202423923

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202423923 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112132645 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D417/14 (2006.01)* *C07D417/04 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D513/04 (2006.01)*
A61K31/513 (2006.01) *A61K31/551 (2006.01)*
A61K31/427 (2006.01) *A61P31/22 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/29 美國 63/401,877
2023/02/14 美國 63/445,427
2023/06/12 美國 63/472,494

(71)申請人：美商艾森伯利生物科學公司 (美國) ASSEMBLY BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：派喬哈遜 海森 PAJOUHESH, HASSAN (US)；鍾 民 ZHONG, MIN (US)；沃克 麥可 WALKER, MICHAEL (US)；余 家新 YU, JIAXIN (US)；張 健 ZHANG, JIAN (US)；布爾斯 馬克 BURES, MARK (US)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 285 頁

(54)名稱

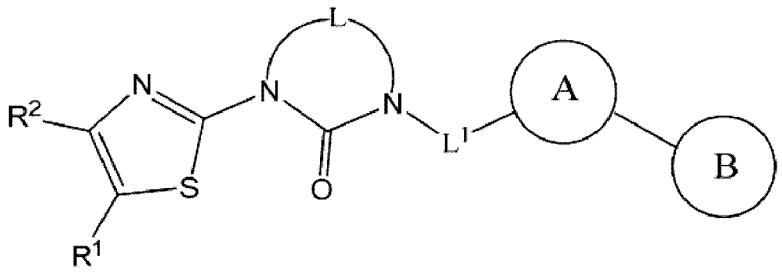
用於治療 HSV 之環尿素噻唑基化合物

(57)摘要

本發明部分提供環尿素噻唑基化合物及其醫藥組合物，及治療及預防 HSV 感染之方法。

The present disclosure provides, in part, cyclic urea thiazolyl compounds, and pharmaceutical compositions thereof, and methods of the treatment and prophylaxis of HSV infections.

特徵化學式：



式II

2024.12.30 2024.12.30
專利發號：112132645

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療HSV之環尿素噻唑基化合物

【英文發明名稱】

CYCLIC UREA THIAZOLYL COMPOUNDS FOR TREATMENT OF HSV

【中文】

本發明部分提供環尿素噻唑基化合物及其醫藥組合物，及治療及預防HSV感染之方法。

【英文】

The present disclosure provides, in part, cyclic urea thiazolyl compounds, and pharmaceutical compositions thereof, and methods of the treatment and prophylaxis of HSV infections.

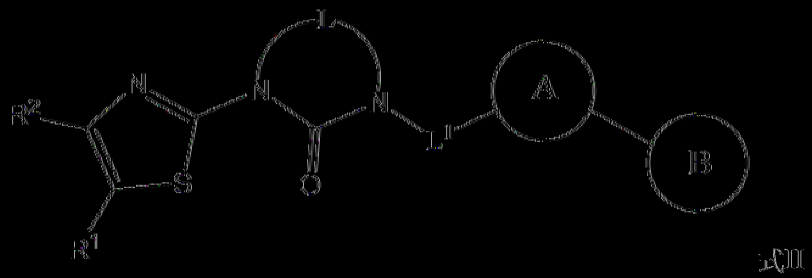
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式II

C258901A.docx

112132645 表單編號 A0202 1133042158-0

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療HSV之環尿素噻唑基化合物

【英文發明名稱】

CYCLIC UREA THIAZOLYL COMPOUNDS FOR TREATMENT OF HSV

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 人類疱疹病毒係一種大包膜雙股DNA病毒，其等共用於人類中建立終身感染之特性。此係由其等以無症狀之潛伏感染，其中該病毒處於休眠，或在活化後以具有相關症狀之溶解感染存在於宿主中之能力達成。此等病毒感染已於全球廣泛流行，且值得注意所有人類中超過90%係長期感染多於一種人類疱疹病毒。

【0002】 人類疱疹病毒係基於其等生物特性分類為三個子家族(即α、β及γ)且該家族由八個成員組成，即單純疱疹病毒亞型1型及2型(HSV1、HSV2)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、艾司坦氏-巴爾氏病毒(Epstein-Barr virus，EBV)、巨細胞病毒(CMV)及人類疱疹病毒6至8(HHV 6至8)。

【0003】 HSV1及2感染可導致免疫潛能個體患病。兩種亞型均導致皮膚生殖器/肛門及口唇/鼻腔(唇疱疹)病變，然而HSV2更常見於前者及HSV1更常見於後者，使得據信>80%之生殖器感染係由HSV2引起。全球超過5億人患有生殖器疱疹感染。症狀不同但通常在首次感染時最嚴重且可持續數週至數月。全世界約50至80%群體患有口唇HSV感染，其係唇疱

疹之主要原因。HSV (且特別是HSV1)亦可於手指(瘭疽(Whitlows))及皮膚之其他區域上引起病變。

【0004】 絕大多數感染HSV之個體將不經歷任何明顯之症狀。然而，一些將經歷感染之反覆爆發。在美國，20至40%之群體將患有復發性唇HSV病變。值得注意地，口唇唇疱疹及瘭疽為將病毒傳播給其他個體提供非常簡單之途徑，其可導致更罕見但嚴重得多的HSV相關病理。例如，HSV相關眼部角膜炎係導致失明之主要原因。HSV亦可引起新生兒腦炎，其係危及生命之病症。亦據信由HSV引起的其他疾患包括格鬥者疱疹(herpes gladiatorum)、Mollaret氏腦膜炎及可能Bell氏麻痺。

【0005】 原發性感染或現有疱疹病毒感染之再活化可為免疫功能不全個體患病之主要原因。關鍵之高危免疫功能不全群體包括正經受實體器官或幹細胞移植之病患、患有HIV/AIDS之個體及ICU病患。

【0006】 目前，仍無治癒HSV之方法。已開發在一定程度上可預防或縮短爆發之藥物，但仍需用於治療HSV感染及抑制病毒複製之經改良之療法。

【0007】 當前，核苷酸類似物(諸如阿昔洛韋(acyclovir)及其前藥，例如伐昔洛韋(valacyclovir)及泛昔洛韋(famciclovir))係用作抵抗疱疹病毒(諸如HSV)之藥劑。為發揮其等作用，此等核苷酸類似物必須首先由病毒胸苷激酶(TK)磷酸化及然後隨後由細胞激酶轉化為抑制病毒DNA聚合酶之活性之三磷酸核苷。若該病毒無功能活性TK，正如針對例如耐藥性HHV1突變體或TK陰性病毒的情況，則活性物質無法發揮其作用。

