫升)中之混合物，於回流下加熱16小時，冷卻，及濃縮。使殘留物溶於EtOAc中，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得灰白色固體(4.2克，定量產率)。

部份B. 5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

在N_2下，於100毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (20毫升)中之得自**部份A**之產物(2.09克，5.0毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.67克，6.0毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(2.2克，10.5毫莫耳)，獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(220毫克，1.0毫莫耳)，並將混合物以N_2噴射5分鐘。添加碘化銅(I) (95毫克，0.5毫莫耳)，且將混合物再一

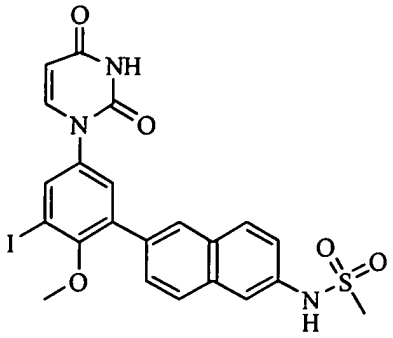
次噴射10分鐘，置於N_2下，並在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，且於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。將水層以EtOAc萃取2x。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及濃縮。使粗產物於ISCO 40克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之3% MeOH溶離，獲得白色泡沫物(1.0克，50%)。

部份C. 5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯甲酸甲酯之製備

使得自**部份B**之產物(101毫克，0.25毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(91毫克，0.263毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(111毫克，0.525毫莫耳)在3:1四氫-呋喃-水(12毫升)中之混合物，

藉由氮噴射20分鐘而脫氣。然後，將溶液以PA-Ph (CAS 97739- 46-3) (2.192毫克，7.50微莫耳)與參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (2.289毫克，2.500微莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。然後，將微波管件密封，在50℃下溫熱18小時，冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以1M HCl調整pH至1。將EtOAc層以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥Na_2SO_4，與3-巰基丙基官能基化矽膠一起攪拌1小時，過濾，及濃縮。使粗產物於ISCO 12克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之3% MeOH溶離，獲得灰白色泡沫物(80毫克，63%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.09 (s, 3H) 3.45 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.68-7.79 (m, 4H) 7.84 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.89-8.01 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.49 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 494 $(M-H)^+$.

實例62. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.57**)之製備



部份A. 1,3,5-三碘基-2-甲氧基苯之製備

於250毫升壓力容器中，添加MTBE (60毫升)中之2,4,6-三碘酚(5克，10.60毫莫耳)，獲得黃色溶液。使溶液在冰浴中冷卻，並在快速滴液下，添加2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(7.95毫升，15.90毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(6毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，且於室溫下攪拌4小時。使反應溶液於EtOAc與水之間作分液處理，並將有機層以1M HCl、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使EtOAc脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮，而得黃褐色固體，使用之而無需純化(4.8克，94%)。

部份B. 1-(3,5-二碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

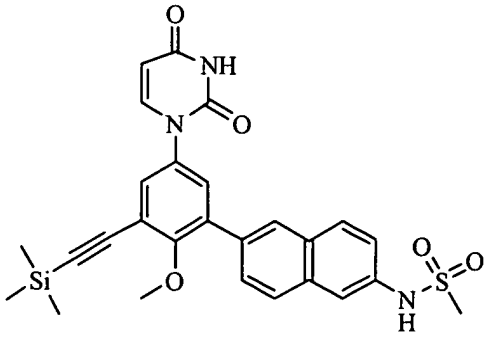
在N_2下，於100毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (50毫升)中之得自**部份A**之產物(3.5克，7.2毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.97克，8.64毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(3.2克，15.0毫莫耳)，

獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(320毫克，1.44毫莫耳)，並將混合物以N_2噴射5分鐘。添加碘化銅(I) (137毫克，0.72毫莫耳)，且將混合物再一次噴射10分鐘，置於N_2下，及在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。將水層以EtOAc萃取2x。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及濃縮。將所形成之固體在2:1己烷/EtOAc中研製，獲得灰白色粉末(2.2克，62%)。

部份C. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘基-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份B**之產物1-(3,5-二碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(118毫克，0.25毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(87毫克，0.25毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)CH_2Cl_2複合物(10.21毫克，0.013毫莫耳)及碳酸鈉(0.250毫升，0.25毫莫耳)在甲苯(1.0毫升)與乙醇(1.0毫升)中之混合物，以氮噴射5分鐘，並在100℃下微波30分鐘。使混合物冷卻，且以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以醋酸乙酯/己烷(2:3至4:1)溶離，而得標題化合物(16毫克，11%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.08 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 5.67 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.59 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73 (m, 2H) 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.95 (m, 3H) 8.09 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.47 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 562 $(M-H)^+$.

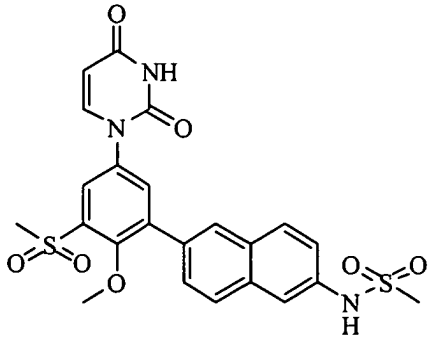
實例63. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.78**)之製備



於5毫升微波管件中，將乙炔基三甲基矽烷(0.044毫升，0.32毫莫耳)、得自**實例62**之產物(45.1毫克，0.08毫莫耳)、碘化銅(I) (0.762毫克，4.0微莫耳)、雙(三苯基-膦)氯化鈀(II) (2.81毫克，4.0微莫耳)及

三乙胺(0.056毫升，0.40毫莫耳)在乙腈(2毫升)中合併。使混合物以氮噴射5分鐘，密封，並於80℃下微波20分鐘。使反應混合物冷卻，且以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之1-4%甲醇溶離，獲得固體(18毫克，42%)，熔點175-178℃。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 0.25 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.41 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.58 (m, 2H) 7.69 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.72 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.81 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.93 (m, 2H) 8.05 (d, J=1.32 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.45 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 534 $(M+H)^+$.

實例64. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.68**)之製備



部份A. 4-硝基苯-2-重氮基-1-氧化物之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加48%四氟硼酸(15毫升)中之2-胺基-4-硝基酚(6.165克，40.0毫莫耳)。在0℃下逐滴添加水(6毫升)中之亞硝酸鈉(2.76克，40.0毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。藉過濾收集固體，以四氟硼酸與水洗滌。使固體懸浮於丙酮(50毫升)中，過濾，及乾燥，獲得固體(3.31克，50%)。

部份B. 2-(甲硫基)-4-硝基酚之製備

於1升燒杯中，添加冰水(250克)中之得自**部份A**之產物(2.70克，16.35毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。添加銅(0.520克，8.18毫莫耳)，接

著慢慢添加水(50毫升)中之硫代甲醇鈉(2.292克，32.7毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌24小時。過濾混合物，且以1M HCl使濾液酸化，產生固體，將其藉過濾收集，及乾燥(2.53克，84%)。

部份C. 2-(甲磺醯基)-4-硝基酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (20毫升)中之得自**部份B**之產物(1.111克，6.00毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。於0℃下慢慢添加水(20毫升)中之生氧劑(oxone) (7.746克，12.60毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，攪拌1小時，並以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之1%至5%甲醇溶離，獲得固體(0.472克，36%)。

部份D. 2-碘基-6-(甲磺醯基)-4-硝基酚之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (10毫升)與水(2.5毫升)中之得自**部份C**之產物(470毫克，2.164毫莫耳)。逐滴添加CH_2Cl_2(2.0毫升)中之單氯化碘(0.130毫升，2.60毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌，倒入水(200毫升)中，且攪拌10分鐘。藉過濾收集所形成之固體，及乾燥(636毫克，86%)。

部份E. 1-碘基-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)-5-硝基苯之製備

於50毫升壓力容器中，添加MTBE (6毫升)中之得自**部份D**之產物(630毫克，1.836毫莫耳)，獲得黃色溶液。使混合物於冰浴中冷卻，並在快速滴液下，添加2M三甲基矽烷基-重氮甲烷(1.377毫升，2.75毫莫耳)，接著逐滴添加MeOH (0.4毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，且於室溫下攪拌1小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得灰白色固體(655毫克，100%)。

部份F. 3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯胺之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加THF/MeOH/水(50毫升，2/2/1)中之

得自**部份E**之產物(0.650克，1.820毫莫耳)、氯化銨(0.146克，2.73毫莫耳)及鐵(0.508克，9.10毫莫耳)。使混合物回流2小時，冷卻，並過濾。蒸發濾液，且使殘留物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得固體(590毫克，99%)。

部份G. (E)-N-(3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加DMF (15.0毫升)中之得自**部份F**之產物(500毫克，1.528毫莫耳)。使溶液於氮氣下冷卻至-20℃，並逐滴添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯(15.28毫升，6.11毫莫耳；如由Santana, L.；等人J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295所述製成)。將混合物在此溫度下攪拌15分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌45分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，且藉由水(3 x 50毫升)、鹽水(3 x 50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物以醋酸乙酯/己烷研製，獲得固體(425毫克，61%)。

部份H. 1-(3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

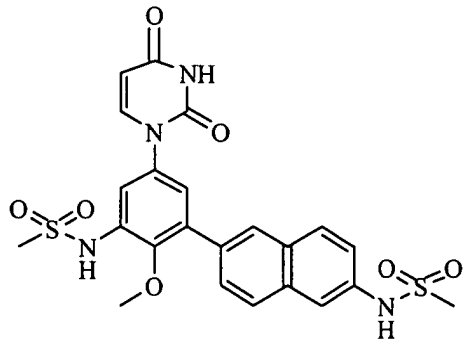
於100毫升圓底燒瓶中，添加乙醇(10毫升)中之得自**部份G**之產物(420毫克，0.925毫莫耳)，獲得懸浮液。添加水(10毫升)中之濃硫酸(1毫升，18.76毫莫耳)，並將混合物在110℃下加熱2小時。使反應混合物冷卻，以水(50毫升)稀釋，且攪拌10分鐘。藉過濾收集固體物質，以水洗滌，及乾燥，獲得白色固體(325毫克，83%)。

部份I. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加甲苯(1.0毫升)與乙醇(1.0毫升)之溶劑中之得自**部份H**之產物(63.3毫克，0.15毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之

產物(52.1毫克，0.150毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)複合物(6.12毫克，7.50微莫耳)及1M碳酸鈉(0.150毫升，0.150毫莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，且在100℃下微波30分鐘。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以CH_2Cl_2中之1%至8%甲醇溶離，獲得粗產物。在1:1甲醇/醋酸乙酯中之最後研製，獲得純固體(26毫克，34%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.10 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 3.45 (s, 3H) 5.71 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.75 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.80 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.86 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.96 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.00 (m, 2H) 8.16 (d, J=1.47 Hz, 1H) 10.10 (s, 1H) 11.51 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 533 $(M+NH4)^+$.

實例65. N-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.75**)之製備



部份A. 2,4-二碘基-6-硝基酚之製備

於2-硝基酚(2.78克，20毫莫耳)在MeOH (120毫升)與水(30毫升)中之溶液內，逐滴添加單氯化碘(2.105毫升，42.0毫莫耳)在10毫升CH_2Cl_2中之溶液。將混合物攪拌2小時，倒入600毫升水中，攪拌，並音振30分鐘。過濾混合物，以收集黃色固體，將其以水(各50毫升洗液)洗滌3x，及乾燥至恒定質量(7.3克，93%)。

部份B. 1,5-二碘基-2-甲氧基-3-硝基苯之製備

於50毫升壓力容器中，添加得自**部份A**之產物與MTBE (10毫升)，獲得黃色溶液。使溶液在冰浴中冷卻，並在快速滴液下，添加2M三甲基矽烷基重氮甲烷(2.251毫升，4.50毫莫耳)，接著逐滴添加MeOH (0.6毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並攪拌，使其溫熱至室溫，歷經4小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得黃色固體(1.22克，100%)。

部份C. 3,5-二碘基-2-甲氧基苯胺之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加THF/甲醇/水(20毫升/20毫升/10毫升)中之得自**部份B**之產物(0.98克，2.420毫莫耳)、氯化銨(0.194克，3.63毫莫耳)及鐵(0.676克，12.10毫莫耳)。使混合物回流16小時，冷卻，並過濾。蒸發濾液，且使殘留物以水與醋酸乙酯分配。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得油狀物(780毫克，86%)。

部份D. 1-(3-胺基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於25毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份C**之產物(650毫克，1.734毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(214毫克，1.907毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(77毫克，0.347毫莫耳)、碘化銅(I)(33.0毫克，0.173毫莫耳)及磷酸鉀(773毫克，3.64毫莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射15分鐘，且在60℃下加熱16小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以5:95甲醇/DCH_2Cl_2CM溶離，獲得固體(125毫克，20%)。

部份E. N-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘基-2-甲氧基-苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份D**之產物(110毫克，0.306毫莫耳)在吡啶(2毫升)中之

溶液，以氯化甲烷磺醯(0.048毫升，0.612毫莫耳)處理，並攪拌24小時。蒸發溶劑，且使殘留物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以CH_2Cl_2中之2%至5%甲醇溶離，獲得固體(20毫克，15%)。

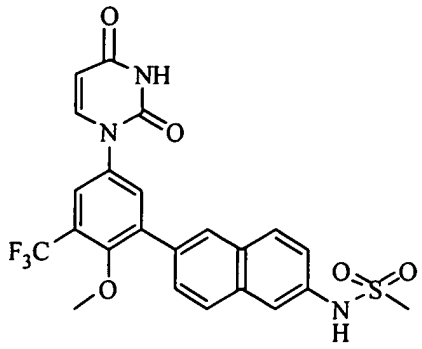
部份F. N-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(6-(甲基磺醯胺基)萘-2-基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份E**之產物(18毫克，0.041毫莫耳)、**實例4A部份B** (14.30毫克，0.041毫莫耳)、磷酸鉀(18.35毫克，0.086毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.361毫克，1.235微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.377毫克，0.412微莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，且在50℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、

鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以CH_2Cl_2中之2%至5%甲醇溶離，獲得固體。

在1:1甲醇/CH_2Cl_2中之最後研製，獲得所要之產物(7毫克，32%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.09 (s, 3H) 3.17 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 5.69 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73 (m, 2H) 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.94 (d, J=6.25 Hz, 1H) 7.97 (d, J=6.62 Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 9.45 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 529 (M-H).

實例66. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.56**)之製備



部份A. 4-碘基-2-(三氟甲基)酚之製備

於2-(三氟甲基)酚(3.24克，20毫莫耳)在MeOH (40毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉(0.960克，24.0毫莫耳)，並攪拌，直到氫氧化物已溶解為止。使混合物冷卻至0℃，且添加碘化鈉(3.0克，20毫莫耳)，然後逐滴添加10%次氯酸鈉水溶液(9.0毫升，14.6毫莫耳)。再重複兩次碘化鈉、接著次氯酸鈉之添加。將混合物於環境溫度下攪拌2小時，並以濃HCl逐滴處理至pH 1。將混合物以EtOAc萃取3x。合併萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以EtOAc/己烷(1:9)溶離，獲得單-碘基產物(5.0克，87%)。

部份B. 2-溴基-4-碘基-6-(三氟甲基)酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加$CHCl_3$(80毫升)中之得自**部份A**之產物(5.00克，17.36毫莫耳)與1,3-二溴基-5,-二甲基乙內醯脲(2.73克，9.55毫莫耳)，獲得橘色溶液。將混合物攪拌2小時，以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於矽膠上純化，以醋酸乙酯/己烷(5:95)溶離，獲得固體(3.5克，54%)。

部份C. 1-溴基-5-碘基-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯之製備

將得自**部份B**之產物(3.2克，8.72毫莫耳)、碘甲烷(1.36毫升，21.8毫莫耳)及50%氫氧化鈉(0.507毫升，9.59毫莫耳)在丙酮(20毫升)中之混合物攪拌24小時。蒸發溶劑，並使殘留物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，

以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物質於矽膠上純化，以醋酸乙酯/己烷(5:95)溶離，獲得固體(2.67克，80%)。

部份D. 1-(3-溴基-4-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

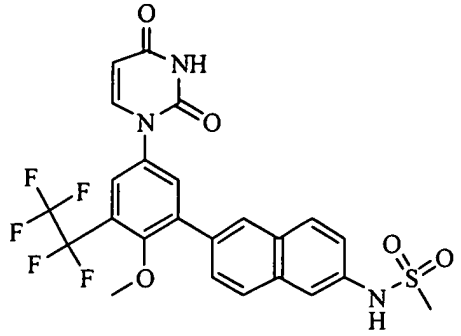
於20毫升微波管件中，添加DMSO (10毫升)中之得自**部份C**之產物(762毫克，2.0毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(247毫克，2.2毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(89毫克，0.4毫莫耳)、碘化銅(I)(38.1毫克，0.2毫莫耳)及磷酸鉀(892毫克，4.2毫莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射15分鐘，且在60℃下加熱16小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以醋酸乙酯/己烷(2:3)溶離，而得所要之產物(63毫克，9%)。

部份E. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF/水(3毫升/1毫升)中之得自**部份D**之產物(60毫克，0.164毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(62.8毫克，0.181毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(5.36毫克，8.22微莫耳)及磷酸鉀(69.8毫克，0.329毫莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，且在60℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物藉逆相層析純化，而得標題化合物，為固體(26毫克，31%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.10 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 5.71 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.78 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.88 (m, 3H) 7.98 (d, J=3.31 Hz,

1H) 8.01 (d, J=3.68 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 10.09 (s, 1H) 11.51 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI-) m/z 504.1 $(M-H)^+$.

實例67. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.60**)之製備



部份A. 1-甲氧基-4-硝基-2-(全氟乙基)苯之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加DMF (75毫升)與甲苯(25毫升)中之2-溴基-1-甲氧基-4-硝基苯(3.5克，15.08毫莫耳)、碘化銅(I) (5.75克，30.2毫莫耳)及2,2,3,3,3-五氟基丙酸鈉(5.25克，28.2毫莫耳)，獲得黃褐色懸浮液。將混合物在150℃下加熱，並藉由Dean-Stark集氣瓶移除甲苯。將混合物於氮氣及155℃下加熱6小時，冷卻，且倒入100毫升水與100毫升醚中，經過1-英吋矽藻土填充柱過濾，並將填充柱以醚沖洗。分離濾液層。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使暗色油於Isco 40克矽膠藥筒上急驟式層析，以4:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油，其為所要之物質與起始物質之(3:1)混合物(1.5克，37%)。

部份B. 4-硝基-2-(全氟乙基)酚之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加得自**部份A**之產物(1.4克，5.16毫莫耳)與不含溶劑之吡啶鹽酸鹽(4克，34.6毫莫耳)。將混合物在210℃下加熱20分鐘，冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物於Isco 12克矽膠藥筒上急驟式層析，以3:2己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(1.3克，98%)。

部份C. 2-碘基-4-硝基-6-(全氟乙基)酚之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加乙腈(16.85毫升)中之得自**部份B**之產物(1.3克，5.06毫莫耳)與N-碘基琥珀醯亞胺(1.251克，5.56毫莫耳)，獲得黃色溶液。將溶液攪拌16小時，以100毫升EtOAc稀釋，並以2 x 50毫升10%硫代硫酸鈉、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮成橘色半固體。使半固體於Isco 40克矽膠藥筒上急驟式層析，以3:1己烷/EtOAc溶離，獲得深黃色/橘色油(1.3克，67%)。

部份D. 1-碘基-2-甲氧基-5-硝基-3-(全氟乙基)苯之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(20毫升)中之得自**部份C**之產物(1.04克，2.72毫莫耳)、碳酸鉀(0.563克，4.07毫莫耳)及硫酸二甲酯(0.411克，3.26毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。將混合物在溫和回流下加熱16小時，冷卻，在EtOAc中稀釋，以水與鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥Na_2SO_4，過濾，及濃縮成黃色油，使其在Isco 40克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化，以9:1己烷/EtOAc溶離(600毫克，56%)。

部份E. 3-碘基-4-甲氧基-5-(全氟乙基)苯胺之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加EtOH (9毫升)、THF (9毫升)及水(3毫升)之溶劑混合物中之得自**部份D**之產物(0.6克，1.511毫莫耳)、鐵(0.422克，7.56毫莫耳)及氯化銨(0.121克，2.267毫莫耳)，獲得褐色懸浮液，將其在95-100℃下加熱2小時。使反應混合物經過矽藻土填充柱過濾，並將矽藻土以EtOH重複沖洗。濃縮濾液，且使殘留物溶於EtOAc中，以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得油狀物(560毫克，99%)。

部份F. 1,5-二碘基-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯之製備

在氮氣下，於25毫升圓底燒瓶中，添加DME (15.39毫升)中之得自**部份E**之產物(0.565克，1.539毫莫耳)、亞硝酸第三-丁酯(0.293毫升，2.463毫莫耳)、碘化銅(I) (0.293克，1.539毫莫耳)、碘化鈉(0.231

克，1.539毫莫耳)及碘(0.195克，0.770毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。將混合物在60℃下加熱3小時，冷卻，並經過矽藻土過濾，以EtOAc充分洗滌矽藻土墊。將EtOAc濾液以10%硫代硫酸鈉、鹽水處理，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮成暗色油。使粗製物質於Isco 40克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化，以95:5己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(360毫克，49%)。

部份G. 1-(3-碘基-4-甲氧基-5-(全氟乙基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

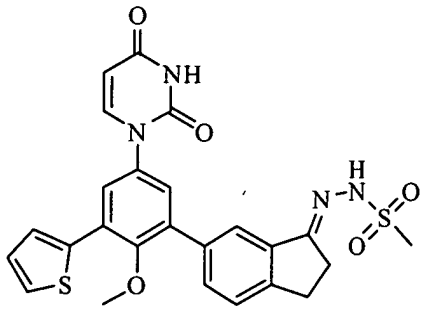
於20毫升微波管件中，添加DMSO (7毫升)中之得自**部份F**之產物(0.36克，0.753毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.101克，0.904毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(0.336克，1.582毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(0.034克，0.151毫莫耳)及碘化銅(I) (0.014克，0.075毫莫耳)。將容器密封，並將混合物以N_2噴射30分鐘，在60℃下加熱24小時，冷卻，且在EtOAc中稀釋。將EtOAc層以1M HCl、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物於Isco 40克矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷-->1:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色泡沫物(100毫克，29%)。

部份H. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(全氟乙基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，將得自**部份G**之產物(0.10克，0.216毫莫耳)、**實例4A部份B** (0.075克，0.216毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(0.096克，0.454毫莫耳)在3:1四氫呋喃-水(5毫升)中合併，且藉由氮噴射10分鐘而脫氣。然後，將混合物以PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1.898毫克，6.49微莫耳)與參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (1.982毫克，2.164微莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。然後將燒瓶密封，並在50℃下攪拌16小時，且於EtOAc與水之間作分液處理。將EtOAc層以0.1M HCl、飽

和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機物質脫水乾燥Na_2SO_4，與3-巯基-丙基官能基化矽膠一起攪拌0.5小時，以移除金屬，過濾，及濃縮。使粗產物於Isco 12克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2-->CH_2Cl_2中之3% MeOH溶離，獲得淡黃色泡沫物(84毫克，99%)熔點162-165℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 3.10 (s, 3H) 3.33 (s, 3H) 5.70 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.44 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.70-7.76 (m, 2H) 7.80 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.86 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.91 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.00 (dd, J=8.82, 2.94 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 10.10 (s, 1H) 11.50 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 554 $(M-H)^+$.

實例68. (E)-N'-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-2.51**)之製備



部份A. 1-(3-溴基-4-甲氧基-5-(1-酮基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加THF (12.0毫升)與水(4.0毫升)中之得自**實例48部份C**之產物(846毫克，2.00毫莫耳)、**實例6部份A** (516毫克，2.000毫莫耳)、磷酸鉀(892毫克，4.20毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17.54毫克，0.060毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)-二鈀(0) (18.31毫克，0.020毫莫耳)。將容器密封，並使混合物以氮噴射5分鐘，且於環境溫度下攪拌72小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過

濾。將濾液以3-巯基丙基官能基化矽膠處理，經過矽藻土過濾，及蒸發。使殘留物以矽膠純化，以CH_2Cl_2中之1至4%甲醇溶離，獲得固體(690毫克，81%)。

部份B. (E)-N'-(5-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼之製備

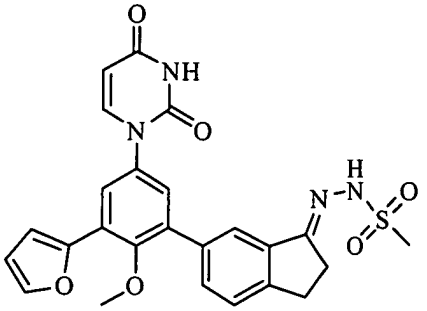
於50毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (20毫升)中之得自**部份A**之產物(685毫克，1.603毫莫耳)與甲烷磺基醯肼(194毫克，1.764毫莫耳)。使混合物溫熱至40℃，並攪拌24小時。使混合物冷卻，過濾，及以甲醇洗滌，獲得固體(569毫克，68%)。

部份C. (E)-N'-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份B**之產物(52毫克，0.100毫莫耳)、噻吩-2-基二羥基硼烷(12.81毫克，0.100毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(3.26毫克，5.01微莫耳)及磷酸鉀(42.5毫克，0.200毫莫耳)。使混合物藉由氮噴射5分鐘，並在50℃下加熱3小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且過濾。將濾液以3-巯基丙基官能基化矽膠處理，經過矽藻土過濾，及蒸發。使殘留物藉逆相層析AA方法純化，獲得白色固體(27毫克，52%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 2.86 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.14 (m, 2H) 3.32 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.18 (dd, J=5.15, 3.68 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.63 (m, 3H) 7.75 (m, 2H) 7.86 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.91 (d, J=2.94 Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 523 $(M+H)^+$.

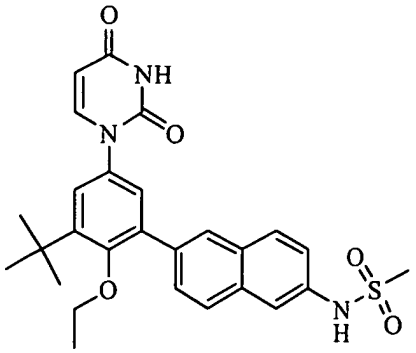
實例69. (E)-N'-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-**

L0-2.55)之製備



於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**實例68部份B**之產物(52毫克，0.100毫莫耳)、呋喃-2-基二羥基硼烷(11.20毫克，0.100毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(3.26毫克，5.01微莫耳)及磷酸鉀(42.5毫克，0.200毫莫耳)。使混合物藉由氮噴射5分鐘，並在50℃下加熱3小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，經過矽藻土過濾，及蒸發。使殘留物藉逆相層析AA方法純化，獲得固體(24毫克，47%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 2.86 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.14 (m, 2H) 3.36 (s, 3H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1H) 6.69 (dd, J=3.31, 1.84 Hz, 1H) 7.09 (d, J=3.31 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.62 (m, 2H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.80 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.86 (m, 2H) 9.97 (s, 1H) 11.46 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 507 $(M+H)^+$.

實例70. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.23**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-4-碘酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (50.0毫升)中之2-第三-丁基酚(3.76克，25毫莫耳)，獲得無色溶液。添加氫氧化鈉(1.200克，30.0毫莫耳)，並將混合物攪拌，直到氫氧化物已完全溶解為止。使溶液冷卻至0℃，且以碘化鈉(1.75克，11.6毫莫耳)處理，然後逐滴添加10%次氯酸鈉液(7.2毫升，11.6毫莫耳)。重複兩次碘化鈉、接著次氯酸鈉之添加，並將混合物在0℃下攪拌30分鐘。將混合物以10% w/w硫代硫酸鈉溶液處理，攪拌30分鐘，且以濃HCl逐滴處理至恒定pH值為1。將混合物以EtOAc萃取3x。合併萃液，以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮。使粗製油於ISCO 80克矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷-->4:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(5.2克，75%)。

部份B. 2-溴基-6-第三-丁基-4-碘酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加氯仿(87毫升)中之得自**部份A**之產物(4.8克，17.38毫莫耳)與1,3-二溴基-5,5-二甲基乙內醯脲(2.61克，9.13毫莫耳)，獲得橘色溶液。將反應混合物攪拌2小時，造成黑色溶液，將其以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使黑色油於120克Isco矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷溶離，獲得略帶粉紅色固體(4.84克，78%)。

部份C. 1-溴基-3-第三-丁基-2-乙氧基-5-碘苯之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(12毫升)中之得自**部份B**之產物(888毫克，2.5毫莫耳)、碘化乙烷(409毫克，2.63毫莫耳)及碳酸鉀(415毫克，3.00毫莫耳)，獲得綠色懸浮液。將混合物於回流下加熱16小時，冷卻，及濃縮。使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌兩次，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成紅色油。使此油於Isco 40克矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷溶離，獲得透明油(820毫克，86%)。

部份D. 1-(3-溴基-5-第三-丁基-4-乙氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

之製備

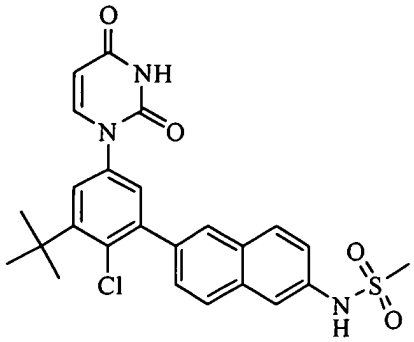
在氮氣沖洗下，於20毫升微波管件中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份C**之產物(0.4克，1.044毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.140克，1.253毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(0.465克，2.193毫莫耳)，獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(0.047克，0.209毫莫耳)，並使混合物以氮噴射10分鐘。添加碘化銅(I) (0.020克，0.104毫莫耳)，且使混合物再一次噴射10分鐘，置於氮氣下，及在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。將水層以EtOAc萃取2x。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，與3-巰基丙基官能基化矽膠一起攪拌1小時，過濾，及濃縮。使粗產物於ISCO 12克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之2% MeOH溶離，獲得白色粉末(266毫克，69%)。

部份E. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3毫升)、水(1毫升)中之得自**部份D**之產物(55.1毫克，0.15毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(52.1毫克，0.150毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(63.7毫克，0.300毫莫耳)及1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(4.89毫克，7.50微莫耳)。使混合物以氮噴射10分鐘，在50℃下加熱4小時，密封，冷卻，並在EtOAc中稀釋。將EtOAc層以1M HCl、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，且同時以巰基丙基矽膠處理，過濾，及濃縮。使殘留物於12克Isco矽膠藥筒上急驟式層析，以CH_2Cl_2中之2% MeOH溶離，獲得固體(16毫克，21%)，熔點196-202℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.00 (t, J=6.99 Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 3.09 (s, 3H) 3.43 (q, J=7.11 Hz, 2H) 5.64 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1H) 7.32 (d,

J=2.94 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.41 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.74 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.80 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.90-8.00 (m, 2H) 8.05 (s, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.41 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 506 $(M-H)^+$.

實例71. N-(6-(3-第三-丁基-2-氯基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.14**)之製備



部份A. 2-溴基-6-第三-丁基-4-碘基苯胺之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加水(5毫升)中之2-溴基-6-第三-丁基苯胺[藉由Onitsuka等人, 有機金屬, 25(5), **2006,** 第1270- 1278頁之方法製成] (1.18克，5.17毫莫耳)與碳酸氫鈉(0.782克，9.31毫莫耳)。使混合物於冰浴中冷卻，並以數份添加碘(1.444克，5.69毫莫耳)。使混合物溫熱至環境溫度，且攪拌16小時。將混合物以硫代硫酸鈉水溶液處理，藉由醋酸乙酯萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以己烷中之5%醋酸乙酯溶離，而得油狀物(1.2克，65%)。

部份B. 1-溴基-3-第三-丁基-2-氯基-5-碘苯之製備

於亞硝酸第三-丁酯(0.198毫升，1.5毫莫耳)與氯化銅(II) (161毫克，1.2毫莫耳)在乙腈(5毫升)中之混合物內，添加在乙腈(5毫升)中作成溶液之得自**部份A**之產物(354毫克，1.0毫莫耳)。將混合物在60℃下加熱30分鐘，冷卻，以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，

以己烷中之5%醋酸乙酯溶離，獲得產物(300毫克，81%)。

部份C. 1-(3-溴基-5-第三-丁基-4-氯苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

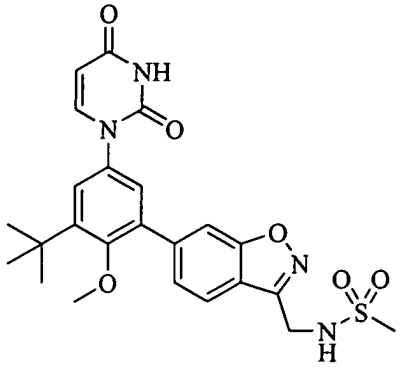
於20毫升微波管件中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份B**之產物(300毫克，0.803毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(99毫克，0.884毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(35.9毫克，0.161毫莫耳)、碘化銅(I) (15.30毫克，0.080毫莫耳)及磷酸鉀(358毫克，1.687毫莫耳)。將混合物密封，以氮滌氣，並在60℃下加熱4小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以己烷中之10%至40%醋酸乙酯溶離，獲得固體(175毫克，61%)。

部份D. N-(6-(3-第三-丁基-2-氯基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF/水(3毫升：1毫升)中之得自**部份C**之產物(35.8毫克，0.10毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(38.2毫克，0.110毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(3.26毫克，5.00微莫耳)及磷酸鉀(42.5毫克，0.200毫莫耳)。將混合物以氮滌氣5分鐘，並在60℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl分配。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化，以1:1醋酸乙酯/己烷溶離，獲得固體，將其以CH_2Cl_2中之1%甲醇研製，獲得白色固體(29毫克，55%)，熔點：>280℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δppm 1.53 (s, 9H) 3.08 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.52 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.74 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.84 (d, J=7.72 Hz, 1H)

7.88 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.95 (d, J=9.19 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.46 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 496 $(M-H)^+$.

實例72. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.45**)之製備



部份A. N-((6-溴基苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲烷磺醯胺之製備

於6-溴基-3-甲基苯并[d]異噁唑(1.0克，4.72毫莫耳)在CCl_4(25毫升)中之回流溶液內，添加1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(0.923克，5.19毫莫耳)與苯甲酸過氧酐(0.114克，0.472毫莫耳)。使混合物回流6小時，然後冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2作為溶離劑，獲得二溴化物，為固體(0.84克，43%)。於二溴化物(0.20克，0.687毫莫耳)與N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺(0.148克，0.687毫莫耳)在EtOH (3毫升)中之溶液內，添加1N NaOH水溶液(0.722毫升，0.722毫莫耳)，並將所形成之混合物於80℃下攪拌90分鐘。使混合物於0.1N HCl水溶液(10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理，且使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用2:3 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為油狀物(65毫克，22%)。

部份B. N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份A**之產物(56毫克，0.132毫莫耳)、雙(品呐可基)二硼(37毫克，0.145毫莫耳)及醋酸鉀(39毫克，0.395毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(1.3毫升)中之溶液，藉由以N_2氣體起泡15分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(3毫克，0.004毫莫耳)，並將所形成之混合物於80℃下攪拌16小時，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:2 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為無色油(49毫克，79%)。

部份C. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

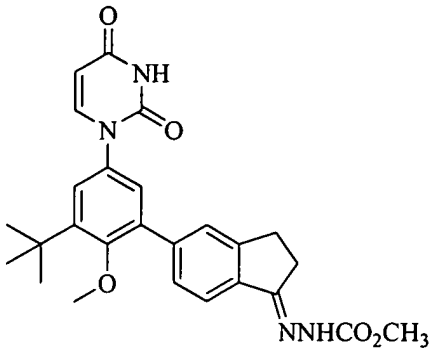
使得自**實例C**之產物(31.8毫克，0.079毫莫耳)、得自**部份B**之產物(45毫克，0.095毫莫耳)在EtOH (0.5毫升)、甲苯(0.5毫升)、1M Na_2CO_3水溶液(0.095毫升，0.095毫莫耳)中之混合物，藉由以N_2氣體起泡10分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(2毫克，2.4微莫耳)，並以N_2持續脫氣5分鐘。將反應混合物密封，且在微波反應器中，於100℃下加熱1小時。使混合物在真空中濃縮，及使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:9 MeOH：$CHCl_3$作為溶離劑。獲得標題化合物，為淡褐色固體(41毫克，83%)。

部份D. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份C**之產物(39毫克，0.063毫莫耳)在TFA (0.5毫升)中之溶液，於40℃下攪拌6小時。於真空中移除TFA，並使粗產物於矽膠

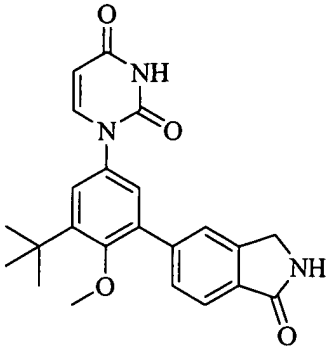
上藉管柱層析純化，使用$CHCl_3$中之4% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(13毫克，41%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.39 (s, 1H) 7.74-7.82 (m, 2H) 7.57 (dd, J=8.27, 1.65 Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.19 (d, J=2.94 Hz, 1H) 5.82 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 5.25-5.33 (m, 1H) 4.70 (d, J=6.25 Hz, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.12 (s, 3H) 1.45 (s, 9H).

實例73. 2-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)肼羧酸甲酯(化合物**IB-L0-2.24**)之製備



於得自**實例6部份B**之產物(0.05克，0.124毫莫耳)在MeOH (1毫升)中之溶液內，添加肼基甲酸甲酯(17毫克，0.185毫莫耳)。將混合物在60℃下攪拌16小時，然後在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(44毫克，74%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (s, 1H) 10.05 (s, 1H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.45-7.57 (m, 2H) 7.24-7.33 (m, 2H) 5.64 (d, J=8.09 Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.28 (s, 3H) 3.06-3.16 (m, 2H) 2.78-2.88 (m, 2H) 1.40 (s, 9H).

實例74. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-酮基異二氫吲哚-5-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.30**)之製備



部份A. 5-溴基-2-(2,4-二甲氧基苄基)異二氫吲哚-1-酮之製備

於4-溴基-2-(溴基甲基)苯甲酸甲酯(1.0克，3.25毫莫耳)與(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.65克，3.90毫莫耳)在THF (16毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.91毫升，6.5毫莫耳)，且將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。濾出所形成之固體，並在真空中濃縮濾液。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:4 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為無色固體(0.52克，44%)。

部份B. 2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)異二氫吲哚-1-酮之製備

使得自**部份A**之產物(100毫克，0.276毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，而得標題化合物，為油狀物(107毫克，95%)。

部份C. 1-(3-第三-丁基-5-(2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-酮基異二氫吲哚-5-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

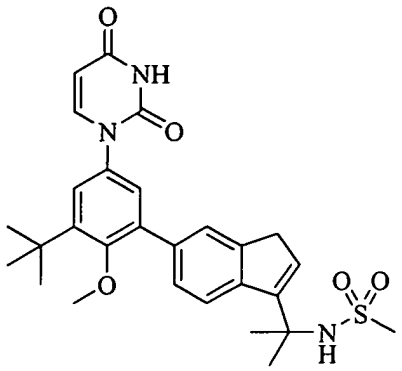
使得自**部份C**之產物(44毫克，0.111毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，而得標題化合物(50毫克，81%)。

部份D. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-酮基異二氫吲哚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份C**之產物(48毫克，0.086毫莫耳)在CH_2Cl_2(0.3毫升)與TFA (0.6毫升，7.79毫莫耳)中之溶液，於室溫下攪拌16小時，然後在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用$CHCl_3$中之5% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物，為無色固體(22毫克，63%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 8.61 (s, 1H) 7.72-7.83 (m, 3H) 7.62-7.69 (m, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 5.65 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 4.44 (s, 2H) 3.25 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例75. N-(2-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.41**)之製備



部份A. 6-溴基-1H-茚-3-甲腈之製備

於5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(1克，4.74毫莫耳)在無水THF (15毫升)中之溶液內，在-10℃下，逐滴添加THF中之2M鋰二異丙基胺(0.242毫升，0.483毫莫耳)。將所形成之混合物於-10℃下攪拌15分鐘，然後逐滴添加氰基膦酸二乙酯(0.791毫升，5.21毫莫耳)。在添加之後，使混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌3小時。使混合物冷卻至-78℃，且逐滴添加三氟化硼乙醚化物(1.196毫升，9.52毫莫耳)。在添加之後，將混合物於-78℃下攪拌1小時，接著，使其溫熱至室溫，及在室溫下攪拌16小時。於真空中濃縮混合物，並使殘留物在EtOAc (50毫升)與H_2O (2 x 50毫升)之間作分液處理。將有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用9:1 EtOAc：己烷作為溶離劑。獲得標題化合物，為黃褐色固體(0.72克，69%)。

部份B. N-(2-(6-溴基-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺之製備

使無水氯化鈰(III) (0.224克，0.909毫莫耳)於真空下火焰乾燥，

並放置在乾燥N_2下。添加無水THF (1.5毫升)，且將所形成之混合物於N_2及45℃下攪拌48小時。使混合物冷卻至室溫，並添加得自**部份A**之產物(0.1克，0.454毫莫耳)。使所形成之混合物冷卻至-78℃，且逐滴添加甲基鋰溴化鋰複合物(0.757毫升，1.136毫莫耳)在Et_2O中之1.5M溶液，歷經15分鐘。在添加之後，使混合物溫熱至-20℃，及攪拌24小時。逐滴添加濃NH_4OH水溶液(0.3毫升)，並使混合物溫熱至室溫，攪拌30分鐘，然後過濾，及以THF (2 x 5毫升)洗滌。在真空中濃縮濾液，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑，獲得固體(23毫克，20%)。於此固體(23毫克，0.091毫莫耳)在CH_2Cl_2(1毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(0.011毫升，0.137毫莫耳)。使混合物冷卻至0℃，並逐滴添加二異丙基乙胺(0.024毫升，0.137毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌90分鐘，然後於0.1N HCl水溶液(2毫升)與CH_2Cl_2(3 x 2毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，而得標題化合物(17毫克，56%)。

部份C. N-(2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺之製備

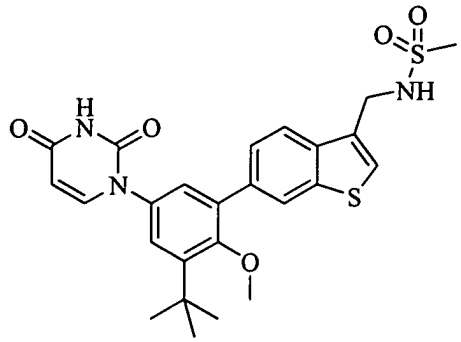
使得自**部份C**之產物(50毫克，0.151毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(37毫克，65%)。

部份D. N-(2-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份C**之產物(35毫克，0.093毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(41毫克，84%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (s, 1H) 7.94 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.65 (d, J=1.50 Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.48 (dd,

J=8.09, 1.47 Hz, 1H) 7.27 (s, 2H) 6.48 (s, 1H) 5.63 (d, J=8.09 Hz, 1H) 3.43 (s, 2H) 3.25 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 1.68 (s, 6H) 1.41 (s, 9H).

實例76. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.11**)之製備



部份A. 6-溴基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯之製備

將硫代乙醇酸乙酯(0.65克，5.42毫莫耳)、4-溴基-2-氟基苯甲醛(1.0克，4.93毫莫耳)及三乙胺(1.25毫升，12.3毫莫耳)在DMSO (5毫升)中之溶液於75℃下加熱2小時。使混合物在H_2O (50毫升)與CH_2Cl_2(2 x 50毫升)之間作分液處理，並將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，而得標題化合物，為油狀物(1.29克，92%)。

部份B. 6-溴基苯并[b]噻吩-2-羧酸之製備

於得自**部份A**之產物(1.21克，4.24毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液內，添加LiOH (0.305克，12.73毫莫耳)在H_2O (4毫升)中之溶液，並將所形成之混合物在40℃下攪拌2小時。使混合物於H_2O (50毫升)與CH_2Cl_2(50毫升)之間作分液處理。使用1N HCl將水層調整至pH = 2，且以CH_2Cl_2(2 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為油狀物(1.04克，95%)。

部份C. 6-溴基苯并[b]噻吩之製備

於密封管中，將得自**部份B**之產物(0.70克，2.73毫莫耳)與DBU (1.35毫升，8.94毫莫耳)在DMA (6毫升)合併，並於200℃下，在微波反應器中加熱70分鐘。將所形成之暗色溶液以1M HCl (20毫升)稀釋，且以CH_2Cl_2(2 x 20毫升)萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2作為溶離劑，而得標題化合物，為油狀物(0.484克，83%)。

部份D. 6-溴基-3-(氯基甲基)苯并[b]噻吩之製備

於得自**部份C**之產物(0.484克，2.27毫莫耳)在苯(0.20毫升)中之溶液內，添加37%甲醛水溶液(1毫升)與濃HCl (1毫升)。將所形成之混合物在70℃下加熱1小時，同時，使HCl氣體起泡經過混合物。使混合物於H_2O (20毫升)與CH_2Cl_2(2 x 20毫升)之間作分液處理，並將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2，而得標題化合物，為蠟狀固體(0.49克，82%)。

部份E. N-((6-溴基苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份D**之產物(275毫克，1.05毫莫耳)與N-(2.4-二甲氧基苄基)-甲烷磺醯胺(284毫克，1.15毫莫耳)在DMA (6毫升)中之溶液內，添加K_2CO_3(160毫克，1.15毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌3小時。使混合物於H_2O (20毫升)與Et_2O (2 x 20毫升)之間作分液處理，且將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之2% EtOAc作為溶離劑，而得標題化合物，為蠟狀固體(316毫克，64%)。

部份F. N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份E**之產物(300毫克，0.64毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物，為蠟狀固體(248毫克，75%)。

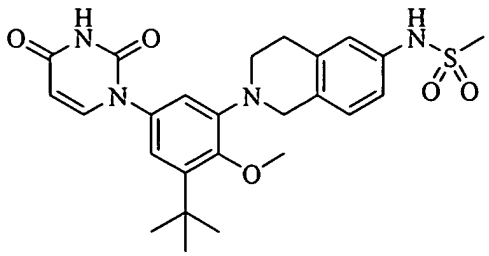
部份G. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

使得自部份F之產物(214毫克，0.414毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物，為淡黃色固體(238毫克，87%)。

部份H. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份G**之產物(230毫克，0.34毫莫耳)在CH_2Cl_2(4毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(0.5毫升)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將溶液以CH_2Cl_2(10毫升)稀釋，且以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 10毫升)萃取。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2中之3% MeOH溶離，而得標題化合物，為灰白色固體(149毫克，84%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.41 (s, 1H) 8.16 (d, J=1.10 Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.79 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.60-7.66 (m, 2H) 7.29-7.38 (m, 2H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.44 (d, J=5.88 Hz, 2H) 3.24 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.42 (s, 9H).

實例77. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.19**)之製備



部份A. 1-(3-胺基-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於得自**實例7部份F**之產物(170毫克，0.534毫莫耳)與三乙胺(223微升，1.6毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液內，添加疊氮化二苯基磷醯(173微升，0.80毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌1小時，然後在45℃下攪拌1小時。添加水(280微升)，並將所形成之混合物於50℃下攪拌1小時，接著在室溫下攪拌16小時。將溶液以H_2O (10毫升)稀釋，且濾出所形成之固體。使固體懸浮於1M HCl水溶液中，及過濾，獲得胺產物，為HCl鹽。使此鹽懸浮於$NaHCO_3$水溶液(20毫升)中，並以EtOAc (2 x 20毫升)萃取。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為無色固體(55毫克，36%)。

部份B. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(6-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

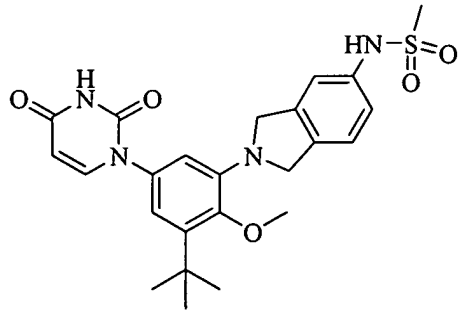
將得自**部份A**之產物(100毫克，0.28毫莫耳)與甲烷磺酸2-(2-(甲磺醯基氧基)-乙基)-4-硝基苄酯(196毫克，0.68毫莫耳)在無水DMA (4毫升)中之溶液於80℃下攪拌18小時。使已冷卻之混合物於H_2O (20毫升)與EtOAc (2 x 20毫升)之間作分液處理，並將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物懸浮於CH_2Cl_2中，並過濾，以移除未反應之苯胺起始物質。在真空中濃縮濾液，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2中之1% MeOH溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體(39.3毫克，31%)。

部份C. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份B**之產物(35毫克，0.078毫莫耳)在THF (0.5毫升)、MeOH (0.5毫升)及H_2O (0.25毫升)中之溶液內，添加Fe粉(17.4毫克，

0.41毫莫耳)與NH_4Cl (6.2毫克，0.12毫莫耳)，並將所形成之混合物於70℃下攪拌1小時。使熱混合物經過矽藻土過濾，且以THF與MeOH沖洗。濃縮濾液，及在真空中乾燥，獲得固體。於固體(32毫克，0.076毫莫耳)與吡啶(26微升，0.32毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.5毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(7.7微升，0.099毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2中之5% MeOH溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體(7毫克，19%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ7.71 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.14-7.21 (m, 1H) 7.05-7.12 (m, 3H) 6.98 (d, J=2.57 Hz, 1H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.18 (s, 2H) 3.86 (s, 3H) 3.03 (t, J=4.23 Hz, 2H) 2.99 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

實例78. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)異二氫吲哚-5-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.79**)之製備



部份A. 二甲烷磺酸(4-硝基-1,2-次苯基)雙(亞甲基)酯之製備

於4-硝基苯二甲酸(500毫克，2.37毫莫耳)在THF (24毫升)中之溶液內，在室溫下，逐滴添加BH_3·THF複合物之1M溶液(9.95毫升，9.95毫莫耳)。將此溶液於65℃下攪拌1小時，然後，使其冷卻至室溫。於混合物中，添加MeOH (1毫升)，並將混合物攪拌30分鐘，及在真空中濃縮。使殘留物於1M HCl水溶液(20毫升)與EtOAc (2 x 20毫升)之間作分液處理，且將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2中

之3% MeOH溶離，而得油狀物(253毫克，58%)。於此油(250毫克，2.37毫莫耳)與三乙胺(438微升，3.14毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(30毫升)中之溶液內，在0℃下，逐滴添加氯化甲烷磺醯(234微升，3.0毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌18小時，並在1M HCl水溶液(20毫升)與CH_2Cl_2(2 x 20毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2溶離，而得標題化合物(150毫克，32%)。

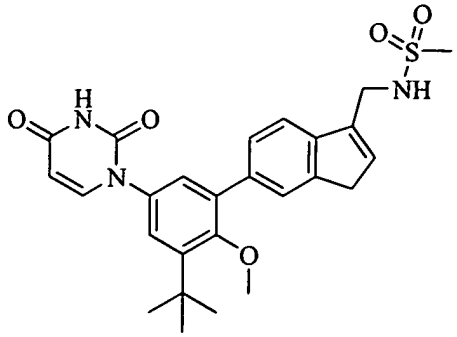
部份B. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(5-硝基異二氫吲哚-2-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於**部份A**之產物(110毫克，0.324毫莫耳)與**實例77部份A**之產物(113毫克，0.389毫莫耳)在無水1,4-二氧陸圜(4毫升)中之溶液內，添加碳酸氫鈉(60毫克，0.71毫莫耳)與二異丙基乙胺(142微升，0.81毫莫耳)，並將所形成之混合物在95℃下攪拌16小時。使混合物於0.5M HCl水溶液(10毫升)與CH_2Cl_2(2 x 10毫升)之間作分液處理，且將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2中之1% MeOH溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體(110毫克，78%)。

部份C. N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)異二氫吲哚-5-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份B**之產物(100毫克，0.25毫莫耳)接受關於**實例77部份C**所述之條件，獲得標題化合物，為灰白色固體(53毫克，45%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.37 (s, 1H) 9.70 (s, 1H) 7.71 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.34 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.23 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.13 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H) 6.98 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.81 (d, J=2.21 Hz, 1H) 5.62 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.52 (s, 2H) 4.50 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

實例79. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.13**)之製備



部份A. 5-溴基-1-(三甲基矽烷基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-甲腈之製備

於5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(10.0克，47.4毫莫耳)與N-甲基-嗎福啉N-氧化物(1.67克，14.21毫莫耳)在CH_2Cl_2(50毫升)中之溶液內，添加氰化三甲基矽烷(7.05克，71.1毫莫耳)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌72小時，然後在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用己烷中之5% EtOAc作為溶離劑，而得標題化合物，為無色液體(12.65克，86%)。

部份B. 1-(胺基甲基)-5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇之製備

於得自**部份A**之產物(18.44克，59.4毫莫耳)在無水Et_2O (250毫升)中之溶液內，在N_2氣及0℃下，逐滴添加$LiAlH_4$在Et_2O中之1M溶液(62.4毫升，62.4毫莫耳)，歷經1小時。在添加之後，使混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌2小時。使混合物在冰浴中冷卻，同時逐滴添加H_2O (4.3毫升)，接著添加15% NH_4OH水溶液(4.3毫升)，然後為H_2O (13毫升)。將混合物於室溫下攪拌15分鐘，然後經過矽藻土過濾，及以EtOAc沖洗。在真空中濃縮濾液，且使殘留物懸浮於Et_2O(40毫升)中，獲得沉澱物，將其過濾，並乾燥，而得標題化合物，為無色固體(10.0克，70%)。

部份C. (6-溴基-1H-茚-3-基)甲胺鹽酸鹽之製備

於得自**部份B**之產物(10.0克，41.3毫莫耳)在MeOH (100毫升)中之溶液內，添加6N HCl水溶液(125毫升)，並將混合物於70℃下攪拌3小時，然後，使其冷卻至室溫。在真空中移除MeOH，獲得沉澱物，將其藉過濾收集，以H_2O洗滌，及在真空中乾燥，提供標題化合物，為無色固體(9.89克，92%)。

部份D. N-((6-溴基-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份C**之產物(6.46克，24.8毫莫耳)在無水CH_2Cl_2 (260毫升)中之懸浮液內，添加氯化甲烷磺醯(3.86毫升，49.6毫莫耳)與二異丙基乙胺(13.0毫升，74.4毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌10小時。以1N HCl水溶液(2 x 300毫升)洗滌溶液，且使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物懸浮於Et_2O(100毫升)中，獲得沉澱物，將其藉過濾收集，並乾燥，而得標題化合物，為無色固體(6.25克，83%)。

部份E. N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

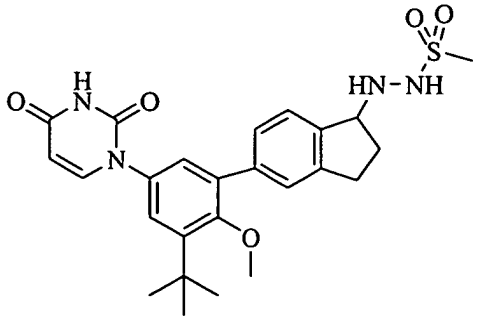
將得自**部份D**之產物(2.0克，6.62毫莫耳)、雙(品呐可基)二硼(1.85克，7.28毫莫耳)、醋酸鉀(1.95克，19.86毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(0.27克，0.331毫莫耳)在無水1,4-二氧陸圜(80毫升)中之溶液，於N_2及95℃下攪拌8小時。使已冷卻之混合物經過矽藻土過濾，以EtOAc (2 x 20毫升)洗滌，然後在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:2 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為無色油(2.02克，87%)。

部份F. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份E**之產物(3.14克，8.99毫莫耳)、得自**實例C**之產物

(3.78克，9.44毫莫耳)、磷酸三鉀(3.82，17.98毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧-6-磷-6-苯基-金剛烷(Cytec [97739-46-3]) (105毫克，0.36毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)-二鈀(0) (165毫克，0.18毫莫耳)之混合物放置在N_2氣下。於混合物中，經由套管添加THF (45毫升)與H_2O (15毫升)之混合物，其已藉由使Ar氣起泡10分鐘而脫氣。將所形成之混合物藉由以Ar再起泡15分鐘進一步脫氣。將混合物於50℃下攪拌1.5小時，同時，使Ar連續起泡通過溶液。添加THF (2毫升)中之另外參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (55毫克，0.6毫莫耳)，並將混合物在50℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫，且於CH_2Cl_2(300毫升)與1N HCl水溶液(150毫升)之間作分液處理。在橘色有機層中，添加3-巯基丙基官能基化矽膠(10克，Aldrich)與$MgSO_4$，並將混合物於室溫下攪拌16小時，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用3:1 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為無色固體(2.7克，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 5.64 (dd, J=2.2, 7.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

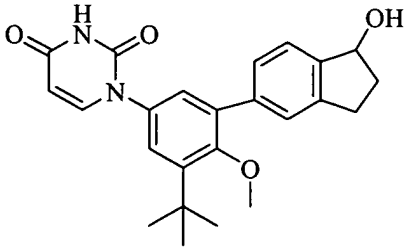
實例80. N'-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-2.31**)之製備



於得自**實例6部份C**之產物(100毫克，0.201毫莫耳)在THF (2毫

升)與MeOH (2毫升)中之溶液內，添加2滴在MeOH中之10% HCl，接著為氰基硼氫化鈉(19毫克，0.302毫莫耳)。藉由添加MeOH中之10% HCl調整混合物至pH 4，然後在室溫下攪拌1小時。使所形成之混合物於飽和碳酸氫鈉水溶液(5毫升)與CH_2Cl_2(20毫升)之間作分液處理，並將有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，提供標題化合物，為無色固體(58毫克，58%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

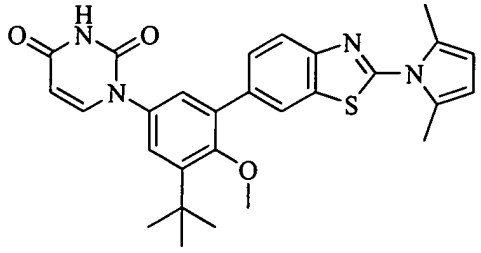
實例81. 1-(3-第三-丁基-5-(1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.36**)之製備



於得自**實例6部份B**之產物(150毫克，0.371毫莫耳)在MeOH (3毫升)與CH_2Cl_2(3毫升)中之溶液內，添加硼氫化鈉(28毫克，0.742毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。使混合物於1N HCl水溶液(10毫升)與CH_2Cl_2(20毫升)之間作分液處理，且將有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑，提供標題化合物，為無色固體(90毫克，60%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.26 (d,

J=2.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

實例82. 1-(3-第三-丁基-5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.47**)之製備



部份A. 6-溴基-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑之製備

使6-溴基苯并[d]噻唑-2-胺(5.75克，25.1毫莫耳)、己烷-2,5-二酮(2.95毫升，25.1毫莫耳)及PPTS (0.95克，3.76毫莫耳)在苯(100毫升)中之溶液回流16小時，同時以Dean-Stark集氣瓶移除水。將已冷卻之混合物倒入EtOAc (100毫升)中，並以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 100毫升)與鹽水萃取。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用9:1 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物，為橘色油(6.46克，84%)。

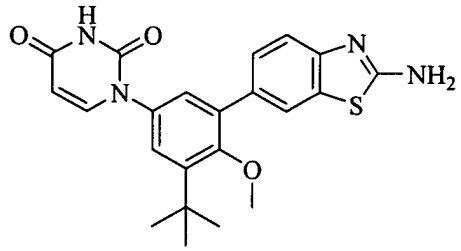
部份B. 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并[d]噻唑之製備

使得自**部份A**之產物(3.24克，10.54毫莫耳)、雙(品呐可基)二硼(4.01克，15.81毫莫耳)、雙(二-第三-丁基(羥基)膦基)二氯化鈀(II)(0.264克，0.527毫莫耳)及醋酸鉀(3.10克，31.6毫莫耳)在無水甲苯(25毫升)中之混合物，藉由以N_2氣起泡15分鐘而脫氣，然後於回流及N_2下加熱72小時。使已冷卻之混合物經過矽藻土過濾，並以EtOAc洗滌，及在真空中濃縮濾液。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用9:1 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物(2.77克，74%)。

部份C. 1-(3-第三-丁基-5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

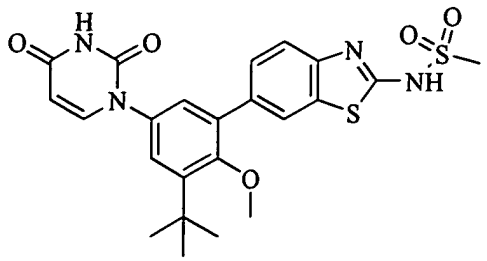
使得自**部份B**之產物(405毫克，1.14毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物(430毫克，68%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 8.32 (d, J=1.47 Hz, 1H) 8.12 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.80 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.76 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.35 (q, J=2.57 Hz, 2H) 5.97 (s, 2H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.30 (s, 3H) 2.30 (s, 6H) 1.43 (s, 9H).

實例83. 1-(3-(2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)-5-第三-丁基-4-甲氧基-苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.27**)之製備



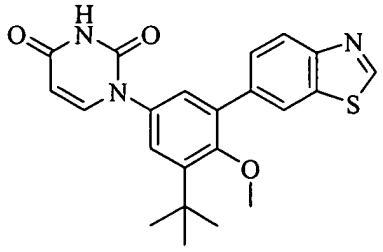
於得自**實例82**之產物(4.0克，8.0毫莫耳)在三氟醋酸(50毫升)中之溶液內，添加數滴H_2O，並將所形成之混合物在80℃下攪拌2.5小時，然後於真空中濃縮。使用濃NH_4OH使殘留物在MeOH中之溶液中和，在真空中濃縮，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用9:1 CH_2Cl_2：MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(3.3克，98%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.33-7.38 (m, 1H) 7.25 (s, 1H) 5.60-5.69 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

實例84. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.28**)之製備



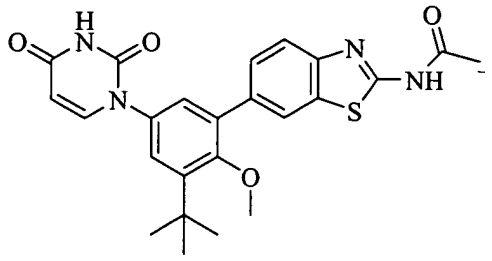
於得自**實例83**之產物(0.35克，0.83毫莫耳)在無水CH_2Cl_2 (50毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(194微升，2.49毫莫耳)與吡啶(1.34毫升，16.6毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌16小時，及在真空中濃縮。使粗產物藉C-18逆相HPLC純化，使用乙腈：H_2O (0.1% TFA)梯度液，而得標題化合物(19毫克，4%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ13.09 (s, 1H) 11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.96 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.57 (dd, 1H) 7.42 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H) 5.64 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.25 (s, 3H) 3.02 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

實例85. 1-(3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.33**)之製備



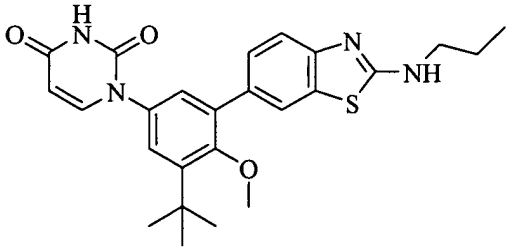
於得自**實例83**之產物(30毫克，0.071毫莫耳)在無水1,4-二氧陸圜(3毫升)中之溶液內，在N_2下，添加亞硝酸異戊酯(19微升，0.142毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下攪拌1小時，及在真空中濃縮。使粗產物藉C-18逆相HPLC純化，使用乙腈：H_2O (0.1% TFA)梯度液，而得標題化合物(14毫克，48%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.42 (d, J=1.84 Hz, 1H) 9.44 (s, 1H) 8.34 (d, J=1.47 Hz, 1H) 8.19 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.79 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.73 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.32-7.37 (m, 2H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.39 Hz, 1H) 3.24 (s, 3H) 1.42 (s, 9H).

實例86. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[d]噻唑-2-基)乙醯胺(化合物**IB-L0-2.49**)之製備



將得自**實例83**之產物(30毫克，0.071毫莫耳)與醋酸酐(3毫升)之混合物於100℃下攪拌2小時，然後，使其冷卻至室溫。藉過濾收集所形成之固體，以H_2O洗滌，並乾燥，而得標題化合物，為灰白色固體(29毫克，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ12.42 (s, 1H) 11.41 (d, J=2.21 Hz, 1H) 8.12 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.61 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.31 (q, J=2.70 Hz, 2H) 5.64 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.24 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例87. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(2-(丙胺基)苯并[d]噻唑-6-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.46**)之製備



部份A. 1-(3-第三-丁基-5-(2-氯基苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

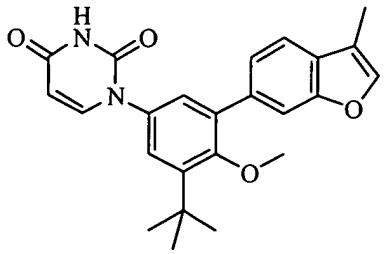
於得自**實例83**之產物(50毫克，0.118毫莫耳)與氯化銅(II) (24毫克，0.178毫莫耳)在乙腈(3毫升)中之混合物內，在0℃下，添加亞硝酸第三-丁酯(21微升，0.178毫莫耳)。將混合物於0℃下攪拌1小時，然後溫熱至65℃，且攪拌2小時。在真空中濃縮混合物，並於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH，而得標題化合物，為

灰白色固體(43毫克，82%)。

部份B. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(2-(丙胺基)苯并[d]噻唑-6-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

將得自**部份A**之產物(50毫克，0.11毫莫耳)、1-胺基丙烷(9微升，0.11毫莫耳)及K_2CO_3(15.6毫克，0.11毫莫耳)在無水DMF(5毫升)中之混合物於100℃下攪拌24小時。在真空中濃縮混合物，並於矽膠上藉管柱層析純化，使用EtOAc中之2% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物，為灰白色固體(21毫克，40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (d, J=1.84 Hz, 1H) 8.12 (t, J=5.52 Hz, 1H) 7.82 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.44 (t, J=9.01 Hz, 1H) 7.37-7.41 (m, 1H) 7.25 (s, 2H) 5.63 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 3.33-3.38 (m, 2H) 3.26 (s, 3H) 1.56-1.69 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 0.94 (t, J=7.35 Hz, 3H).

實例88. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(3-甲基苯并呋喃-6-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.42**)之製備



部份A. 2-(2-乙醯基-5-溴基苯氧基)醋酸甲酯之製備

將1-(4-溴基-2-羥苯基)乙酮(1.35克，6.28毫莫耳)在無水DMF (16毫升)中之溶液，以數份氫化鈉(377毫克，60%，在油中，226毫克，9.42毫莫耳)處理，接著於室溫下攪拌30分鐘。然後，將混合物以溴醋酸甲酯(871微升，1.45克，9.48毫莫耳)逐滴處理(在添加完成後，溶液變得溫熱)，接著於室溫下攪拌18小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水(4x)與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得接近無色固體，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以己

烷中之20-100%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色固體(1.47克，82%)。

部份B. 2-(2-乙醯基-5-溴基苯氧基)醋酸之製備

將得自**部份A**之產物(1.47克，5.12毫莫耳)在四氫呋喃(26毫升)中之溶液以1.0N氫氧化鈉溶液(6.7毫升，6.7毫莫耳)處理，接著於室溫下攪拌3小時，此時反應已完成。使混合物在真空中濃縮，以移除四氫呋喃，然後以水稀釋，並冷卻至0℃。藉由添加1N鹽酸溶液使混合物酸化至pH 3，然後以醋酸乙酯萃取產物。將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。於真空中濃縮，獲得標題化合物，為無色固體(1.36克，97%)。

部份C. 6-溴基-3-甲基苯并呋喃之製備

將得自**部份B**之產物(500毫克，1.83毫莫耳)在醋酸酐(9.2毫升)中之溶液以醋酸鈉(300毫克，3.66毫莫耳)處理，接著於回流下溫熱18小時。使混合物冷卻至室溫，並以甲苯稀釋，及在真空中濃縮，以共沸方式移除醋酸酐。重複此方法3x。然後，將混合物以醋酸乙酯稀釋，並與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌1小時。分離液層，且以飽和氯化鈉溶液萃取有機層。脫水乾燥(Na_2SO_4)，並於真空中濃縮，獲得琥珀色油，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之8-50%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色液體(316毫克，82%)。

部份D. 4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基苯并呋喃-6-基)-1,3,2-二氧硼伍圜之製備

於微波管件中，使得自**部份C**之產物(303毫克，1.44毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(401毫克，1.58毫莫耳)及醋酸鉀(423毫克，4.31毫莫耳)在無水二氧陸圜(5毫升)中之混合物藉由氮噴射15分鐘而脫氣。將混合物以1,1'-雙-(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(24毫克，0.029毫莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。將微波管件密

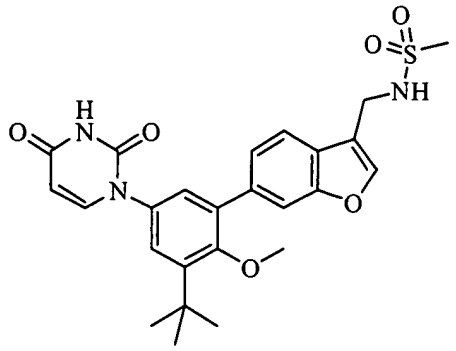
封，並使混合物於90℃下溫熱18小時。使混合物冷卻，且以醋酸乙酯稀釋，及以水與飽和氯化鈉溶液萃取。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，並與(3-巯基-丙基)矽膠一起攪拌1小時。過濾混合物，且於真空中濃縮，而得褐色半固體，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之8-40%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色油，其係於靜置時慢慢固化(307毫克，83%)。

部份E. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(3-甲基苯并呋喃-6-基)苯基)-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於微波管件中，使得自**部份D**之產物(307毫克，1.19毫莫耳)、得自**實例C**之產物(414毫克，1.03毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧-6-磷-6-苯基-金剛烷(Cytec [97739-46-3]) (15毫克，0.052毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(439毫克，2.07毫莫耳)在3:1四氫呋喃-水(8毫升)中之溶液，藉由氮噴射20分鐘而脫氣。將混合物以參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (12毫克，0.012毫莫耳)處理，接著再脫氣10分鐘。在這段期間內，溶液從最初深栗色轉變成綠褐色。將微波管件密封，並使溶液於50℃下溫熱56小時。使溶液冷卻，且以醋酸乙酯稀釋，及以1M檸檬酸溶液酸化。將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，然後與(3-巯基丙基)矽膠一起攪拌1小時。於過濾及在真空中濃縮後，使所得之殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之4-20%丙酮溶離，接著在矽膠上第二次管柱層析，以己烷中之20-100%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色固體(355毫克)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.74-7.92 (m, 2H) 7.58-7.76 (m, 2H) 7.46 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1H) 7.30 (q, J=2.82 Hz, 2H) 5.64 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.22 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例89. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-

基)-2-甲氧苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.18**)之製備



部份A. 6-溴基-3-(溴基甲基)苯并呋喃之製備

將得自**實例88部份C**之產物(1.0克，4.74毫莫耳)與過氧化二苯甲醯(287毫克，1.19毫莫耳)在氯苯(24毫升)中之溶液，於回流下以N-溴基琥珀醯亞胺(843毫克，4.74毫莫耳)以四份處理30分鐘。然後，將混合物在回流下攪拌2小時。使混合物冷卻，過濾，及濃縮，並於矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之7-30%氯仿溶離。此程序係獲得標題化合物，為淡黃色油(438毫克，32%)。

部份B. N-((6-溴基苯并呋喃-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(515毫克，1.78毫莫耳)、N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺(421毫克，1.95毫莫耳)及碳酸鉀(260毫克，1.95毫莫耳)在無水DMF (8.9毫升)中之溶液於70℃下攪拌3小時。使混合物冷卻，並以醋酸乙酯稀釋，及以水萃取(4x)。然後，將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，且脫水乾燥(Na_2SO_4)。在真空中濃縮，獲得米黃色固體。使此物質於矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之20-100%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色固體(224毫克，35%)。

部份C. N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份B**之產物(186毫克，0.44毫莫耳)接受關於**實例88部份D**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(177毫克，86%)。

部份D. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

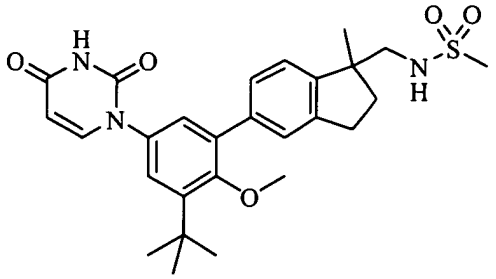
於微波管件中，使得自**部份C**之產物(169毫克，0.36毫莫耳)、得自**實例C**之產物(143毫克，0.36毫莫耳)及1.0M碳酸鈉溶液(0.5毫升，0.50毫莫耳)在1:1乙醇-甲苯(3毫升)中之懸浮液，藉由氮噴射20分鐘而脫氣。將溶液以1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(7毫克，9微莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。將微波管件密封，並將混合物於100℃下在微波爐中加熱1小時。以醋酸乙酯與水稀釋混合物，及以1M檸檬酸溶液酸化。將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，且使其在(3-巰基丙基)矽膠上靜置過夜。過濾，並於真空中濃縮，獲得灰白色泡沫物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之5-30%醋酸乙酯溶離。此程序係獲得標題化合物，為無色固體(96毫克，43%)。

部份E. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并呋喃-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份D**之產物(88毫克，0.14毫莫耳)在二氯甲烷(1.4毫升)中之溶液以三氟醋酸(1.4毫升)處理，接著於室溫下攪拌18小時，然後在40℃下攪拌2小時。於真空中濃縮混合物，而得深紫褐色泡沫物，使其在矽膠上接受管柱層析，以二氯甲烷中之5-50%醋酸乙酯溶離，獲得不純物質，使其在C-18管柱上藉逆相層析純化，以1%水-TFA/乙腈溶離。此程序係獲得標題化合物，為固體(3.9毫克)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.31-11.48 (m, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.68-7.94 (m, 2H) 7.40-7.65 (m, 2H) 7.10-7.38 (m, 2H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 4.33

(d, J=5.88 Hz, 2H) 3.23 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例90. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.25**)之製備



部份A. 5-溴基-1-(1,3-二硫陸圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-醇之製備

將1,3-二硫陸圜(11.96克，99毫莫耳)在無水四氫呋喃(100毫升)中之溶液，於-30℃下，以正-丁基鋰(2.5M，在己烷中，38.4毫升，96毫莫耳)逐滴處理10分鐘，接著在-15℃下攪拌2小時。然後，將溶液以5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(15克，71.1毫莫耳)在無水四氫呋喃(250毫升)中之溶液處理1小時，保持溫度在-9℃與2℃之間。接著，將混合物於冷藏室中在2-8℃下安置18小時。使溶液於真空中濃縮，而得栗色油，將其以1N鹽酸溶液處理，並以醚萃取。將醚層以飽和氯化鈉溶液萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得琥珀色油(23.55克)。

部份B. 2-(5-溴基-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)-1,3-二硫陸圜之製備

將得自**部份A**之產物(23.55克，71.1毫莫耳)在苯(350毫升)中之溶液以對-甲苯磺酸單水合物(3.0克)處理，接著於回流下攪拌1小時，同時藉由Dean-Stark集氣瓶移除水。將混合物以飽和碳酸氫鈉溶液，然後以飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得產物，為琥珀色油(22.27克)。

部份C. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸之製備

將得自**部份B**之產物(22.27克，71.1毫莫耳)在冰醋酸(375毫升)中

之溶液以濃鹽酸溶液(125毫升)處理，接著於回流下攪拌3小時。使混合物冷卻，及在真空中藉由使用甲苯(3x)共沸出醋酸與水而濃縮。使所獲得之褐色油經過2升燒結玻璃漏斗中之70-230網目矽膠填充柱(矽膠之體積約1800毫升)過濾，以二氯甲烷溶離，以移除非極性不純物(特別是1,3-丙烷雙硫醇)，然後使用醋酸乙酯，以溶離標題化合物，其係以褐色固體(9.85克，58%)獲得。

部份D. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸甲酯之製備

將得自**部份C**之產物(9.85克，40.9毫莫耳)在甲醇(400毫升)中之懸浮液以1,4-二氧陸圜中之4N氯化氫(125毫升)處理，並將混合物於回流下攪拌8小時。於真空中濃縮混合物，而得褐色油，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以氯仿中之0-30%甲基第三-丁基醚溶離。此等程序係獲得標題化合物，為琥珀色油(7.99克，77%)。

部份E. 5-溴基-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸甲酯之製備

將得自**部份D**之產物(2.03克，7.96毫莫耳)在無水四氫呋喃(40毫升)中之溶液，於-78℃及N_2下，以鋰雙(三甲基矽烷基)胺(1.0M，在四氫呋喃中，9.55毫升，9.55毫莫耳)逐滴處理10分鐘。將溶液於-78℃下攪拌45分鐘，然後以碘化甲烷(1.5毫升，先前已藉由通過鹼性氧化鋁填充柱乾燥)處理。然後，使混合物慢慢溫熱至室溫，及攪拌18小時。藉由添加飽和氯化銨溶液(2毫升)使混合物淬滅。在真空中濃縮混合物，以移除四氫呋喃，且以醋酸乙酯稀釋殘留物。將混合物以飽和氯化銨溶液，並以飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得標題化合物，為琥珀色油(2.06克，96%)。

部份F. 5-溴基-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸之製備

將得自**部份E**之產物(2.06克，7.65毫莫耳)與三甲基矽烷酸鉀(5.5克，90%，4.91克，38.3毫莫耳)在四氫呋喃(40毫升)中之溶液於回流下攪拌3小時。使混合物冷卻，及在真空中濃縮，以移除四氫呋喃。

使栗色殘留物溶於水(約175毫升)中，並以甲基第三-丁基醚萃取。使水相冷卻至0℃，且藉由添加濃鹽酸溶液酸化至pH 3。將混合物以醋酸乙酯(2x)，然後以飽和氯化鈉溶液萃取。使溶液脫水乾燥(Na_2SO_4)，並以Darco G-60處理，接著經過矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液，而得標題化合物，為淡黃色固體(1.93克，99%)。

部份G. 5-溴基-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺之製備

將得自**部份F**之產物(1.56克，6.12毫莫耳)與DMF (473微升，447毫克，6.12毫莫耳)在己烷(100毫升)中之溶液以氯化草醯(1.61毫升，2.32克，18.4毫莫耳)處理，接著於室溫下攪拌1小時。將混合物以矽藻土處理，然後經過矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液，並溶於丙酮(75毫升)中，及冷卻至0℃。將溶液以28%氨水溶液(75毫升)處理，接著在0℃下攪拌30分鐘，然後溫熱至室溫。於真空中濃縮混合物，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，且脫水乾燥(Na_2SO_4)。在真空中濃縮，獲得標題化合物，為油狀物(1.55克，100%)。

部份H. (5-溴基-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲胺鹽酸鹽之製備

於裝有vigreaux管柱與短路徑蒸餾頭之燒瓶中，使得自**部份G**之產物(1.21克，4.76毫莫耳)在無水四氫呋喃(8毫升)中之溶液溫熱至溫和回流，並以硼烷-硫化二甲烷複合物(904微升，723毫克，9.52毫莫耳)逐滴處理。將所形成之混合物在回流下攪拌2小時。使溶液冷卻至室溫，並以甲醇小心處理，直到起泡停止，接著以1,4-二氧陸圜溶液中之4N氯化氫(4毫升)小心處理。然後在真空中濃縮混合物。將所獲得之無色固體以醚研製，並藉過濾收集。於真空烘箱中在50℃下乾燥2小時後，獲得標題化合物，為無色固體(893毫克，68%)。

部份I. (5-溴基-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基-胺基甲酸第三-丁酯之製備

將得自**部份H**之產物(893毫克，3.23毫莫耳)在四氫呋喃(16毫升)中之懸浮液，以二碳酸二-第三-丁酯(846毫克，3.87毫莫耳)與飽和碳酸氫鈉溶液(7.2毫升約6.46毫莫耳)處理，接著於室溫下攪拌18小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水與飽和氯化鈉溶液萃取。使溶液脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，以己烷中之5-40%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物，為無色固體(1.03克，94%)。

部份J. (1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯之製備

使得自**部份I**之產物(1.03克，3.03毫莫耳)接受關於**實例88部份D**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(977毫克，83%)。

部份K. (5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯之製備

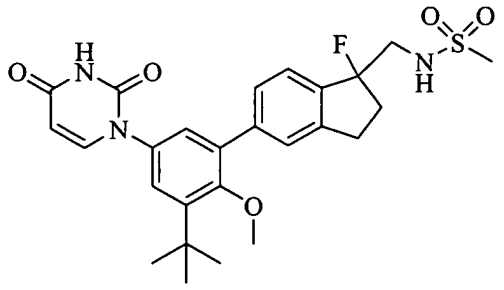
使得自**部份J**之產物(965毫克，2.49毫莫耳)接受關於**實例89部份D**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(618毫克，47%)。

部份L. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份K**之產物(446毫克，0.84毫莫耳)溶於二氧陸圜溶液中之4N氯化氫(12毫升)內，接著在室溫下攪拌18小時。然後，使所獲得無色固體之懸浮液於真空中濃縮。使此物質懸浮於二氯甲烷(5毫升)中，並冷卻至0℃，接著相繼以三乙胺(280微升，203毫克，2.01毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(81微升，120毫克，1.05毫莫耳)處理。將混合物在0℃下攪拌1小時，然後溫熱至室溫，並以二氯甲烷稀釋。將混合物以1M檸檬酸溶液萃取，接著脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物溶於3:1四氫呋喃-水(8毫升)中，且以碳酸鉀(231毫克，1.68

毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌1小時。於真空中濃縮混合物，並將殘留物以水稀釋，然後藉由添加1M檸檬酸酸化至約pH 2。以醋酸乙酯萃取產物，且以飽和氯化鈉溶液萃取有機層。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得無色固體，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以己烷中之30-100%醋酸乙酯溶離。此程序係獲得標題化合物，為無色固體(184毫克，43%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.14-7.48 (m, 5H) 7.06 (t, J=6.62 Hz, 1H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.18-3.33 (m, 3H) 2.96-3.15 (m, 2H) 2.85-3.00 (m, 2H) 2.70-2.87 (m, 3H) 2.10-2.34 (m, 1H) 1.63-1.90 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.20-1.34 (m, 3H).