【0008】 核苷酸類似物在臨床上以高達每天數百mg至數公克之劑量且甚至以高劑量投與，及在長治療持續時間中，此等化合物不完全預防來

自HSV感染之症狀之復發性爆發。高劑量亦導致不良反應之水平升高。

【0009】 病毒脫落(Viral shedding)亦常見於HSV病患中且可無症狀地促進將HSV傳播給更多個體。核苷酸類似物對解決此問題幾乎無作用且已顯示長期抑制性治療(例如，用伐昔洛韋)僅將傳播風險降低46%。由於該等核苷酸類似物可經由宿主DNA聚合酶併入宿主之基因體DNA內，因此如針對核苷酸類似物(更昔洛韋(ganciclovir))證實，此等藥劑之誘變性亦成問題。

【0010】 鑑於現有治療之不足，迫切需開發經改良之耐受性良好之抗疱疹治療。

【0011】 正針對HSV治療進行研究之一類化合物係解旋酶-引物酶抑制劑。解旋酶-引物酶抑制劑係針對HSV1及2具有新穎作用機制之抗病毒劑。其等抑制由解旋酶、引物酶及具有病毒DNA複製必需之功能之輔因子次單元組成之病毒異源三聚體複合物。其等不為核苷酸類似物且無需由TK磷酸化來抑制HSV複製且因此其等對TK缺陷型HSV具有潛在活性，如上文描述，係對核苷酸類似物(諸如阿昔洛韋)產生耐藥性之主要機制。

【0012】 解旋酶-引物酶抑制劑之兩個實例係BILS-179 BS及阿美那韋(amenamevir) (Katsumata等人，(2018) Biochem Pharm 158，第201至206頁)。BILS-179 BS已口服給藥，但由於不良事件而暫停早期臨床試驗。

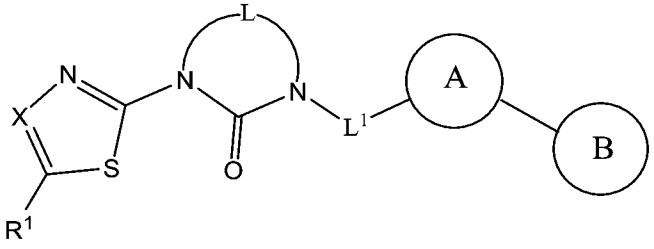
【0013】 解旋酶-引物酶抑制劑之一個實例係普瑞利韋(pritelivir)，一種噻唑基醯胺衍生物，及化學名稱為N-[5-(胺基磺醯基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基-2-[4-(2-吡啶基)-苯基]乙醯胺。此化合物已揭示於WO200053591中。WO2001047904揭示噻唑基醯胺衍生物及其等作為抗

病毒藥劑之用途。WO2000053591揭示噻唑基衍生物及其等作為抗病毒劑之利用率。WO2017174640揭示適合作為抗病毒劑之胺基噻唑衍生物。WO2019068817揭示作為抗病毒化合物之經取代之噻唑的對映體。

【0014】 仍需用於治療及預防HSV感染之另外抗病毒化合物，其等關於安全性、效價、選擇性及/或生體可用率具有經改良之概況。

【發明內容】

【0015】 在一項實施例中，本發明提供一種式I化合物，



式I

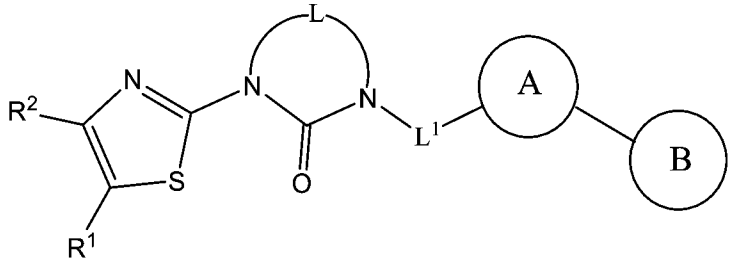
或其醫藥上可接受之鹽，其中變量係如本文描述。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其等包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中HSV感染之方法，其包括對該個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中HSV感染之方法，其包括對該個體投與一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供一種式II化合物，



式II

或其醫藥上可接受之鹽，其中變量係如本文描述。

[0020] 在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其等包含式II化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

[0021] 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中HSV感染之方法，其包括對該個體投與治療有效量之式II化合物或其醫藥上可接受之鹽。

[0022] 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體中HSV感染之方法，其包括對該個體投與一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式II化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

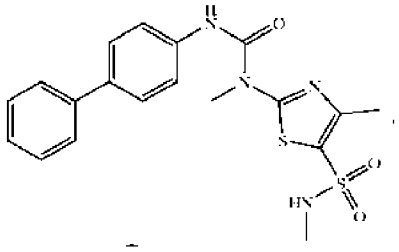
[實施方式]

[0023] FDA批准之核苷藥物(阿昔洛韋及其前藥伐昔洛韋)多年來一直係HSV治療之支柱。二十多年來，一直無監管部門批准用於治療HSV之小分子藥物，使得其為嚴重未滿足醫學需求之領域。

[0024] 普瑞利韋已由AiCuris進入治療HSV之III期臨床開發階段。拜耳公司(Bayer)申請兩種與普瑞利韋相關架構之專利申請案。第一份申請案WO200053591 (2000年2月24日申請)係關於具有無環(acyclic)尿素核心之化合物。第二份申請案WO2001047904 (2000年12月12日申請)係關於具有無環脒基核心之化合物，包括普瑞利韋。普瑞利韋(BAY 57-1293)之發現係概述於G. Kleymann，「Discovery, SAR and Medicinal Chemistry of Herpesvirus Helicase Primase Inhibitors」，Curr. Med. Chem. - Anti-Infective Agents, 2004, 3, 69-83中。

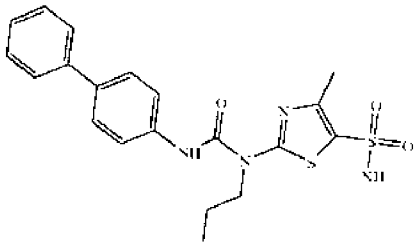
[0025] 在WO200053591揭示之227種例示性無環尿素化合物中，僅為以下四個實例提供活體外HSV-1及HSV-2生物分析資料：43、123、

94及2。下文顯示實例123及152之結構：



實例123

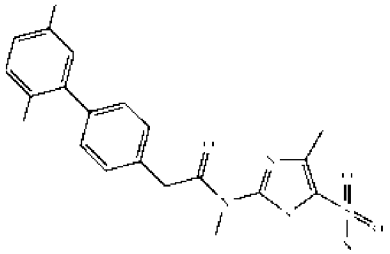
WO200053591



實例152

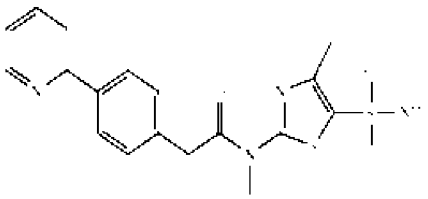
WO200053591

同樣，在WO2001047904揭示之132種例示性無環醯胺化合物中，僅為以下七個實例提供活體外HSV-1及HSV-2生物分析資料：14、57、8、23、38、87及126。下文顯示實例87及38之結構：



實例87

WO2001047904



實例38 (普瑞利韋)

WO2001047904

【0026】 本文描述之實例5係本發明之較佳化合物。其在~pH 7.0之水中之溶解度(在室溫下量測)係小於5 μg/ml。進行動物研究以測定實例5之半衰期及清除率。於大鼠、狗、猴及迷你豬中，分別以0.2 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg及0.25 mg/kg之劑量靜脈內給藥化合物之溶液，產生下表中顯示之終末半衰期及清除率：

物種	半衰期(天)	清除率(L/hr/kg)
大鼠	0.8	0.02
狗	2.3	0.002
猴	3.0	0.004
迷你豬	5.6	0.0018

基於上文多個物種中之藥物動力學資料，並使用異速定標，該化合物之預測人類生物終末半衰期為7.6天(182小時)及清除率為0.06 L/hr。

【0027】 表1顯示本發明之實例5與上文顯示之四種先前技術化合物之比較生物分析資料，該等四種先前技術化合物於羰基與苯基部分(無環尿素)之間的尿素氮原子上缺乏取代基或於該羰基與苯基部分(無環醯胺)之間的碳原子上缺乏取代基。該等先前技術化合物係根據已知程序製備且表1中呈現之所有生物分析資料均係使用本文描述生物分析獲得。

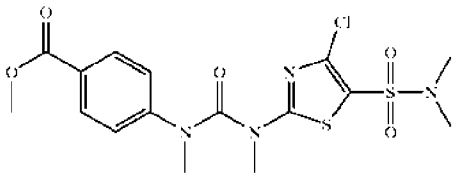
表1：實例5與先前技術中之無環尿素及醯胺化合物之生物活性比較

化合物	核心部分	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
實例5	環尿素	19	10
WO200053591中之實例123	無環尿素	53	50
WO200053591中之實例152	無環尿素	未測試	132
WO2001047904中之實例87	無環醯胺	17	17
WO2001047904中之實例38 (普瑞利韋)	無環醯胺	70	40

本發明之環尿素化合物併入此等先前技術化合物中缺乏之兩種新穎之結構變化。首先，兩個氮原子均已共價結合至碳原子使其成為經四取代之尿素。其次，連接至該等氮原子之N-烷基係經連接以形成環。在上文提及之拜耳專利中未教示或建議此等特徵。

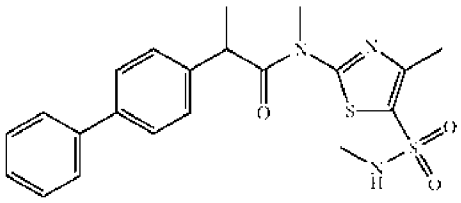
【0028】 WO200053591中僅一種無環尿素化合物(實例38)之特徵在於經四取代之核心環(即具有連接至兩個尿素氮原子之取代基之核心環)。更具體言之，儘管所有例示性化合物均經攜載噻唑雜環之氮上之取代基之多元化群體取代，但僅實例38係在相反尿素氮原子上經另外取代。同樣，WO2001047904中僅一種化合物(實例45)於醯胺羰基旁之苯甲基碳原子上

具有取代基，而醯胺氮上存在取代基之多元化組。



實例38

WO200053591

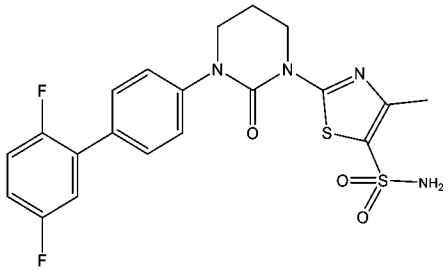


實例45

WO2001047904

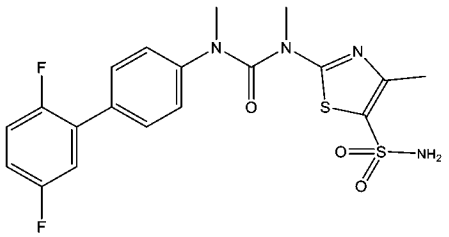
未提供此等化合物中任一者之生物資料且無WO200053591或WO2001047904中列舉之使尿素部分環化之教示、建議或動機。然而，申請人已發現本文描述之新穎環尿素化合物(特別是四氫嘧啶-2(1H)-酮)相對於其等無環對應物具有令人驚訝的活性，且具有不同之物理及生物性質。

【0029】 由於先前技術中未提供上文討論之實例38及45之生物資料，因此申請人製備新穎無環經四取代之尿素參考化合物A用於直接比較相對於實例5之生物活性。申請人注意到，由於末端苯基上存在甲基酯部分，因此與WO200053591之實例38之直接比較可導致不明確之結果。



實例5

(本發明之新穎化合物)



參考化合物A

(為比較製備之新穎化合物)

如表2中顯示，在HSV-1分析中，參考化合物A之活性比實例5低44倍及在HSV-2分析中比實例5低92倍。申請人亦注意到，相較於上文顯示之無環醯胺類似物實例87，在HSV-1分析中，參考化合物A之活性低50倍及在HSV-2分析中活性低54倍。

表2：本發明之實例5與BOTH尿素氮原子上經取代之新穎無環類似物之生物活性比較

化合物	核心部分	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
實例5	環尿素	19	10
參考化合物A	無環尿素	844	925