實例91. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.12**)之製備



部份A. 5-(5-溴基-2,3-二氫-1H-亞茚-1-基)-2,2,3,3,7,7,8,8-八甲基-4,6-二氧-3,7-二矽壬烷之製備

於得自**實例90部份C**之產物(1.2克，4.98毫莫耳)在無水THF (5毫升)中之溶液內，添加TBSCl (1.726克，11.45毫莫耳)，

並使所形成之黃色溶液在冰浴中冷卻至0℃。逐滴添加LiHMDS在THF中之1.0M溶液(11.95毫升，11.95毫莫耳)，歷經5分鐘，且將所形成之深紅色溶液於0℃下攪拌90分鐘，然後在室溫下6小時。於真空中移除溶劑，並將油狀半固體殘留物以戊烷(2 x 35毫升)處理，以使LiCl沉澱。過濾漿液，並在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為褐色油

(2.3克)。

部份B. 5-溴基-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸之製備

於1-氯基甲基-4-氟基-1,1-重氮雙環并[2.2.2.]辛烷雙(四氟-硼酸鹽) (Selectfluor，2.26克，6.37毫莫耳)在CH_3CN (20毫升)中之混合物內，添加CH_3CN (6毫升)中之得自**部份A**之產物(2.3克，4.90毫莫耳)。將所形成之黃橘色溶液於室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入50毫升1N HCl (水溶液)中，以EtOAc (2 x 35毫升)萃取。以0.5N NaOH (3 x 30毫升)洗滌合併之有機萃液。以EtOAc (2 x 25毫升)洗滌合併之含水萃液，然後以5N HCl (10毫升)調整混合物至pH 1。以EtOAc (2 x 50毫升)萃取所形成之混濁褐色溶液，將合併之有機層以10% NaCl洗滌，然後以脫色碳處理，並攪拌1小時。使混合物以無水Na_2SO_4(s)脫水乾燥，經過矽藻土過濾，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為留下之黃色油(0.84克)。

部份C. 5-溴基-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-氯化碳醯之製備

於得自**部份B**之產物(0.95克，3.67毫莫耳)在CH_2Cl_2中之溶液內，添加氯化草醯(0.96毫升，11.00毫莫耳)，接著為DMF (0.28毫升)。將所形成之起泡溶液於室溫下攪拌2小時，經過矽藻土過濾，並在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為褐色油(0.99克)。

部份D. 5-溴基-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺之製備

於得自**部份C**之產物(0.99克，3.57毫莫耳)在丙酮(20毫升)中之溶液內，在0℃下，添加NH_4OH水溶液(28%，0.28毫升，3.57毫莫耳)，並將所形成之深褐色混合物於0℃下攪拌1小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘留物於水與EtOAc (2 x 50毫升)之間作分液處理。將合併之有機萃液以1N H_3PO_4、
10% $NaHCO_3$(水溶液)、10% NaCl洗滌，並以無水Na_2SO_4(s)脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使褐色固體於矽膠上藉管柱層析純化，

使用CH_2Cl_2/MeOH (99/1至96/4)之溶劑梯度液。獲得標題化合物，為褐色固體(0.205克，22%)。

部份E. (5-溴基-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基-胺基甲酸第三-丁酯之製備

於得自**部份D**之產物(0.234克，0.907毫莫耳)在無水THF (5毫升)中之溶液內，在80℃下，逐滴添加硼烷-DMS複合物(0.172毫升，1.813毫莫耳)。將反應燒瓶裝上短路徑冷凝器，並將混合物於回流下攪拌2小時，收集THF與DMS。然後，使混合物冷卻至室溫，且添加MeOH (5毫升)，接著為1,4-二氧陸圜中之4N HCl (5毫升)。在真空中移除溶劑，獲得無色固體(0.25克，98%)。使固體溶於THF (5毫升)中，並在此溶液中添加三乙胺(0.137毫升，0.980毫莫耳)，接著為二碳酸二-第三-丁酯(0.214克，0.980毫莫耳)。將混濁混合物於室溫下攪拌30分鐘，且添加10% $NaHCO_3$水溶液(1毫升)。將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時，然後在真空中濃縮成油狀殘留物。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，以水、1N H_3PO_4、10% NaCl洗滌，並以無水Na_2SO_4(s)脫水乾燥。濾出乾燥劑，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為油狀物(0.27克，88%)。

部份F. (1-氟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯之製備

使得自**部份E**之產物(0.27克，0.784毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物，為黃褐色固體(0.159克，52%)。

部份G. (5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯之製備

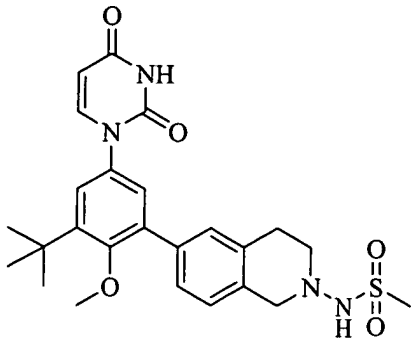
於得自**部份F**之產物(0.159克，0.405毫莫耳)、得自**實例C**之產物(0.162克，0.405莫耳)、1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧-6-磷-6-苯基金剛烷

(PA-Ph，CAS 97739-46-3) (3.55克，0.012毫莫耳)在THF (3毫升)中之溶液內，添加K_3PO_4(0.181克，0.851毫莫耳)與水(1毫升)，接著為參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)觸媒(3.71毫克，0.00405毫莫耳)。使所形成之混合物藉由以N_2起泡20分鐘而脫氣，然後在室溫下攪拌12小時。將反應混合物以EtOAc (50毫升)稀釋，以1N H_3PO_4、10% $NaHCO_3$、10% NaCl洗滌，並以無水Na_2SO_4(s)脫水乾燥。過濾混合物，且於真空中移除溶劑，獲得褐色油，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以98/2 CH_2Cl_2/MeOH溶離。標題化合物係被單離成無色固體(0.118克，54%)。

部份H. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份G**之產物(0.118克，0.219毫莫耳)溶於1,4-二氧陸圜中之4N HCl (2毫升)內，並在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑，且使殘留物懸浮於CH_2Cl_2中，及蒸發(2 x 4毫升)，獲得無色固體(0.10克，96%)。使此固體溶於CH_2Cl_2(1毫升)中，並將所形成之漿液在冰浴中攪拌。將三乙胺(0.059毫升，0.422毫莫耳)添加至漿液中，而造成透明溶液，且於其中添加氯化甲烷磺醯(0.02毫升，0.253毫莫耳)。將所形成之混合物在冰浴中攪拌1小時。將反應混合物以50毫升CH_2Cl_2稀釋，以1N H_3PO_4、10% $NaHCO_3$、10% NaCl洗滌，及以無水Na_2SO_4(s)脫水乾燥。濾出乾燥劑，並於真空中移除溶劑，留下粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以1:1至3:7己烷：EtOAc之梯度液溶離。獲得標題化合物，為無色固體(64毫克，62%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.30-7.48 (m, 3H) 7.12-7.32 (m, 3H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.27 (s, 3H) 2.94-3.08 (m, 4H) 2.91 (s, 3H) 2.17-2.38 (m, 1H) 1.76-1.97 (m, 1H) 1.40 (s, 9H).

實例92. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.43**)之製備



部份A. N-(3-溴基苯乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備

於2-(3-溴苯基)乙胺(10克，50.0毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之溶液內，在0℃下，逐滴添加2,6-二甲基吡啶(6.40毫升，55.0毫莫耳)，然後為三氟醋酸酐(7.77毫升，55.0毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。在0℃下添加水，且將反應物以1M HCl、H_2O及飽和$NaHCO_3$洗滌。使有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供標題化合物，為黃褐色固體(14.7克，99%)。

部份B. 1-(6-溴基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2,2,2-三氟-乙酮之製備

於得自**部份A**之產物(14.70克，49.6毫莫耳)與聚甲醛(2.39克，80毫莫耳)中，在室溫下添加醋酸(81毫升)與硫酸(53.7毫升)之混合物。將此懸浮液攪拌60小時，於此段時間內，其係變成溶液。將反應物倒入冷水中。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並以水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供被8-溴基異構物污染之標題化合物，為無色油(10.5克，67%)。

部份C. 6-溴基-1,2,3,4-四氫異喹啉之製備

於得自**部份B**之產物(9.5克，30.8毫莫耳)在甲醇(231毫升)與水(77毫升)中之溶液內，在室溫下添加碳酸鉀(8.52克，61.7毫莫耳)，並將

反應物於室溫下攪拌30分鐘。將反應物以水與氯仿中之25%異丙醇稀釋，且以1N HCl調整pH值至9。將混合物以氯仿中之25%異丙醇萃取兩次。使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得被8-溴基異構物污染之標題化合物(6.55克，定量)。

部份D. 6-溴基-2-亞硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉之製備

於得自**部份C**之產物(6.55克，30.9毫莫耳)在醋酸(61.8毫升)與3N鹽酸水溶液(10.29毫升，30.9毫莫耳)中之溶液內，在0℃下，逐滴添加1.9M亞硝酸鈉(20.64毫升，39.2毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，並以氯仿中之25%異丙醇與飽和$NaHCO_3$稀釋反應物。將水層以氯仿中之25%異丙醇萃取兩次。使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得被8-溴基異構物污染之標題化合物(6.97克，94%)。

部份E. 6-溴基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-胺之製備

於得自**部份D**之產物(0.5克，2.074毫莫耳)在甲醇(4.15毫升)中之溶液內，添加鋅(0.542克，8.30毫莫耳)，並使反應物冷卻至0℃，接著逐滴添加AcOH (4.15毫升)。使反應物溫熱至室溫，且將反應物攪拌2.5小時。過濾反應物，及以甲醇洗滌固體。蒸發濾液，並將殘留物以水與氯仿中之25%異丙醇稀釋，且添加飽和$NaHCO_3$。藉過濾移除白色固體，並將水層以氯仿中之25%異丙醇萃取兩次。使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得被8-溴基異構物污染之標題化合物(0.472克，定量)。

部份F. 6-溴基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

使得自**部份E**之產物(0.472克，2.078毫莫耳)在THF (20.78毫升)中之溶液冷卻至0℃，接著添加二碳酸二-第三-丁酯(0.531毫升，2.286毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌過夜。在真空中移除溶劑，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(單離較低R_f產物)，使用以二氯

甲烷開始，並以二氯甲烷中之10%醋酸乙酯結束之梯度液，而得標題化合物(49毫克，73%)。

部份G. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

使得自**部份F**之產物(100毫克，0.306毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(85毫克，0.336毫莫耳)及醋酸鉀(57.3微升，0.917毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(3.0毫升)中之溶液，藉由以N_2氣起泡15分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(11.18毫克，0.015毫莫耳)，並將所形成之混合物在95℃下攪拌16小時。將已冷卻之溶液以氯仿中之25%異丙醇稀釋，且以水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用以二氯甲烷開始，並以二氯甲烷中之25%醋酸乙酯結束之梯度液溶離，而得標題化合物(70毫克，61%)。

部份H. 6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

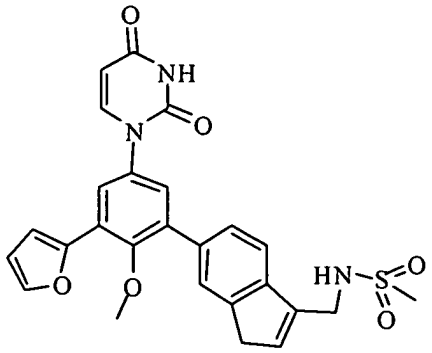
使得自**實例C**之產物(74.8毫克，0.187毫莫耳)、得自**部份G**之產物(70毫克，0.187毫莫耳)在EtOH (1.0毫升)、甲苯(1.0毫升)、1M Na_2CO_3水溶液(281微升，0.281毫莫耳)中之混合物，藉由以N_2氣起泡10分鐘而脫氣。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(6.84毫克，9.35微莫耳)，並以N_2持續脫氣5分鐘。將反應混合物密封，且於78℃下加熱16小時。使反應物冷卻，並以氯仿中之25%異丙醇稀釋，及以水洗滌。將有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用以二氯甲烷開始，並以醋酸乙酯結束之梯度液溶離，而得標題化合物(53毫克，54%)。

部份I. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-

2-甲氧苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份H**之產物(25毫克，0.048毫莫耳)在二氯甲烷(0.5毫升)中之溶液內，在室溫下，添加TFA (0.5毫升)，並將反應物攪拌30分鐘，然後於真空中濃縮。將殘留物以氯仿中之25%異丙醇稀釋，且以飽和$NaHCO_3$洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得固體(17.8毫克，88%)。於固體在吡啶中之溶液(0.5毫升)內，在0℃下，添加氯化甲烷磺醯(12.6微升，0.162毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌90分鐘。添加甲醇，且將反應物攪拌10分鐘。將殘留物以氯仿中之25%異丙醇稀釋，並以飽和$NaHCO_3$洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，且使產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用以二氯甲烷開始，並以醋酸乙酯結束之梯度液溶離，而得標題化合物(11毫克，52%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.11-7.42 (m, 5H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.04 (s, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.10 (d, J=5.52 Hz, 2H) 2.98 (s, 3H) 2.90-3.05 (m, 2H) 1.40 (s, 9H).

實例93. N-((6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.65**)之製備



部份A. N-((6-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

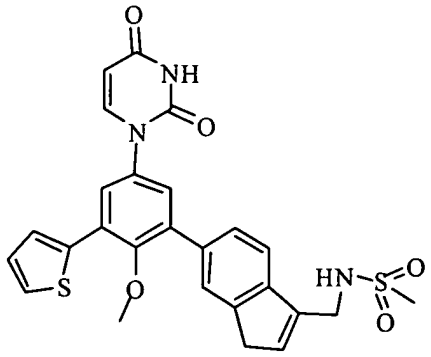
使得自**實例48部份C**之產物(0.242克，0.573毫莫耳)與得自**實例79部份E**之產物(0.200克，0.57毫莫耳)接受關於**實例79部份F**所述之條

件，獲得標題化合物，為灰白色固體(0.104克，35%)。

部份B. N-((6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(25.2毫克，0.049毫莫耳)在3:1 v/v THF-水(1.3毫升)中之溶液，於微波管件中，在室溫下，與呋喃-2-基二羥基硼烷(6.91毫克，0.062毫莫耳)及磷酸鉀(16.84毫克，0.097毫莫耳)合併。於其中添加1,1'-雙(二-第三-丁基-膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(1.65毫克，2.53微莫耳)。將管件密封，並將所形成之混合物以氮滌氣4分鐘，然後於油浴中，在50℃下加熱16.5小時。使反應混合物於稀HCl與醋酸乙酯之間作分液處理，且使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，及在真空中濃縮。將殘留物於矽膠上藉層析純化(醋酸乙酯-己烷)，而得標題化合物，為灰白色固體(11.4毫克，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.45 (s, 1H) 7.80-7.89 (m, 2H) 7.73-7.79 (m, 2H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.50 (t, J=6.07 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.09 (d, J=3.31 Hz, 1H) 6.68 (dd, J=3.68, 1.84 Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.68 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.19 (d, J=5.15 Hz, 2H) 3.48 (s, 2H) 3.34 (s, 3H) 2.96 (s, 3H).

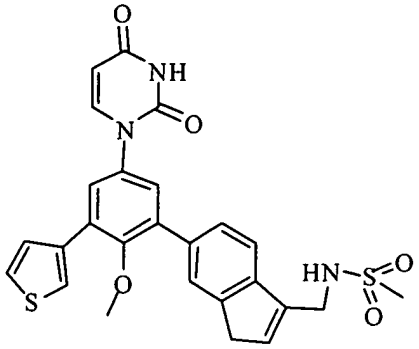
實例94. N-((6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.63**)之製備



按**實例93部份B**中所述，使得自**實例93部份A**之產物(26.5毫克，0.051毫莫耳)與噻吩-2-基二羥基硼烷(8.3毫克，0.065毫莫耳)反應，獲

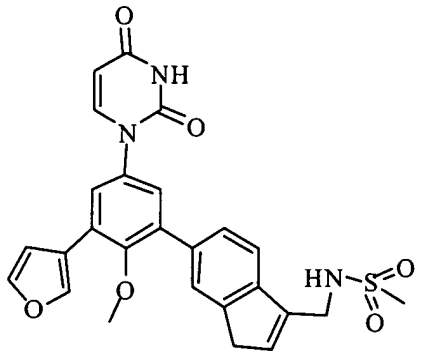
得標題化合物，為灰白色固體(8.6毫克，32%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.47 (s, 1H) 7.86 (d, J=7.72 Hz, 2H) 7.55-7.78 (m, 5H) 7.50 (t, J=6.25 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.16-7.21 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.19 (d, J=4.78 Hz, 2H) 3.48 (s, 2H) 3.30 (s, 3H) 2.96 (s, 3H).

實例95. N-((6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.62**)之製備



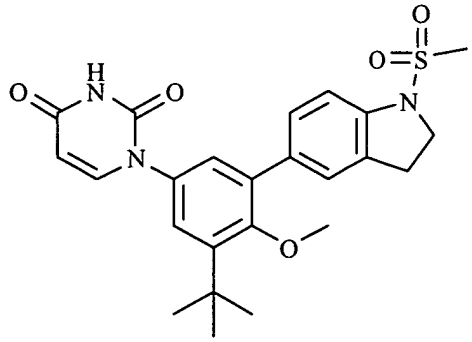
按**實例93部份B**中所述，使得自**實例93部份A**之產物(25.9毫克，0.050毫莫耳)與噻吩-3-基二羥基硼烷(8.1毫克，0.063毫莫耳)反應，獲得標題化合物，為灰白色固體(8.6毫克，33%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.93 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.87 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.53-7.75 (m, 6H) 7.49 (t, J=6.25 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.68 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 4.19 (d, J=5.15 Hz, 2H) 3.47 (s, 2H) 3.21 (s, 3H) 2.96 (s, 3H).

實例96. N-((6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.67**)之製備



按**實例93部份B**中所述，使得自**實例93部份A**之產物(25.9毫克，0.050毫莫耳)與呋喃-3-基二羥基硼烷(7.2毫克，0.064毫莫耳)反應，獲得標題化合物，為灰白色固體(10.6毫克，45%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.46 (s, 1H) 7.84 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.80 (t, J=1.84 Hz, 1H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.54-7.64 (m, 2H) 7.50 (t, J=6.07 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.08 (d, J=1.47 Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1H) 3.47 (s, 2H) 3.30 (s, 3H) 2.96 (s, 3H).

實例97. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-(甲磺醯基)二氫吲哚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.32**)之製備



部份A. 5-溴基-1-(甲磺醯基)二氫吲哚之製備

於DMF (5.0毫升)中，添加氫化鈉(53毫克，1.3毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌30分鐘。添加5-溴基二氫吲哚(240毫克，1.2毫莫耳)，且將溶液於室溫下攪拌30分鐘。添加氯化甲烷磺醯(94微升，1.2毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌過夜，然後於真空中濃縮。使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，以2% $CH_3OH/CHCl_3$溶離，而得標題化合物(202毫克，60%)。

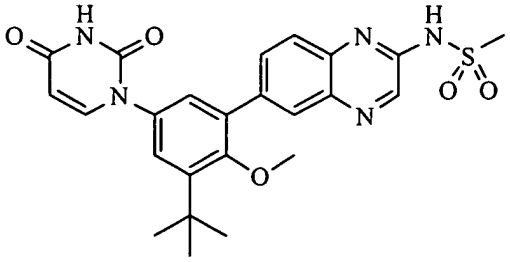
部份B. 1-(甲磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)二氫吲哚之製備

使得自**部份A**之產物(192毫克，0.70毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物(114毫克，51%)。

部份C. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-(甲磺醯基)二氫吲哚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使得自**實例C**之產物(58毫克，0.145毫莫耳)與得自**部份B**之產物(56.2毫克，0.174毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(12毫克，18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.53-7.67 (m, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.32-7.41 (m, 2H) 7.23 (dd, J=13.60, 2.57 Hz, 2H) 5.63 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.99 (t, J=8.46 Hz, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.18 (t, J=8.46 Hz, 2H) 3.04 (s, 3H).

實例98. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)喹喏啉-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.26**)之製備



部份A. N-(4-溴基-2-硝基苯基)-3-酮基丁醯胺之製備

將雙烯酮(0.32毫升，4.15毫莫耳)在甲苯(2毫升)中之溶液，添加至4-溴基-2-硝基苯胺(900毫克，4.15毫莫耳)在甲苯(7毫升)中之80℃溶液內，並將溶液於回流下加熱5小時。添加甲苯(2毫升)中之三乙胺(0.58毫升，4.15毫莫耳)，且持續回流30分鐘。在真空中濃縮已冷卻之溶液，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以2:1己烷/EtOAc溶離，而得標題化合物，為黃色固體(920毫克，74%)。

部份B. 6-溴基喹啉-2(1H)-酮之製備

於氫氧化鈉(337毫克，8.4毫莫耳)在H_2O (2.1毫升)中之溶液內，添加得自**部份A**之產物(423毫克，1.4毫莫耳)，並在65℃下持續攪拌1小時。將已冷卻之溶液以H_2O (4毫升)稀釋，且添加硼氫化鈉(31.9毫克，0.84毫莫耳)，及在室溫下持續攪拌1.5小時。將冰添加至溶液中，接著逐滴添加6N HCl，直到酸性為止。藉過濾收集所形成之固體，以H_2O洗滌，並在真空烘箱中乾燥，而得標題化合物(273毫克，86%)。

部份C. 6-溴基-2-氯基喹唑啉之製備

於含有氯化磷醯(3.4毫升，36.5毫莫耳)之燒瓶中，添加得自**部份B**之產物(255毫克，1.1毫莫耳)，並將溶液在60℃下加熱過夜。使溶液冷卻至室溫，傾倒於冰上，且藉過濾收集所形成之固體，而得標題化合物(239毫克，87%)。

部份D. 6-溴-N-(4-甲氧基苄基)喹啉-2-胺之製備

於得自**部份C**之產物(2.8克，11.5毫莫耳)在乙醇(58毫升)中之溶液內，添加(4-甲氧苯基)甲胺(7.5毫升，57.5毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以20% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(1.97克，50%)。

部份E. N-(4-甲氧基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)喹啉-2-胺之製備

使得自**部份D**之產物(500毫克，1.45毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物(378毫克，66%)。

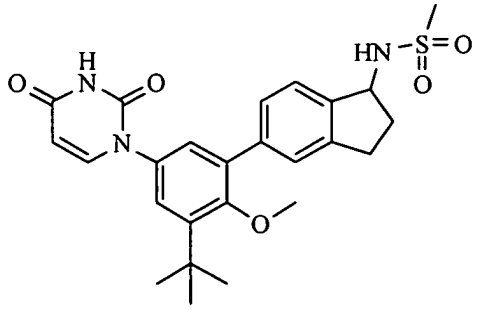
部份F. 1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(2-(4-甲氧基苄胺基)喹啉-6-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

使得自**部份E**之產物(133毫克，0.34毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物(125毫克，82%)。

部份G. N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)喹啉-2-基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份F**之產物(87毫克，0.16毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.6毫升)與H_2O (0.07毫升)中之溶液內，添加DDQ (40.4毫克，0.18毫莫耳)，並在室溫下激烈攪拌1小時。使溶液經過矽藻土過濾，且使矽藻土上所收集之暗色固體溶於5毫升CH_3OH中。過濾甲醇溶液，在真空中移除溶劑，並使粗製中間物溶於吡啶(0.6毫升)中。添加氯化甲烷磺醯(11微升，0.14毫莫耳)，且將溶液在60℃下加熱過夜。於真空中濃縮已冷卻之溶液，並使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，以2% $CH_3OH/CHCl_3$溶離，而得標題化合物(7.7毫克，12%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.42 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.19-7.43 (m, 4H) 5.83 (dd, J=7.91, 2.39 Hz, 1H) 3.32 (s, 3H) 3.27 (s, 3H) 1.46 (s, 9H).

實例99. N-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.44**)之製備



部份A. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇之製備

將5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(2.07克，9.81毫莫耳)在乙醇(49毫升)中之懸浮液全部立即以硼氫化鈉(186毫克，4.90毫莫耳)處理。數分鐘後，使溶液稍微溫熱，並使所有固體溶解。在室溫下攪拌1小時後，於真空中濃縮混合物，以移除乙醇。使所獲得之膠質於醋酸乙酯

與水之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液(2x)與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得標題化合物(3.05克，98%)，為無色油，其係在高真空下泵送時結晶過夜。

部份B. 1-疊氮基-5-溴基-2,3-二氫-1H-茚之製備

將得自**部份A**之產物(1.01克，4.73毫莫耳)在甲苯(8.1毫升)中之溶液以二苯基偶磷基疊氮化物(1.23毫升，1.56克，5.67毫莫耳)處理，接著冷卻至0℃。將溶液以DBU (855微升，863毫克，5.67毫莫耳)逐滴處理，然後在0℃下攪拌2小時，接著溫熱至室溫，歷經48小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水與1M檸檬酸溶液，然後以飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得褐色油，使其藉急驟式層析純化，以己烷中之5-50%醋酸乙酯溶離。此等程序係獲得標題化合物(889毫克，79%)，為淡黃色油。

部份C. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺之製備

於THF中之1M氫化鋰鋁(0.84毫升，0.84毫莫耳)在THF (0.88毫升)中之-15℃溶液內，逐滴添加得自部份B之產物之溶液(200毫克，0.84毫莫耳)，並使溶液溫熱至室溫，及攪拌過夜。使溶液冷卻至-10℃，且逐滴添加4:1 THF：H_2O (0.5毫升)。將溶液於室溫下攪拌4小時，經過矽藻土過濾，並在真空中濃縮濾液，而得標題化合物(151毫克，85%)。

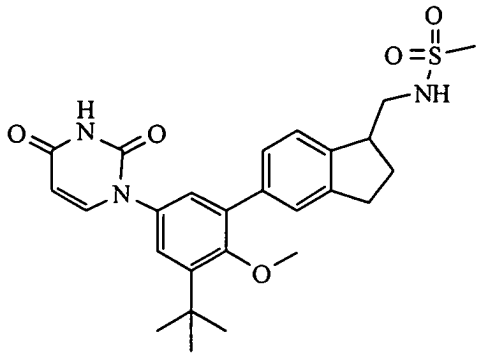
部份D. N-(5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份C**之產物(150毫克，0.71毫莫耳)在吡啶(3.5毫升)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(61微升，0.78毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮溶液，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以20% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(111毫克，54%)。

部份E. N-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份D**之產物(109毫克，0.38毫莫耳)接受關於**實例72部份B與部份C**所述之條件，獲得標題化合物(39毫克，60%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.39-7.48 (m, 3H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.19-7.23 (m, 1H) 5.63 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 4.86 (q, J=7.97 Hz, 1H) 3.27 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 2.90-3.01 (m, 1H) 2.71-2.90 (m, 1H) 2.52-2.62 (m, 1H) 1.85-1.98 (m, 1H) 1.40 (s, 9H).

實例100. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.17**)之製備



部份A. (E)-5-溴基-1-(甲氧基亞甲基)-2,3-二氫-1H-茚之製備

於氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(39.7克，116毫莫耳)在THF (210毫升)中之懸浮液內，在-20℃下，逐滴添加1M第三-丁醇鉀(95毫升，95毫莫耳)，並將溶液於-20℃下攪拌20分鐘。在此溶液中，逐滴添加5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(10.0克，47.4毫莫耳)在THF (230毫升)中之溶液，並於-20℃下持續攪拌30分鐘，然後溫熱至室溫，及攪拌2小時。使溶液經過矽藻土過濾，且在真空中濃縮濾液，獲得粗產物，使其在矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2/己烷溶離，而得標題化合物(10.56克，93%)。

部份B. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧甲醛之製備

於得自**部份A**之產物(1.44克，6.0毫莫耳)在CH_2Cl_2(30毫升)中之

溶液內，在-78℃下，逐滴添加CH_2Cl_2中之1M三溴化硼(13.8毫升，13.8毫莫耳)，並於-78℃下持續攪拌4小時。將溶液倒入冰-飽和碳酸氫鈉混合物中，且激烈攪拌。分離液層，並以CH_2Cl_2萃取(2x)水層。合併有機萃液，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以10% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(604毫克，45%)。

部份C. 1-(5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲胺之製備

於得自**部份B**之產物(300毫克，1.3毫莫耳)在CH_3OH (18.5毫升)中之溶液內，添加4-甲氧基苄胺(0.17毫升，1.3毫莫耳)與癸硼烷(49毫克，0.4毫莫耳)，並在室溫下持續攪拌1小時，
於真空中濃縮溶劑，且使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，
以3% $CH_3OH/CHCl_3$溶離，而得標題化合物(264毫克，57%)。

部份D. N-((5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)-N-(4-甲氧基-苄基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份C**之產物(88毫克，0.25毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.0毫升)中之溶液內，添加三乙胺(39微升，0.28毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(22微升，0.28毫莫耳)，並在室溫下持續攪拌1小時，於真空中濃縮溶劑，且使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(55毫克，51%)。

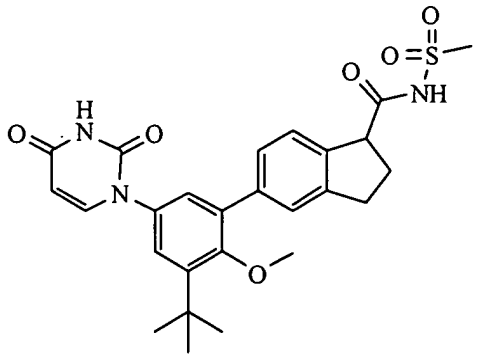
部份E. N-(4-甲氧基苄基)-N-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份D**之產物(1.15克，2.71毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物(840毫克，66%)。

部份F. N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份E**之產物(840毫克，2.1毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，並使經單離之物質(1.28克，2.07毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(10毫升)中，且慢慢添加三氟醋酸(10毫升)。於室溫下攪拌1小時後，在真空中濃縮溶劑，並使粗產物懸浮於10% $NaHCO_3$中，以CH_2Cl_2萃取(3x)，合併有機萃液，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮溶劑，而得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以2% $CH_3OH/CHCl_3$溶離，獲得標題化合物(0.84克，81%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.29-7.59 (m, 3H) 7.25 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.10-7.22 (m, 2H) 5.63 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.26 (s, 2H) 3.23-3.40 (m, 1H) 2.89 (s, 3H) 2.71-3.09 (m, 2H) 2.14-2.32 (m, 1H) 1.75-1.95 (m, 1H) 1.40 (s, 9H).

實例101. 5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-N-(甲磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺(化合物**IB-L0-2.34**)之製備



部份A. 5-溴基-2,3-二氫-1H-茚-1-羧酸之製備

於得自**實例100部份B**之產物(300毫克，1.3毫莫耳)與2-甲基-2-戊烯(8毫升)在第三-丁醇(32毫升)中之溶液內，添加亞氯酸鈉(1.36克，0.12毫莫耳)在含有磷酸二氫鈉(1.07克，8.9毫莫耳)之H_2O (12毫升)中之溶液，並將混合物在室溫下激烈攪拌20分鐘。於真空中濃縮溶劑，且將殘留物以H_2O稀釋，以EtOAc萃取(3x)，合併萃液，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而得標題化合物(180毫克，56%)。

部份B. 5-溴-N-(甲磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺之製備

於得自**部份A**之產物(100毫克，0.42毫莫耳)在CH_2Cl_2(1.7毫升)中之溶液內，添加羰基二咪唑(67.3毫克，0.42毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌2小時。添加甲烷磺醯胺(39.5毫克，0.42毫莫耳)與DBU(62.5毫克，0.42毫莫耳)，且於室溫下持續攪拌2小時。將溶液以CH_2Cl_2稀釋，1N HCl、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在真空中濃縮，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以20% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(121毫克，92%)。

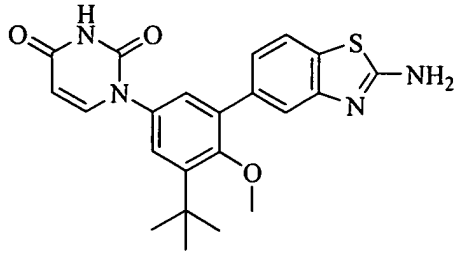
部份C. N-(甲磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺之製備

使得自**部份B**之產物(159毫克，0.5毫莫耳)接受關於**實例72部份B**所述之條件，獲得標題化合物(144毫克，79%)。

部份D. 5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-N-(甲磺醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-羧醯胺之製備

使得自**部份C**之產物(134毫克，0.34毫莫耳)接受關於**實例72部份C**所述之條件，獲得標題化合物(14毫克，8%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ8.11 (m, 1H) 7.08-7.57 (m, 7H) 5.80 (dd, J=7.91, 2.39 Hz, 1H) 4.07 (dd, J=9.01, 6.07 Hz, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 2.91-3.22 (m, 1H) 2.35-2.74 (m, 1H) 1.44 (s, 9H) 1.17-1.34 (m, 1H) 0.60-1.00 (m, 1H).

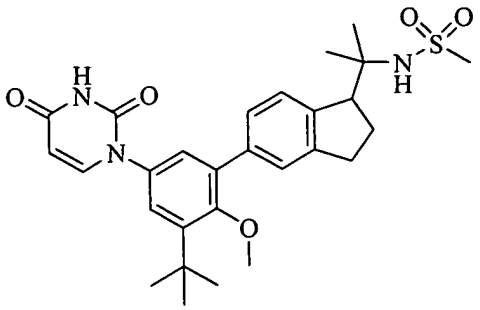
實例102. 1-(3-(2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)-5-第三-丁基-4-甲氧基-苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.39**)之製備



標題化合物係使用關於**實例83**製備所述之程序，以5-溴基[d]噻

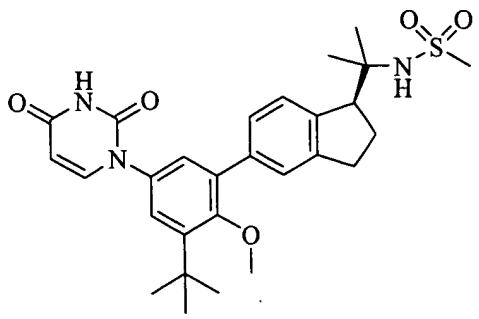
唑-2-胺取代6-溴基苯并[d]噻唑-2-胺而製成。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 8.40 (s, 2H) 7.84 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.54 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.27-7.32 (m, 3H) 5.64 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 3.27 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例103. N-(2-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.29**)之製備



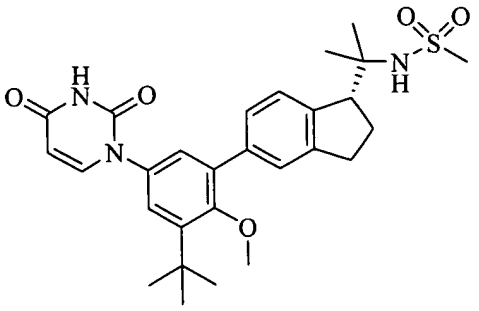
於得自**實例75部份D**之產物(20毫克，0.038毫莫耳)在1:1苯：MeOH (0.6毫升)中之溶液內，添加氧化鉑(IV) (1毫克)。將所形成之混合物在1大氣壓H_2及室溫下攪拌1小時，然後經過矽藻土過濾，並於真空中濃縮。使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，使用$CHCl_3$中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物，為固體(14毫克，70%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H) 7.77 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.28-7.38 (m, 2H) 7.21-7.26 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.61 (dd, J=8.64, 5.33 Hz, 1H) 3.25 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 2.75-2.98 (m, 2H) 1.97-2.21 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 1.24 (d, J=8.46 Hz, 6H).

實例104. (S)-N-(2-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.22**)之製備



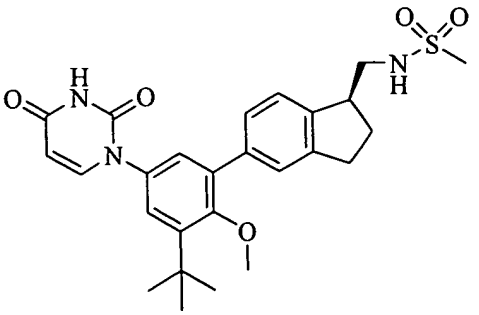
使得自**實例103**之產物(10毫克)接受對掌性層析(Chiralpak AD-H管柱；以1:32-PrOH：己烷(0.1% TFA)溶離)。單離較早溶離之成份，獲得標題化合物(4.4毫克)。^{1}H NMR係與得自**實例103**之產物相同。

實例105. (R)-N-(2-(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.37**)之製備



使得自**實例103**之產物(10毫克)接受對掌性層析(Chiralpak AD-H管柱；以1:32-PrOH：己烷(0.1% TFA)溶離)。單離較晚溶離之成份，獲得標題化合物(4.2毫克)。^{1}H NMR係與得自**實例103**之產物相同。

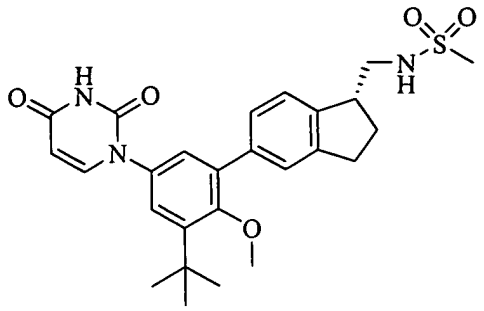
實例106. (S)-N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.9**)之製備



使得自**實例100部份F**之產物(20毫克)接受對掌性層析(Chiralpak

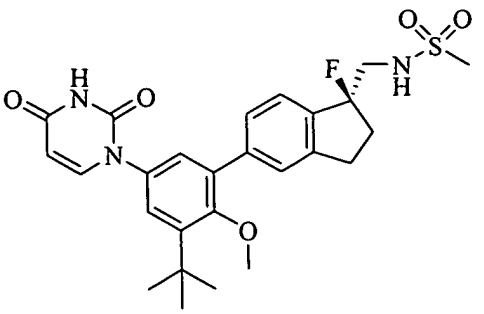
AD-H管柱；以1:42-PrOH：己烷(0.1% TFA)溶離)。單離較早溶離之成份，獲得標題化合物(5.3毫克)。^{1}H NMR係與得自**實例A-100部份F**之產物相同。

實例107. (R)-N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.15**)之製備



使得自**實例100部份F**之產物(20毫克)接受對掌性層析(Chiralpak AD-H管柱；以1:42-PrOH：己烷(0.1% TFA)溶離)。單離較晚溶離之成份，獲得標題化合物(5.7毫克)。^{1}H NMR係與得自**實例100部份F**之產物相同。

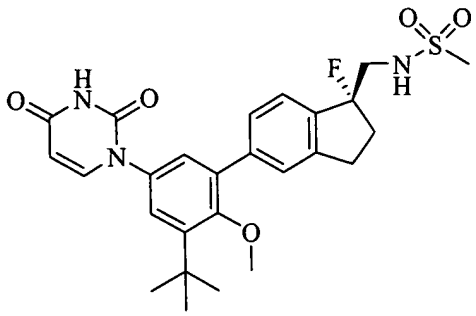
實例108. (S)-N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.20**)之製備



使得自**實例91部份H**之產物接受**實例104**中所述之條件，獲得標題化合物。^{1}H NMR係與得自**實例91部份H**之產物相同。

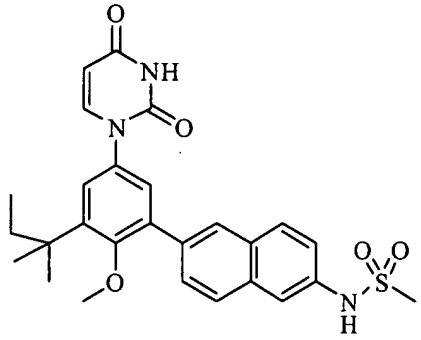
實例109. (R)-N-((5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲基)甲烷磺醯胺

(化合物**IB-L0-2.10**)之製備



使得自**實例91部份H**之產物接受**實例104**中所述之條件，獲得標題化合物。^{1}H NMR係與得自**實例91部份H**之產物相同。

實例110. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-第三-戊基苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.52**)之製備



部份A. 1-(3-第三-丁基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

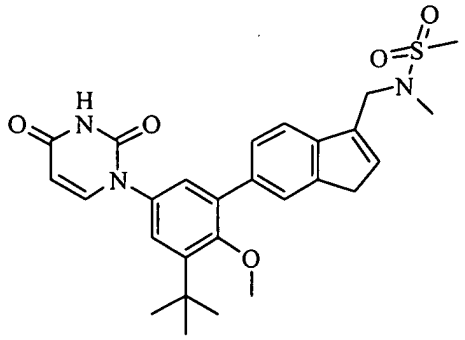
根據得自**實例C部份A、部份B及部份C**之程序，使2-第三-戊基酚(5.0克，30毫莫耳)反應，提供標題產物，為無色固體。(6.7克，56%總產率，歷經3個步驟)。

部份B. N-(6-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-第三-戊基苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份A**之產物(100毫克，0.241毫莫耳)、得自**實例4A部份B**之產物(92毫克，0.266毫莫耳)、碳酸鈉(38.4毫克，0.362毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(9.9毫克，0.012毫莫耳)溶於甲苯(4毫升)與乙醇(4毫升)溶劑混合物中，將其以氮噴射10分鐘，然後，

將混合物加熱至85℃，歷經18小時。接著，於溶液中，添加CH_2Cl_2(20毫升)，然後為1N HCl水溶液(10毫升)，分離有機層，添加3-巰基丙基矽膠(100毫克)與硫酸鎂。濃縮溶液，並在矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，提供標題化合物，為無色固體(71毫克，58%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.41 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3H).

實例111. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺(化合物IB-L0-2.16)之製備



部份A. N-甲基-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-茚-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

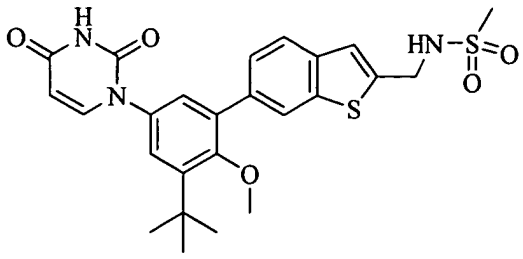
於得自**實例79部份E**之產物(210毫克，0.60毫莫耳)在無水THF (5毫升)中之溶液內，添加鋰雙(三甲基矽烷基)胺在甲苯中之1.0M溶液(0.60毫升，0.60毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌5分鐘。添加碘甲烷(0.075毫升，1.20毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌2小時，且在醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉管柱層

析純化，以醋酸乙酯/己烷(10%至25%)之梯度液溶離，而得標題化合物，為固體(125毫克，57%)。

部份B. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-茚-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺之製備

將得自**實例C**之產物(60.0毫克，0.15毫莫耳)、**部份A**之產物(54.5毫克，0.15毫莫耳)、磷酸鉀(66.9毫克，0.315毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3，1.32毫克，4.5微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(1.37毫克，1.5微莫耳)在四氫呋喃(3.0毫升)與水(1.0毫升)中之混合物以N_2滌氣30分鐘。將混合物於50℃下攪拌2小時，然後在醋酸乙酯與1M HCl之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於C-18逆相矽膠上藉管柱層析純化，使用10-100%乙腈在水(0.1% TFA)中之溶劑梯度液，而得標題化合物，為固體(19毫克，24%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.49 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H) 7.26 (m, 2.57 Hz, 2H) 6.63 (s, 1H) 5.64 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 4.26 (s, 2H) 3.51 (s, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.01 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例112. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.40**)之製備



部份A. 6-溴基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯之製備

於4-溴基-2-氟基苯甲醛(1.02克，4.83毫莫耳)在DMSO (4毫升)中之溶液內，添加2-巯基醋酸乙酯(0.58毫升，5.31毫莫耳)，接著為Et_3N (1.35毫升，9.65毫莫耳)，並將混合物在80℃下加熱3小時。將所形成之暗色混合物倒入水(50毫升)中，且以EtOAc (2 x 50毫升)萃取。將合併之有機萃液以10% NaCl洗滌，以無水Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃色蠟狀固體(1.29克，94%)。

部份B. (6-溴基苯并[b]噻吩-2-基)甲醇之製備

於得自**部份A**之產物(0.82克，2.88毫莫耳)在Et_2O (20毫升)中之溶液內，在0℃下，逐滴添加氫化鋰鋁在Et_2O中之1M溶液(3.16毫升，3.16毫莫耳)，並將所形成之漿液於5-10℃之間攪拌1小時。將漿液以0.3毫升H_2O、0.3毫升15% NaOH水溶液、0.7毫升H_2O處理，攪拌30分鐘，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為無色固體(0.58克，83%)。

部份C. 6-溴基-2-(溴基甲基)苯并[b]噻吩之製備

將得自**部份B**之產物(85毫克，0.35毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(74毫克，0.413毫莫耳)及三苯膦(106毫克，0.403毫莫耳)在CH_2Cl_2(2毫升)中之混合物於室溫下攪拌2小時。將反應混合物以50毫升CH_2Cl_2稀釋，以水、10% $NaHCO_3$及10% NaCl洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以9:1己烷：EtOAc溶離，產生標題化合物，為白色固體(96毫克，89%)。

部份D. N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

於(4-甲氧苯基)甲胺(1.317克，9.60毫莫耳)在CH_2Cl_2(10毫升)中之溶液內，逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.34毫升，4.36毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌2小時。將反應混合物以50毫升CH_2Cl_2稀釋，以1N

H_3PO_4、10% NaCl洗滌，以無水$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為白色固體(0.84克，89%)。

部份E. N-((6-溴基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份D**之產物(0.223克，1.037毫莫耳)在EtOH (2毫升)與1.0M NaOH (1.1毫升，1.1毫莫耳)中之溶液，添加至含有得自**部份C**之產物(0.317克，1.037毫莫耳)在EtOH (4毫升)中之漿液內。將所形成之漿液於回流下加熱1小時，然後在真空中濃縮，獲得糊狀固體。使殘留物於40毫升水與40毫升EtOAc之間作分液處理。將有機層以1N H_3PO_4、10% $NaHCO_3$、10% NaCl洗滌，以無水Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，留下黃色油。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以CH_2Cl_2溶離，而得標題化合物，為無色固體(0.15克，33%)。

部份F. N-(4-甲氧基苄基)-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份E**之產物(0.15克，0.34毫莫耳)接受關於**實例72部份B**製備所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(0.121克，73%)。

部份G. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)甲烷磺醯胺之製備

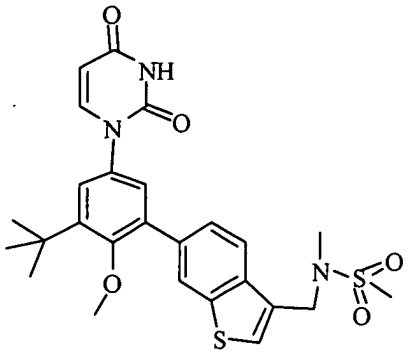
使得自**部份F**之產物(24毫克，0.049毫莫耳)接受關於**實例72部份C**製備所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(20毫克，65%)。

部份H. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份G**之產物(14毫克，0.022毫莫耳)在CH_2Cl_2(0.3毫升)與TFA (0.3毫升)中之溶液於室溫下攪拌4小時，然後在真空中濃縮。

使殘留物於10毫升CH_2Cl_2與2毫升10% $NaHCO_3$水溶液之間作分液處理，並在真空中濃縮有機層。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以99:1 CH_2Cl_2：MeOH溶離，而得標題化合物，為無色固體(5毫克，44%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.40 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.82-7.97 (m, 3H) 7.79 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.47-7.63 (m, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.26-7.34 (m, 1H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.48 (d, J=5.88 Hz, 2H) 3.23 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.41 (s, 9H).

實例113. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.21**)之製備



部份A. N-((6-溴基苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-甲基甲烷碸基-醯胺之製備

得自**實例76部份D**之產物(0.100克，0.382毫莫耳)、N-甲基甲烷磺醯胺(45.9毫克，0.421毫莫耳)及碳酸鉀(0.127克，0.918毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(5毫升)中之混合物。將混合物於80℃下攪拌11小時，冷卻至室溫，並在乙醚與水之間作分液處理(3x)，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，且於真空中濃縮，而得標題化合物，為無色蠟狀固體(0.128克，定量)。

部份B. N-甲基-N-((6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺醯胺之製備

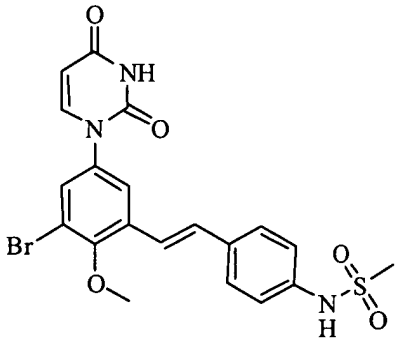
使得自**部份A**之產物(0.128克，0.382毫莫耳)接受關於**實例72部份**

B製備所述之條件，獲得標題化合物，為無色結晶性固體(0.120克，82%)。

部份C. N-((6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份B**之產物(50.6毫克，0.133毫莫耳)接受關於**實例79部份F**製備所述之條件，獲得標題化合物，為無色固體(61.5毫克，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.41 (s, 1H) 8.17 (d, J=1.47 Hz, 1H) 8.09 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.74-7.85 (m, 2H) 7.63 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 5.65 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.52 (s, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 1.42 (s, 9H).

實例114. (E)-N-(4-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.52**)之製備



部份A. 2-溴基-4,6-二碘酚之製備

於1升圓底燒瓶中，裝填2-溴酚(8.65克，50毫莫耳)與甲醇(100毫升)，獲得無色溶液。添加氫氧化鈉(2.40克，60.0毫莫耳)，並攪拌，直到氫氧化物丸粒已溶解為止。使溶液在冰水浴中冷卻，且添加碘化鈉(5.6克，37.4毫莫耳)，接著逐滴添加次氯酸鈉(17毫升，27.5毫莫耳)，獲得透明褐色/紅色溶液，且濃厚白色固體逐漸沉澱。重複3次碘化鈉與漂白劑之添加，獲得橘色混合物，將其攪拌2小時，以硫代硫酸鈉在水中之溶液(20克，在100毫升)處理，攪拌15分鐘，並以濃HCl逐滴處理成恒定pH值為1。將混合物攪拌15分鐘，及過濾，以收

集白色固體，將其以水重複洗滌，並乾燥成恒定質量(14.7克，69%)。

部份B. 1-溴基-3,5-二碘基-2-甲氧基苯之製備

於500毫升圓底燒瓶中，裝填丙酮(96毫升)中之得自**部份A**之產物(14.7克，34.6毫莫耳)、碘甲烷(2.70毫升，43.3毫莫耳)及氫氧化鈉(2.101毫升，39.8毫莫耳)，獲得黃褐色溶液。將混合物攪拌24小時，並濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水與飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得白色固體。使固體自熱己烷再結晶，獲得白色固體，將其藉過濾收集(12.3克，81%)。

部份C. 1-(3-溴基-5-碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

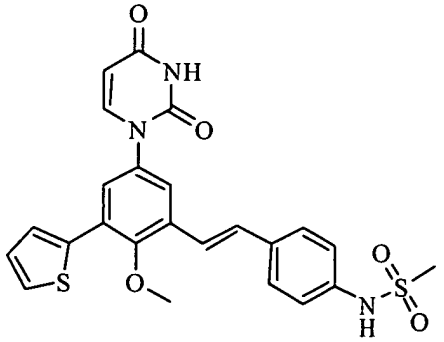
於250毫升圓底燒瓶中，裝填DMSO (70毫升)中之得自**部份B**之產物(8.09克，18.44毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.273克，20.28毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(0.823克，3.69毫莫耳)、碘化銅(I)(0.351克，1.844毫莫耳)及磷酸鉀(8.22克，38.7毫莫耳)。將混合物密封，以氮噴射15分鐘，並在60℃下加熱16小時。使混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以1M HCl、水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠(Aldrich目錄#538086)處理，經過矽藻土過濾，並蒸發，而得灰白色固體(3.92克，50%)。

部份D. (E)-N-(4-(3-溴基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加THF (12.0毫升)與水(4.0毫升)中之得自**部份C**之產物(846毫克，2.0毫莫耳)、得自**實例41B部份B**之產物(482毫克，2.000毫莫耳)、磷酸鉀(892毫克，4.20毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧-6-磷金剛烷(PA-Ph) (CAS 97739-46-3) (17.54

毫克，0.060毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (18.31毫克，0.020毫莫耳)。將燒瓶密封，並將混合物以氮噴射5分鐘，並於環境溫度下攪拌72小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及蒸發。以最少量之甲醇/CH_2Cl_2研製殘留物，而得標題化合物，為白色固體(595毫克，60%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.03 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.69 (dd, J=7.72, 1.50 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.35 (m, 2H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.69 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.87 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.50 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 490, 492 (M-H)+.

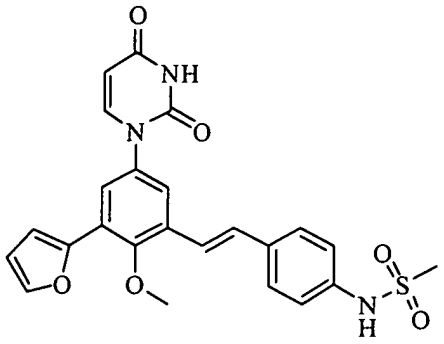
實例115. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.48**)之製備



於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**實例114部份D**之產物(40毫克，0.081毫莫耳)、噻吩-2-基二羥基硼烷(10.40毫克，0.081毫莫耳)、1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(2.65毫克，4.06微莫耳)及磷酸鉀(34.5毫克，0.162毫莫耳)。將容器密封，並將混合物藉由氮噴射5分鐘，且在50℃下加熱3小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，經過矽藻土過濾，並蒸發。使殘留物藉逆相層析

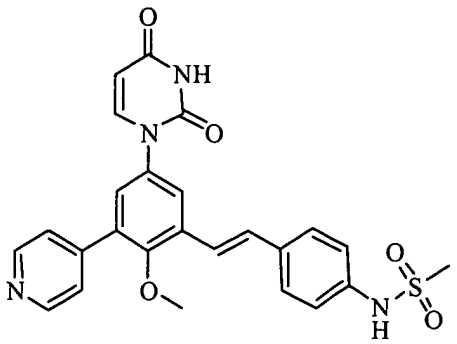
純化，而得標題化合物，為白色固體(20毫克，50%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.03 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 5.70 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.18 (dd, J=5.43, 4.05 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.68 (m, 2H) 7.77 (m, 2H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1H) 9.89 (s, 1H) 11.49 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H)+.

實例116. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.46**)之製備



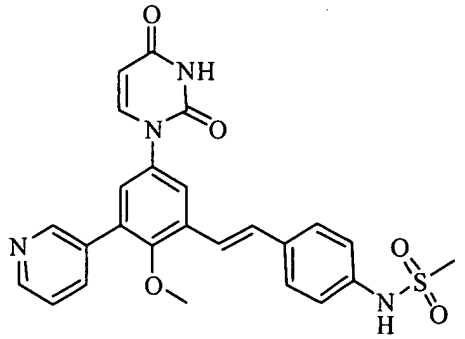
標題化合物係根據**實例115**之程序，以呋喃-2-基二羥基硼烷取代噻吩-2-基二羥基硼烷而製成，以獲得白色固體(22毫克，56%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.03 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 6.69 (dd, J=3.31, 1.84 Hz, 1H) 7.08 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.36 (m, 2H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.82 (m, J=7.72 Hz, 2H) 9.88 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 497 (M+NH4)+.

實例117. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.55**)之製備



標題化合物係根據**實例115**之程序，以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡啶取代噻吩-2-基二羥基硼烷而製成，以獲得白色固體(15毫克，38%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.03 (s, 3H) 3.49 (s, 3H) 5.72 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.38 (d, J=4.41 Hz, 2H) 7.51 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.80 (d, J=5.88 Hz, 2H) 7.85 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.97 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.77 (d, J=6.25 Hz, 2H) 9.90 (s, 1H) 11.51 (d, J=2.21 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

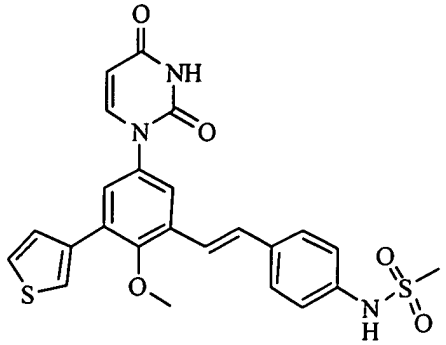
實例118. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.53**)之製備



標題化合物係根據**實例115**之程序，以3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡啶取代噻吩-2-基二羥基硼烷而製成，以獲得白色固體(19毫克，48%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.02 (s, 3H) 3.45 (s, 3H) 5.71 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.37 (d, J=2.94 Hz, 2H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.63 (m, 3H) 7.85 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.93 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.15 (m, 1H) 8.68 (dd, J=4.80 Hz, 1.47 Hz, 1H) 8.86 (d, J=1.84 Hz, 1H) 9.89 (s, 1H) 11.50 (d, J=2.21 Hz, 1H).

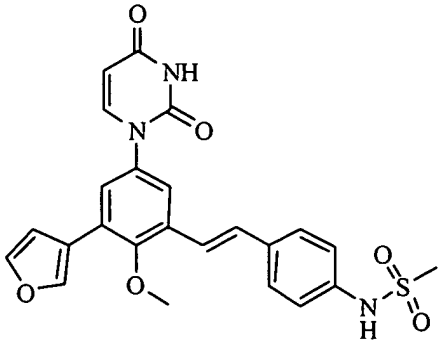
MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

實例119. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.47**)之製備



標題化合物係根據**實例115**之程序，以噻吩-3-基二羥基硼烷取代噻吩-2-基二羥基硼烷而製成，以獲得白色固體(19毫克，38%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.02 (s, 3H) 3.55 (s, 3H) 5.69 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.36 (s, 2H) 7.55 (m, 2H) 7.61 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.67 (dd, J=5.15, 2.94 Hz, 1H) 7.78 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=2.57, 0.96 Hz, 1H) 9.88 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H)+.

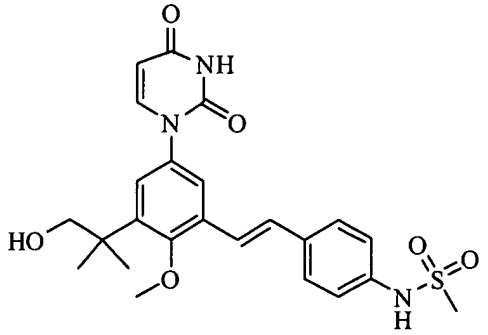
實例120. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.50**)之製備



標題化合物係根據**實例115**之程序，以呋喃-3-基二羥基硼烷酸取代噻吩-2-基二羥基硼烷而製成，以獲得白色固體(14毫克，29%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.02 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 5.69 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.57, 0.90 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H)

7.34 (s, 2H) 7.61 (m, 3H) 7.74 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.80 (m, 2H) 8.25 (s, 1H) 9.88 (s, 1H) 11.49 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 478 (M-H)+.

實例121. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.45**)之製備



部份A. 2-(2-羥基-3,5-二碘苯基)醋酸之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加乙腈(50毫升)中之2-(2-羥苯基)醋酸(Aldrich，3.04克，20毫莫耳)，獲得無色溶液。分次添加N-碘基琥珀醯亞胺(9.00克，40.0毫莫耳)，歷經15分鐘，而得紅色/褐色透明溶液，將其攪拌16小時。濃縮混合物，並將所形成之固體於75毫升水中研製，且過濾，以收集橘色固體，使其在真空下乾燥。使粗製固體自甲苯再結晶，獲得淡橘色粉末(6.0克，74%)。

部份B. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)醋酸甲酯之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(49.5毫升)中之得自**部份A**之產物(6克，14.85毫莫耳)、碳酸鉀(6.16克，44.6毫莫耳)及硫酸二甲酯(4.12克，32.7毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。將此懸浮液在回流下加熱16小時，冷卻，濃縮，並使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。將EtOAc層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮成褐色油，使其在40克矽膠藥筒上層析，以3:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(6.0克，94%)。

部份C. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸甲酯之製備

於100毫升圓底燒瓶中，在氮氣下，添加無水THF (20毫升)與HMPA (2毫升)中之得自**部份B**之產物(1.728克，4毫莫耳)，獲得無色溶液。添加碘化甲烷(1.251毫升，20.00毫莫耳)，並使溶液冷卻至-40℃。逐滴添加第三-丁醇鉀(12.00毫升，12.00毫莫耳)，且將混合物在-40至-20℃下攪拌30分鐘，及以1M HCl使反應淬滅至pH值為1。將混合物以3 x 40毫升EtOAc萃取。合併萃液，以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物於40克ISCO矽膠藥筒上急驟式層析，以9:1己烷/EtOAc溶離，獲得雙-甲基化產物，為黃色油(1.63克，89%)。

部份D. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸之製備

將得自**部份C**之產物(2.63克，5.72毫莫耳)在MeOH (40毫升)與THF (40毫升)中之懸浮液，以4.0M氫氧化鈉(28毫升，112毫莫耳)處理，並在80℃下加熱48小時。蒸發有機溶劑，且以1M HCl使殘留水溶液酸化，產生固體，將其藉過濾收集，以水洗滌，及乾燥，而得所要之羧酸(2.46克，96%)。

部份E. 2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙-1-醇之製備

將得自**部份D**之產物(1.00克，2.242毫莫耳)在THF (40毫升)中之溶液以硼烷THF複合物1.0M (20毫升，20毫莫耳)逐滴處理，然後於50℃下加熱24小時。將混合物以甲醇(20毫升)處理，回流30分鐘，及濃縮。將所形成之殘留物以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發。使殘留物在矽膠上層析，以己烷/EtOAc (4:1)溶離，而得所要之產物(810毫克，84%)。

部份F. 第三-丁基(2-(3,5-二碘基-2-甲氧苯基)-2-甲基丙氧基)-二甲基矽烷之製備

將得自**部份E**之產物(432毫克，1.000毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液以第三-丁基二甲基氯基矽烷(301毫克，2.000毫莫耳)與咪唑(204

毫克，3.00毫莫耳)處理，並攪拌2小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物在矽膠上層析，以己烷/EtOAc (9:1)溶離，而得所要之產物(522毫克，96%)。

部份G. 1-(3-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-碘-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份F**之產物(520毫克，0.952毫莫耳)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(117毫克，1.047毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(42.5毫克，0.190毫莫耳)、碘化銅(I) (18.13毫克，0.095毫莫耳)及磷酸鉀(424毫克，1.999毫莫耳)。將容器密封，以氮噴射，然後在60℃下加熱24小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，並蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以己烷/EtOAc (3:2)溶離，獲得產物，為固體(285毫克，65%)。

部份H. (E)-N-(4-(3-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

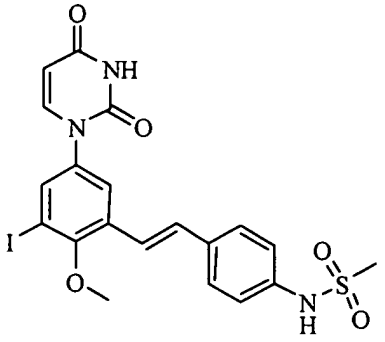
於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份G**之產物(53毫克，0.1毫莫耳)、得自**實例41B部份B**之產物(24毫克，0.1毫莫耳)、磷酸鉀(44.0毫克，0.2毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.87毫克，3.0微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0) (0.9毫克，1微莫耳)。將容器密封，並將混合物為以氮噴射5分鐘，然後在50℃下加熱2小時。使混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，並蒸發。使殘留物於矽膠上

層析，以己烷/EtOAc (1:1)溶離，獲得固體(50毫克，83%)。

部份I. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份H**之產物(120毫克，0.20毫莫耳)在THF (5.0毫升)中之溶液以1M TBAF (0.800毫升，0.800毫莫耳)在THF中處理，並攪拌16小時。使混合物以水與醋酸乙酯進行分液處理。將有機層洗滌(3x鹽水)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之4%甲醇溶離，獲得固體(85毫克，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.30 (s, 6H) 3.01 (s, 3H) 3.62 (d, J=5.52 Hz, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.67 (t, J=5.33 Hz, 1H) 5.66 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.21 (m, 5H) 7.62 (m, 3H) 7.72 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.85 (s, 1H) 11.42 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 503 (M+NH4)+.

實例122. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.51**)之製備



部份A. 1,3,5-三碘基-2-甲氧基苯之製備

於250毫升壓力容器中，添加MTBE (60毫升)中之2,4,6-三碘酚(5克，10.60毫莫耳)，獲得黃色溶液。使溶液在冰浴中冷卻，並於快速滴液下，添加2.0M三甲基矽烷基重氮甲烷(7.95毫升，15.90毫莫耳)，接著逐滴添加甲醇(6毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，且在室溫下攪拌4小時。使反應溶液於EtOAc與水之間作分液處理，並以1M HCl、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌有機層。使EtOAc脫水乾燥

($MgSO_4$)，過濾，及濃縮，而得黃褐色固體，使用之而無需純化(4.8克，94%)。

部份B. 1-(3,5-二碘基-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

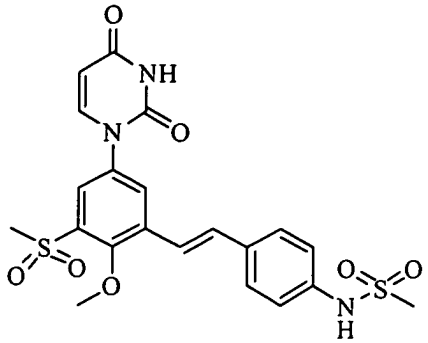
於100毫升圓底燒瓶中，在N_2下，添加DMSO (50毫升)中之得自**部份A**之產物(3.5克，7.2毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.97克，8.64毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(3.2克，15.0毫莫耳)，獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(320毫克，1.44毫莫耳)，並將混合物以N_2噴射5分鐘。添加碘化銅(I) (137毫克，0.72毫莫耳)，且將混合物再一次噴射10分鐘，置於N_2下，及在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。以EtOAc萃取2x水層。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，及濃縮。將所形成之固體在2:1己烷/EtOAc中研製，獲得灰白色粉末(2.2克，62%)。

部份C. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，將得自**部份B**之產物(141毫克，0.30毫莫耳)、得自**實例41B部份B**之產物(72.3毫克，0.300毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈀(II)CH_2Cl_2複合物(12.25毫克，0.015毫莫耳)及磷酸鉀(70.0毫克，0.330毫莫耳)在THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中混合。將混合物以氮噴射5分鐘，並在50℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，並蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之5%甲醇溶離，獲得固體(47毫克，29%)。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.02 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.67 (d, J=7.72 Hz, 1H)

7.28 (m, 4H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.76 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.81 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.86 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.48 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 538 (M-H)+.

實例123. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.49**)之製備



部份A. 4-硝基苯-2-重氮基-1-氧化物之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加48%四氟硼酸(15毫升)中之2-胺基-4-硝基酚(6.165克，40.0毫莫耳)。在0℃下逐滴添加水(6毫升)中之亞硝酸鈉(2.76克，40.0毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。藉過濾收集固體，以四氟硼酸與水洗滌。使固體懸浮於丙酮(50毫升)中，過濾，並乾燥，獲得固體(3.31克，50%)。

部份B. 2-(甲硫基)-4-硝基酚之製備

於1升燒杯中，添加冰水(250克)中之得自**部份A**之產物(2.70克，16.35毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。添加銅(0.520克，8.18毫莫耳)，接著慢慢添加水(50毫升)中之硫代甲醇鈉(2.292克，32.7毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌24小時。過濾混合物，並以1M HCl使濾液酸化，產生固體，將其藉過濾收集，及乾燥(2.53克，84%)。

部份C. 2-(甲磺醯基)-4-硝基酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (20毫升)中之得自**部份B**之產物(1.111克，6.00毫莫耳)，獲得褐色懸浮液。在0℃下慢慢添加水(20毫升)中之生氧劑(oxone) (7.746克，12.60毫莫耳)。使混合物溫熱至室

溫，攪拌1小時，並以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析，以CH_2Cl_2中之1%至5%甲醇溶離，獲得固體(0.472克，36%)。

部份D. 2-碘基-6-(甲磺醯基)-4-硝基酚之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (10毫升)與水(2.5毫升)中之得自**部份C**之產物(470毫克，2.164毫莫耳)。逐滴添加CH_2Cl_2(2.0毫升)中之單氯化碘(0.130毫升，2.60毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌，倒入水(200毫升)中，且攪拌10分鐘。藉過濾收集所形成之固體，及乾燥(636毫克，86%)。

部份E. 1-碘基-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)-5-硝基苯之製備

於50毫升壓力容器中，添加MTBE (6毫升)中之得自**部份D**之產物(630毫克，1.836毫莫耳)，獲得黃色溶液。使混合物在冰浴中冷卻，並在快速滴液下添加2M三甲基矽烷基-重氮甲烷(1.377毫升，2.75毫莫耳)，接著逐滴添加MeOH (0.4毫升)，造成平靜起泡。將容器密封，並於室溫下攪拌1小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得灰白色固體(655毫克，100%)。

部份F. 3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯胺之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加THF/MeOH/水(50毫升，2/2/1)中之得自**部份E**之產物(0.650克，1.820毫莫耳)、氯化銨(0.146克，2.73毫莫耳)及鐵(0.508克，9.10毫莫耳)。使混合物回流2小時，冷卻，並過濾。蒸發濾液，且使殘留物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得固體(590毫克，99%)。

部份G. (E)-N-(3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯胺甲醯基)-3-甲氧基丙烯醯胺之製備

於100毫升圓底燒瓶中，添加DMF (15.0毫升)中之得自**部份F**之產物(500毫克，1.528毫莫耳)。使溶液在氮氣下冷卻至-20℃，並逐滴添加異氰酸(E)-3-甲氧基丙烯醯酯(15.28毫升，6.11毫莫耳；如藉由Santana, L.等人, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295所述製成)。將混合物於此溫度下攪拌15分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌45分鐘。將混合物以醋酸乙酯稀釋，且藉由水(3 x 50毫升)、鹽水(3 x 50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。以醋酸乙酯/己烷研製殘留物，獲得固體(425毫克，61%)。

部份H. 1-(3-碘基-4-甲氧基-5-(甲磺醯基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

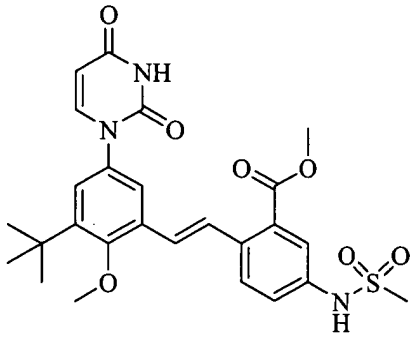
於100毫升圓底燒瓶中，添加乙醇(10毫升)中之得自**部份G**之產物(420毫克，0.925毫莫耳)，獲得懸浮液。添加水(10毫升)中之濃硫酸(1毫升，18.76毫莫耳)，並將混合物在110℃下加熱2小時。使反應混合物冷卻，以水(50毫升)稀釋，並攪拌10分鐘。藉過濾收集固體物質，以水洗滌，及乾燥，而得白色固體(325毫克，83%)。

部份I. (E)-N-(4-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於5毫升微波管件中，添加THF (3.0毫升)與水(1.0毫升)中之得自**部份H**之產物(63.3毫克，0.15毫莫耳)、得自**實例41B部份B**之產物(36.2毫克，0.150毫莫耳)、磷酸鉀(66.9毫克，0.315毫莫耳)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1.315毫克，4.50微莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (1.374毫克，1.500微莫耳)。將容器密封，並將混合物以氮噴射5分鐘，且在50℃下加熱2小時。使混合物以醋酸乙酯與1M HCl進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。將濾液以3-巰基丙基官能基化矽膠處理，過濾，並蒸發。以甲醇/CH_2Cl_2研製殘留物，獲得固體(62毫克，84%)。^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.03 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 5.72 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.26 (m, 3H) 7.45 (m, 1H) 7.65 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.93 (s, 1H) 11.52 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 509 (M+NH4)+.

實例124. (E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(化合物**IB-L1-1.7**)之製備



部份A. 2-((二乙氧基磷醯基)甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

於2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(0.40克，2.05毫莫耳)在CCl_4(20毫升)中之溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(365毫克，2.05毫莫耳)與2,2'-偶氮雙異丁腈(34毫克，0.21毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下攪拌18小時，冷卻至室溫，並在EtOAc (50毫升)與H_2O (50毫升)之間作分液處理。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:3 EtOAc：己烷作為溶離劑，獲得溴化物，為油狀物(345毫克，61%)。將此油放置在亞磷酸三乙酯(5毫升)中，且於120℃下加熱並攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，且使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑。獲得標題化合物，為油狀物(313毫克，75%)。

部份B. (E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-硝基苯甲酸甲酯之製備

於得自**部份A**之產物(360毫克，1.09毫莫耳)與得自**實例41A部份**

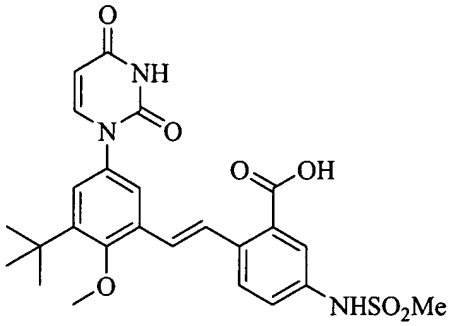
D之產物(329毫克，1.09毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(10毫升)中之溶液內，添加第三-丁醇鉀(305毫克，2.72毫莫耳)。將所形成之深紅色溶液於室溫下攪拌1小時，然後倒入1N HCl水溶液(10毫升)中。將所形成之混合物以CH_2Cl_2(10毫升)萃取，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得固體。將固體在二氯化亞硫醯中之溶液(2.3毫升)於85℃下加熱30分鐘，並在真空中移除二氯化亞硫醯。將殘留物於CH_2Cl_2與MeOH之2:1混合物(3毫升)中攪拌30分鐘，且在真空中蒸發至乾涸。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(350毫克，69%)。

部份C. (E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯之製備

於得自**部份B**之產物(465毫克，0.97毫莫耳)在THF:MeOH: H_2O之2:2:1混合物(10毫升)中之溶液內，添加鐵粉(271毫克，4.85毫莫耳)與氯化銨(78毫克，1.46毫莫耳)。將混合物於80℃下加熱45分鐘，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮至乾涸。將殘留物與氯化甲烷磺醯(0.16毫升，2.0毫莫耳)及三乙胺(0.392毫升，4.85毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(10毫升)中合併，並將所形成之混合物在室溫下攪拌3小時。使混合物於1N HCl (20毫升)與CH_2Cl_2(20毫升)之間作分液處理，且使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(270毫克，53%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.42 (s, 1H) 10.07 (s, 1H) 7.90 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.66-7.79 (m, 3H) 7.52 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.44 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.14-7.26 (m, 2H) 5.65 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

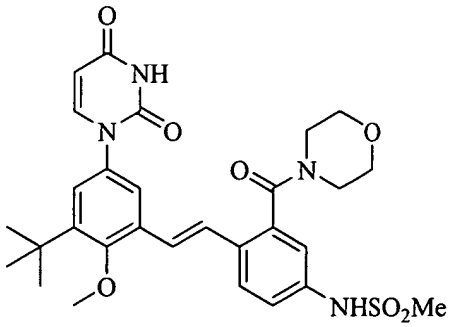
實例125. (E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-

基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸(化合物**IB-L1-1.4**)之製備



將得自**實例124**之產物(55毫克，0.104毫莫耳)在THF (1毫升)與1N NaOH水溶液(1毫升)中之溶液，於黑暗中，在室溫下攪拌1.5小時。添加1N HCl水溶液，直到pH 3為止，並以EtOAc (2 x 2毫升)萃取所形成之混合物。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(53毫克，99%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ13.22 (br s, 1H) 11.40 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.02 (s, 1H) 7.72-7.91 (m, 3H) 7.68 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.16 (d, J=16.18 Hz, 1H) 5.64 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

實例126. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(嗎福啉-4-羰基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.23**)之製備



部份A. 氯化(E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲醯之製備

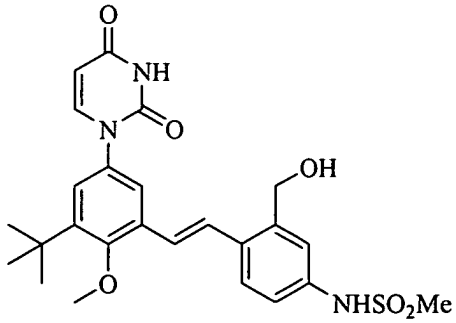
將得自**實例125**之產物(257毫克，0.50毫莫耳)在二氯化亞硫醯

(1.5毫升)中之溶液於85℃下加熱40分鐘，然後濃縮，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為固體(0.27克)。

部份B. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(嗎福啉-4-羰基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份A**之產物(24毫克，0.045毫莫耳)在無水CH_2Cl_2 (1毫升)中之溶液內，添加嗎福啉(0.02毫升，0.226毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後於1N HCl水溶液(5毫升)與EtOAc (2 x 5毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之4% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(19毫克，71%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 7.85 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.52 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.99-7.34 (m, 5H) 5.65 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.56-3.71 (m, 4H) 3.40-3.51 (m, 2H) 3.11-3.22 (m, 2H) 3.06 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

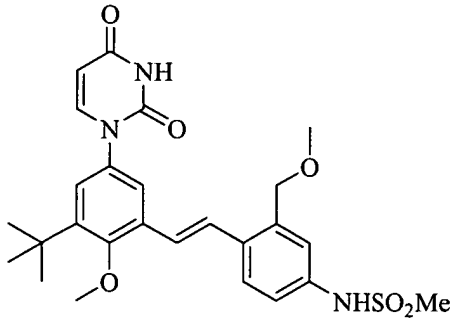
實例127. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(羥甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.10**)之製備



於得自**實例126部份A**之產物(375毫克，0.705毫莫耳)在無水THF (5毫升)中之溶液內，在0℃及N_2氣下，逐滴添加第三-丁氧基氫化鋁鋰之1.0M溶液(1.8毫升，1.8毫莫耳)。將所形成之混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後，使其溫熱至室溫，並攪拌1小時。使混合物於1N HCl

水溶液(10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(220毫克，63%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.41 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 7.73 (t, J=8.27 Hz, 2H) 7.66 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.31-7.39 (m, 2H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.12-7.19 (m, 2H) 5.65 (d, J=8.09 Hz, 1H) 5.28 (t, J=5.52 Hz, 1H) 4.65 (d, J=5.52 Hz, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

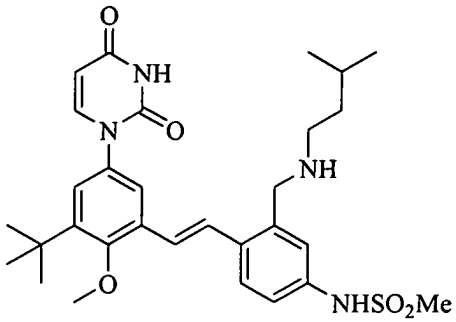
實例128. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(甲氧基甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.13**)之製備



於得自**實例127**之產物(32毫克，0.064毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(1毫升)中之溶液內，添加二氯化亞硫醯(23微升，0.32毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌30分鐘。使混合物於飽和$NaHCO_3$水溶液(5毫升)與CH_2Cl_2(5毫升)之間作分液處理，且將有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於MeOH (1毫升)中，並添加25% NaOMe在MeOH中之溶液(58微升，0.254毫莫耳)。將所形成之混合物在50℃下攪拌2小時。使混合物於1N HCl水溶液(10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(15毫克，46%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.43 (s, 1H) 9.86 (s, 1H) 7.62-7.87 (m, 3H) 7.12-7.39 (m, 5H) 5.66 (d, J=7.72 Hz, 1H) 4.58 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

實例129. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((異戊基胺基)甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.31**)之製備



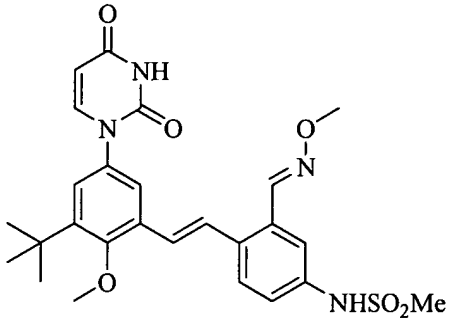
部份A. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-甲醯基苯基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**實例127**之產物(0.60克，1.20毫莫耳)在無水DMA (15毫升)中之溶液內，添加2-碘氧基苯甲酸(336毫克，1.20毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後於EtOAc (20毫升)與H_2O (2 x 20毫升)之間作分液處理。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之2% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物，為無色固體(395毫克，66%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.45 (s, 1H) 10.15 (s, 1H) 8.06 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.97 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.73-7.78 (m, 2H) 7.69 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.51 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.30 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.39 (s, 9H).

部份B. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((異戊基胺基)甲基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

於得自**部份A**之產物(50毫克，0.10毫莫耳)與3-甲基丁-1-胺(12微升，0.10毫莫耳)在無水THF (3毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(32毫克，0.15毫莫耳)與AcOH (9微升，0.15毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌4小時，然後於H_2O (10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(37毫克，65%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 8.80-8.87 (m, 1H) 7.88 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.71-7.77 (m, 2H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.37 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.21-7.29 (m, 3H) 5.67 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 4.30-4.38 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 2.95-3.04 (m, 2H) 1.49-1.67 (m, 3H) 1.38 (s, 9H) 0.86 (d, J=6.25 Hz, 6H).

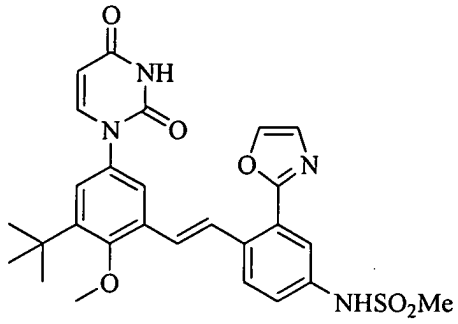
實例130. N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((E)-(甲氧亞胺基)甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.19**)之製備



於得自**實例129部份A**之產物(35毫克，0.070毫莫耳)在EtOH (2毫升)中之溶液內，添加O-甲氧基胺鹽酸鹽(29毫克，0.35毫莫耳)與碳酸氫鈉(30毫克，0.35毫莫耳)。將所形成之混合物在70℃下攪拌2小時。於混合物中，添加1N HCl水溶液(1毫升)，獲得無色沉澱物，將其過濾，並乾燥，而得標題化合物，為無色固體(24毫克，64%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.94 (s, 1H)

8.74 (s, 1H) 7.79-7.85 (m, 2H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.57-7.65 (m, 2H) 7.32 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.18 (d, J=16.18 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

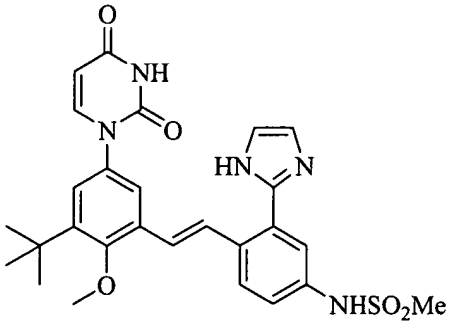
實例131. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(㗁唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.26**)之製備



於得自**實例126部份A**之產物(80毫克，0.15毫莫耳)在四亞甲基碸(1.5毫升)中之溶液內，添加1H-1,2,3-三唑(10微升，0.17毫莫耳)與碳酸鉀(73毫克，0.53毫莫耳)。將混合物在130℃下於微波反應器中加熱35分鐘。在冷卻至室溫後，使混合物於1N HCl水溶液(10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(37毫克，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.41 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.10 (s, 1H) 8.29 (d, J=1.10 Hz, 1H) 8.05 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.82 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.51 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.46 (d, J=0.74 Hz, 1H) 7.39 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.20-7.30 (m, 2H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

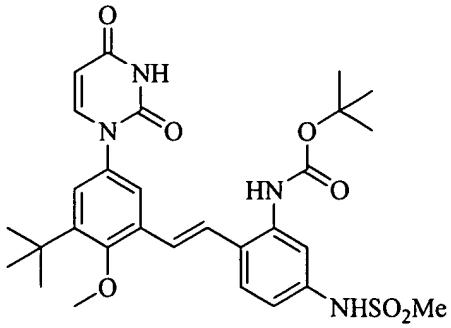
實例132. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-

1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.16**)之製備



於得自**實例129部份A**之產物(50毫克，0.10毫莫耳)在EtOH (2毫升)中之溶液內，添加乙二醛(57微升，0.50毫莫耳)與濃NH_4OH水溶液(70微升，0.50毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。於混合物中，添加1N HCl水溶液，直到pH = 7為止，且使混合物在H_2O (10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(27毫克，50%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ12.39 (s, 1H) 11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 7.89 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.66-7.76 (m, 2H) 7.38 (t, J=2.21 Hz, 2H) 7.23-7.31 (m, 2H) 7.06-7.21 (m, 3H) 5.63 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.37 (s, 9H).

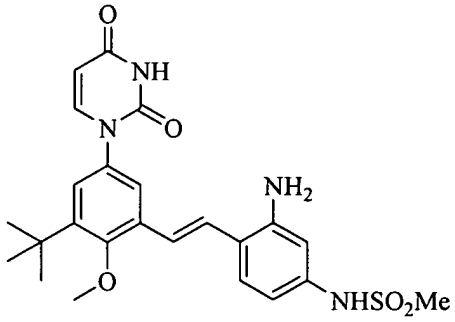
實例133. (E)-2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺醯胺基)苯基胺基甲酸第三-丁酯(化合物**IB-L1-1.32**)之製備



於得自**實例125**之產物(75毫克，0.146毫莫耳)在第三-丁醇(4毫

升)中之溶液內，添加疊氮化二苯基磷醯(47微升，0.219毫莫耳)與三乙胺(31微升，0.219毫莫耳)。將所形成之混合物在80℃下攪拌18小時。使已冷卻之混合物於H_2O (10毫升)與EtOAc (2 x 10毫升)之間作分液處理。將合併之有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之3% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物(16毫克，19%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H) 9.86 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 7.75 (d, J=7.72 Hz, 2H) 7.55 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.10-7.33 (m, 4H) 7.04 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.02 (s, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.38 (s, 9H).

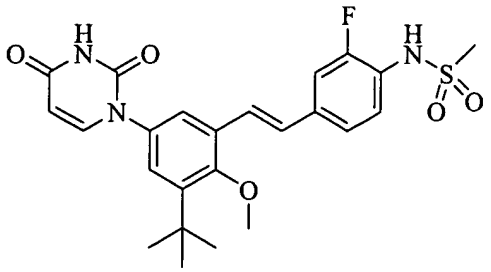
實例134. (E)-N-(3-胺基-4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.28**)之製備



關於**實例133**製備所述之程序，提供標題化合物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5%甲醇作為溶離劑(6毫克，9%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.44 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.55 (s, 1H) 7.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.33 (d, J=15.81 Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.00 (d, J=16.18 Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.44 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 5.56 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 1.37 (s, 9H).