在無先前技術中之特定教示之情況下，不可能先驗地預測尿素羰基與苯基之間的尿素氮原子之烷基化(如於參考化合物A中)對活性之影響。上文呈現之比較資料證實無環經四取代之尿素之生物活性顯著降低。在無顯示該化合物與標靶結合之方式之結構資訊的情況下，不可能獲知甲基化降低活性之原因。存在多種假設可解釋此觀察結果。不希望受理論束縛，此等包括下列：1)若尿素NH與標靶形成H鍵，則甲基化將移除貢獻H鍵之NH；2)該標靶中可不存在足夠之空間來容納甲基；3)若尿素羰基與該標靶形成H鍵，則甲基化可在空間上干擾並減弱相互作用；4)甲基化可改變該尿素之構象動力學，限制其形成有利之鍵構象之能力；5)甲基化將改變分子之物理性質，可降低其分配至抑制劑結合口袋內之傾向；及6)甲基化將改變該分子之物理性質，可降低其進入細胞或一經進入該細胞內部即進入該標靶之能力。因此，自藥物化學之角度可認為針對實例5觀察到之行為(其中藉由使尿素部分環化顯著增加生物活性)係出乎意料且令人驚訝的。

【0030】 申請人進一步指出一般於藥物化學中，無環部分之環化導致活性降低，因為旋轉自由度僅限於一種構象體，其在統計學上不太可能係結合位點處之較佳確認。不希望受理論束縛，本文呈現之令人驚訝的結果之另外潛在解釋包括(但不限於)：

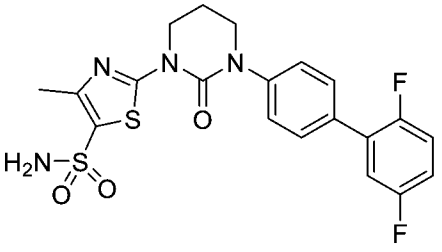
【0031】 1.構象偏好：化合物5之環化可導致與標靶結合位點更有利

對齊之特定構象，容許更強之相互作用及增加之生物活性。此較佳構象可增強結合親和力及效用。

【0032】 2.結構剛性：化合物5之環形形式可顯示更大之結構剛性，導致穩定性改良及結合之熵值成本降低。此可促進更最佳化之結合幾何結構並增強標靶接合。

【0033】 3.空間限制：環化使得化合物可採納與標靶之結合口袋互補之三維形狀，導致經改良之分子識別及增強之生物活性。

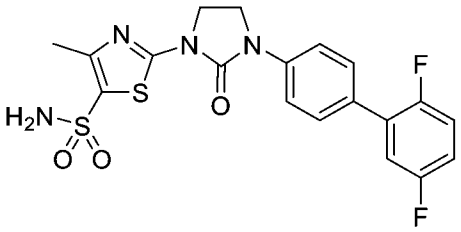
【0034】 申請人已進一步發現在本發明之新穎環尿素中，6員核心環(即，四氫-2(1H)-嘧啶酮)一般比相應之5員核心環(即2-咪唑啶酮)更具有活性。考慮下列兩組化合物：具有下列結構之實例5/104及實例259/324：



實例5

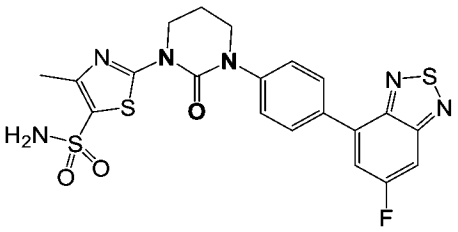
(本發明之化合物)

VS



實例104

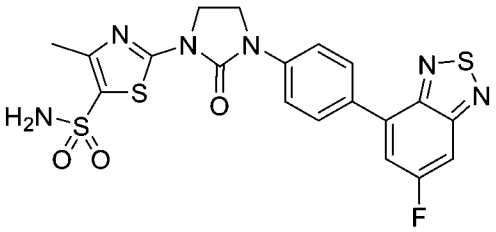
(本發明之化合物)



實例259

(本發明之化合物)

VS



實例314

(本發明之化合物)

如表3中顯示，在HSV-1分析中，實例5之活性比實例104 (5員環類似物)高91倍及在HSV-2分析中，活性高>200倍。類似地，實例259之活性

比實例314 (5員環類似物)高4倍。

表3：具有5及6員環尿素核心之化合物之生物活性比較

化合物	核心環尺寸	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
實例5	6員環	19	10
實例104	5員環	1740	>2000>2
實例259	6員環	10	7
實例314	5員環	未測試	28

【0035】 此趨勢背後之特定原因仍未知且將需詳細分析化合物與標靶之相互作用，包括構象靈活性、結合親和力及空間效應中之潛在差異。不希望受理論束縛，相較於5員核心環，6員核心環之較大尺寸可有助於改良結合相互作用及增強效價，此可為該6員環可接近之構象空間增加之結果。

【0036】 現將更特定描述本發明之特徵及其他細節。在進一步描述本發明之前，此處收集本說明書、實例及隨附申請專利範圍中採用之某些術語。此等定義應鑑於本發明之其餘部分加以閱讀且如熟習此項技術者瞭解。除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語均具有與一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。

【0037】

定義

如本文使用之術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烷基包括(但不限於) 1至6或1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴，本文中分別稱為C_{1-6}烷基及C_{1-4}烷基。實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-

甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基。

【0038】 如本文使用之術語「伸烷基」係指雙基烷基。

【0039】 如本文使用之術語「烯基」係指具有至少一個碳碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烯基包括(但不限於) 2至6個碳原子之直鏈或分支鏈基團，本文中稱為C_{2-6}烯基。實例包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基及戊烯基。

【0040】 如本文使用之術語「炔基」係指具有至少一個碳碳三鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴。例示性炔基包括(但不限於) 2至6個碳原子之直鏈或分支鏈基團，本文中稱為C_{2-6}炔基。實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及甲基丙炔基。

【0041】 如本文使用之術語「烷氧基」係指連接至氧之直鏈或分支鏈烷基(即烷基-O-)。例示性烷氧基包括(但不限於) 1至6或1至4個碳原子之烷氧基，本文中分別稱為C_{1-6}烷氧基及C_{1-4}烷氧基。實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基及異丙氧基。

【0042】 如本文使用之術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基。例示性烷氧基烷基包括(但不限於)經C_{1-3}烷氧基或C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-6}烷基，本文中分別稱為C_{1-3}烷氧基C_{1-6}烷基及C_{1-4}烷氧基C_{1-6}烷基。實例包括(但不限於) $CH_3CH_2OCH_2$-、$CH_3OCH_2CH_2$-及CH_3OCH_2-。