實例135. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-

1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.5**)之製備



部份A. (3-氟基-4-硝基苯基)甲醇之製備

於3-氟基-4-硝基苯甲酸(2.0克，10.8毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液內，在0℃下，逐滴添加$BH_3 \cdot Me_2S$複合物(2.215毫升，22.15毫莫耳)。將混合物於0℃下攪拌3小時，然後在65℃下攪拌18小時。於已冷卻之混合物中，添加冰(50克)，接著為1N HCl水溶液(100毫升)，並以EtOAc (200毫升)萃取所形成之混合物。使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，提供標題化合物，為白色固體(1.79克，97%)。

部份B. 4-(溴基甲基)-2-氟基-1-硝基苯之製備

將得自**部份A**之產物(1.79克，10.46毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(2.234克，12.55毫莫耳)及三苯膦(3.29克，12.55毫莫耳)在CH_2Cl_2(100毫升)與THF (50毫升)中之溶液於室溫下攪拌3小時。使混合物在H_2O (200毫升)與EtOAc (400毫升)之間作分液處理，且將有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用1:1 EtOAc：己烷作為溶離劑，而得標題化合物(1.14克，47%)。

部份C. 3-氟基-4-硝基苄基膦酸二乙酯之製備

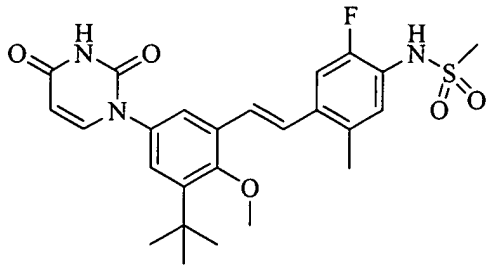
使得自**部份B**之產物(1.25克，5.34毫莫耳)接受關於**實例34部份B**所述之條件，提供標題產物(0.75克，48%)。

部份D. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-

1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺之製備

使得自**部份C**之產物(0.193克，0.662毫莫耳)接受關於**實例41A部份E、部份F及部份G**所述之條件，提供標題產物，為無色固體(15毫克，5%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.43 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.66 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

實例136. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.15**)之製備



部份A. N-(4-溴基-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

於4-溴基-2-氟基-5-甲基苯胺(2.04克，10.0毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(20毫升)與吡啶(3.23毫升，40.0毫莫耳)中之溶液內，添加氯化甲烷磺醯(0.86毫升，11.0毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時。於真空中移除溶劑，且使殘留物在EtOAc與1M HCl水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥。濾出乾燥劑，並濃縮濾液，而得標題化合物，為固體(2.80克，99%)。

部份B. N-(4-乙炔基-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份A**之產物(3.0克，10.63毫莫耳)、三苯膦(0.279克，1.06毫莫耳)、矽烷基醋酸三甲酯(6.0毫升，42.5毫莫耳)及醋酸鈀(II)(0.12克，0.53毫莫耳)在三乙胺(30毫升)與甲苯(15毫升)中之混合物，

於N_2及80℃下加熱5小時。使混合物冷卻至室溫，並在EtOAc與1M HCl水溶液之間作分液處理。將有機層以飽和$NaHCO_3$與鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用10%至35% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得油狀物(3.0克，94%)。於此油(3.0克，10.0毫莫耳)在MeOH (50毫升)中之溶液內，添加1M NaOH水溶液(21毫升，21.0毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌45分鐘。使混合物於EtOAc與1M HCl水溶液之間作分液處理，且將有機層以鹽水洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。濾出乾燥劑，並使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物，為固體(2.3克，定量)。

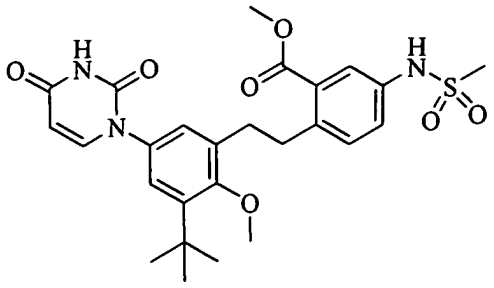
部份C. (E)-5-氟基-2-甲基-4-(甲基磺醯胺基)苯乙烯基二羥基硼烷之製備

使得自**部份B**之產物(0.20克，0.88毫莫耳)接受關於**實例41B部份B**製備所述之條件，獲得標題化合物(42毫克，17%)。

部份D. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺之製備

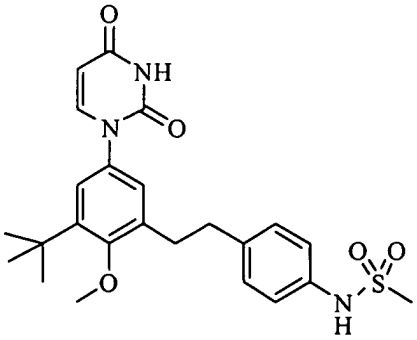
使得自**部份C**之產物(40毫克，0.15毫莫耳)接受關於**實例41B部份I**製備所述之條件，獲得標題化合物(51毫克，83%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.42 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.59 (s, 1H) 7.70-7.78 (m, 2H) 7.66 (d, J=11.77 Hz, 1H) 7.20-7.32 (m, 3H) 5.65 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

實例137. 2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(化合物**IB-L5-2-1.1**)之製備



於得自**實例124**之產物(40毫克，0.076毫莫耳)在MeOH (2毫升)與THF (2毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C (20毫克)，並將所形成之混合物於室溫及1大氣壓H_2下攪拌16小時。使混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，獲得固體(27.5毫克，68%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H) 9.88 (s, 1H) 7.61-7.71 (m, 2H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.13 (d, J=2.94 Hz, 1H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.14 (dd, J=10.30, 5.88 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 2.83-2.92 (m, 2H) 1.34 (s, 9H).

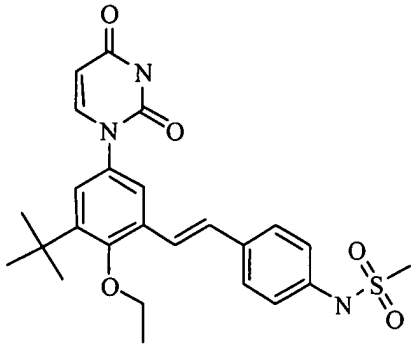
實例138. N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L5-2-1.2**)之製備



使得自**實例41B部份M**之產物(200毫克，0.426毫莫耳)溶於MeOH (10毫升)中，接著添加10%鈀/活性碳(50毫克)。將所形成之混合物抽氣，並連接氫氣瓶，然後於室溫下攪拌48小時。接著，使混合物經過矽藻土過濾，且使濾液在真空下濃縮成油，使其溶於乙醇(4毫升)中，然後添加氫氧化鈉水溶液之1N溶液(3.8毫升，3.8毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌18小時。接著，於真空下移除乙醇，且添加鹽酸水溶液之1N溶液(4毫升)，以使混合物酸化，然後以EtOAc (2 x 10毫升)

萃取。合併有機萃液，乾燥，並於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之5% MeOH作為溶離劑，提供標題化合物，為無色固體(82毫克，41%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 5.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (br s, 4H), 1.35 (s, 9H).

實例139. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.30**)之製備



部份A. 2-第三-丁基-4-碘酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加MeOH (50.0毫升)中之2-第三-丁基酚(3.76克，25毫莫耳)，獲得無色溶液。添加氫氧化鈉(1.200克，30.0毫莫耳)，並將混合物攪拌，直到氫氧化物完全溶解為止。使溶液冷卻至0℃，且以碘化鈉(1.75克，11.6毫莫耳)處理，然後逐滴添加10%次氯酸鈉液(7.2毫升，11.6毫莫耳)。碘化鈉，接著次氯酸鈉之添加係重複兩次，並混合物在0℃下攪拌30分鐘。將混合物以硫代硫酸鈉之10% w/w溶液處理，攪拌30分鐘，且以濃HCl逐滴處理成恒定pH值為1。以EtOAc萃取3x混合物。合併萃液，以鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮。使粗製油於Isco 80克矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷至>4:1己烷/EtOAc溶離，獲得黃色油(5.2克，75%)。

部份B. 2-溴基-6-第三-丁基-4-碘酚之製備

於250毫升圓底燒瓶中，添加氯仿(87毫升)中之得自**部份A**之產物

(4.8克，17.38毫莫耳)與1,3-二溴基-5,5-二甲基乙內醯脲(2.61克，9.13毫莫耳)，獲得橘色溶液。將反應混合物攪拌2小時，造成黑色溶液，將其以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使黑色油於120克Isco矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷溶離，獲得略帶粉紅色固體(4.84克，78%)。

部份C. 1-溴基-3-第三-丁基-2-乙氧基-5-碘苯之製備

於50毫升圓底燒瓶中，添加丙酮(12毫升)中之得自**部份B**之產物(888毫克，2.5毫莫耳)、碘化乙烷(409毫克，2.63毫莫耳)及碳酸鉀(415毫克，3.00毫莫耳)，獲得綠色懸浮液。將混合物在回流下加熱16小時，冷卻，及濃縮。使殘留物於水與EtOAc之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌兩次，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成紅色油。使此油在Isco 40克矽膠藥筒上急驟式層析，以己烷溶離，而得透明油(820毫克，86%)。

部份D. 1-(3-溴基-5-第三-丁基-4-乙氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮之製備

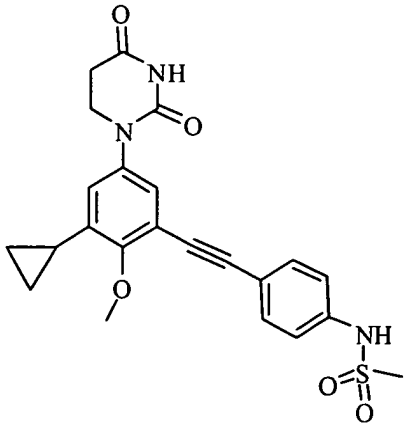
於20毫升微波管件中，在氮沖洗下，添加DMSO (5毫升)中之得自**部份C**之產物(0.4克，1.044毫莫耳)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.140克，1.253毫莫耳)及三鹽基性磷酸鉀(0.465克，2.193毫莫耳)，獲得無色懸浮液。添加N-(2-氰基苯基)甲基吡啶醯胺(0.047克，0.209毫莫耳)，並將混合物以氮噴射10分鐘。添加碘化銅(I) (0.020克，0.104毫莫耳)，且將混合物再一次噴射10分鐘，置於氮氣下，及在60℃下加熱18小時。使混合物冷卻，並於EtOAc與水之間作分液處理，以HCl調整pH至1。以EtOAc萃取2x水層。合併有機物質，以水、飽和$NaHCO_3$及飽和NaCl洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，與3-巰基丙基官能基化之矽膠一起攪拌1小時，過濾，及濃縮。使粗產物於Isco 12克矽膠藥筒上藉層析純化，以CH_2Cl_2中之2% MeOH溶離，獲得白色粉末(266毫

克，69%)。

部份E. (E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份D**之產物(55.1毫克，0.15毫莫耳)、得自**實例41B部份B**之產物(36.2毫克，0.150毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(63.7毫克，0.300毫莫耳)及1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈀(4.89毫克，7.50微莫耳)在THF (3毫升)、水(1毫升)中之混合物以氮噴射10分鐘，然後密封，並在50℃下加熱4小時。使混合物冷卻至室溫，且於EtOAc中稀釋。將EtOAc層以1M HCl、飽和$NaHCO_3$、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，並同時以巰基丙基矽膠處理，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH_2Cl_2中之2% MeOH作為溶離劑，而得標題化合物，為固體(40毫克，55%)，熔點265-266℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ11.42 (s, 1H) 9.87 (s, 1H) 7.76 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.55-7.66 (m, 3H) 7.17-7.27 (m, 5H) 5.65 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H) 3.89 (q, J=6.74 Hz, 2H) 3.02 (s, 3H) 1.45 (t, J=6.99 Hz, 3H) 1.39 (s, 9H).

實例140. N-(4-((3-環丙基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.23**)之製備



部份A. 3-溴基-2-甲氧基-5-硝基苯甲醛之製備

於適當大小壓力瓶中，放置市購可得之3-溴基-2-羥基-5-硝基苯

甲醛(2.46克，10.00毫莫耳)、碘甲烷(6.23毫升，100毫莫耳)、氧化銀(2.317克，10.00毫莫耳)及乙腈(50毫升)。將瓶子密封，且於50℃下加熱並攪拌2小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，及濃縮濾液，獲得固體殘留物，將其以己烷研製，藉過濾收集，並乾燥。使所形成之固體藉矽膠層析純化(己烷-醋酸乙酯)，而得標題化合物(1.2克，46%)。

部份B. 3-環丙基-2-甲氧基-5-硝基苯甲醛之製備

將得自**部份A**之產物(0.65克，2.50毫莫耳)與環丙基二羥基硼烷(0.279克，3.25毫莫耳)、磷酸鉀(1.85克，8.75毫莫耳)、三環己基膦四氟硼酸鹽(0.092克，0.250毫莫耳)、醋酸鈀(II) (0.028克，0.125毫莫耳)及甲苯-水20:1 v/v (12毫升)在微波管件中合併。將反應混合物以氮滌氣5分鐘，然後於100℃下，在微波反應器中加熱20分鐘。接著，使混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機相以鹽水洗滌，及在真空中濃縮，獲得殘留物，使其在矽膠上藉層析純化(己烷-醋酸乙酯)，而得標題化合物，為白色固體(0.47克，85%)。

部份C. 1-環丙基-3-乙炔基-2-甲氧基-5-硝基苯之製備

按**實例44部份G**中所述，使得自**部份B**之產物(0.20克，0.904毫莫耳)與藉由Ohira, Syn. Comm. 19 (3&4) 561-564 (1989)之方法製成之膦酸1-重氮基-2-酮基丙酯(0.182克，0.949毫莫耳)反應。使粗產物於矽膠上藉層析純化(醋酸乙酯-己烷)，而得標題化合物，為淡黃色油，其係在靜置時結晶(0.155克，79%)。

部份D. N-(4-((3-環丙基-2-甲氧基-5-硝基苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份C**之產物(0.155克，0.712毫莫耳)與按**實例43部份F**以4-碘基苯胺取代4-碘基-3-甲基苯胺製成之N-(4-碘苯基)甲烷磺醯胺(0.212克，0.712毫莫耳)在圓底燒瓶中合併。於此混合物中，添加碘化銅(I) (10.31毫克，0.054毫莫耳)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.034克，

0.048毫莫耳)、三乙胺(0.496毫升，3.56毫莫耳)及無水乙腈(14毫升)。連接回流冷凝管，並將混合物以氮滌氣5分鐘，然後於氮氣下，在80℃下之油浴中加熱1小時。在真空中濃縮反應混合物，且使粗產物於矽膠管柱上藉層析純化，以醋酸乙酯-己烷溶離，而得標題化合物，為黃色固體(0.1887克，68.6%)。

部份E. N-(4-((5-胺基-3-環丙基-2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

將得自**部份D**之產物(0.184克，0.475毫莫耳)與鐵(0.133克，2.38毫莫耳)及氯化銨(0.050克，0.932毫莫耳)在圓底燒瓶中合併。於其中添加乙醇(1毫升)、四氫呋喃(THF) (2毫升)及水(2毫升)，且將所形成之混合物於氮氣下在油浴中加熱至80℃，伴隨著激烈攪拌，總計4.5小時。於加熱完成時，使反應混合物經過砂與矽藻土墊過濾。以THF洗滌過濾墊，且在真空中濃縮合併之濾液。使殘留物於水與二氯甲烷之間作分液處理。將有機物質以水洗滌，然後脫水乾燥($MgSO_4$)，及濃縮。使殘留物在矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯-己烷溶離，而得標題化合物，為琥珀色油(0.1098克，65%)。

部份F. N-(4-((3-環丙基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺之製備

按**實例43部份E**中所述，使得自**部份E**之產物(0.1098克，0.308毫莫耳)與丙烯酸(1.27毫升，18.48毫莫耳)反應。將丙烯酸中之粗產物以尿素(0.094克，1.558毫莫耳)與冰醋酸(1.3毫升)處理，然後於氮氣下，在油浴中加熱至120℃，歷經十一小時。使反應混合物於真空中濃縮，並以水稀釋。藉真空過濾收集所形成之固體，以水洗滌，及在真空中乾燥，而得標題化合物，為黃色固體(0.0877克，63%)。於矽膠上藉層析純化，使用醋酸乙酯-己烷，然後為二氯甲烷-甲醇，獲得分析物質。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.36 (s, 1H) 10.08 (s, 1H)

7.53 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.26 (dd, J=5.52, 2.94 Hz, 3H) 6.84 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 3.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.06 (s, 3H) 2.68 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.16 (s, 1H) 0.94-1.03 (m, 2H) 0.63-0.74 (m, 2H).

下列化合物係利用上述討論製成：

(E)-N'-(1-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞乙基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.26 (s, 3H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.10 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.57 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.87 (d, J=8.46 Hz, 2H) 10.12 (s, 1H) 10.33 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.34 (m, 3H) 8.11 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 11.39 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-氟基-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.11 (s, 3H) 3.28 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.94 (t, J=8.09 Hz, 1H) 8.20 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 11.32 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2',4-二甲氧基-聯苯-3-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.03 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.90 (s, 3H) 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.22 (m, 2H) 7.54 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.86 (d, J=2.21 Hz, 1H)

8.34 (s, 1H) 10.32 (s, 1H) 11.05 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2,3-二氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.6**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.41 Hz, 2H) 3.11 (s, 3H) 3.28 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.71 Hz, 2H) 7.18 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.35 (m, 2H) 7.74 (t, J=7.32 Hz, 1H) 8.19 (s, 1H) 10.32 (s, 1H) 11.44 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-3-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.07 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.54 (m, 2H) 7.73 (m, 2H) 8.06 (s, 1H) 10.33 (s, 1H) 11.11 (s, 1H).

(Z)-N'-(1-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-3-基)亞乙基)甲烷磺基醯肼(化合物**IA-L0-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.26 (s, 3H) 2.70 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.07 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.18 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.46-7.59 (m, 2H) 7.79 (d, J=7.35 Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 10.11 (s, 1H) 10.33 (s, 1H).

N-(3-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)㗁唑-5-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-1.9**)

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(5-(3-硝基苯基)㗁唑-2-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L0-1.10**)

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(5-(4-硝基苯基)㗁唑-2-基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L0-1.11**)

N-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧

基聯苯-4-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 1.43 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.32 (s, 3H) 5.82 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.14 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.28 (d, 2H) 7.35 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.46 Hz, 2H) 8.31 (s, 1H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-氟基-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.42 (s, 1H) 11.33 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.39-7.59 (m, 2H) 7.35 (s, 2H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 3.20-3.44 (m, 3H) 3.11 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

N-(2-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-4-基)乙基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 1.43 (s, 9H) 2.86-2.99 (m, 2H) 2.91 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 3.38-3.51 (m, 2H) 5.80 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.26-7.32 (m, 1H) 7.35 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H).

(E)-N'-(1-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-4-基)亞乙基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.40 (s, 1H) 10.13 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.78 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.29 (d, J=4.04 Hz, 2H) 5.64 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 3.27 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2',4-二甲氧基聯苯-3-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.6**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.38 (s, 1H) 11.05 (s, 1H) 8.34 (s,

1H) 7.88 (s, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.41-7.66 (m, 1H) 7.00-7.37 (m, 3H) 5.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.27 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

N-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基-4-基胺甲醯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.50 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 5.63 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.23 (d, 2H) 7.38-7.63 (m, 5H) 7.76 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.95 (s, 1H) 10.46 (s, 1H) 11.39 (d, J=2.21 Hz, 1H).

N'-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯基羰基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.41 (s, 9H) 3.03 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 7.27-7.36 (m, 2H) 7.73 (dd, J=28.31, 8.09 Hz, 4H) 8.01 (d, J=8.09 Hz, 2H) 9.65 (s, 1H) 10.82 (s, 1H) 11.41 (s, 1H).

(E)-N'-(1-(3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-3-基)亞乙基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.9**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.40 (s, 1H) 10.12 (s, 1H) 7.82-7.99 (m, 1H) 7.62-7.82 (m, 2H) 7.35-7.71 (m, 2H) 7.30 (s, 2H) 5.64 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

(E)-N'-((3'-第三-丁基-5'-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2'-甲氧基聯苯-3-基)亞甲基)甲烷磺基醯肼(化合物**IB-L0-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 1.44 (s, 9H) 3.19 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 5.44 (s, 1H) 5.82 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.72 Hz, 1H) 7.63 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.70 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.32 (s, 1H).

N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L0-**

2.10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.45 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.48 (s, 3H) 3.56 (s, 6H) 3.83 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.05 (s, 1H) 7.38 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.71 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.76 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.82 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.41 (s, 1H)

N-((6-(3-第三-丁基-2-氯基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.35**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.52 (s, 9H) 2.95 (s, 3H) 4.44 (d, J=5.88 Hz, 2H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.46 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.62 (t, J=6.07 Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.01 (m, 2H) 11.46 (s, 1H).

1-(3-第三-丁基-5-(2-氯基苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲氧苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.38**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.41 (s, 9H) 3.24 (s, 3H) 5.65 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 7.34 (s, 2H) 7.73 (dd, J=8.64, 1.65 Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.07 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.30 (d, J=1.84 Hz, 1H) 11.42 (d, J=1.84 Hz, 1H)

N-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)喹啉-6-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.48**).

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(1-酮基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IB-L0-2.50**).

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-1,3-次苯基)雙(萘-6,2-二基))二甲烷磺醯胺(化合物**IB-L0-2.76**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 3.08 (s, 6H) 3.13 (s, 3H) 5.72 (d, J=8.18 Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 2H) 7.59 (s, 2H) 7.79 (m, 4H) 7.96 (m, 5H) 8.14 (s, 2H) 10.05 (s, 2H) 11.48 (s, 1H).

(E)-N-(4-(1-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)丙-1-烯-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.6**). ^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6)δ2.14 (s, 3H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 6.82 (s, 1H) 7.10-7.17 (m, 2H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.46 Hz, 2H) 9.78 (s, 1H) 10.32 (s, 1H).

(Z)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.23 (s, 1H) 9.74 (s, 1H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.13 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2H) 6.92 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.54-6.67 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.57 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 2.60 (t, J=6.80 Hz, 2H) 1.34 (s, 9H).

(E)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)-N-(甲磺醯基)乙醯胺(化合物**IA-L1-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.36 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.56 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.39-7.50 (m, 3H) 7.25 (d, J=16.55 Hz, 1H) 7.19 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.74-3.85 (m, 5H) 3.54 (s, 3H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.94 (s, 3H) 1.38 (s, 9H).

(E)-1-(3-(4-胺基苯乙烯基)-5-第三-丁基-4-甲氧苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L1-1.13**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H) 5.34 (s, 1H) 6.57 (d, J=8.46 Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.07 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.17 (s, 2H) 7.30 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.32 (s, 1H).

(Z)-N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.20**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)：δppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.51 (d,

J=2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6 Hz, 2H), 9.80 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H).

N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-1-氟基乙烯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.21**). (化合物**IA-L1-1.4**與**IA-L1-1.5**之外消旋混合物(1:1)).

(E)-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L1-1.22**).

1-{3-第三-丁基-5-[(Z)-2-氯基-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-4-甲氧基-苯基}-二氫-嘧啶-2,4-二酮(化合物**IA-L1-1.23**).

1-{3-第三-丁基-4-甲氧基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-丙烯基]-苯基}-二氫-嘧啶-2,4-二酮(化合物**IA-L1-1.24**).

1-{3-第三-丁基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-苯基}-二氫-嘧啶-2,4-二酮(化合物**IA-L1-1.25**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.33 (s, 9H) 2.70-2.77 (m, 2H) 3.84 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.33 (s, 1H) 7.49 (d, J=4.04 Hz, 2H) 7.56 (d, J=5.88 Hz, 2H) 7.89 (d, J=8.82 Hz, 2H) 8.25 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.40 (s, 1H)

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲氧基-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IA-L1-1.27**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 10.33 (s, 1H) 9.86 (s, 1H) 7.64 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.26 (s, 2H) 7.12 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.85 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.37 (s, 9H)

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲醯基苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.6**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.30 (d,

J=16.18 Hz, 1H) 7.51 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.69 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73-7.78 (m, 2H) 7.97 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.06 (d, J=16.18 Hz, 1H) 10.15 (s, 1H) 10.45 (s, 1H) 11.43 (d, J=2.21 Hz, 1H)

N-[4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(羥亞胺基-甲基)-苯基]-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 3.03 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.16 (d, J=15.81 Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.26 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.59 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.63 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.73-7.83 (m, 3H) 8.64 (s, 1H) 9.96 (s, 1H) 11.42 (d, J=2.21 Hz, 1H) 11.50 (s, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.9**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 3.05 (s, 3H) 3.20 (s, 3H) 3.37-3.49 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.24 (s, 2H) 7.28 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.49 (t, J=5.15 Hz, 1H) 9.99 (s, 1H) 11.42 (s, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-苯甲酸乙酯(化合物**IB-L1-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.31 (t, J=7.17 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 3.05 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.33 (q, J=7.23 Hz, 2H) 5.65 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.15-7.25 (m, 2H) 7.46 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.52 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.71-7.81 (m, 2H) 7.90 (d, J=8.46 Hz, 1H) 10.06 (s, 1H) 11.42 (d, J=1.84 Hz, 1H).

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-2-氯基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧

啶-1-基)-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.49 (s, 9H) 3.02 (s, 3H) 5.69 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.22 (m, 3H) 7.41 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.51 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.78 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.47 (s, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-N,N-二甲基-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.14**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.76 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.64 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H) 6.95 (d, J=16.55 Hz, 1H) 7.02 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.17-7.25 (m, 2H) 7.27 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1H) 7.48 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 1H) 10.03 (s, 1H) 11.39-11.43 (m, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-N-甲基-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.17**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.77 (d, J=4.41 Hz, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H) 7.16-7.33 (m, 5H) 7.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.37 (q, J=4.41 Hz, 1H) 10.00 (s, 1H) 11.40 (d, J=1.84 Hz, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-N-(1,1-二酮基-四氫-1λ*6*-噻吩-3-基)-5-甲烷磺醯基胺基-N-甲基-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.18**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.17-2.47 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.15-3.31 (m, 2H) 3.36-3.51 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 5.37 (dt, J=17.74, 8.96 Hz, 1H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 6.93 (d, J=16.18 Hz, 1H) 7.05 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.19-7.35 (m, 3H) 7.50 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.76 (d,

J=8.09 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8.82 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.38 (d, J=2.21 Hz, 1H).

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(5-氯基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.20**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.31 (s, 1H) 9.77 (s, 1H) 7.53 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.01 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.53-6.71 (m, 2H) 5.56 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 1.35 (s, 9H)

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.21**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.18-7.34 (m, 5H) 7.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H).

N-(3-(一氮四圜-1-羰基)-4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.22**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.18-7.34 (m, 5H) 7.43 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H).

2-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺醯基胺基-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-苯甲醯胺(化合物**IB-L1-1.24**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.81 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.29 (t, J=5.33 Hz, 1H) 3.39 (t, J=4.96 Hz, 1H) 3.62 (t, J=4.78 Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 5.68 (d, J=8.09 Hz, 1H) 6.96-7.07 (m, 1H) 7.09-7.17 (m, 1H) 7.23-7.38 (m, 3H) 7.49

(dd, J=16.55, 2.57 Hz, 1H) 7.71-7.76 (m, 1H) 7.83-7.94 (m, 1H).

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-異丙氧基甲基-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.25**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.16 (d, J=5.88 Hz, 6H) 1.38 (s, 9H) 3.01 (s, 3H) 3.69 (dt, J=12.13, 6.07 Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.59 (s, 2H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.13-7.29 (m, 4H) 7.32-7.40 (m, 1H) 7.59 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 2H) 9.86 (s, 1H) 11.43 (d, J=1.84 Hz, 1H).

N-[4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(四氫吡咯-1-羰基)-苯基]-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.27**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 1.73-1.89 (m, 4H) 3.03-3.12 (m, 5H) 3.51 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 5.64 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 6.99-7.06 (m, 1H) 7.08 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.19-7.31 (m, 3H) 7.46 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 1H) 10.01 (s, 1H) 11.41 (d, J=2.21 Hz, 1H).

N-[4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(3-羥基-一氮四圜-1-基甲基)-苯基]-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.29**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.78-2.85 (m, 2H) 2.99 (s, 3H) 3.50-3.58 (m, 2H) 3.71 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.19 (td, J=12.41, 6.07 Hz, 1H) 5.29 (d, J=6.25 Hz, 1H) 5.66 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.10-7.18 (m, 2H) 7.20 (t, J=2.21 Hz, 2H) 7.35-7.42 (m, 1H) 7.63 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.69 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1H) 9.78 (s, 1H) 11.42 (s, 1H).

N-(4-{(E)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.33**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 1.72-

1.95 (m, 4H) 2.84 (s, 2H) 2.88-2.98 (m, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.86-4.23 (m, 2H) 5.63 (d, J=7.81 Hz, 1H) 7.17 (d, J=15.63 Hz, 1H) 7.21-7.28 (m, 2H) 7.32-7.38 (m, 1H) 7.47 (d, J=16.11 Hz, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.61 (d, J=7.81 Hz, 1H) 7.70 (d, J=6.35 Hz, 1H) 9.42 (s, 1H) 10.88 (s, 1H).

N-(4-{(Z)-2-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺醯胺(化合物**IB-L1-1.34**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 11.31 (s, 1H) 9.77 (s, 1H) 7.53 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.17 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.01 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.53-6.71 (m, 2H) 5.56 (d, J=7.72 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 1.35 (s, 9H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.30 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.33 (s, 1H) 7.39 (d, J=1.47 Hz, 2H) 7.54 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.08 (s, 1H) 10.40 (s, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)乙炔基)-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.30 (s, 9H) 2.44 (s, 3H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.07 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.39 (d, J=1.47 Hz, 2H) 7.48 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.98 (s, 1H) 10.40 (s, 1H)

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(苯基乙炔基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L2-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2H) 4.07 (s, 3H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.41-7.49

(m, 3H) 7.55-7.63 (m, 2H) 10.37 (s, 1H).

N-(3-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.04 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.06 (s, 3H) 7.23-7.35 (m, 3H) 7.35-7.46 (m, 3H) 9.94 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.25 (dd, J=5.52, 2.94 Hz, 3H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.46 Hz, 2H) 10.09 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.35 (s, 9H) 2.32 (s, 3H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.03 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.06 (s, 3H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32-7.44 (m, 3H) 7.48 (s, 1H) 9.23 (s, 1H) 10.37 (s, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-乙基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.15-1.28 (m, 3H) 1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.81 (q, J=7.72 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.04 (s, 3H) 7.10 (dd, J=8.27, 2.02 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.01 (s, 1H) 10.36 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.13 (s, 3H)

3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 6.98-7.20 (m, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.61 (t, J=8.27 Hz, 1H) 10.37 (s, 2H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.13**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.10 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.42-7.61 (m, 3H) 9.89 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-氯苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.14**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.12 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.07 (s, 3H) 7.21 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (dd, J=4.60, 2.39 Hz, 2H) 7.67 (d, J=8.46 Hz, 1H) 10.32 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氯苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.15**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.10 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.06 (s, 3H) 7.29 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48-7.59 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 9.65 (s, 1H) 10.38 (s, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-甲氧苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.16**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.63-2.76 (m, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.77 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.08 (s, 3H) 6.79-6.89 (m, 1H) 6.91 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.30 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.46 Hz, 1H) 10.06 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-(三氟甲氧基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.17**). ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.52-7.69 (m, 3H) 10.06 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.19**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.72 (d, J=6.62 Hz, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.78 (s, 2H) 4.06 (s, 3H) 7.29 (s, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.57-7.73 (m, 1H) 7.80-7.94 (m, 2H) 9.62 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.20**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.45 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.47 (d, J=11.03 Hz, 1H) 9.80 (s, 1H) 10.37 (s, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-氯基-2-氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.21**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.08 (s, 3H) 7.31 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.39-7.46 (m, 1H) 7.48 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.51-7.61 (m, 1H) 10.15 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.22**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2H) 4.03 (s, 3H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.88 (d, J=10.66 Hz, 1H) 10.27 (s, 1H) 10.38 (s, 1H)

N-(6-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-5-甲基吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-1.24**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.07 (s, 3H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 10.24 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

N-(5-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-吡啶-2-基)甲烷磺醯胺2,2,2-三氟醋酸鹽(化合物**IA-L2-1.26**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.01 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 10.37 (s, 1H) 10.93 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-萘-1-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L2-2.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.13 (s, 3H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.55 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.58 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.72 (m, 2H) 7.87 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.35 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.41 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.99 (s, 1H) 10.39 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.46 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 4.09 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.09 (dd, J=8.27, 2.02 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.51 (m, 2H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 10.00 (s, 1H) 11.42 (s, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-氯苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.2**). ^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.12 (s, 3H) 4.11 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.22 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.50 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.33 (s, 1H) 11.42 (d, J=1.84 Hz, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氟基-5-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.45 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 4.09 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.36 (m, 2H) 7.48 (d, J=10.66 Hz, 1H) 7.53 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.72 Hz, 1H) 9.81 (s, 1H) 11.43 (d, J=1.84 Hz, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2,6-二氟苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.10 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.46-7.58 (m, 3H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.74 (s, 1H) 11.44 (d, J=1.84 Hz, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.17 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.50 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.89 (d, J=10.66 Hz, 1H) 10.28 (s, 1H) 11.43 (d, J=1.84 Hz, 1H)

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-羥苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.6**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 4.12 (s, 3H) 5.64 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 6.68 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 6.88 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.57

Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 9.97 (s, 1H) 10.30 (s, 1H) 11.41 (d, J=2.21 Hz, 1H).

2-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-乙炔基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(化合物**IB-L2-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 3.09 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.11 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.46 (m, 2H) 7.74 (m, 3H) 10.30 (s, 1H) 11.42 (d, J=1.84 Hz, 1H).

N-(6-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-吡啶-3-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.13 (s, 3H) 4.11 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.53 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.66 (d, J=1.47 Hz, 2H) 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.33 (s, 1H) 11.43 (d, J=1.84 Hz, 1H).

N-(5-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-吡啡-2-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.9**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 4.12 (s, 3H) 5.65 (dd, J=8.09, 2.21 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.55 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.62 (d, J=1.47 Hz, 1H) 11.43 (s, 2H).

N-(3-第三-丁基-4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯基)乙炔基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 3.06 (s, 3H) 4.08 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.13 (dd, J=8.27, 2.02 Hz, 1H) 7.30 (dd, J=6.80, 2.39 Hz, 2H) 7.43 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.56 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.01 (s, 1H) 11.41 (s, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲

氧苯基)乙炔基)-3-(嗎福啉-4-羰基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 3.11 (s, 3H) 3.19 (t, J=4.92 Hz, 2H) 3.50 (t, J=4.95 Hz, 2H) 3.65 (m, 4H) 4.01 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.13 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.29 (m, 2H) 7.42 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.28 (s, 1H) 11.43 (d, J=1.56 Hz, 1H).

N-(2-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-5-(甲基磺醯胺基)苯基)乙醯胺(化合物**IB-L2-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.10 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 4.08 (s, 3H) 5.66 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.04 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.53 (m, 2H) 7.67 (s, 1H) 7.73 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.50 (s, 1H) 10.13 (s, 1H) 11.44 (d, J=2.21 Hz, 1H).

N-(4-((5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-3-碘基-2-甲氧苯基)乙炔基)-3-甲基苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-1.15**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 2.46 (s, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 5.65 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1H) 7.09 (dd, J=8.46, 2.19 Hz, 1H) 7.15 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.49 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.94 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.47 (d, J=1.26 Hz, 1H).

N-(4-((3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙炔基)-萘-1-基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L2-2.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.40 (s, 9H) 3.08 (s, 3H) 4.17 (s, 3H) 5.67 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.58 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.71 (m, 3H) 7.78 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.88 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.35 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.42 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.00 (s, 1H) 11.45 (d, J=1.84 Hz, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-甲基-N-

苯基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.27 (s, 9H) 2.53-2.61 (m, 5H) 3.28 (t, J=6.80 Hz, 2H) 6.69 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.16-7.25 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 2H) 10.22 (s, 1H) 10.32 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-甲基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.28 (s, 9H) 2.57 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H) 3.33-3.45 (m, 5H) 6.68 (d, J=1.10 Hz, 1H) 7.08 (d, J=8.82 Hz, 3H) 7.14-7.19 (m, 2H) 9.76 (s, 1H) 10.21 (s, 1H) 10.43 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-苯基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.20 (t, J=7.35 Hz, 1H) 7.35-7.47 (m, 3H) 7.64 (d, J=7.35 Hz, 2H) 7.91 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.45 (s, 1H) 13.27 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.38-7.49 (m, 3H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.90 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.51 (s, 1H) 13.21 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.02 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.03 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.30-7.47 (m, 3H) 7.54-7.62 (m, 1H) 7.90 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.86 (s, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.49 (s, 1H) 13.20 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(2-甲基丙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.00 (d, J=6.62 Hz, 6H) 1.39 (s, 9H) 2.14 (ddd, J=19.76, 13.14, 6.80 Hz, 1H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.98 (d, J=6.25 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.22 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.80 (s, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.43 (s, 1H) 13.30 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(2,2,2-三氟乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.9**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2H) 4.52 (q, J=9.44 Hz, 2H) 7.25 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.45 (d, J=2.57 Hz, 2H) 13.28 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(苯基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.76 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.11 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.38 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.48 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.52-7.64 (m, 3H) 7.76 (d, J=6.62 Hz, 2H) 7.83 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.29 (s, 1H) 10.37 (d, J=1.84 Hz, 2H) 13.21 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.89 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.18 (d, J=6.62 Hz, 2H) 7.18 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.35-7.43 (m, 2H) 7.57-7.66 (m, 3H) 7.93 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.49 (s, 1H) 13.27 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(苯

基甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.47 (s, 2H) 7.22 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.26-7.33 (m, 2H) 7.34-7.44 (m, 4H) 7.60 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.90 (d, J=1.10 Hz, 1H) 9.87 (s, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.44 (s, 1H) 13.32 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺基)苯基)-5-(2,4-二酮基四氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.13**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.22 (s, 3H) 2.44 (s, 3H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.87 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.38 (s, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.45 (s, 1H) 13.19 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(2-嗎福啉基乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.14**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.25-2.37 (m, 4H) 2.63-2.81 (m, 4H) 3.20-3.29 (m, 2H) 3.44-3.53 (m, 4H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.25 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.59 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.83 (s, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.44 (s, 1H) 13.30 (s, 1H).

2-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺基)苯基)-醋酸(化合物**IA-L3-1.15**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.57 (s, 2H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.28 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.39 (d, J=0.74 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.90 (s, 1H) 10.38 (s, 1H) 10.44 (s, 1H) 12.34 (s, 1H) 13.31 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(N-甲基胺磺醯基甲基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.16**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ2.50 (s, 9H) 2.58 (d, J=5.15 Hz, 3H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.33 (s, 2H) 6.95 (q, J=4.78 Hz, 1H)

7.36-7.44 (m, 3H) 7.66 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.91 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.49 (s, 1H) 13.25 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(4-(氰基甲氧基)苯基)-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.17**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H) 5.18 (s, 2H) 7.08 (m, 2H) 7.40 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.60 (m, 2H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.44 (s, 1H) 13.33 (s, 1H)

N-(4-(2-胺基-2-酮乙氧基)苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.18**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.43 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.40 (m, 2H) 7.53 (m, 3H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.40 (m, 2H) 13.41 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(2-(甲磺醯基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.20**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.45 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.57-7.66 (m, 1H) 7.77 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.81-7.89 (m, 2H) 8.02 (d, J=7.72 Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.64 (s, 1H) 12.99 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲磺醯基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.21**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.22 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H) 7.44 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.92 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.96 (s, 4H) 10.41 (s, 1H) 10.75 (s, 1H) 12.89 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(2-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.22**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.39-

7.49 (m, 2H) 7.61-7.74 (m, 4H) 7.93 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.39 (s, 1H) 10.42 (s, 1H) 12.93 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-苯基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.24**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.70-3.86 (m, 5H) 7.10 (t, J=7.35 Hz, 1H) 7.24-7.44 (m, 4H) 7.73 (d, J=7.35 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.39 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-[4-(甲烷磺醯基-甲基-胺基)-苯基]-2-甲氧基-5-(3-甲基-2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.25**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.84 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.94 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 3.71-3.81 (m, 5H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.51 (s, 1H)

3-第三-丁基-2-甲氧基-5-(3-甲基-2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.26**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.84 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.94 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 3.71-3.81 (m, 5H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.51 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(2-乙基苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.28**).

2-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)-醋酸(化合物**IA-L3-1.30**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.53 (s, 2H) 3.73-3.82 (m, 5H) 7.23 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, 1H) 7.66 (d, J=8.46 Hz, 2H) 10.35 (s, 1H) 10.37 (s, 1H) 12.29 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-

(N-甲基胺磺醯基甲基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.31**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.58 (d, J=4.78 Hz, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.72-3.84 (m, 5H) 4.29 (s, 2H) 6.89 (q, J=4.78 Hz, 1H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.31-7.40 (m, 3H) 7.72 (d, J=8.46 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.46 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.32**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-羥苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.33**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.76-3.82 (m, 2H) 6.73 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.50 (d, J=9.19 Hz, 2H) 9.25 (s, 1H) 10.11 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-N-(2-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.34**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-N-(3-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.35**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.36**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-N-(2-乙氧基苯基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.37**).

3-第三-丁基-N-(4-(氰基甲氧基)苯基)-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.38**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.76 (m, 5H) 5.15 (s, 2H) 7.07 (m, 2H) 7.29 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.69 (m, 2H) 10.35 (m, 2H)

N-(4-(2-胺基-2-酮乙氧基)苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫

嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.39**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.78 (m, 5H) 4.40 (s, 2H) 6.95 (m, 2H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.64 (m, 2H) 10.26 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲氧基-苯基)-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.40**).

甲烷磺酸4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯酯(化合物**IA-L3-1.41**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.43 (s, 3H) 3.73-3.83 (m, 5H) 7.30 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.33-7.39 (m, 3H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.58 (s, 1H).

N-(4-乙醯基苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.42**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 6.02 (s, 1H) 6.55 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.34 (dd, J=11.77, 2.57 Hz, 2H) 7.66 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.83-7.92 (m, 2H) 7.92-8.04 (m, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.75 (s, 1H).

3-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)-3-酮基丙酸乙酯(化合物**IA-L3-1.43**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δppm 1.19 (t, J=7.17 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.61-3.83 (m, 5H) 4.06-4.20 (m, 4H) 7.35 (dd, J=12.13, 2.57 Hz, 2H) 7.84-7.91 (m, 2H) 7.96-8.06 (m, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.80 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(3-胺甲醯基-苯基)-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.44**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-N-(4-氟苯基)-2-甲氧

基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.45**).

3-第三-丁基-N-(4-氯苯基)-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.46**).

N-(4-乙醯胺基苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.47**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ10.35 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.41-7.59 (m, 2H), 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1H), 3.58-3.93 (m, 5H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

2-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基-胺基)-2-酮基醋酸乙酯(化合物**IA-L3-1.48**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ10.35 (s, 2H), 10.06 (s, 1H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.54 (d, J=9.19 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.60-3.90 (m, 5H), 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基胺基甲酸甲酯(化合物**IA-L3-1.49**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ10.35 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H), 7.32 (d, J=2.94 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H), 3.69-3.88 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)-苯基胺基甲酸第三-丁酯(化合物**IA-L3-1.50**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.37 (s, 9H) 1.47 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.71-3.84 (m, 5H) 7.27 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.40 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.29 (s, 1H) 10.25 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(2-甲基丙基-磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.52**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ0.99 (d, J=6.62 Hz, 6H) 1.37 (s, 9H) 2.03-2.25 (m, 1H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.94 (d, J=6.25 Hz, 2H) 3.69-3.84 (m, 5H) 7.18 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.66 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(2-羥乙基磺醯胺基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.53**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.19 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.69-3.86 (m, 7H) 4.93 (t, J=5.70 Hz, 1H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.60 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.38 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(2-甲氧基乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.54**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.21 (s, 3H) 3.25-3.31 (m, 2H) 3.66 (t, J=6.07 Hz, 2H) 3.71-3.83 (m, 5H) 7.19 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.67 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(2,2,2-三氟乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.55**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.71-3.85 (m, 5H) 4.46 (q, J=9.93 Hz, 2H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.32 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.41 (s, 1H).

N-(4-(2-(雙(2-羥乙基)胺基)乙基磺醯胺基)苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-**

1.56). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.37 (s, 9H) 2.44-2.49 (m, 2H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.90-2.96 (m, 2H) 3.18 (dd, J=9.01, 5.70 Hz, 2H) 3.35-3.41 (m, 4H) 3.73-3.81 (m, 5H) 4.41 (s, 2H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=9.19 Hz, 2H) 9.65 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(苯基甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.57**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.72-3.84 (m, 5H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.25-7.41 (m, 7H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.75 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(2-嗎福啉基乙基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.58**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.28-2.35 (m, 4H) 2.63-2.75 (m, 4H) 3.20-3.28 (m, 2H) 3.46-3.54 (m, 4H) 3.72-3.82 (m, 5H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.70 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基胺基)-苯基]-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.59**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.22 (s, 3H) 2.44 (s, 3H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.43 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.87 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.38 (s, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.45 (s, 1H) 13.19 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(苯基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.60**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.35 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.24 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.31

(d, J=2.57 Hz, 1H) 7.51-7.64 (m, 5H) 7.70-7.80 (m, 2H) 10.17 (s, 1H) 10.31 (s, 1H) 10.34 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.62**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.94 (s, 3H) 3.22 (s, 3H) 3.73-3.84 (m, 5H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.40 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.50 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(N-乙基甲基磺醯胺基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.63**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d6)δppm 1.01 (t, J=6.99 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.64 (d, J=7.35 Hz, 2H) 3.74-3.83 (m, 5H) 7.22-7.48 (m, 4H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.53 (s, 1H).

三甲基醋酸(N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)甲基磺醯胺基)甲酯(化合物**IA-L3-1.65**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.19 (s, 9H) 1.38 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.74-3.82 (m, 5H) 5.56 (s, 2H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.58 (s, 1H)

3-第三-丁基-N-(4-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)苯基)-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.66**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.09 (d, J=4.78 Hz, 2H) 0.40 (d, J=7.72 Hz, 2H) 0.84 (d, 1H) 1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.47 (d, J=6.62 Hz, 2H) 3.68-3.88 (m, 5H) 7.19-7.54 (m, 4H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.53 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-

(N-(4-甲氧基苄基)甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.67**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.64-2.79 (m, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.75-3.83 (m, 2H) 4.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.24-7.39 (m, 4H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.35 (s, 1H) 10.45 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(N-(甲磺醯基)丙醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.70**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.93 (t, J=7.35 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 2.12 (q, J=7.35 Hz, 2H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.52 (s, 3H) 3.78 (m, 5H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.83 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.64 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(N-(甲磺醯基)丁醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.71**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.79 (t, J=7.35 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 1.48 (m, 2H) 2.09 (t, J=7.17 Hz, 2H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.52 (s, 3H) 3.78 (m, 5H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.43 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.83 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.65 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(N-(甲磺醯基)異丁醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.72**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6H) 1.38 (s, 9H) 2.29-2.41 (m, 1H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.51 (s, 3H) 3.75-3.83 (m, 5H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.84 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.66 (s, 1H)

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基(甲磺醯基)胺基甲酸甲酯(化合物**IA-L3-1.73**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.56 (s,

3H) 3.72 (s, 3H) 3.74-3.84 (m, 5H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (dd, J=5.70, 2.76 Hz, 3H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.58 (s, 1H)

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基(甲磺醯基)胺基甲酸乙酯(化合物**IA-L3-1.74**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.16 (t, J=7.17 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.73-3.84 (m, 5H) 4.20 (q, J=6.99 Hz, 2H) 7.26-7.41 (m, 4H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.37 (s, 1H) 10.58 (s, 1H)

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基(甲磺醯基)胺基甲酸異丁酯(化合物**IA-L3-1.76**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.79 (d, J=6.99 Hz, 6H) 1.38 (s, 9H) 1.74-1.92 (m, 1H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.73-3.83 (m, 5H) 3.94 (d, J=6.62 Hz, 2H) 7.29-7.41 (m, 4H) 7.78 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.58 (s, 1H)

4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基(甲磺醯基)胺基甲酸2-甲氧基乙酯(化合物**IA-L3-1.77**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.46-3.52 (m, 2H) 3.57 (s, 3H) 3.72-3.84 (m, 5H) 4.28 (dd, J=5.52, 3.68 Hz, 2H) 7.27-7.42 (m, 4H) 7.78 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.58 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(甲磺醯基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.78**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.19 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.35 (dd, 2H) 7.95 (dd, 4H) 10.37 (s, 1H) 10.86 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-(甲磺醯基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.79**). ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.77-3.85 (m, 5H) 7.43 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.45-7.49 (m, 1H) 7.50 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.77-7.85 (m, 1H) 7.95 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.45 (d, J=8.46 Hz, 1H) 10.39 (s, 2H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.80**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.73-3.89 (m, 5H) 7.34 (t, J=7.72 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.66 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.72 (s, 2H) 7.91 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.48 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.31 (s, 1H) 10.39 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-N-(3-羥基-2-甲基-苯基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.81**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-N-(4-氟基-2-甲基-苯基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.82**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-甲基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.83**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.26 (s, 3H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.98 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 7.04 (m, 2H) 7.33 (m, 2H) 7.47 (d, J=8.09 Hz, 1H) 9.65 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 10.36 (s, 1H)

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.84**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 7.33 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.55 (m, 2H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 1H) 10.03 (s, 1H) 10.18 (s, 1H) 10.38 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-甲

氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.85**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.68-2.76 (m, 2H) 3.00 (s, 3H) 3.75-3.87 (m, 8H) 6.84 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 6.94 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.93-7.99 (m, 1H) 9.59 (s, 1H) 9.68 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

N-(5-乙醯胺基-2-甲氧基-苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.86**).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(甲基碸基-醯胺基)-3-硝基苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.87**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.84 (s, 1H) 10.37 (s, 1H) 9.71 (s, 1H) 8.52 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.98 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.35 (dd, J=12.50, 2.57 Hz, 2H) 3.71-3.83 (m, 5H) 3.11 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.38 (s, 9H).

丁酸({4-[3-第三-丁基-5-(3-丁醯基氧基甲基-2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯甲醯胺基]-苯基}-甲烷磺醯基-胺基)-甲酯(化合物**IA-L3-1.88**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.88 (m, 6H) 1.38 (s, 9H) 1.55 (m, 4H) 2.26 (t, J=7.17 Hz, 2H) 2.39 (t, J=7.17 Hz, 2H) 2.95 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 5.57 (s, 2H) 5.68 (s, 2H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.60 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基甲基)-3-胺磺醯基噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.89**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.70-2.78 (m, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.43 Hz, 2H) 4.36 (d, J=6.99 Hz, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.42 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.60 (t, J=6.43 Hz, 1H) 7.82 (s, 2H) 10.42 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 11.93 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺甲基)-3-胺磺醯基噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.90**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.36 (d, J=5.52 Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.47 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.57 (t, J=6.43 Hz, 1H) 7.61 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.70 (s, 2H) 10.40 (s, 1H) 11.56 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基甲基)噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.91**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.86 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.10 (d, J=6.25 Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.04 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.55 (t, J=6.25 Hz, 1H) 7.89 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.41 (s, 1H) 11.68 (s, 1H) 12.95 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺基甲基)噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.94**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.85 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.07 (d, J=5.88 Hz, 2H) 6.82 (d, J=1.84 Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 7.28-7.32 (m, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.49 (t, J=6.25 Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 11.59 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.95**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 2.70 (s, 3H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.92 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.18 (s, 2H) 7.01 (m, 2H) 7.42 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.41 (s, 1H) 11.68 (s, 1H) 12.92 (s, 1H).

(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)噻吩-3-基)甲基(甲磺醯基)胺基甲酸第三-丁酯(化合物**IA-L3-**

1.96). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.30 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.66 (s, 2H) 6.77-6.87 (m, 2H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 11.63 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-((N-甲基甲基磺醯胺基)甲基)噻吩-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.97**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.70 (m, 5H) 2.91 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.15 (s, 2H) 6.80 (d, J=1.47 Hz, 1H) 6.94 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.94 Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 11.59 (s, 1H).

(5-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺基)噻吩-3-基)甲基(甲磺醯基)胺基甲酸第三-丁酯(化合物**IA-L3-1.98**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 1.47 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.35 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.68 (s, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.04 (d, J=1.47 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.88 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 11.70 (s, 1H) 12.92 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(6-(甲基磺醯胺基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.99**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.77 (m, 5H) 7.01 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.07 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1H) 8.61 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.49 (s, br, 1H) 10.50 (s, 1H).

N-(6-胺基吡啶-3-基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.100**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.06 (d, J=9.56 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.37

(d, J=2.57 Hz, 1H) 7.99 (s, 2H) 8.04 (dd, J=9.56, 2.21 Hz, 1H) 8.53 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.38 (s, 1H) 10.67 (s, 1H) 13.64 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(5-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.101**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.38 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.58 (s, 6H) 3.75 (s, 3H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.36 (m, 2H) 8.06 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1H) 8.30 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.21 Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 11.10 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.102**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.02 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.35 (m, 2H) 7.71 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1H) 8.18 (m, 2H) 9.81 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.74 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.103**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.32 (d, 11H) 1.91 (s, 2H) 2.65-2.78 (m, 4H) 2.91 (s, 3H) 3.07 (s, 2H) 3.39 (s, 2H) 3.66-3.80 (m, 5H) 7.03 (d, J=7.35 Hz, 1H) 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.19 (d, J=8.09 Hz, 1H) 10.32 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.104**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.56-1.68 (m, 9H) 2.92 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.90-4.07 (m, 2H) 7.27-7.70 (m, 2H) 7.80 (d, J=4.04 Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 10.51 (s, 1H) 14.06 (d, J=116.92 Hz, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.105**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6)δppm 1.34 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 3.86 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.09-7.90 (m, 7H) 9.62 (s, 1H) 10.24 (s, 1H) 10.43 (s, 1H).

N-(4-胺基苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.107**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.71-3.83 (m, 5H) 7.26-7.39 (m, 4H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.95 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.57 (s, 1H).

N-(4-(N-烯丙基甲基磺醯胺基)苯基)-3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.108**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.70-3.83 (m, 5H) 4.25 (d, J=5.88 Hz, 2H) 5.00-5.24 (m, 2H) 5.68-5.84 (m, 1H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.30-7.41 (m, 3H) 7.74 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.51 (s, 1H).

5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-異丙基-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.111**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.22 (d, J=6.71 Hz, 6H) 2.72 (t, J=6.71 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H) 3.23-3.39 (m, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.71 Hz, 2H) 7.19 (d, J=9.16 Hz, 2H) 7.31 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.69 (d, J=9.16 Hz, 2H) 9.55 (s, 1H) 10.29 (s, 1H) 10.34 (s, 1H).

5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-乙基-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.112**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.20 (t, J=7.35 Hz, 3H) 2.60-2.78 (m, 4H) 2.95 (s, 3H) 3.69-3.84 (m, 5H) 7.19 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.27-7.41 (m, 2H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.59 (s, 1H) 10.31 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-乙基-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯

胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.113**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.17 (t, J=7.54 Hz, 3H) 2.54-2.66 (m, 2H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.99 (s, 3H) 3.78 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.37 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.87 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.72 (s, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.43 (s, 1H) 12.70 (s, 1H).

5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.114**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 2.72 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.76 (t, J=6.80 Hz, 2H) 6.99 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.22 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.40 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.87 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.66 (s, 1H) 10.38 (d, J=1.84 Hz, 2H) 11.83 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(3-(2-(乙胺基)-2-酮基乙基)-2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(N-(2-(乙胺基)-2-酮基乙基)甲基磺醯胺基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.115**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 0.92-1.04 (m, 6H) 1.37 (s, 9H) 2.88 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.01-3.08 (m, 4H) 3.09 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.22 (d, J=5.52 Hz, 4H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.31-7.37 (m, 1H) 7.47 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.74 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.88-8.04 (m, 2H) 10.53 (s, 1H).

三甲基醋酸(3-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-(4-(N-(三甲基乙醯基氧基甲基)甲基磺醯胺基)苯胺甲醯基)苯基)-2,6-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲酯(化合物**IA-L3-1.116**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.11 (s, 9H) 1.19 (s, 9H) 1.38 (s, 9H) 2.95 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 5.56 (s, 2H) 5.67 (s, 2H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.41 (d, J=9.19 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.61 (s, 1H).

5-(3-((1,3-二氧伍圜-2-基)甲基)-2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-3-

第三-丁基-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.117**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$)δppm 1.37 (s, 9H) 2.87 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.76-3.85 (m, 4H) 3.87-3.96 (m, 4H) 5.07 (t, J=4.96 Hz, 1H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.32 (dd, J=13.97, 2.57 Hz, 2H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.60 (s, 1H) 10.40 (s, 1H).

5-(3-烯丙基-2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(N-烯丙基甲基磺醯胺基)苯基)-3-第三-丁基-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.118**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$)δppm 1.37 (s, 9H) 2.78-2.93 (m, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.76-3.85 (m, 2H) 4.25 (d, J=5.88 Hz, 4H) 4.94-5.29 (m, 4H) 5.67-5.96 (m, 1H) 7.00-7.21 (m, 1H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35-7.42 (m, 3H) 7.74 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.52 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(2-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.119**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$)δ1.38 (s, 9H) 2.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.74-3.81 (m, 5H) 6.84 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 6.95 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.89 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.82 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 10.37 (s, 1H) 13.50 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.120**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.89 (s, 3H) 3.69-3.88 (m, 5H) 4.15 (d, J=6.25 Hz, 2H) 7.00-7.16 (m, 1H) 7.26-7.40 (m, 3H) 7.59 (t, J=6.43 Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.44 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(4-(2,5-二甲氧基苯基磺醯胺基)苯基)-5-(2,4-二酮基四氫-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.121**). ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO d6)δ1.35 (s, 9H) 2.69 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.71 (s, 6H) 3.75 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 7.06 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.13 (s, 2H) 7.22 (dd, J=3.68, 2.21 Hz, 2H) 7.31 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.87 (s, 1H) 10.28 (s, 1H) 10.34 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(2-羥乙基磺醯胺基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-1.122**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.19 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.69-3.86 (m, 7H) 4.93 (t, J=5.70 Hz, 1H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.28 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.60 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.38 (s, 1H).

(N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺基)苯基)甲基磺醯胺基)丁酸甲酯(化合物**IA-L3-1.123**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ0.90 (t, J=7.54 Hz, 3H) 1.38 (s, 9H) 1.57 (m, 2H) 2.39 (t, J=7.35 Hz, 2H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.77 (m, 5H) 5.57 (s, 2H) 7.30 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.36 (s, 1H) 10.57 (s, 1H)

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(喹啉-6-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-2.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.41 (s, 9H) 2.75 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.77-3.86 (m, 2H) 7.45 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.68 (dd, J=8.46, 4.41 Hz, 1H) 7.98 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.11 (s, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.58 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.96 (dd, J=4.41, 1.47 Hz, 1H) 10.41 (s, 1H) 10.81 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-酮基二氫吲哚-5-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-2.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.50 (s, 2H) 3.75 (s,

3H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.48 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 10.24 (s, 1H) 10.34 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(2,2-二酮基-1,3-二氫苯并[c]噻吩-5-基)-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-2.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J=6.43 Hz, 2H) 3.70-3.85 (m, 5H) 4.45 (s, 2H) 4.53 (s, 2H) 7.29 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32-7.40 (m, 2H) 7.62 (dd, J=8.27, 1.65 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 10.36 (s, 1H) 10.54 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯甲醯胺(化合物**IA-L3-2.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.44 (t, 2H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.86 (t, J=7.35 Hz, 2H) 3.77 (t, 2H) 3.75 (s, 3H) 6.82 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.45 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H) 7.57 (d, 1H) 10.05 (s, 1H) 10.24 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

3-第三-丁基-N-(2,2-二酮基-1,3-二氫苯并[c]噻吩-5-基)-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基苯甲醯胺(化合物**IA-L3-2.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.39 (s, 9H) 2.74 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.49 (s, 2H) 4.55 (s, 2H) 7.42 (dd, J=4.96, 2.76 Hz, 2H) 7.59 (dd, J=8.27, 1.65 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.90 (d, J=1.84 Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.54 (s, 1H) 13.15 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IB-L3-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 2.50 (s, 9H) 2.94 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 5.66 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.14-7.25 (m, 2H) 7.39 (s, 2H) 7.62-7.75 (m, 3H) 9.60 (s, 1H) 10.44 (s, 1H) 11.42 (s, 1H).

3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥基-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IB-L3-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.99 (s, 3H) 5.70 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.46 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.76 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.03 (d, J=2.21 Hz, 1H) 9.75 (s, 1H) 10.45 (s, 1H) 11.48 (d, J=2.21 Hz, 1H) 13.52 (s, 1H)

3-第三-丁基-2-甲氧基-5-(6-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IB-L3-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.37 (s, 9H) 1.82 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.63 (s, 1H) 7.20 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.34 (s, 2H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 2H) 9.60 (s, 1H) 10.41 (s, 1H) 11.27 (s, 1H).

3-第三-丁基-2-羥基-5-(6-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)苯甲醯胺(化合物**IB-L3-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.39 (s, 9H) 1.86 (s, 3H) 2.99 (s, 3H) 5.68 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.40 (s, 1H) 7.61 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.95 (s, 1H) 9.74 (s, 1H) 10.39 (s, 1H) 11.35 (s, 1H) 13.57 (s, 1H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.29 (s, 9H) 2.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 7.08 (t, J=1.84 Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.67 (dd, J=6.99, 1.84 Hz, 2H) 7.95 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.16 (s, 1H) 10.19 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.28 (s, 1H) 10.17 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 8.04 (d, J=6.99 Hz, 2H) 7.49-7.67 (m, 3H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2H)

2.70 (t, J=6.80 Hz, 2H) 1.40 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苯基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.29 (s, 1H) 10.25 (br s, 1H) 10.11 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 8.02 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.30 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.19 (d, J=2.21 Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.10 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.39 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苯基)-4-(甲磺醯基甲基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.4**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H) 3.73 (t, J=6.80 Hz, 2H) 4.61 (s, 2H) 7.07 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.57 (d, J=8.46 Hz, 2H) 8.05 (d, J=8.09 Hz, 2H) 8.95 (s, 1H) 10.16 (s, 1H) 10.29 (s, 1H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苯基)-4-硝基苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.28 (s, 1H) 10.26 (s, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.38 (d, J=8.82 Hz, 2H) 8.26 (d, J=9.20 Hz, 2H) 7.19 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.09 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.73 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.70 (t, J=6.80 Hz, 2H) 1.40 (s, 9H).

4-胺基-N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.6**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.29 (s, 1H) 9.95 (s, 1H) 9.46 (s, 1H) 7.79 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.16 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.03 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.61 (d, J=8.46 Hz, 2H) 5.90 (s, 2H) 3.72 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.39 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-N-甲基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.7**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.36 (s, 1H) 9.81 (s, 1H) 7.36 (d, J=2.21 Hz, 1H)

7.15 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.05 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.92 (d, J=8.46 Hz, 2H) 3.65-3.90 (m, 2H) 3.41 (s, 3H) 3.17 (d, J=5.52 Hz, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.66-2.76 (m, 2H) 1.03 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.8**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.33 (s, 1H) 9.98 (s, 1H) 8.00-8.07 (m, 2H) 7.49-7.64 (m, 3H) 7.38 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.13 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.77 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.72 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.37 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.33 (s, 1H) 10.31 (s, 1H) 10.20 (s, 1H) 8.21 (d, J=2.57 Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.82 Hz, 1H) 7.01-7.07 (m, 2H) 6.96 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 4.03-4.07 (m, 3H) 3.79-3.82 (m, 3H) 3.76 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.39 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2-氯-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IA-L4-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ10.33 (s, 1H) 10.23 (s, 1H) 10.02 (s, 1H) 7.52-7.65 (m, 2H) 7.20-7.33 (m, 2H) 7.09 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.71-3.82 (m, 5H) 3.11 (s, 3H) 2.71 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.35 (s, 9H).

N-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺(化合物**IB-L4-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.40 (s, 9H) 3.14 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 5.65 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.46, 1.84 Hz, 1H) 7.04 (d, J=1.84 Hz, 1H) 7.09 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.72 Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.82 Hz, 1H) 8.28 (d, J=2.57 Hz, 1H) 10.27 (s, 1H) 10.32 (s, 1H) 11.41 (d, J=2.21 Hz, 1H).

{1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-4-基}-胺甲基酸第三-丁酯(化合物**IA-L5-1-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.36 (s, 1H) 7.03 (d, J=2.94 Hz, 1H) 6.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 4.43 (s, 1H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.44-3.61 (m, 1H) 2.88-3.01 (m, 1H) 2.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.22 (s, 2H) 1.98 (s, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.39 (s, 9H) 1.28-1.71 (m, 2H)

N-{1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-3-基甲基}-甲烷磺醯胺(化合物**IA-L5-1-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.45 (s, 1H) 7.03 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.78 (d, J=2.21 Hz, 1H) 4.37 (s, 1H) 3.81 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.58-3.73 (m, 2H) 3.07 (s, 2H) 2.92 (s, 3H) 2.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 1.72-1.95 (m, 4H) 1.49-1.72 (m, 4H) 1.39 (s, 9H)

1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-3-羧酸乙酯(化合物**IA-L5-1-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.39 (s, 1H) 7.03 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.78 (d, J=2.57 Hz, 1H) 4.09-4.22 (m, 2H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.67 (s, 2H) 3.05 (s, 1H) 2.81 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.51-2.69 (m, 1H) 2.38 (s, 1H) 2.15 (s, 1H) 1.88-2.07 (m, 1H) 1.70-1.85 (m, 1H) 1.46-1.69 (m, 3H) 1.39 (s, 9H) 1.21-1.30 (m, 3H)

1-[3-第三-丁基-4-羥基-5-(3-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-二氫-嘧啶-2,4-二酮；具有三氟醋酸之化合物(化合物**IA-L5-1-1.4**).

1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物**IA-L5-1-1.5**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.38 (s, 1H) 7.03 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.77 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.79 (t, J=6.80 Hz, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 2.97 (s, 2H) 2.80 (t, J=6.80 Hz, 2H) 2.30-2.46 (m, 1H) 2.17 (s, 2H) 1.91-2.03 (m, 2H)

1.83 (s, 2H) 1.39 (s, 9H)

1-[3-第三-丁基-4-羥基-5-((R)-3-羥基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-二氫-嘧啶-2,4-二酮；具有三氟醋酸之化合物(化合物**IA-L5-1-1.6**).

1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-3-羧酸二乙基醯胺，三氟醋酸鹽(化合物**IA-L5-1-1.7**).

1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡啶-3-羧酸醯胺，三氟醋酸鹽(化合物**IA-L5-1-1.8**).

4-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-六氫吡咔-1-羧酸第三-丁酯(化合物**IA-L5-1-1.10**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.37 (s, 1H) 7.05 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.80 (d, J=2.57 Hz, 1H) 3.79 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.69 (s, 2H) 3.34-3.61 (m, 2H) 2.81 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.52 (s, 2H) 1.56 (s, 4H) 1.46 (s, 9H) 1.39 (s, 9H)

N-{1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-四氫吡咯-3-基}-甲烷磺醯胺(化合物**IA-L5-1-1.11**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.48 (s, 1H) 7.04 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.81 (d, J=2.21 Hz, 1H) 4.66 (s, 1H) 4.04-4.17 (m, 2H) 3.80 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 2.85-2.93 (m, 1H) 2.82 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.65-2.76 (m, 1H) 2.50-2.64 (m, 1H) 2.34-2.49 (m, 1H) 1.73-1.89 (m, 1H) 1.39 (s, 9H)

{1-[3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-2-羥基-苄基]-四氫吡咯-3-基}-胺甲基酸第三-丁酯(化合物**IA-L5-1-1.12**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δppm 7.38 (s, 1H) 7.01-7.04 (m, 1H) 6.77-6.80 (m, 1H) 4.66-4.75 (m, 1H) 4.16-4.27 (m, 1H) 3.80 (t, 2H) 3.68-3.87 (m, 2H) 2.81 (t, 2H) 2.26-2.96 (m, 5H) 1.49-1.74 (m, 2H) 1.43 (s, 9H) 1.40 (s, 9H)

1-(3-第三-丁基-5-((2,6-二甲基嗎福啉基)甲基)-4-羥苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟醋酸鹽(化合物**IA-L5-1-1.13**).

1-(3-第三-丁基-4-羥基-5-(嗎福啉基甲基)苯基)二氫嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟醋酸鹽(化合物**IA-L5-1-1.14**).

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物**IA-L5-1-2.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ10.23 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (t, J=6.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J=6.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)

N-(1-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L5-1-2.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ9.38 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.09 (d, J=2.21 Hz, 1H) 6.94-7.06 (m, 2H) 6.91 (d, J=2.57 Hz, 1H) 6.23-6.31 (m, 1H) 5.37 (d, J=6.99 Hz, 1H) 3.77-3.89 (m, 3H) 3.04-3.12 (m, 2H) 2.97 (s, 3H) 2.78-2.96 (m, 3H) 1.94-2.04 (m, 2H) 1.39 (s, 9H).

N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L5-2-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.25 (s, 9H) 2.69 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.83 (s, 4H) 2.91 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.62 Hz, 2H) 6.99-7.21 (m, 7H) 9.60 (s, 1H) 10.31 (s, 1H).

2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(化合物**IB-L5-2-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.34 (s, 9H) 2.83-2.92 (m, 2H) 2.96 (s, 3H) 3.14 (dd, J=10.30, 5.88 Hz, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.64 (d, J=7.72 Hz, 1H) 7.13 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.61-7.71 (m, 2H) 9.88 (s, 1H) 11.39 (s, 1H)

N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IB-L5-2-1.2**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ11.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23

(m, 3H), 7.17 (m, 3H), 5.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (bs, 4H), 1.35 (s, 9H)

N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄氧基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L6-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δppm 1.36 (s, 9H) 2.69 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.89 (s, 3H) 3.71-3.76 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 5.05 (s, 2H) 6.96-7.12 (m, 2H) 7.10-7.21 (m, 2H) 7.23 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.32 (d, J=2.57 Hz, 1H) 9.39 (s, 1H) 10.32 (s, 1H).

1-(3-第三-丁基-5-((環己基(乙基)胺基)甲基)-4-羥苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟醋酸鹽(化合物**IA-L9-1.1**).

1-(3-第三-丁基-5-((環己基(甲基)胺基)甲基)-4-羥苯基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟醋酸鹽(化合物**IA-L9-1.2**).

N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-羥苄基胺基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L9-1.3**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.37 (s, 9H) 2.66 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.82 (s, 3H) 3.65 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.24 (d, J=5.15 Hz, 2H) 6.10 (t, J=5.52 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.82 Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.82 Hz, 2H) 7.03 (s, 2H) 8.79 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 10.22 (s, 1H).

N-(4-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苄胺基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L9-1.4**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ1.36 (s, 9H), 2.65 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.68 (t, 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.25 (d, J 5.5 Hz, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

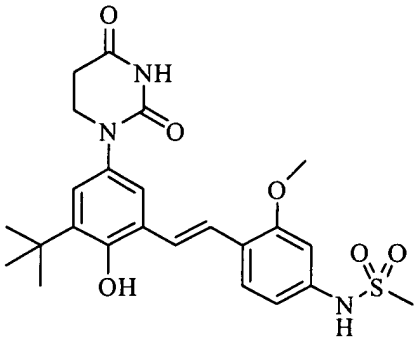
N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)-2-酮基乙基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L11-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J=6.62 Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 3.64

(s, 3H) 3.76 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.27 (s, 2H) 7.10-7.26 (m, 4H) 7.32-7.41 (m, 2H) 9.67 (s, 1H) 10.37 (s, 1H).

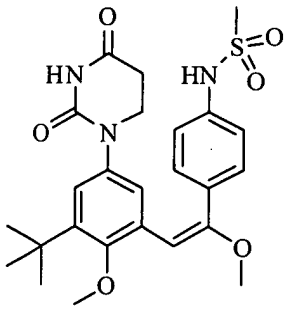
N-(4-(2-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)乙醯基)苯基)甲烷磺醯胺(化合物**IA-L12-1.1**). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ1.33 (s, 9H) 2.68 (t, J=6.62 Hz, 2H) 3.12 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.72 (t, J=6.62 Hz, 2H) 4.36 (s, 2H) 7.01 (d, J=2.94 Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.29 (d, J=8.82 Hz, 2H) 8.04 (d, J=8.82 Hz, 2H) 10.29 (s, 1H) 10.35 (s, 1H).

下列化合物可利用上述討論製成：

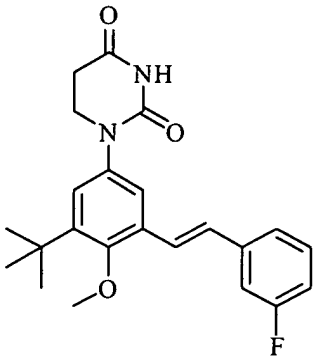
表A



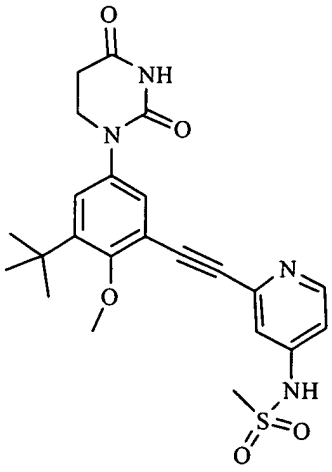
IA-L1-1.2



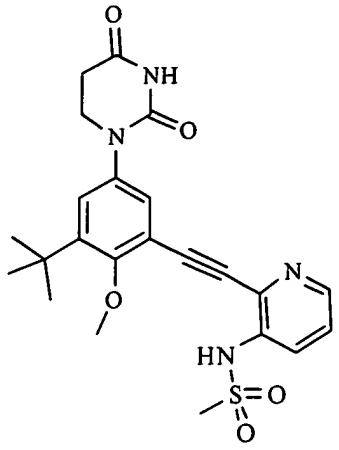
IA-L1-1.7



IA-L1-1.15

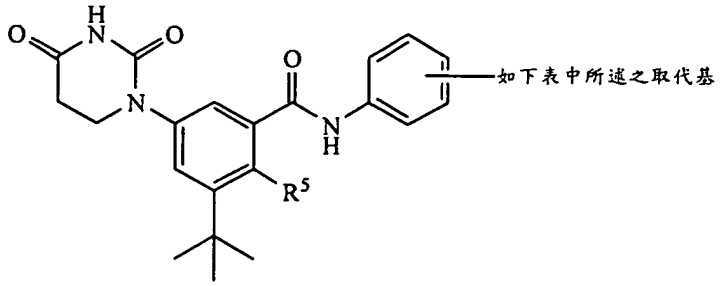


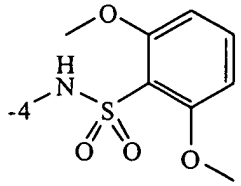
IA-L2-1.5



IA-L2-1.6

表B



化合物	R^5	取代基
IA-L3-1.23	-OH	-2-OCH_3 -
IA-L3-1.29	-OCH_3	-4-$C(H)_2$ N(H)$S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.61	-OCH_3	
IA-L3-1.68	-OCH_3	-4-N[$C(H)_2$ C(H)=CH_2]$S(O)_2$ CH_3
IA-L3-1.75	-OCH_3	-4-N[C(O)$OC(H)_2$ $C(H)_2$ CH_3]$S(O)_2$ CH_3

HCV聚合酶抑制檢測

將抑制劑之無論是兩倍連續稀釋液(分級抑制檢測)或跨越抑制劑IC_{50}之較狹窄範圍稀釋液(緊密結合檢測)以20mM Tris-Cl pH 7.4, 2mM $MnCl_2$, 1 mM二硫基蘇糖醇, 1mM乙二胺四醋酸(EDTA), 60至125μM GTP及20至50 nMΔ21 NS5B (HCV菌種1B (BK，基因銀行收受號碼M58335，或H77，基因銀行收受號碼AF011751))在室溫下培養15分鐘。反應係藉由添加20μM CTP, 20μM ATP, 1μM ^{3}H-UTP (10mCi/微

莫耳), 5nM模板RNA及0.1 U/微升RNase抑制劑(RNasin，Promega)起始，且允許在室溫下進行2至4小時。反應體積為50微升。反應係藉由添加1份體積之4mM精胺，在10mM Tris-Cl pH 8.0, 1mM EDTA中而被終止。於室溫下培養至少15分鐘之後，已沉澱之RNA係藉由經過GF/B濾器(Millipore)，在96井格式中過濾而被捕獲。將濾板以各200微升之2mM精胺, 10mM Tris-Cl pH 8.0, 1mM EDTA洗滌三次，及以乙醇2次。在風乾之後，將30微升Microscint 20閃爍藥液(Packard)添加至各井中，且所保留之cpm係藉由閃爍計數測定。IC_{50}值係藉由兩個可變非線性回歸方程式計算，使用未被抑制之對照組，與完全抑制之對照試樣，以測定關於曲線之最小值與最大值。緊密結合檢測係於分級抑制檢測中，在顯示IC_{50}值小於0.005μM之化合物上進行，以更明確地度量IC_{50}值。將所保留之cpm對抑制劑濃度作圖，並吻合至方程式1，使用非線性回歸(參考1)，以獲得IC_{50}值：

所保留之 $cpm=A[sqrt\{(IC_{50}+I_t-E_t)^2+4*IC_{50}*E_t\}-(IC_{50}+I_t-E_t)]$ (方程式1)

其中A=Vmax[S]/2(Km+[S])；It=總抑制劑濃度，及Et=酵素之總活性濃度。

參考Morrison, J. F.與S. R. Stone. 1985. 對於研究與分析酵素藉由緩慢-與緊密-結合抑制劑抑制之研究途徑. Comments Mol. Cell. Biophys. 2：347-368。

所使用模板RNA之順序為：5'-GGGCGAAUUGGGCCCUCUAGAUGCAUGCUCGAGCGGCCGCCAGUGUGAUGGAUAUCUGCAGAAUUCGCCCUUGGUGGCUCCAUCUUAGCCCUAGUCACGGCUAGCUGUGAAAGGUCCGUGAGCCGCUUGACUGCAGAGAGUGCUGAUACUGGCCUCUCUGCAGAUCAAGUC-3'

當藉由上述方法測試時，本發明化合物係抑制HCV聚合酶1A及/

或1B。在下表中之文字係如下述：A -- IC_{50}≦0.01μM；B -- 0.1μM≧IC_{50}> 0.01μM；C -- 1μM≧IC_{50}> 0.1μM；及D -- IC_{50}> 1μM；ND -未測得。

表IC_{50}

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L0-1.1	A	B	**IA-L0-1.2**	B	B
IA-L0-1.3	C	C	**IA-L0-1.4**	B	B
IA-L0-1.5	C	C	**IA-L0-1.6**	B	B
IA-L0-1.7	D	C	**IA-L0-1.8**	C	C
IA-L0-1.9	B	C	**IA-L0-1.10**	D	D
IA-L0-1.11	D	D	**IB-L0-1.1**	A	A
IB-L0-1.2	C	C	**IB-L0-1.3**	B	B
IB-L0-1.4	B	B	**IB-L0-1.5**	B	B
IB-L0-1.6	C	C	**IB-L0-1.7**	B	B
IB-L0-1.8	C	C	**IB-L0-1.9**	C	C
IB-L0-1.10	C	C	**IA-L0-2.1**	C	C
IA-L0-2.2	B	B	**IA-L0-2.3**	C	C
IA-L0-2.4	B	B	**IA-L0-2.5**	C	C
IA-L0-2.6	C	C	**IA-L0-2.7**	C	C
IA-L0-2.8	B	B	**IA-L0-2.9**	A	A
IA-L0-2.10	D	D	**IB-L0-2.1**	C	C
IB-L0-2.2	C	C	**IB-L0-2.3**	A	A
IB-L0-2.4	A	A	**IB-L0-2.5**	B	B
IB-L0-2.6	B	B	**IB-L0-2.7**	B	B
IB-L0-2.8	B	B	**IB-L0-2.9**	A	A
IB-L0-2.10	A	B	**IB-L0-2.11**	A	A
IB-L0-2.12	A	B	**IB-L0-2.13**	A	B
IB-L0-2.14	A	A	**IB-L0-2.15**	A	B
IB-L0-2.16	A	B	**IB-L0-2.17**	A	B
IB-L0-2.18	A	B	**IB-L0-2.19**	A	B

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L0-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-2.30	B	B	IB-L0-2.31	B	B
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-2.35	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IB-L0-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B
IA-L1-1.3	A	A	IA-L1-1.4	A	A

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L1-1.5	A	B	IA-L1-1.6	A	B
IA-L1-1.9	A	B	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	B	B	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	C	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	A	A	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	A	B
IA-L1-1.21	B	B	IA-L1-1.22	C	C
IA-L1-1.23	C	C	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	D	D	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	A	B	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	B	B	IB-L1-1.4	A	A
IB-L1-1.5	A	A	IB-L1-1.6	A	B
IB-L1-1.7	A	B	IB-L1-1.8	A	B
IB-L1-1.9	A	B	IB-L1-1.10	A	B
IB-L1-1.11	A	B	IB-L1-1.12	A	B
IB-L1-1.13	A	B	IB-L1-1.14	A	B
IB-L1-1.15	A	B	IB-L1-1.16	A	B
IB-L1-1.17	A	B	IB-L1-1.18	A	B
IB-L1-1.19	A	B	IB-L1-1.20	A	B
IB-L1-1.21	A	B	IB-L1-1.22	B	B
IB-L1-1.23	B	B	IB-L1-1.24	B	B
IB-L1-1.25	B	B	IB-L1-1.26	B	B
IB-L1-1.27	B	B	IB-L1-1.28	B	B
IB-L1-1.29	B	B	IB-L1-1.30	B	B
IB-L1-1.31	B	C	IB-L1-1.32	C	C
IB-L1-1.33	C	C	IB-L1-1.34	D	D
IB-L1-1.45	A	B	IB-L1-1.46	B	B
IB-L1-1.47	B	B	IB-L1-1.48	B	B
IB-L1-1.49	B	C	IB-L1-1.50	B	B
IB-L1-1.51	B	B	IB-L1-1.52	C	C
IB-L1-1.53	D	D	IB-L1-1.55	D	D

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L2-1.1	B	A	IA-L2-1.2	A	A
IA-L2-1.3	A	A	IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	B	B	IA-L2-1.8	A	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	B	B
IA-L2-1.11	A	B	IA-L2-1.12	A	A
IA-L2-1.13	A	A	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	B	B	IA-L2-1.16	A	B
IA-L2-1.17	B	B	IA-L2-1.18	A	A
IA-L2-1.19	C	B	IA-L2-1.20	A	B
IA-L2-1.21	A	B	IA-L2-1.22	B	B
IA-L2-1.23	C	C	IA-L2-1.24	A	B
IA-L2-1.25	A	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	B	IB-L2-1.2	A	B
IB-L2-1.3	A	B	IB-L2-1.4	B	B
IB-L2-1.5	B	B	IB-L2-1.6	A	B
IB-L2-1.7	A	B	IB-L2-1.8	A	B
IB-L2-1.9	C	B	IB-L2-1.10	A	B
IB-L2-1.11	B	B	IB-L2-1.12	B	B
IB-L2-1.15	C	C	IA-L2-2.1	B	B
IB-L2-2.1	B	B	IA-L3-1.1	D	D
IA-L3-1.2	D	B	IA-L3-1.3	D	C
IA-L3-1.4	C	B	IA-L3-1.5	C	B
IA-L3-1.6	B	A	IA-L3-1.7	C	B
IA-L3-1.8	B	B	IA-L3-1.9	C	B
IA-L3-1.10	B	B	IA-L3-1.11	D	C
IA-L3-1.12	C	B	IA-L3-1.13	C	A
IA-L3-1.14	B	A	IA-L3-1.15	D	C
IA-L3-1.16	D	B	IA-L3-1.17	D	ND
IA-L3-1.18	D	ND	IA-L3-1.19	C	B
IA-L3-1.20	D	B	IA-L3-1.21	D	C
IA-L3-1.22	C	B	IA-L3-1.24	C	C

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L3-1.25	D	D	IA-L3-1.26	D	D
IA-L3-1.27	C	C	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	C	IA-L3-1.31	D	D
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	C
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	C	IA-L3-1.39	D	C
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	C	D
IA-L3-1.42	D	D	IA-L3-1.43	D	D
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	D	D
IA-L3-1.48	D	D	IA-L3-1.49	D	D
IA-L3-1.50	D	D	IA-L3-1.51	B	B
IA-L3-1.52	C	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	B	C	IA-L3-1.55	C	C
IA-L3-1.56	C	C	IA-L3-1.57	B	C
IA-L3-1.58	C	C	IA-L3-1.59	C	B
IA-L3-1.60	B	B	IA-L3-1.62	C	C
IA-L3-1.63	D	D	IA-L3-1.64	C	D
IA-L3-1.65	D	D	IA-L3-1.66	D	D
IA-L3-1.67	D	D	IA-L3-1.69	C	C
IA-L3-1.70	D	D	IA-L3-1.71	C	D
IA-L3-1.72	D	D	IA-L3-1.73	D	D
IA-L3-1.74	D	D	IA-L3-1.76	D	D
IA-L3-1.77	D	D	IA-L3-1.78	D	D
IA-L3-1.79	D	D	IA-L3-1.80	D	D
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND
IA-L3-1.83	B	C	IA-L3-1.84	C	C
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	D	C	IA-L3-1.88	D	D
IA-L3-1.89	B	B	IA-L3-1.90	B	B