【0043】 如本文使用之術語「氰基」係指CN。

【0044】 如本文使用之術語「單環烷基」係指(例如)3至6個碳的飽和單環烴基，本文中稱為C_{3-6}單環烷基。實例包括(但不限於)環辛基、環

庚基、環己基、環戊烯基、環丁基及環丙基。

【0045】 如本文使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

【0046】 如本文使用之術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基。例示性鹵烷基包括(但不限於)經一或多個鹵基取代之C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基，本文中分別稱為鹵基C_{1-6}烷基及鹵基C_{1-4}烷基。例如，鹵基C_{1-6}烷基係指經一或多個鹵素原子取代之1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。實例包括(但不限於) $-CH_2F$、$-CHCl_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、CF_3CH_2-、CH_3CF_2-、CF_3CCl_2-及CF_3CF_2-。

【0047】 如本文使用之術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)經一或多個鹵基取代之C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基，本文中分別稱為鹵基C_{1-6}烷氧基及鹵基C_{1-4}烷氧基。實例包括(但不限於) CCl_3O-、CF_3O-、$CHF_2O-$$CF_3CH_2O-$及$CF_3CF_2O-$。

【0048】 如本文使用之術語「羥基(hydroxy及hydroxyl)」係指OH。

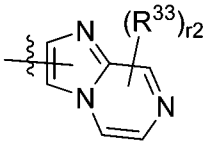
【0049】 如本文使用之術語「羥基烷基」係指經一或多個羥基取代之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於)經一或多個羥基取代之C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基，本文中分別稱為羥基C_{1-6}烷基及羥基C_{1-4}烷基。實例包括(但不限於) $HOCH_2-$、$HOCH_2CH_2-$、$CH_3CH(OH)CH_2-$、$(CH_3)_2C(OH)CH_2-$及$HOCH_2CH(OH)CH_2-$。

【0050】 如本文使用之術語「羥基烷氧基」係指經一或多個羥基取代之烷氧基。例示性羥基烷氧基包括(但不限於)經一或多個羥基取代之C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基，本文中分別稱為羥基C_{1-6}烷氧基及羥基C_{1-4}烷氧

基。實例包括(但不限於) $HOCH_2O$-、$HOCH_2CH_2O$-、$CH_3CH(OH)CH_2O$-、$(CH_3)_2C(OH)CH_2O$-及$HOCH_2CH(OH)CH_2O$-。

【0051】如本文使用之術語「R^nR^mN烷基-」係指經R^nR^mN-(如本文定義)取代之烷基。例示性R^nR^mN烷基-基團包括(但不限於)經一或多個R^nR^mN-基團取代之C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基，本文中分別稱為$R^nR^mNC_{1-6}$烷基及$R^nR^mNC_{1-4}$烷基。實例包括(但不限於) NH_2CH_2-、$NH(CH_3)CH_2$-、$N(CH_3)_2CH_2CH_2$-及$CH_3CH(NH_2)CH_2$-。

【0052】如本文使用之術語「R^nR^mN烷氧基」係指經R^nR^mN-(如本文定義)取代之烷氧基。例示性R^nR^mN烷氧基包括(但不限於)經一或多個R^nR^mN-基團取代之C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基，本文中分別稱為$R^nR^mNC_{1-6}$烷氧基及$R^nR^mNC_{1-4}$烷氧基。實例包括(但不限於) NH_2CH_2-、$NH(CH_3)CH_2O$-、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-及$CH_3CH(NH_2)CH_2O$-。

【0053】如本文使用，當顯示雙環具有浮動連接點及/或浮動取代基時，例如如於  中，其意謂該雙環可經由任一環上之碳原子連接，且該等取代基(例如，R^{33}基團)可獨立地連接至任一環或兩個環。

【0054】術語「個體」、「病患」或「受試者」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。本發明之化合物或醫藥組合物可對哺乳動物(諸如人類)投與，但亦可對其他哺乳動物投與，諸如需獸醫治療之動物，例如，家畜(例如，狗、貓，及類似物)、農場動物(例如，乳牛、綿羊、豬、馬，及類似物)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、豚鼠、狗、靈長類動物，及類似物)。期望本發明之方法中治療之哺

乳動物係需治療HSV感染之哺乳動物。

【0055】 術語「調節」包括拮抗作用(例如，抑制)、促效作用、部分拮抗作用及/或部分促效作用。

【0056】 術語「醫藥上可接受」包括當視需要對動物或人類投與時，不產生不利、過敏或其他不良反應之分子實體及組合物。針對人類投與，製劑應符合如美國食品藥品監督管理局生物製品辦公室標準(FDA Office of Biologics standards)要求之無菌性、熱原性及一般安全性及純度標準。

【0057】 如本文使用之術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」係指可與醫藥投與相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、等滲及吸收延遲劑、填充劑，及類似物。此等介質及藥劑於醫藥活性物質之用途為此項技術中熟知。組合物亦可含有提供補充、另外或增強之治療功能之其他活性化合物。

【0058】 如本文使用之術語「醫藥組合物」係指包含至少一種如本文揭示之化合物連同一或多種醫藥上可接受之賦形劑一起調配之組合物。

【0059】 如本文使用之術語「醫藥上可接受之鹽」係指具有可存在於組合物中使用之化合物中之酸性或鹼性基團的鹽。本發明組合物中所包括之性質上呈鹼性之化合物可與各種無機及有機酸形成範圍廣泛之鹽。可用於製備此等鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽之酸係彼等形成無毒酸加成鹽者，即含有醫藥上可接受之陰離子之鹽，包括(但不限於)蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、

琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、焦麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本發明組合物中所包括之性質上呈酸性之化合物可與各種醫藥上可接受之陽離子形成鹼鹽。此等鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，特別是鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、辛鹽、鉀鹽及鐵鹽。本發明組合物中所包括之含有鹼性或酸性部分之化合物亦可與各種胺基酸形成醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物可含有酸性及鹼性基團兩者；例如，一個胺基及一個羧酸基團。在此情況下，該化合物可以酸加成鹽、兩性離子或鹼鹽的形式存在。

【0060】 如本文使用之術語「治療有效量」或「有效量」係指將引起研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正尋求之組織、系統或動物(例如，哺乳動物或人類)之生物或醫學反應之標的化合物的量。本發明之化合物或醫藥組合物係以治療有效量投與以治療疾病。或者，治療有效量之化合物係達成所需治療及/或預防效應所需之量。

【0061】 術語「治療」包括導致疾病改善之任何效應，例如，減輕、減少、調節或消除病毒感染。

【0062】 本發明之化合物可含有一或多個對掌性中心，且因此以立體異構體的形式存在。當本文使用術語「立體異構體」時，由所有對映體或非鏡像異構體組成。此等化合物可由符號「(+)」、「(-)」、「R」或「S」指定，取決於立體異構源碳原子周圍之取代基之構型，但熟習技工將認知結構可隱含地表示對掌性中心。本發明包含此等化合物及其混合物之各種立體異構體。對映體或非鏡像異構體之混合物可以命名法指定為「(±)」，