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L3-1.91	B	B	IA-L3-1.94	C	C
IA-L3-1.95	C	B	IA-L3-1.96	C	D
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C
IA-L3-1.99	B	C	IA-L3-1.100	D	C
IA-L3-1.101	D	D	IA-L3-1.102	C	C
IA-L3-1.103	C	D	IA-L3-1.104	D	C
IA-L3-1.105	C	B	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	D	D	IA-L3-1.111	B	C
IA-L3-1.112	C	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	D	D	IA-L3-1.115	D	D
IA-L3-1.116	D	D	IA-L3-1.117	D	D
IA-L3-1.118	D	D	IA-L3-1.119	B	A
IA-L3-1.120	C	C	IA-L3-1.121	C	C
IA-L3-1.122	B	B	IA-L3-1.123	D	D
IB-L3-1.1	B	B	IB-L3-1.2	B	A
IB-L3-1.3	C	D	IB-L3-1.4	C	B
IA-L3-2.1	D	C	IA-L3-2.2	C	C
IA-L3-2.3	D	D	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	C	IA-L4-1.1	C	C
IA-L4-1.2	D	D	IA-L4-1.3	C	C
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	D	D
IA-L4-1.6	D	D	IA-L4-1.7	C	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	B	B
IA-L4-1.10	D	D	IA-L4-1.11	A	B
IA-L4-1.12	B	B	IB-L4-1.1	A	B
IA-L5-1-1.1	D	D	IA-L5-1-1.2	D	D
IA-L5-1-1.3	D	D	IA-L5-1-1.4	D	D
IA-L5-1-1.5	D	D	IA-L5-1-1.6	D	D
IA-L5-1-1.7	D	D	IA-L5-1-1.8	D	D
IA-L5-1-1.10	D	D	IA-L5-1-1.11	D	D
IA-L5-1-1.12	D	D	IA-L5-1-1.13	D	D

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L5-1-1.14	D	D	**IA-L5-1-2.1**	D	D
IA-L5-1-2.2	D	D	**IA-L5-2-1.1**	B	B
IA-L5-2-1.2	B	B	**IB-L5-2-1.1**	A	B
IB-L5-2-1.2	B	B	**IA-L6-1.1**	B	C
IA-L8-1.1	C	C	**IA-L9-1.1**	D	D
IA-L9-1.2	D	D	**IA-L9-1.3**	D	D
IA-L9-1.4	B	C	**IA-L11-1.1**	B	B
IA-L12-1.1	B	B			

HCV聚合酶複製子檢測

將兩種安定亞基因組複製子細胞系使用於細胞培養物中之化合物特徵鑒定：一種衍生自基因型1a-H77，而一種衍生自基因型1b-Con1 (得自Apath, LLC, St. Louis, Mo)。所有複製子構造物為類似由Bartenschlager及同事所述之雙順反子亞基因組複製子(Lohmann等人，*亞基因組C型肝炎病毒RNA在肝細胞瘤細胞系中之複製*, SCIENCE 285：110-3(1999))。基因型1a複製子構造物含有衍生自HCV之H77菌種(1a-H77)之NS3- NS5B密碼區域(Blight等人，*C型肝炎病毒基因型1a RNA在細胞培養物中之有效複製*, J. VIROL. 77：3181-90 (2003))。複製子亦具有螢火蟲螢光素酶報告子與新黴素磷酸轉移酶(Neo)可選擇標記物。此兩種編碼區域，藉由FMDV 2a蛋白酶分離，係包含雙順反子複製子構造物之第一個順反子，其中第二個順反子含有NS3-NS5B密碼區域，伴隨著添加適應突變型E1202G、K1691R、K2040R及S2204I。1b-Con1複製子構造物係與1a-H77複製子相同，惟NS3-NS5B密碼區域係衍生自1b-Con1菌種，且適應突變型為E1202G、T1280I及S2204I。複製子細胞系係被保持在含有10% (v/v)牛胎兒血清(FBS)、100 IU/毫升青黴素、100毫克/毫升鏈黴素(Invitrogen)及200毫克/毫升G418 (Invitrogen)之Dulbecco氏變性Eagles培養基(DMEM)中。

化合物對HCV複製之抑制作用係藉由度量蟲螢光素酶報告子基因之活性而測得。簡言之，將含複製子之細胞接種至96井板中，於每井5000個細胞之密度下，在含有5% FBS之100微升DMEM中。16-24小時後，將化合物在二甲亞碸(DMSO)中稀釋，以產生200x儲備液，在一系列八個半對數稀釋液中。然後，將稀釋液系列進一步在含有5% FBS之培養基中稀釋100倍。將具有抑制劑之培養基添加至已含有具有5% FBS之100微升DMEM之過夜細胞培養板中。於人類血漿存在下度量抑制活性之檢測中，得自過夜細胞培養板之培養基係被含有40%人類血漿與5% FBS之DMEM置換。將細胞在組織培養物培養器中培養三天，接著溶解以供RNA萃取。關於蟲螢光素酶檢測，係將30微升被動溶胞緩衝劑(Promega)添加至各井中，然後，將板培養15分鐘，伴隨著搖動，以溶解細胞。將蟲螢光素溶液(50至100微升，Promega)添加至各井中，且蟲螢光素酶活性係以Victor II發光計(Perkin- Elmer)度量。HCV RNA複製之抑制百分比係針對各化合物濃度計算，且EC_{50}值係使用吻合至4-參數計算等式之非線性回歸曲線與GraphPad Prism 4軟體計算。

當藉由上述方法測試時，本發明化合物係抑制HCV聚合酶1A及/或1B。在下表中之文字係如下述：A -- $EC_{50} \leq 0.01\mu M$；B -- $0.1\mu M \geq EC_{50} > 0.01\mu M$；C -- $1\mu M \geq EC_{50} > 0.1\mu M$；及D -- $EC_{50} > 1\mu M$；ND - 未測得。

表EC_{50}

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L0-1.1	C	A	**IA-L0-1.2**	C	B
IA-L0-1.3	C	C	**IA-L0-1.4**	C	B
IA-L0-1.5	D	D	**IA-L0-1.6**	C	B
IA-L0-1.7	D	D	**IA-L0-1.8**	D	D

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L0-1.9	D	C	**IA-L0-1.10**	ND	ND
IA-L0-1.11	ND	ND	**IB-L0-1.1**	B	B
IB-L0-1.2	D	D	**IB-L0-1.3**	C	B
IB-L0-1.4	C	B	**IB-L0-1.5**	B	B
IB-L0-1.6	D	C	**IB-L0-1.7**	D	C
IB-L0-1.8	D	D	**IB-L0-1.9**	D	D
IB-L0-1.10	D	D	**IA-L0-2.1**	D	D
IA-L0-2.2	C	B	**IA-L0-2.3**	C	C
IA-L0-2.4	D	C	**IA-L0-2.5**	D	D
IA-L0-2.6	D	D	**IA-L0-2.7**	D	C
IA-L0-2.8	C	B	**IA-L0-2.9**	A	A
IA-L0-2.10	ND	ND	**IB-L0-2.1**	D	C
IB-L0-2.2	D	D	**IB-L0-2.3**	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	**IB-L0-2.5**	B	A
IB-L0-2.6	C	B	**IB-L0-2.7**	C	B
IB-L0-2.8	ND	B	**IB-L0-2.9**	A	A
IB-L0-2.10	A	A	**IB-L0-2.11**	B	A
IB-L0-2.12	B	A	**IB-L0-2.13**	B	A
IB-L0-2.14	C	B	**IB-L0-2.15**	C	B
IB-L0-2.16	C	A	**IB-L0-2.17**	B	A
IB-L0-2.18	C	B	**IB-L0-2.19**	B	B
IB-L0-2.20	C	B	**IB-L0-2.21**	C	B
IB-L0-2.22	C	B	**IB-L0-2.23**	C	B
IB-L0-2.24	B	B	**IB-L0-2.25**	C	B
IB-L0-2.26	D	C	**IB-L0-2.27**	C	B
IB-L0-2.28	D	C	**IB-L0-2.29**	C	B
IB-L0-2.30	C	B	**IB-L0-2.31**	C	B
IB-L0-2.32	C	B	**IB-L0-2.33**	C	C
IB-L0-2.34	D	C	**IB-L0-2.35**	D	C
IB-L0-2.36	C	B	**IB-L0-2.37**	D	C
IB-L0-2.38	D	D	**IB-L0-2.39**	D	C

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IB-L0-2.40	D	C	**IB-L0-2.41**	C	C
IB-L0-2.42	C	C	**IB-L0-2.43**	D	C
IB-L0-2.44	D	D	**IB-L0-2.45**	D	C
IB-L0-2.46	ND	ND	**IB-L0-2.47**	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	**IB-L0-2.49**	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	**IB-L0-2.51**	B	A
IB-L0-2.52	B	A	**IB-L0-2.53**	B	B
IB-L0-2.54	B	B	**IB-L0-2.55**	B	A
IB-L0-2.56	C	A	**IB-L0-2.57**	C	B
IB-L0-2.58	B	A	**IB-L0-2.59**	C	B
IB-L0-2.60	C	B	**IB-L0-2.61**	C	B
IB-L0-2.62	C	B	**IB-L0-2.63**	C	B
IB-L0-2.64	C	A	**IB-L0-2.65**	C	B
IB-L0-2.66	C	B	**IB-L0-2.67**	C	B
IB-L0-2.68	D	C	**IB-L0-2.69**	C	B
IB-L0-2.70	D	C	**IB-L0-2.71**	C	B
IB-L0-2.72	D	C	**IB-L0-2.73**	C	C
IB-L0-2.74	D	C	**IB-L0-2.75**	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	**IB-L0-2.77**	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	**IB-L0-2.79**	C	C
IA-L1-1.3	B	A	**IA-L1-1.4**	A	A
IA-L1-1.5	B	A	**IA-L1-1.6**	B	B
IA-L1-1.9	B	A	**IA-L1-1.10**	B	B
IA-L1-1.11	A	A	**IA-L1-1.12**	C	C
IA-L1-1.13	D	C	**IA-L1-1.14**	D	D
IA-L1-1.16	B	B	**IA-L1-1.17**	B	B
IA-L1-1.18	C	C	**IA-L1-1.20**	B	B
IA-L1-1.21	A	A	**IA-L1-1.22**	D	C
IA-L1-1.23	D	D	**IA-L1-1.24**	D	D
IA-L1-1.25	ND	ND	**IA-L1-1.26**	B	B
IA-L1-1.27	B	A	**IB-L1-1.1**	A	A

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IB-L1-1.2	ND	B	IB-L1-1.4	B	A
IB-L1-1.5	B	A	IB-L1-1.6	A	A
IB-L1-1.7	A	A	IB-L1-1.8	B	A
IB-L1-1.9	B	A	IB-L1-1.10	A	A
IB-L1-1.11	B	A	IB-L1-1.12	B	B
IB-L1-1.13	B	A	IB-L1-1.14	B	A
IB-L1-1.15	A	A	IB-L1-1.16	C	B
IB-L1-1.17	B	A	IB-L1-1.18	B	B
IB-L1-1.19	B	A	IB-L1-1.20	B	A
IB-L1-1.21	B	A	IB-L1-1.22	B	A
IB-L1-1.23	C	A	IB-L1-1.24	B	A
IB-L1-1.25	B	A	IB-L1-1.26	B	A
IB-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.28	A	A
IB-L1-1.29	C	C	IB-L1-1.30	C	B
IB-L1-1.31	D	D	IB-L1-1.32	C	B
IB-L1-1.33	C	B	IB-L1-1.34	B	A
IB-L1-1.45	B	A	IB-L1-1.46	C	A
IB-L1-1.47	C	B	IB-L1-1.48	C	A
IB-L1-1.49	D	D	IB-L1-1.50	C	B
IB-L1-1.51	D	B	IB-L1-1.52	D	C
IB-L1-1.53	ND	ND	IB-L1-1.55	ND	ND
IA-L2-1.1	C	B	IA-L2-1.2	B	B
IA-L2-1.3	B		IA-L2-1.4	C	C
IA-L2-1.7	D	C	IA-L2-1.8	B	A
IA-L2-1.9	A	A	IA-L2-1.10	C	B
IA-L2-1.11	A	A	IA-L2-1.12	B	A
IA-L2-1.13	C	B	IA-L2-1.14	A	A
IA-L2-1.15	C	C	IA-L2-1.16	B	A
IA-L2-1.17	C	B	IA-L2-1.18	B	A
IA-L2-1.19	D	D	IA-L2-1.20	B	A
IA-L2-1.21	B	A	IA-L2-1.22	C	B

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L2-1.23	D	C	IA-L2-1.24	C	B
IA-L2-1.25	C	B	IA-L2-1.26	B	B
IB-L2-1.1	A	A	IB-L2-1.2	ND	A
IB-L2-1.3	B	A	IB-L2-1.4	ND	C
IB-L2-1.5	C	B	IB-L2-1.6	B	A
IB-L2-1.7	ND	A	IB-L2-1.8	B	A
IB-L2-1.9	D	ND	IB-L2-1.10	ND	B
IB-L2-1.11	C	B	IB-L2-1.12	C	B
IB-L2-1.15	D	C	IA-L2-2.1	C	C
IB-L2-2.1	C	C	IA-L3-1.1	ND	ND
IA-L3-1.2	D	D	IA-L3-1.3	D	D
IA-L3-1.4	D	D	IA-L3-1.5	D	D
IA-L3-1.6	C	B	IA-L3-1.7	D	D
IA-L3-1.8	D	C	IA-L3-1.9	D	D
IA-L3-1.10	C	C	IA-L3-1.11	D	D
IA-L3-1.12	D	D	IA-L3-1.13	D	D
IA-L3-1.14	ND	C	IA-L3-1.15	D	D
IA-L3-1.16	D	D	IA-L3-1.17	D	D
IA-L3-1.18	D	C	IA-L3-1.19	D	D
IA-L3-1.20	D	D	IA-L3-1.21	D	D
IA-L3-1.22	D	D	IA-L3-1.24	D	D
IA-L3-1.25	ND	ND	IA-L3-1.26	ND	ND
IA-L3-1.27	D	D	IA-L3-1.28	ND	ND
IA-L3-1.30	D	D	IA-L3-1.31	D	D
IA-L3-1.32	ND	ND	IA-L3-1.33	D	D
IA-L3-1.34	ND	ND	IA-L3-1.35	ND	ND
IA-L3-1.36	ND	ND	IA-L3-1.37	ND	ND
IA-L3-1.38	D	D	IA-L3-1.39	D	D
IA-L3-1.40	ND	ND	IA-L3-1.41	D	C
IA-L3-1.42	ND	ND	IA-L3-1.43	ND	ND
IA-L3-1.44	ND	ND	IA-L3-1.45	ND	ND

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L3-1.46	ND	ND	IA-L3-1.47	ND	ND
IA-L3-1.48	ND	ND	IA-L3-1.49	ND	ND
IA-L3-1.50	ND	ND	IA-L3-1.51	C	B
IA-L3-1.52	D	C	IA-L3-1.53	ND	ND
IA-L3-1.54	ND	B	IA-L3-1.55	D	D
IA-L3-1.56	ND	C	IA-L3-1.57	C	C
IA-L3-1.58	ND	C	IA-L3-1.59	D	D
IA-L3-1.60	C	B	IA-L3-1.62	D	C
IA-L3-1.63	ND	ND	IA-L3-1.64	ND	ND
IA-L3-1.65	ND	ND	IA-L3-1.66	ND	ND
IA-L3-1.67	D	C	IA-L3-1.69	C	B
IA-L3-1.70	C	B	IA-L3-1.71	C	B
IA-L3-1.72	ND	ND	IA-L3-1.73	ND	ND
IA-L3-1.74	ND	ND	IA-L3-1.76	ND	ND
IA-L3-1.77	ND	ND	IA-L3-1.78	ND	ND
IA-L3-1.79	ND	ND	IA-L3-1.80	ND	ND
IA-L3-1.81	ND	ND	IA-L3-1.82	ND	ND
IA-L3-1.83	C	C	IA-L3-1.84	D	D
IA-L3-1.85	C	C	IA-L3-1.86	ND	ND
IA-L3-1.87	ND	D	IA-L3-1.88	ND	ND
IA-L3-1.89	C	B	IA-L3-1.90	D	C
IA-L3-1.91	C	C	IA-L3-1.94	D	C
IA-L3-1.95	D	D	IA-L3-1.96	C	D
IA-L3-1.97	D	D	IA-L3-1.98	D	C
IA-L3-1.99	ND	C	IA-L3-1.100	ND	D
IA-L3-1.101	ND	ND	IA-L3-1.102	ND	C
IA-L3-1.103	D	D	IA-L3-1.104	D	D
IA-L3-1.105	D	D	IA-L3-1.107	D	D
IA-L3-1.108	ND	ND	IA-L3-1.111	ND	C
IA-L3-1.112	D	C	IA-L3-1.113	D	D
IA-L3-1.114	ND	ND	IA-L3-1.115	D	D

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L3-1.116	ND	ND	IA-L3-1.117	ND	ND
IA-L3-1.118	ND	ND	IA-L3-1.119	C	B
IA-L3-1.120	D	D	IA-L3-1.121	D	C
IA-L3-1.122	ND	B	IA-L3-1.123	C	B
IB-L3-1.1	C	B	IB-L3-1.2	C	B
IB-L3-1.3	ND	C	IB-L3-1.4	D	D
IA-L3-2.1	D	D	IA-L3-2.2	D	D
IA-L3-2.3	ND	ND	IA-L3-2.4	D	D
IA-L3-2.5	D	D	IA-L4-1.1	D	D
IA-L4-1.2	ND	ND	IA-L4-1.3	D	D
IA-L4-1.4	D	D	IA-L4-1.5	ND	ND
IA-L4-1.6	ND	ND	IA-L4-1.7	D	D
IA-L4-1.8	D	C	IA-L4-1.9	ND	B
IA-L4-1.10	ND	ND	IA-L4-1.11	C	B
IA-L4-1.12	C	C	IB-L4-1.1	C	B
IA-L5-1-1.1	ND	ND	IA-L5-1-1.2	ND	ND
IA-L5-1-1.3	ND	ND	IA-L5-1-1.4	ND	ND
IA-L5-1-1.5	ND	ND	IA-L5-1-1.6	ND	ND
IA-L5-1-1.7	ND	ND	IA-L5-1-1.8	ND	ND
IA-L5-1-1.10	ND	ND	IA-L5-1-1.11	ND	ND
IA-L5-1-1.12	ND	ND	IA-L5-1-1.13	ND	ND
IA-L5-1-1.14	ND	ND	IA-L5-1-2.1	ND	ND
IA-L5-1-2.2	ND	ND	IA-L5-2-1.1	C	B
IA-L5-2-1.2	C	C	IB-L5-2-1.1	B	A
IB-L5-2-1.2	C	B	IA-L6-1.1	C	B
IA-L8-1.1	C	C	IA-L9-1.1	ND	ND
IA-L9-1.2	ND	ND	IA-L9-1.3	ND	ND
IA-L9-1.4	D	C	IA-L11-1.1	C	B
IA-L12-1.1	C	B			

* * * * * * * * * * *

上文引述之所有參考資料(專利與非專利)係以參考方式併於本專利申請案中。此等參考資料之討論僅只是意欲摘述藉由其作者所施行之主張。未承認任何參考資料(或任何參考資料之一部份)係為有關聯之先前技藝(或根本就是先前技藝)。申請人係保留此項權利，以挑戰所引用參考資料之正確性與相關性。

【符號說明】

無

公告本 發明摘要

※ 申請案號：103110394(由97135號)
※ 申請日：97.9.17 ※IPC 分類：C07D 239/54 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

【發明名稱】

抗感染劑及其用途

ANTI-INFECTIVE AGENTS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於：(a)會尤其是抑制HCV之化合物及其鹽；(b)可用於製備此種化合物與鹽之中間物；(c)包含此種化合物與鹽之組合物；(d)製備此種中間物、化合物、鹽及組合物之方法；(e)使用此種化合物、鹽及組合物之方法；及(f)包含此種化合物、鹽及組合物之套件。

【英文】

This invention relates to: (a) compounds and salts thereof that, *inter alia*, inhibit HCV; (b) intermediates useful for the preparation of such compounds and salts; (c) compositions comprising such compounds and salts; (d) methods for preparing such intermediates, compounds, salts, and compositions; (e) methods of use of such compounds, salts, and compositions; and (f) kits comprising such compounds, salts, and compositions.

圖式

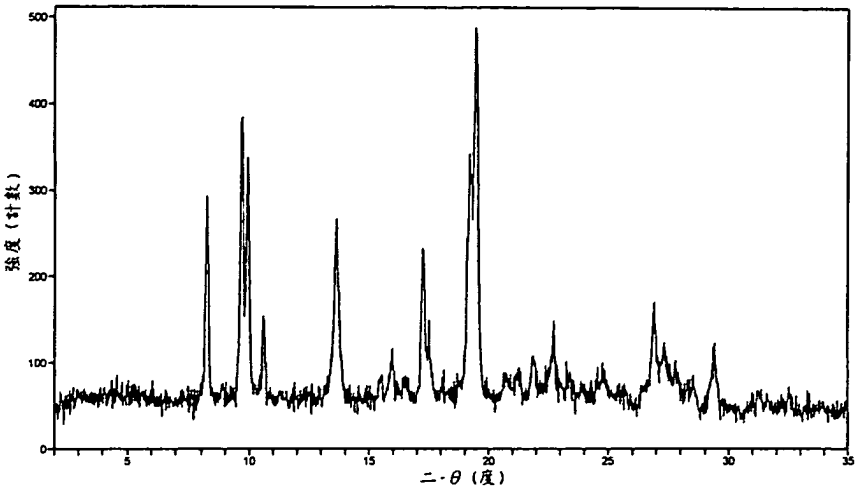


圖 1

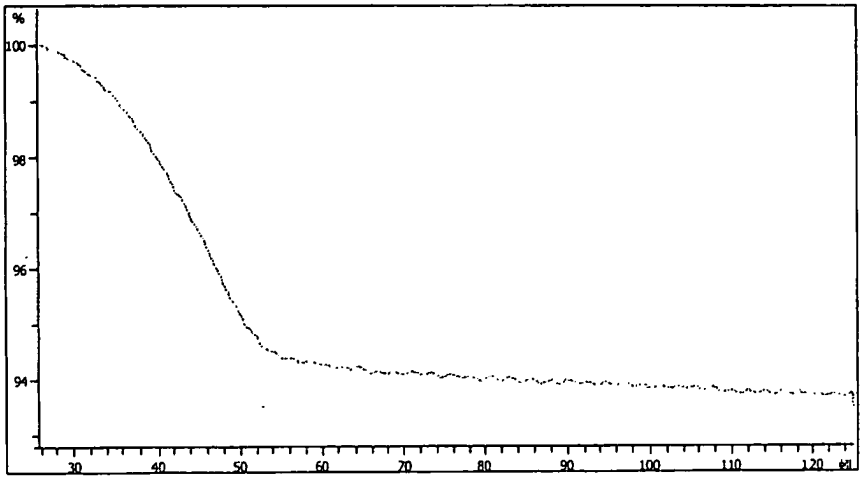


圖 2

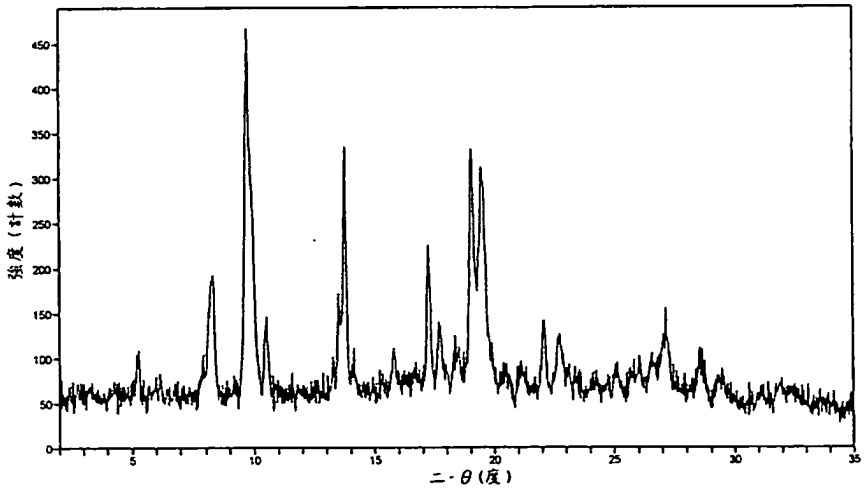


圖 3

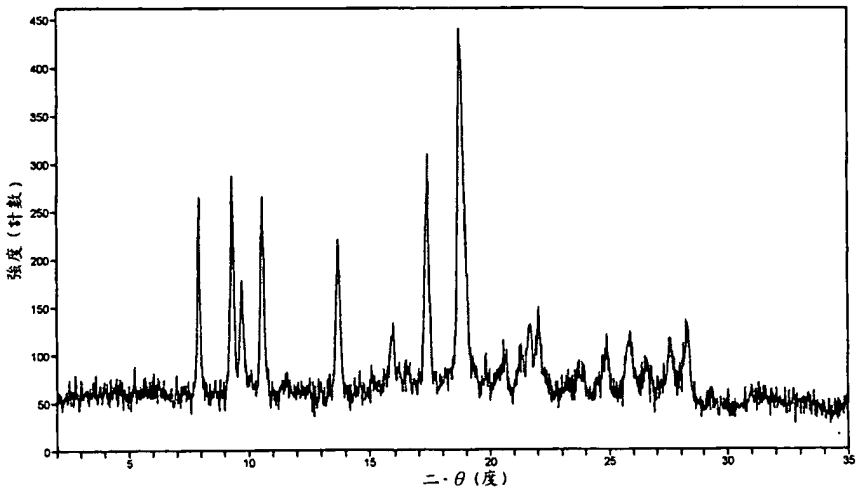


圖 4

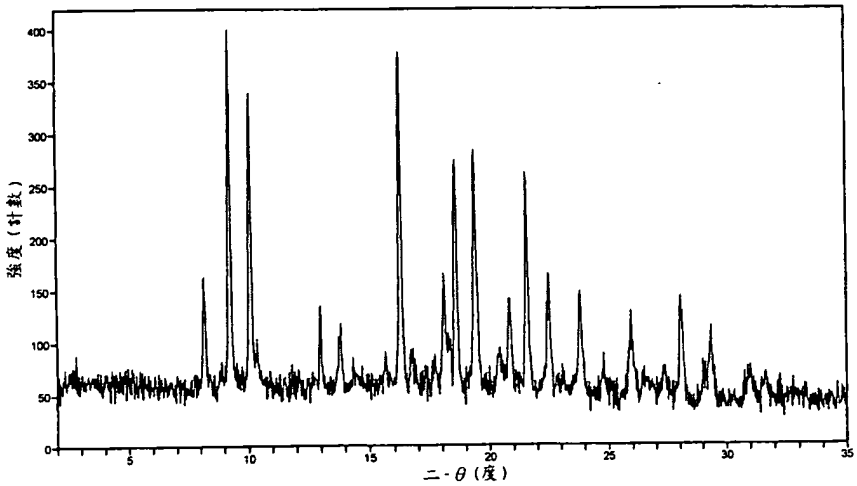


圖 5

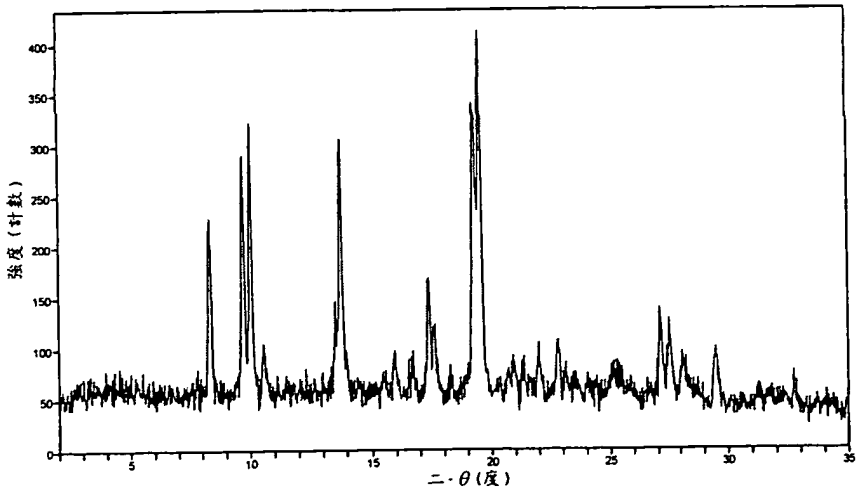


圖 6

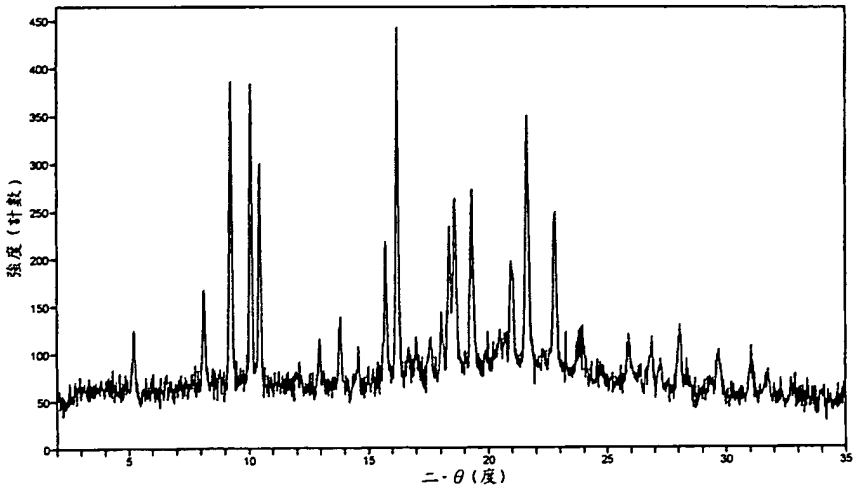


圖 7

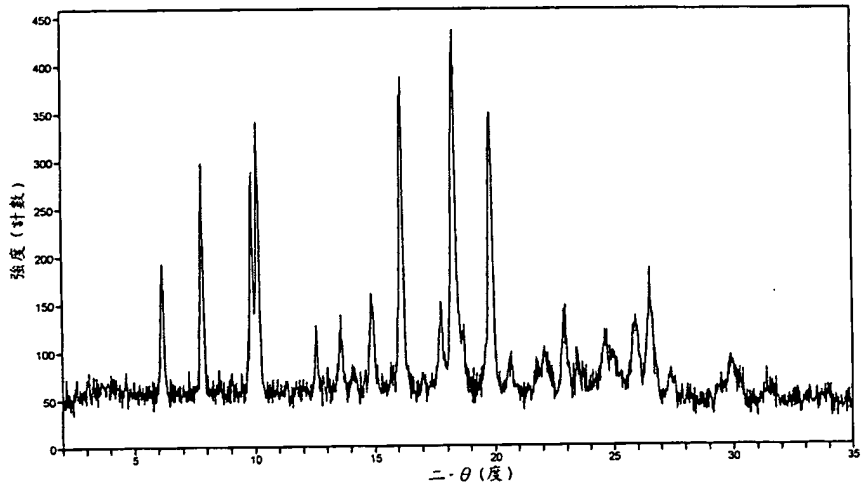


圖 8

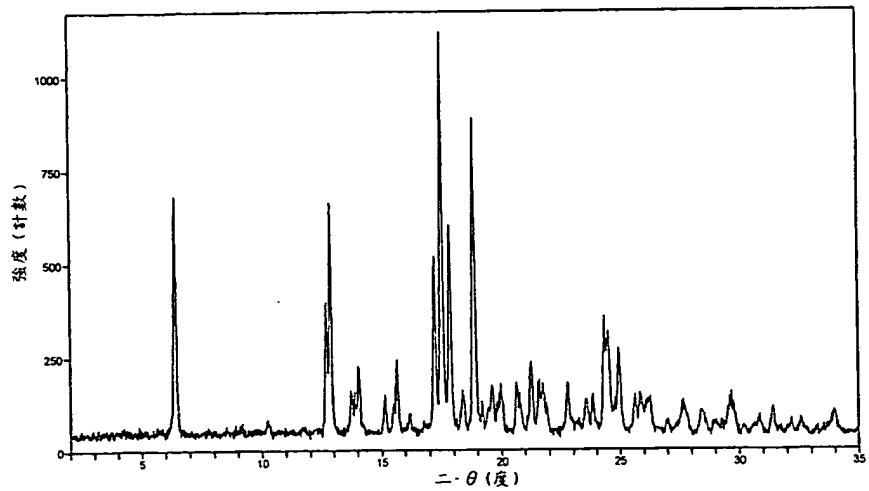


圖 9

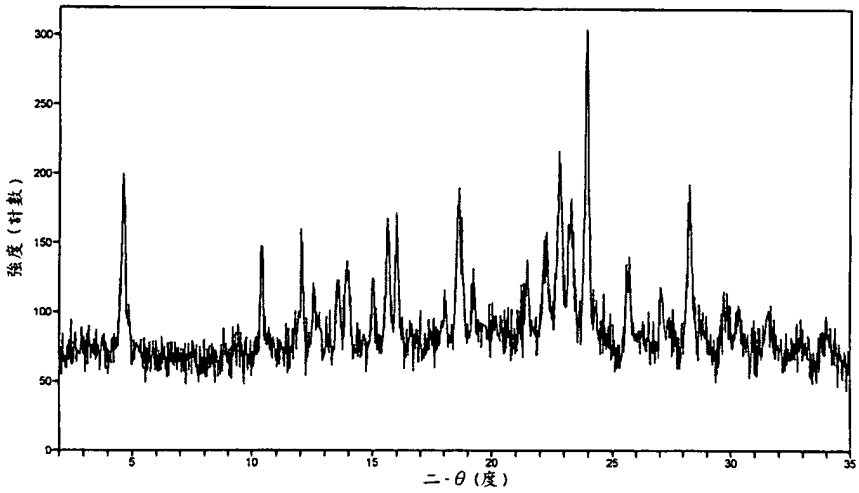


圖 10

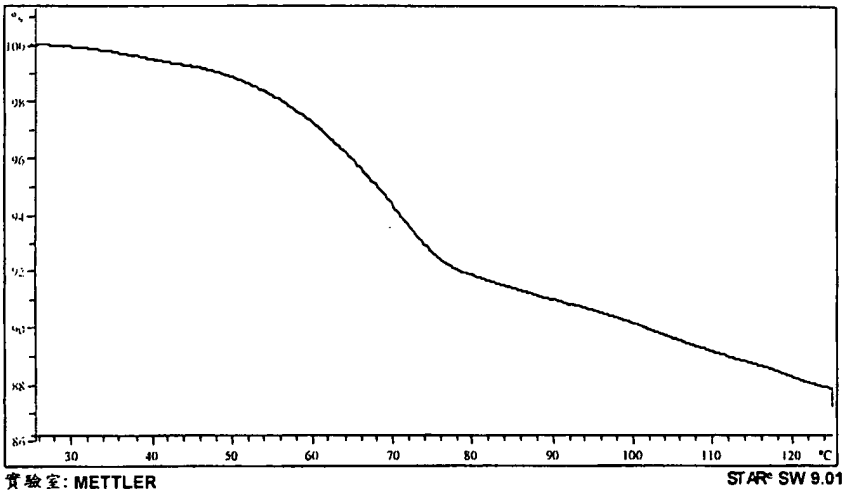


圖 11

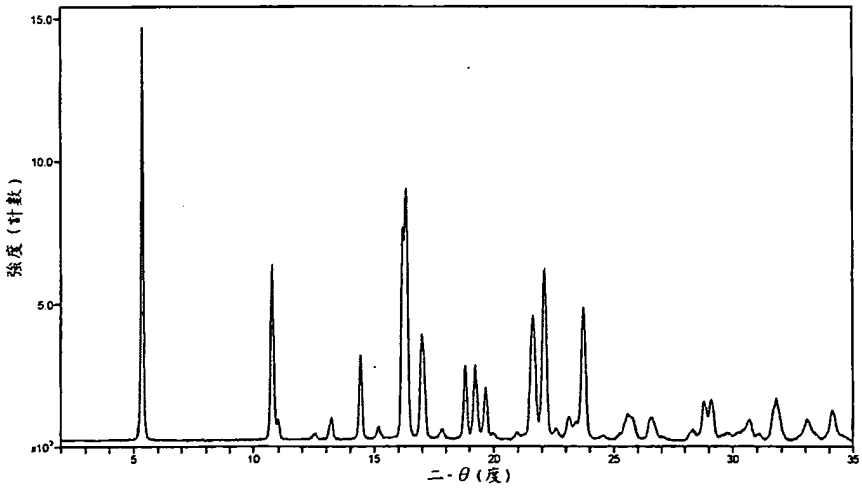


圖 12

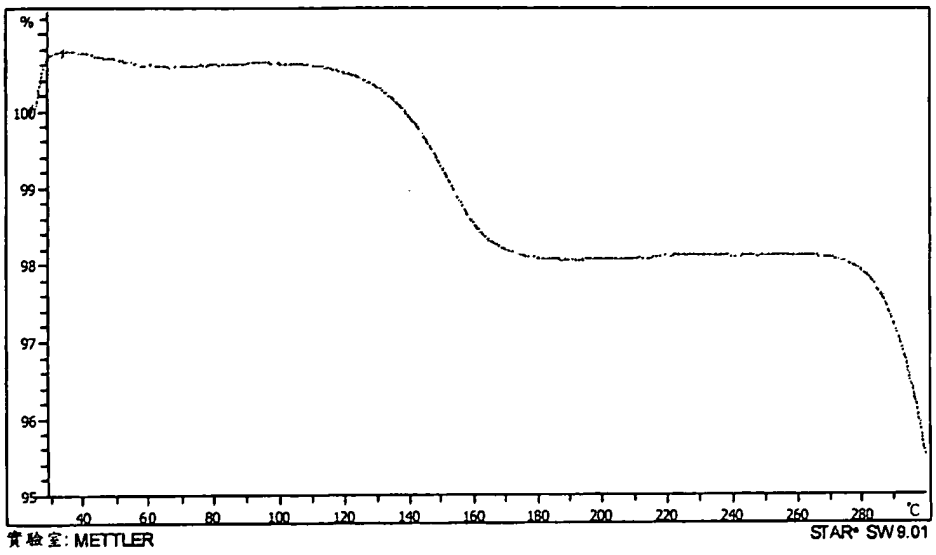

%
100
99
98
97
96
95
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃
實驗室: METTLER
STAR° SW 9.01

圖 13

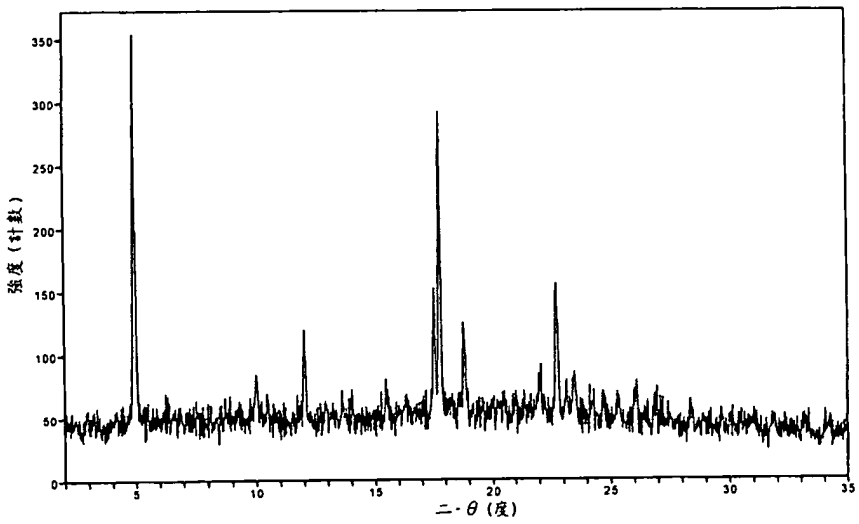

強度（計數）
二-θ（度）

圖 14

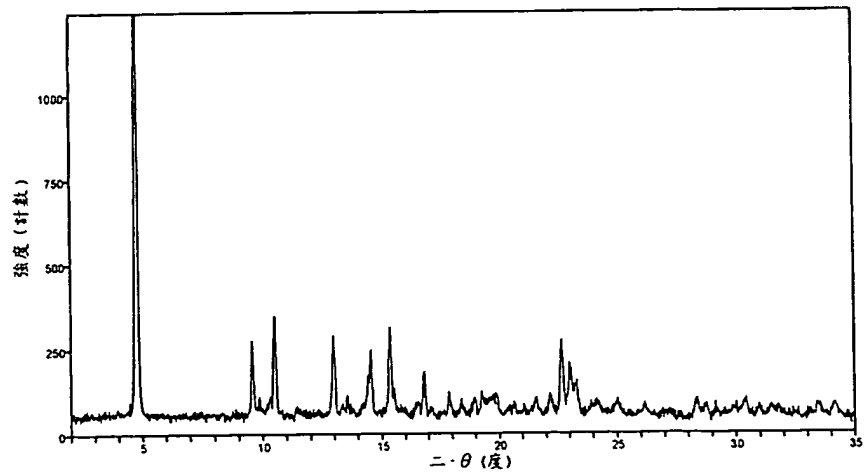

強度（計數）
二-θ（度）

圖 15

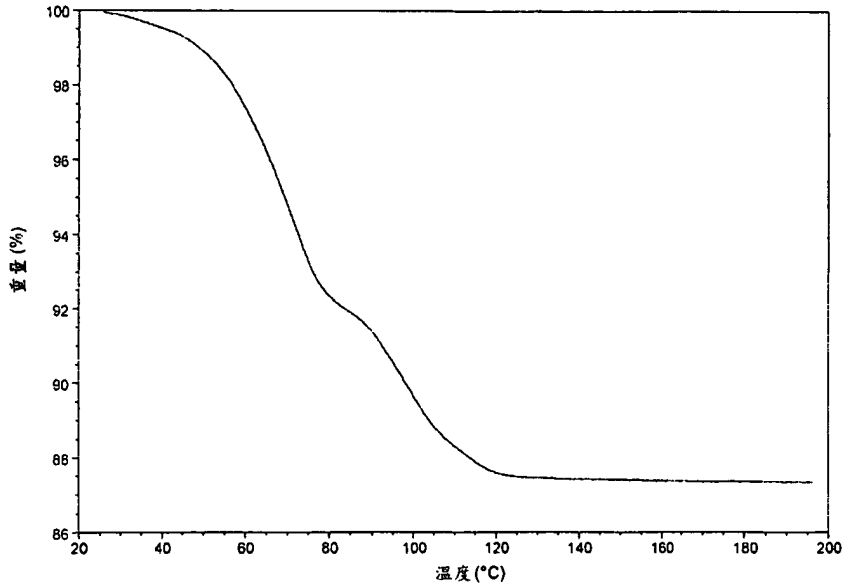

100
98
96
94
92
90
88
86
重量(%)
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
溫度(°C)