但熟習技工將認知結構可隱含地指示對掌性中心。

【0063】 本發明之化合物可含有一或多個雙鍵，且因此以由碳碳雙鍵周圍之取代基之佈置產生之幾何異構體的形式存在。符號═表示可為如本文描述之單鍵、雙鍵或三鍵之鍵。碳碳雙鍵周圍之取代基係指定為「Z」或「E」構型，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另有規定，否則繪示雙鍵之結構包含「E」及「Z」異構體兩者。或者，碳碳雙鍵周圍之取代基可稱為「順式」或「反式」，其中「順式」表示取代基位於該雙鍵之同側及「反式」表示取代基位於該雙鍵之對側。

【0064】 本發明之化合物可含有碳環或雜環形環，且因此以由該環周圍之取代基之佈置產生之幾何異構體的形式存在。碳環或雜環形環周圍之取代基之佈置係指定為「Z」或「E」構型，其中術語「Z」及「E」係根據IUPAC標準使用。除非另有規定，否則繪示碳環或雜環形環之結構包含「Z」及「E」異構體兩者。碳環或雜環形環周圍之取代基亦可稱為「順式」或「反式」，其中術語「順式」表示取代基位於該環平面之同側及術語「反式」表示取代基位於該環平面之對側。其中該等取代基係佈置於該環平面之同側及對側上之化合物之混合物係指定為「順式/反式」。

【0065】 本發明之化合物之個別對映體及非鏡像異構體可由含有不對稱或立體異構源中心之市售起始材料合成，或藉由製備外消旋混合物，接著進行一般技術者熟知的拆分方法進行製備。此等拆分方法係由以下例示：(1)對映體混合物連接至對掌性助劑，藉由重結晶或層析術分離非鏡像異構體之所得混合物並自該助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性拆分劑形成鹽，(3)於對掌性液相層析管柱上直接分離光學對映體之混合物，或(4)使用立體選擇性化學或酶促試劑之動力學拆分。外消旋混合物

亦可藉由眾所周知的方法(諸如對掌性相液相層析術或於對掌性溶劑中使該化合物結晶)拆分成其等組分對映體。此項技術中熟知立體選擇性合成，一種化學或酶促反應，其中單一反應物在產生新立體中心期間或在轉化預先存在之立體中心期間形成立體異構體之不等混合物。立體選擇性合成包含對映體及非對映體選擇性轉化兩者且可涉及對掌性助劑之使用。例如，參見Carreira及Kvaerno，Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

【0066】 本文揭示之化合物可與醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇，及類似物)以溶劑化及非溶劑化形式存在，且預期本發明包含溶劑化及非溶劑化形式兩者。在一項實施例中，該化合物係非晶型的。在一項實施例中，該化合物係單一多晶型。在另一實施例中，該化合物係多晶型之混合物。在另一實施例中，該化合物係以結晶形式。

【0067】 本發明亦包含本發明之經同位素標記之化合物，其係與彼等本文列舉者相同，只是一或多個原子係經具有與自然界中通常發現之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。例如，本發明之化合物可具有一或多個經氘置換之H原子。

【0068】 某些經同位素標記之本發明揭示之化合物(例如，彼等用^{3}H及^{14}C標記者)係適用於化合物及/或受質組織分佈分析中。氚化(即^{3}H)及碳-14 (即^{14}C)同位素由於其等容易製備及可偵測性而特別佳。另外，用較重之同位素諸如氘(即^{2}H)取代可提供由較大之代謝穩定性(例如，增加之活體內半衰期或減少之劑量需求)產生之某些治療優勢且因此在一些情況

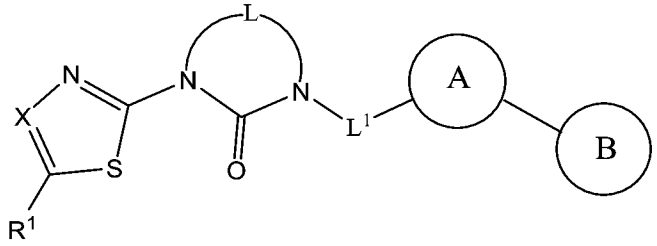
下可係較佳的。本發明之經同位素標記之化合物一般可藉由與本文實例中揭示之彼等類似之下列程序藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑製備。

【0069】 術語「前藥」係指活體內轉化以產生本發明揭示之化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑化物之化合物。該轉化可藉由各種機制(諸如藉由酯酶、醯胺酶、磷酸酶、氧化及或還原代謝)於各種位置(諸如於腸腔中或在腸、血液或肝中運輸時)發生。前藥為此項技術中熟知(例如，參見Rautio, Kumpulainen等人，Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255)。

【0070】

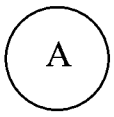
環尿素噻唑基化合物

在一項態樣中，本發明提供一種式I化合物，

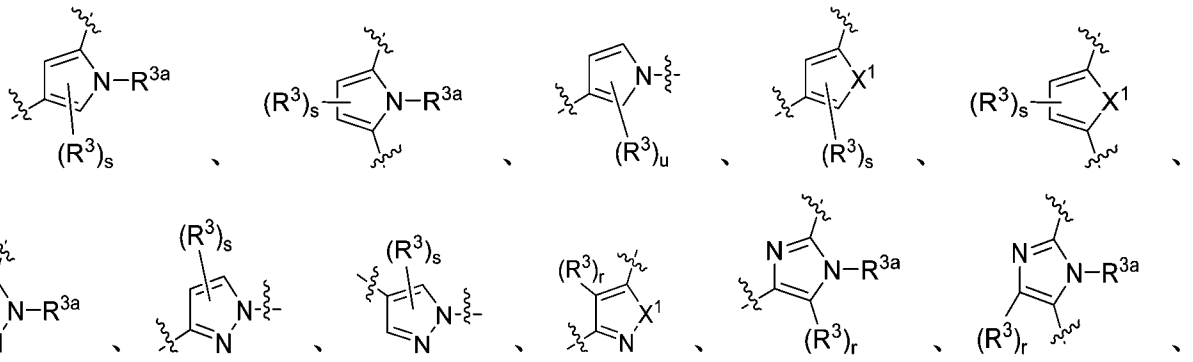


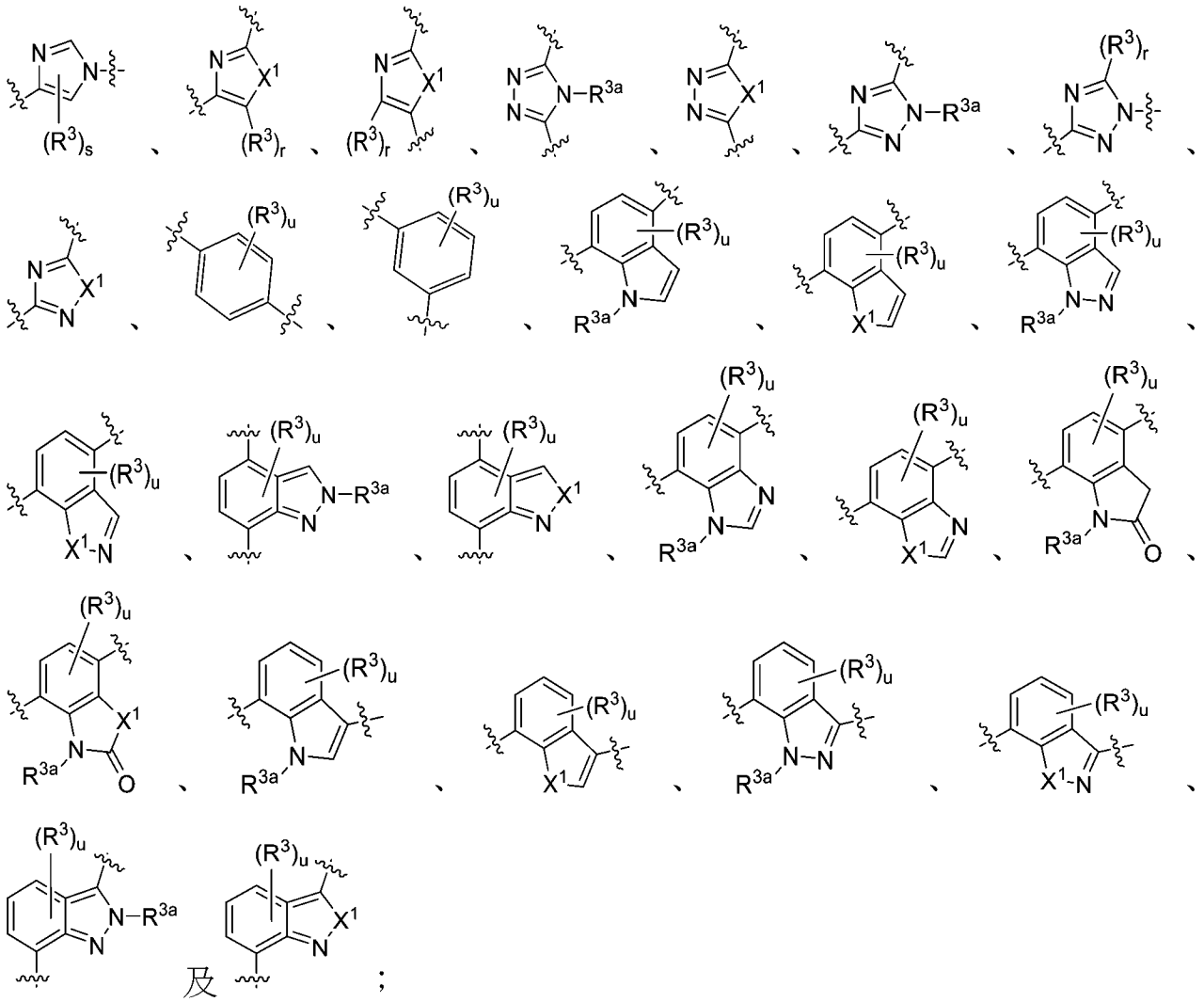
式I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：