圖 16

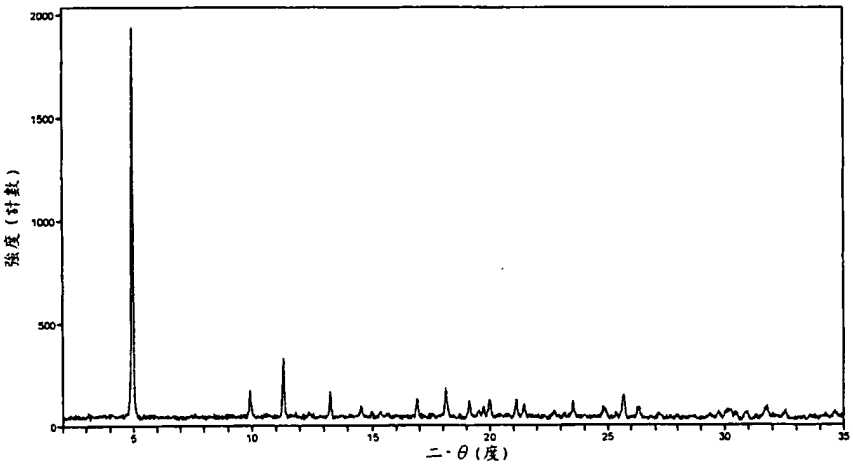

2000
1500
1000
500
0
強度(計數)
5
10
15
20
25
30
35
二-θ(度)

圖 17

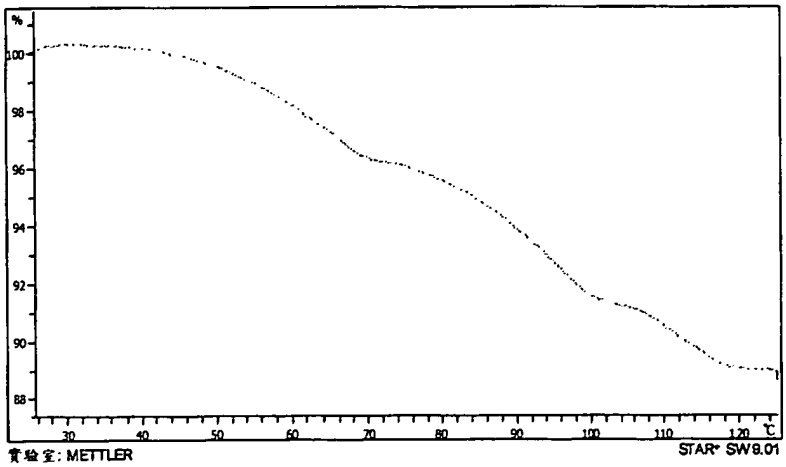

%
100
98
96
94
92
90
88
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
實驗室: METTLER
STAR° SW9.01

圖 18

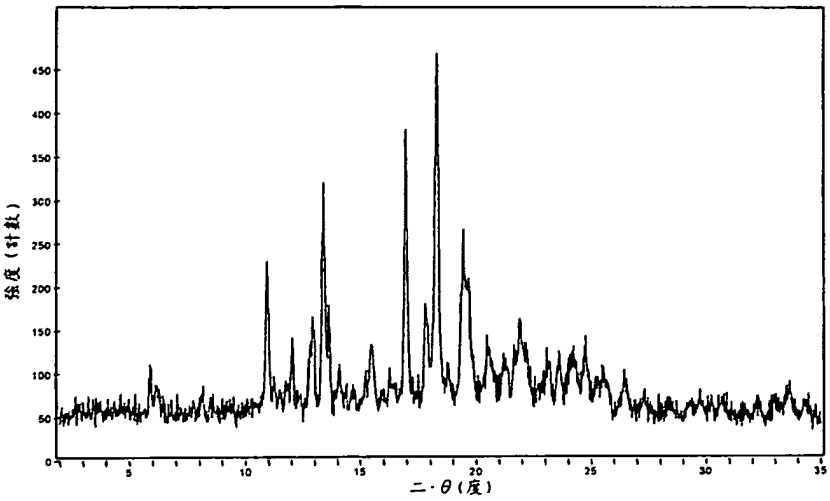


圖 19

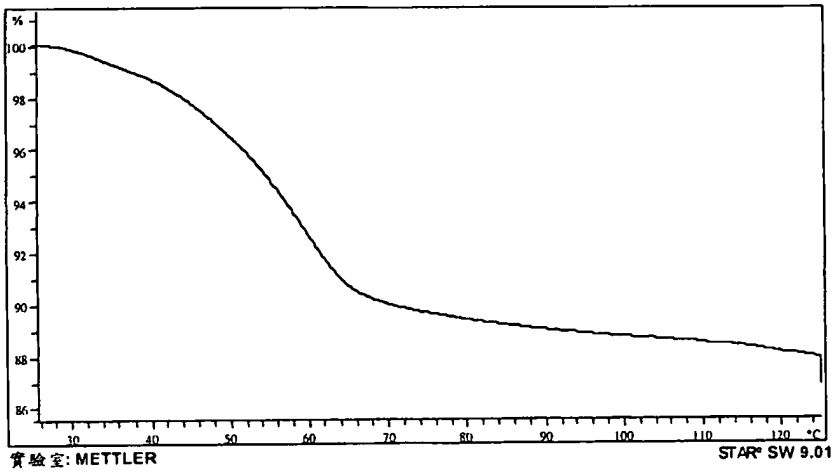


圖 20

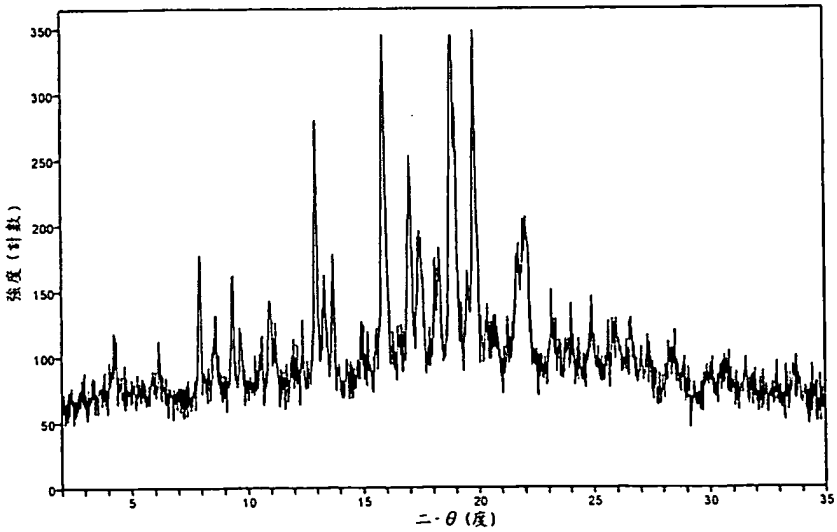


圖 21

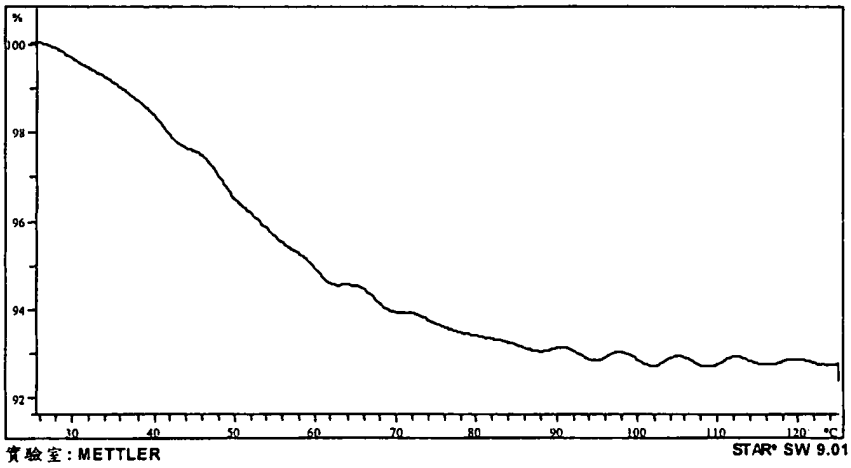

%
100
98
96
94
92
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
實驗室：METTLER
STAR° SW 9.01

圖 22

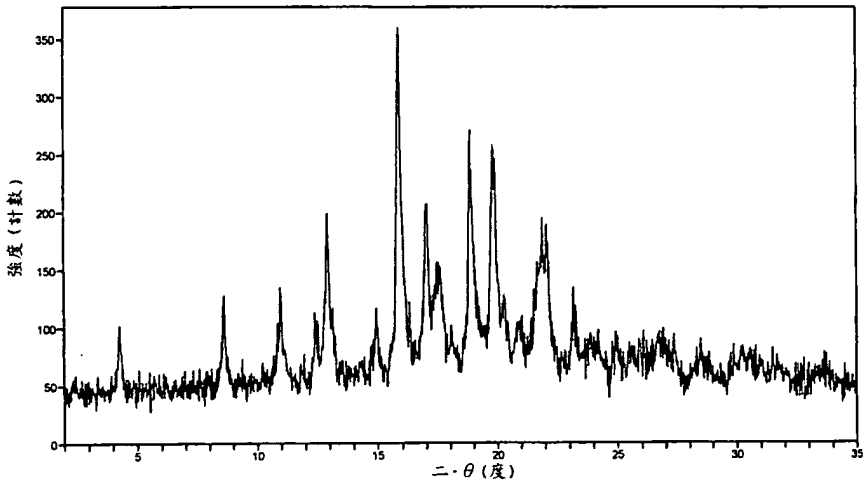

強度（計數）
350
300
250
200
150
100
50
0
5
10
15
20
25
30
35
二-θ（度）

圖 23

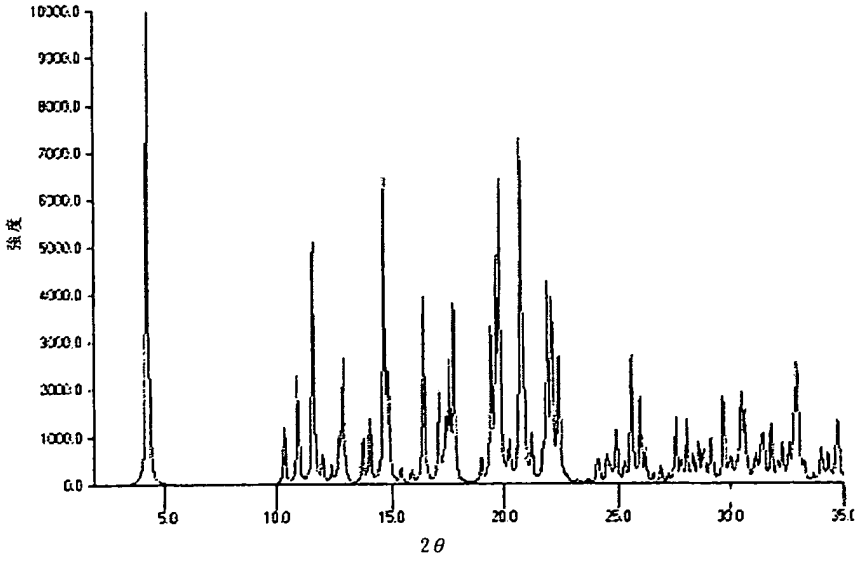

強度
10000.0
9000.0
8000.0
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
2θ

圖 24

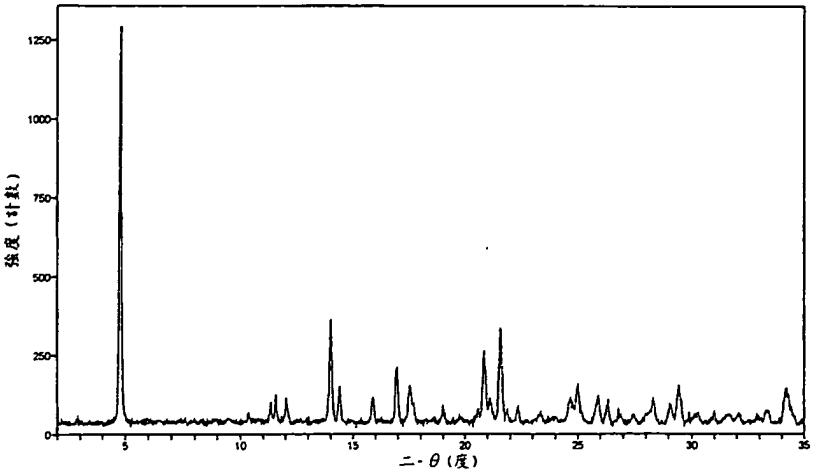


圖 25

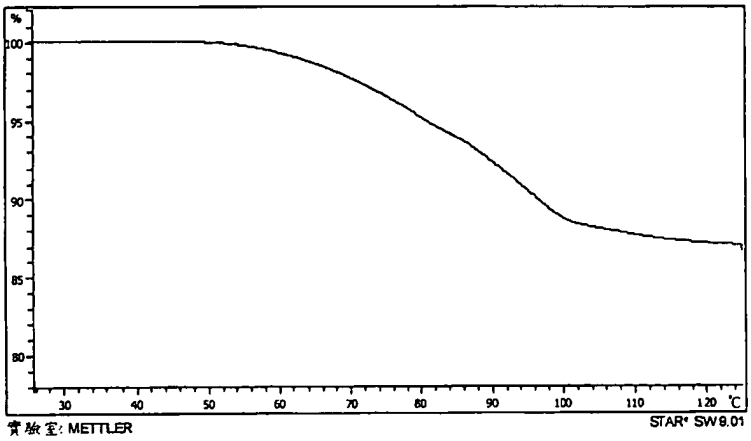


圖 26

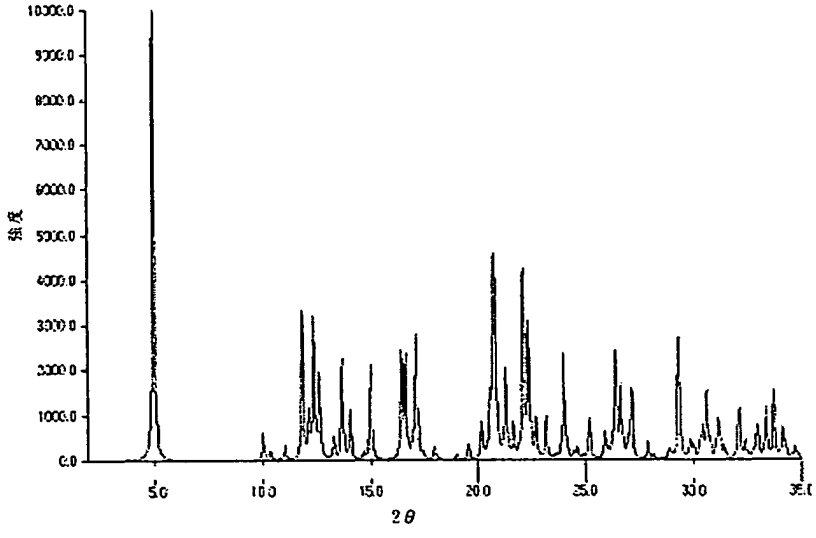


圖 27

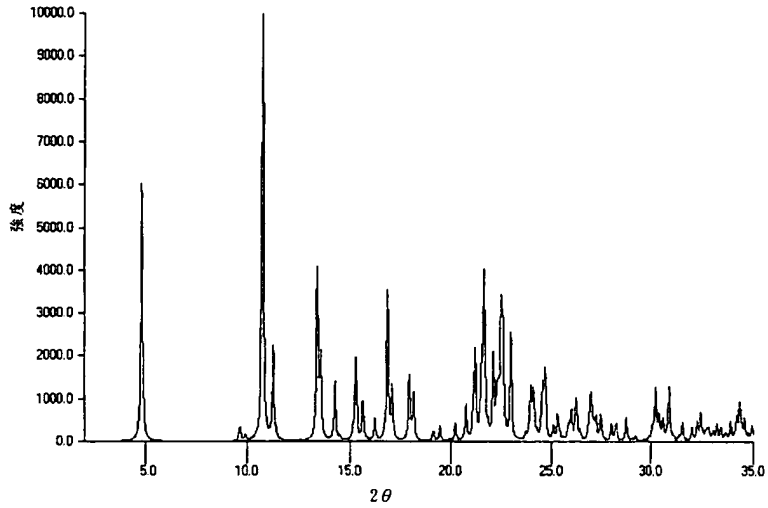

10000.0
9000.0
8000.0
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
強度
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
2θ

圖 28

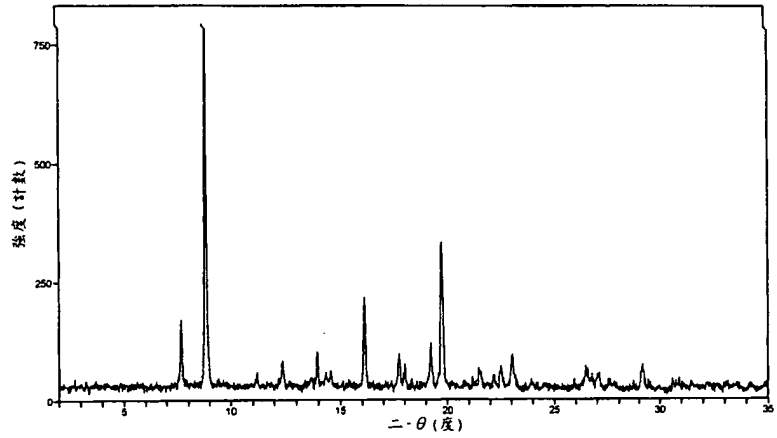

750
500
250
0
強度（計數）
5
10
15
20
25
30
35
二-θ（度）

圖 29

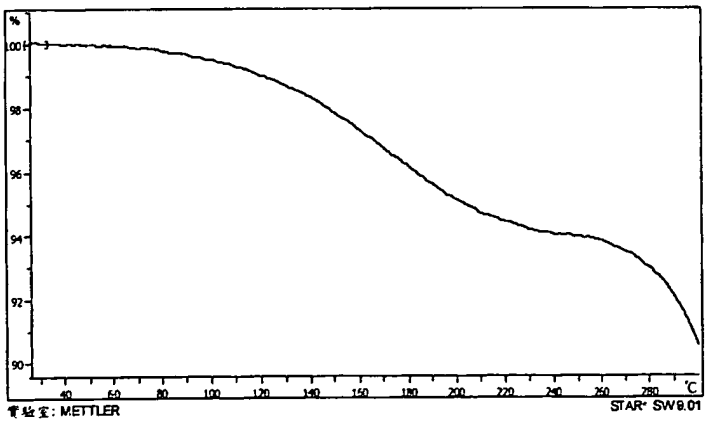

%
100
98
96
94
92
90
40
60
80
100
120
140
150
180
200
220
240
260
280
°C
實驗室: METTLER
STAR° SW9.01

圖 30

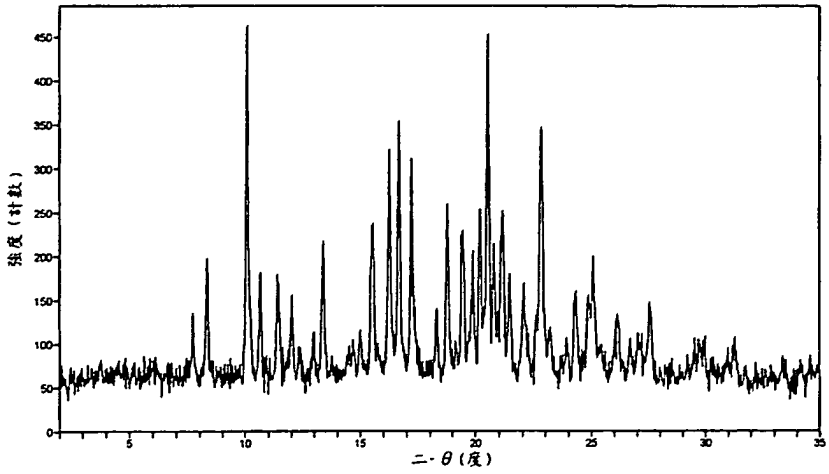


圖 31

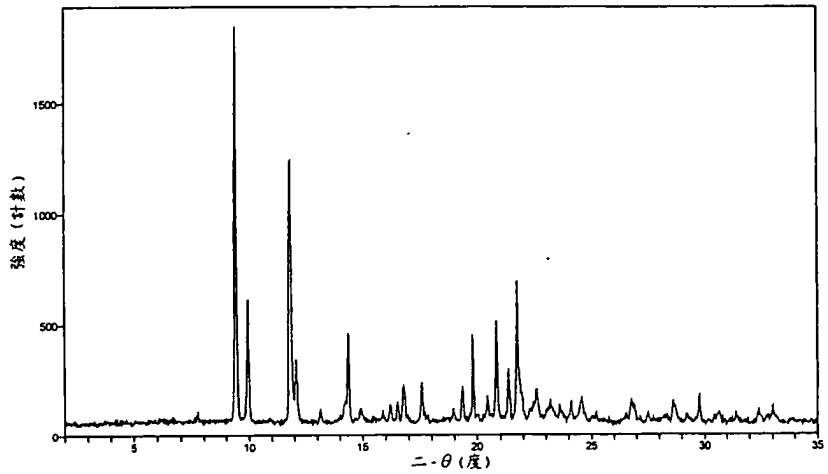


圖 32

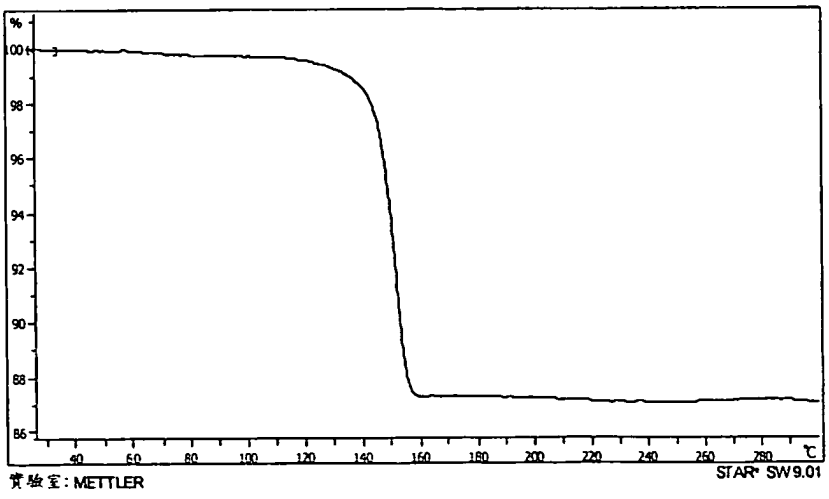


圖 33

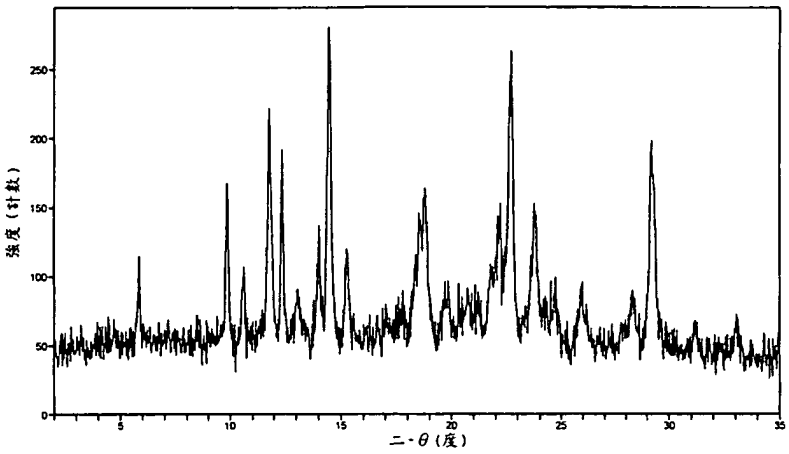


圖 34

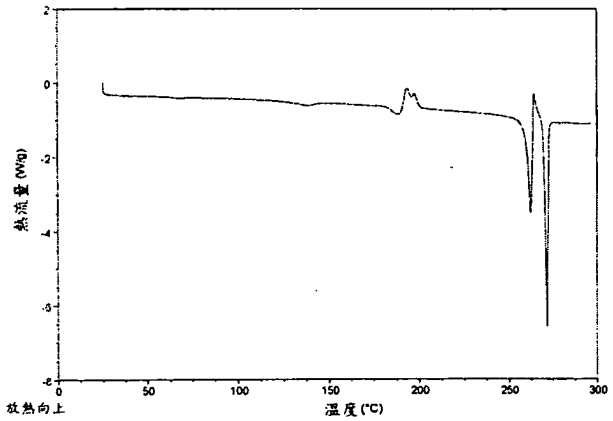


圖 35

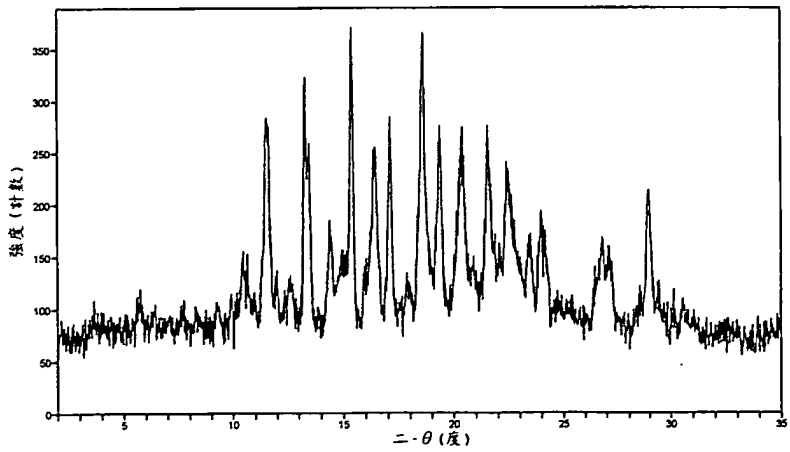


圖 36

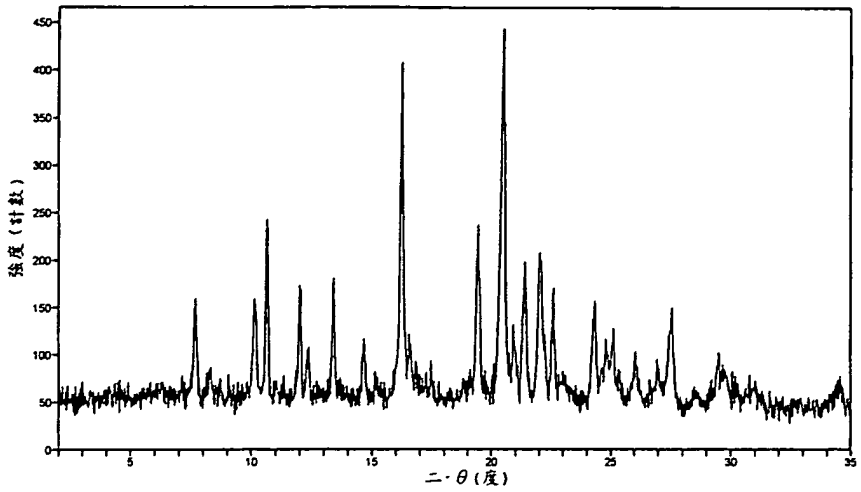


圖 37

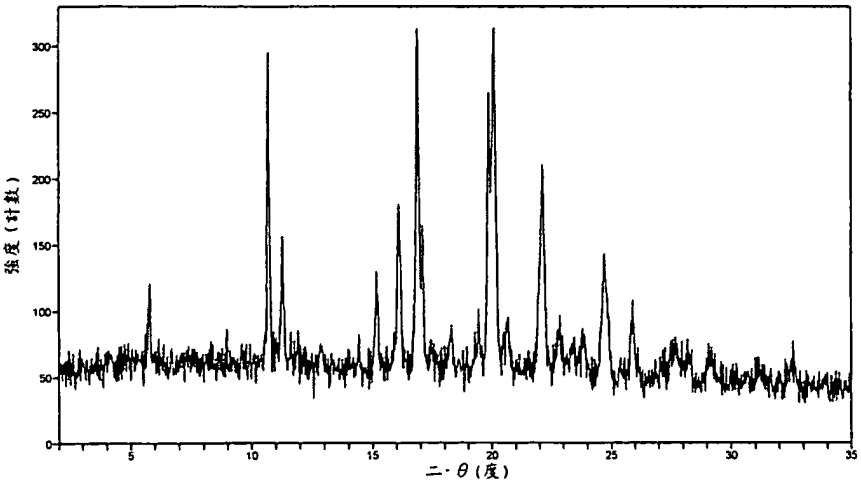


圖 38

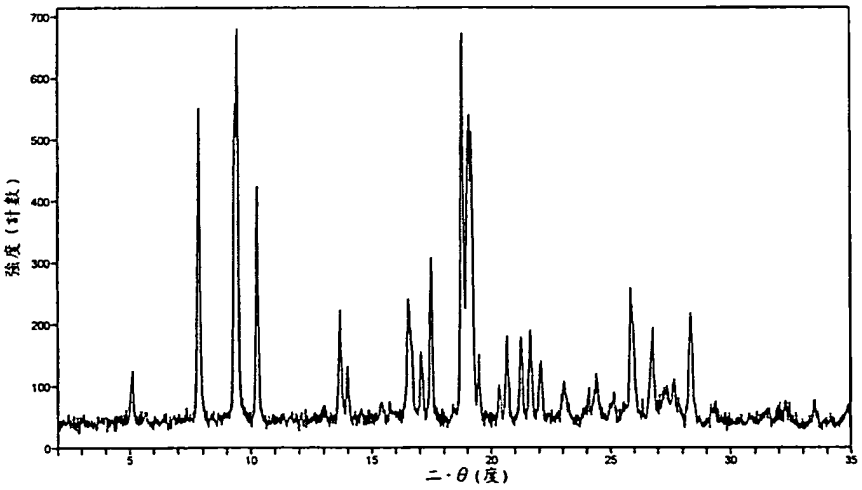


圖 39

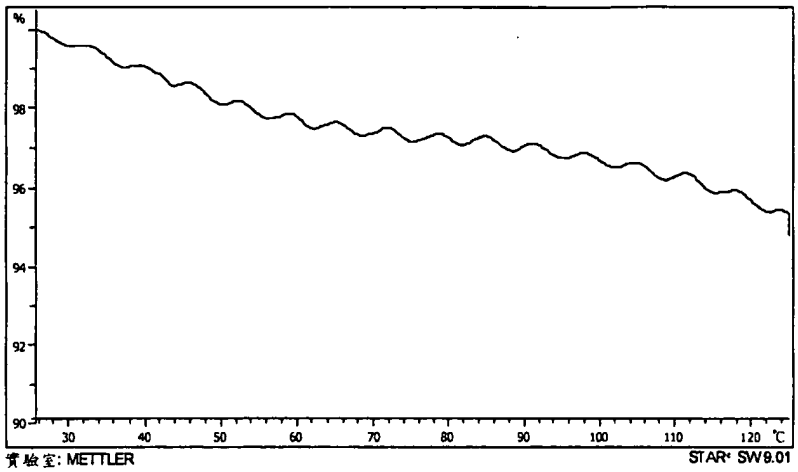

%
98
96
94
92
90
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120 ℃
實驗室: METTLER
STAR SW9.01

圖 40

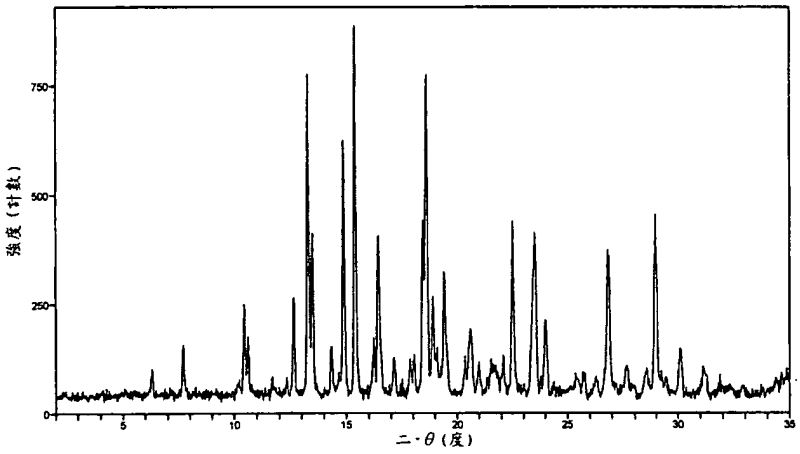

強度 (計數)
750
500
250
0
5
10
15
20
25
30
35
二-θ (度)

圖 41

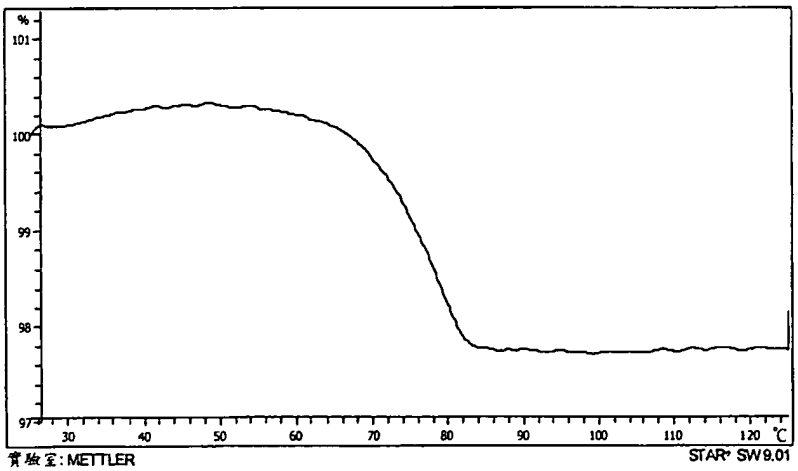

%
101
100
99
98
97
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120 ℃
實驗室: METTLER
STAR SW9.01

圖 42

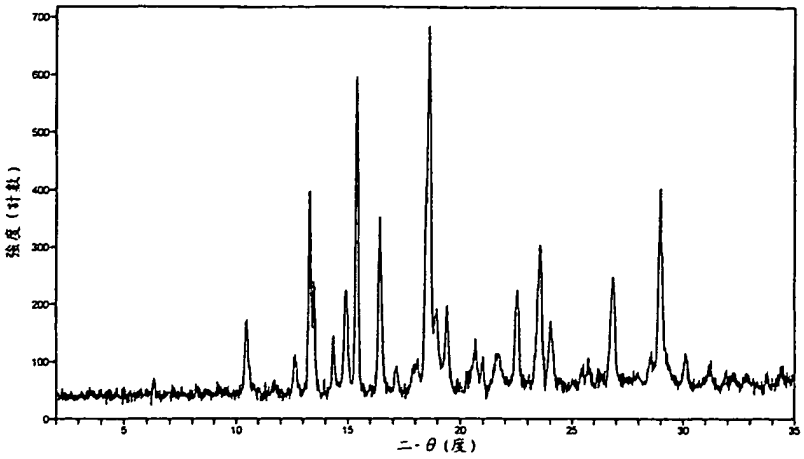


圖 43

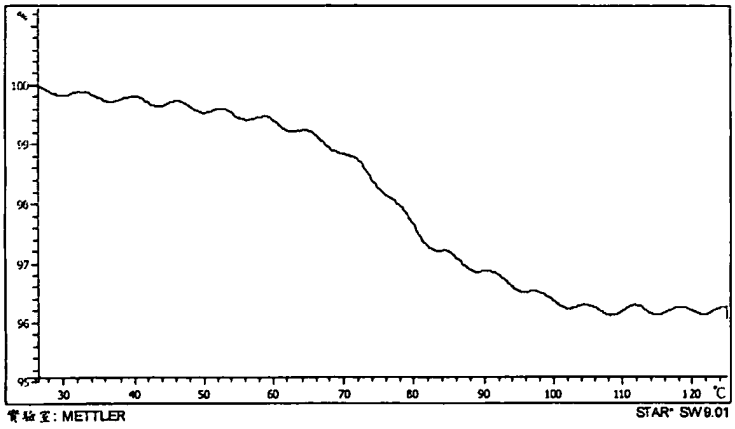


圖 44

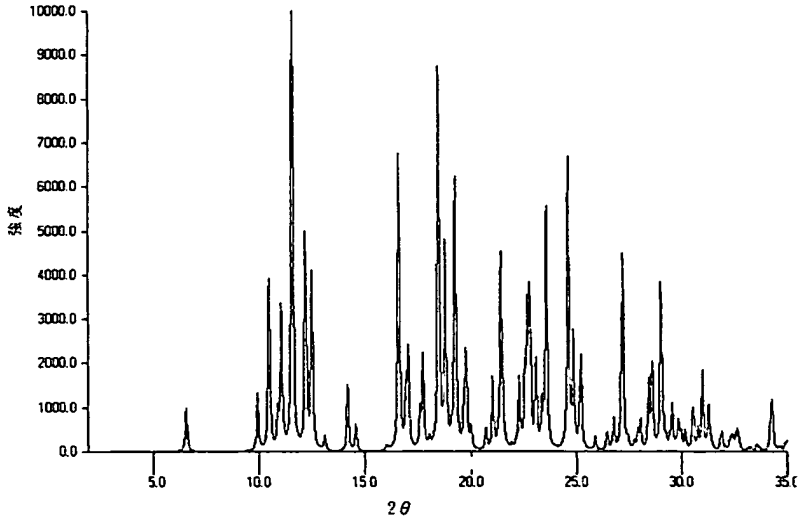


圖 45

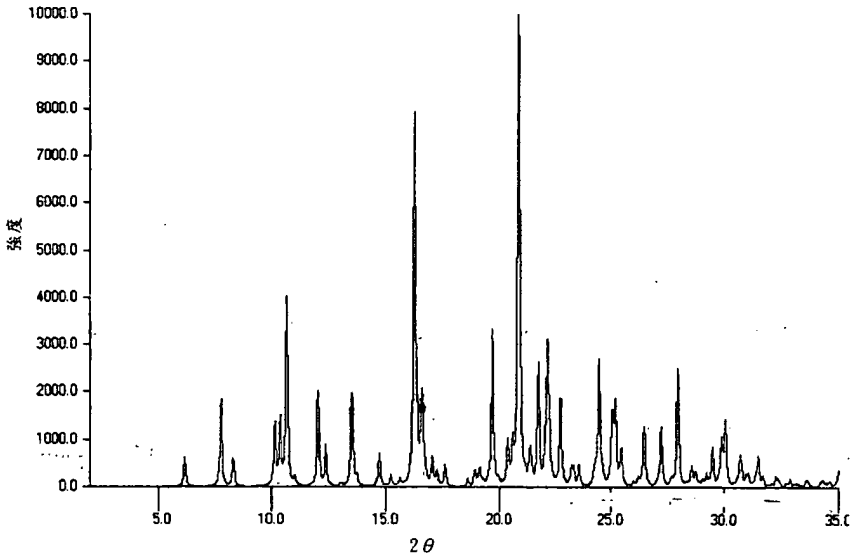

10000.0
9000.0
8000.0
7000.0
6000.0
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
強度
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
2θ

圖 46

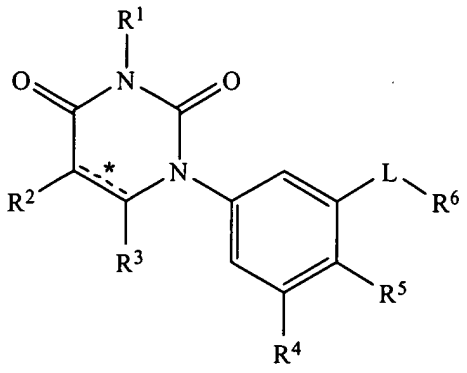
【代表圖】

【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)

第 103110394 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(104 年 9 月 4 日)

申請專利範圍

1. 一種化合物，其係N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺鈉鹽。

2. 一種醫藥組合物，其包含(a) N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺或其藥學上可接受之鹽；(b)一或多種賦形劑；及視情況選用之(c)一或多種其他治療劑。

3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該一或多種其他治療劑係選自由干擾素劑、三唑核苷(ribavirin)、HCV抑制劑及HIV抑制劑所組成之群。

4. 如請求項2之醫藥組合物，其中該一或多種其他治療劑為三唑核苷及HCV抑制劑。

5. 如請求項2之醫藥組合物，其中該其他治療劑為HCV抑制劑。

6. 如請求項2之醫藥組合物，其中該HCV抑制劑為HCV蛋白酶抑制劑。

7. 如請求項2至6中任一項之醫藥組合物，其中成分(a)為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺鈉鹽。

8. 如請求項2至6中任一項之醫藥組合物，其中成分(a)為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺單鈉鹽。

9. 一種產品之用途，其中該產品包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺或其藥學上可接受之鹽及一或多種選自由以下所組成之群之其他治療劑：干擾素劑、三唑核苷、HCV抑制劑及抗HIV劑，其係用

於製備作為一種供同時、依序或同時及依序使用以抑制核糖核酸（RNA）病毒複製之組合製劑之藥物。

10. 如請求項9之用途，其中該RNA病毒為C型肝炎病毒(HCV)。

11. 如請求項9或10之用途，其中該產品包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺鈉鹽。

12. 如請求項9或10之用途，其中該產品包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺單鈉鹽。

13. 一種產品之用途，其中該產品包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯或其藥學上可接受之鹽及一或多種選自由以下所組成之群之其他治療劑：干擾素劑、三唑核苷、HCV抑制劑及抗HIV劑，其係用於製備作為一種供同時、依序或同時及依序使用以治療需此治療之哺乳動物之C型肝炎之組合製劑之藥物。

14. 如請求項13之用途，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV抑制劑及抗HIV劑所組成之群。

15. 如請求項13之用途，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV蛋白酶抑制劑及抗HIV劑所組成之群。

16. 如請求項13之用途，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV抑制劑所組成之群。

17. 如請求項13之用途，其中該其他治療劑係三唑核苷。

18. 如請求項13之用途，其中該一或多種其他治療劑係三唑核苷及HCV抑制劑。

19. 如請求項13之用途，其中該其他治療劑係HCV抑制劑。

20. 如請求項19之用途，其中該HCV抑制劑為HCV蛋白酶抑制劑。

21. 如請求項13至20中任一項之用途，其中該產品包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺鈉鹽。

22. 如請求項13至20中任一項之用途，其中該化合物為N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺單鈉鹽。

23. 一種單一調配物，其包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺或其藥學上可接受之鹽及一或多種選自由以下所組成之群之其他治療劑：干擾素劑、三唑核苷、HCV抑制劑及抗HIV劑。

24. 如請求項23之單一調配物，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV抑制劑及抗HIV劑所組成之群。

25. 如請求項23之單一調配物，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV蛋白酶抑制劑及抗HIV劑所組成之群。

26. 如請求項23之單一調配物，其中該一或多種其他治療劑係選自由HCV抑制劑所組成之群。

27. 如請求項23之單一調配物，其中該其他治療劑係三唑核苷。

28. 如請求項23之單一調配物，其中該一或多種其他治療劑係三唑核苷及HCV抑制劑。

29. 如請求項23之單一調配物，其中該其他治療劑係HCV抑制劑。

30. 如請求項23之單一調配物，其中該HCV抑制劑為HCV蛋白酶抑制劑。

31. 如請求項23至30中任一項之之單一調配物，其包含N-(6-(3-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺鈉鹽。

32. 如請求項23至30中任一項之單一調配物，其包含N-(6-(3-第三-丁

基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧苯基)萘-2-基)甲烷磺醯胺單鈉鹽。