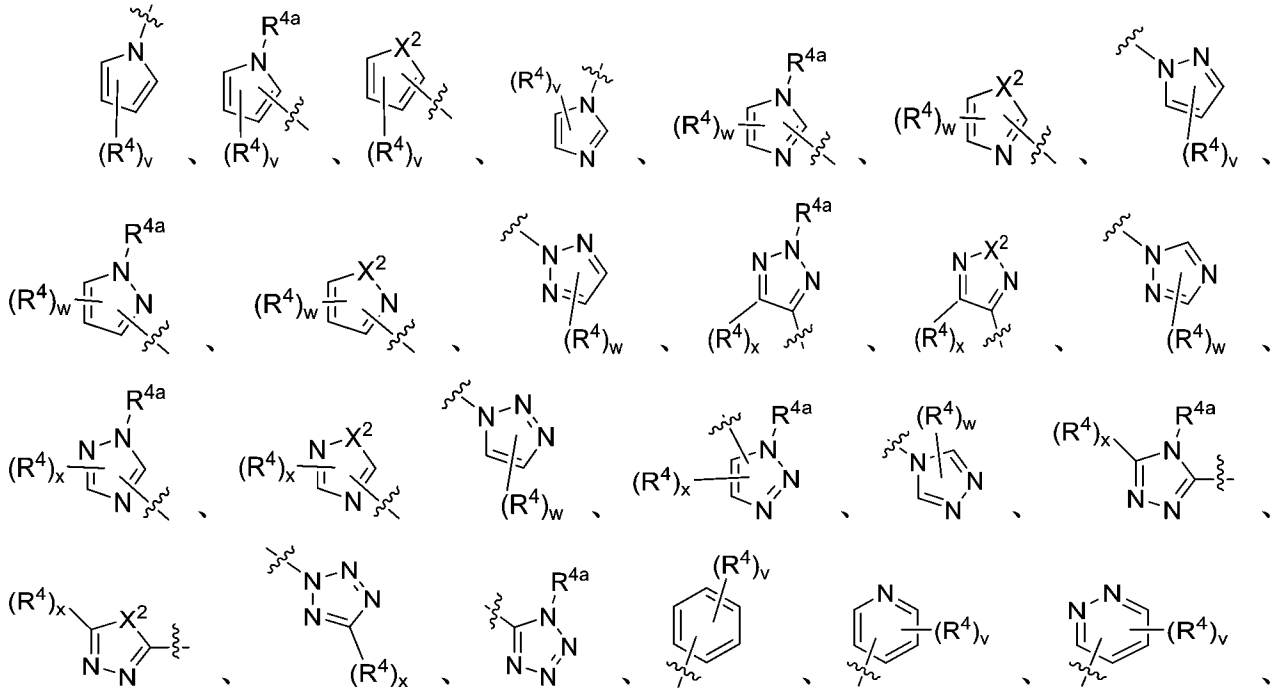
係選自由以下組成之群：

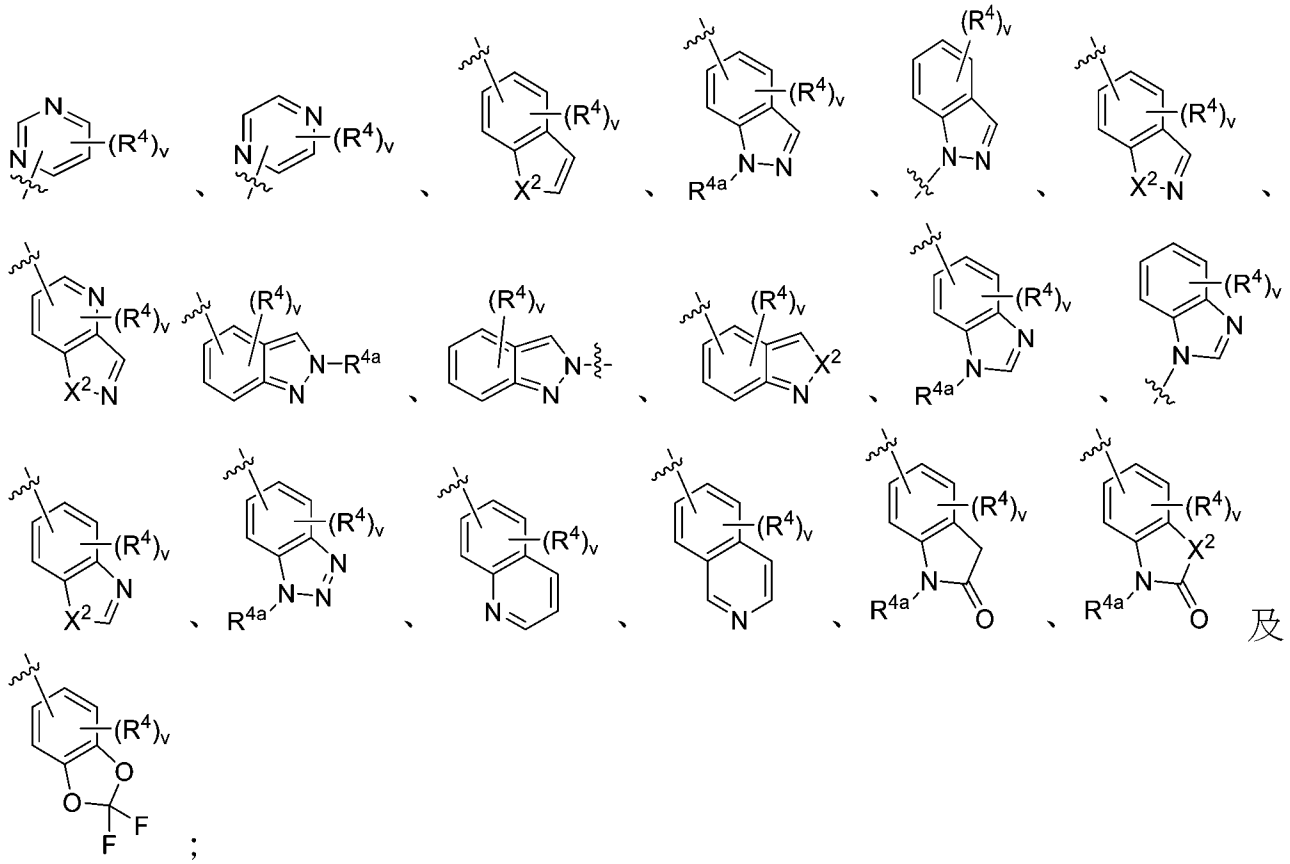




及 ；

B 係選自由以下組成之群：





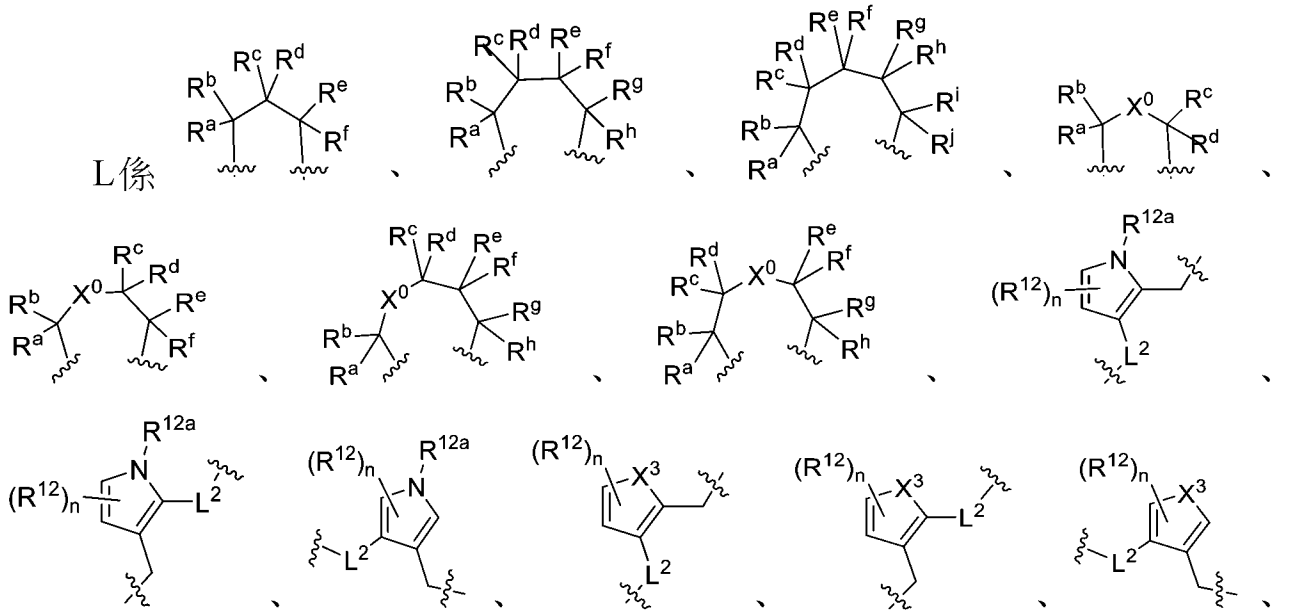
X係CR^2或N；

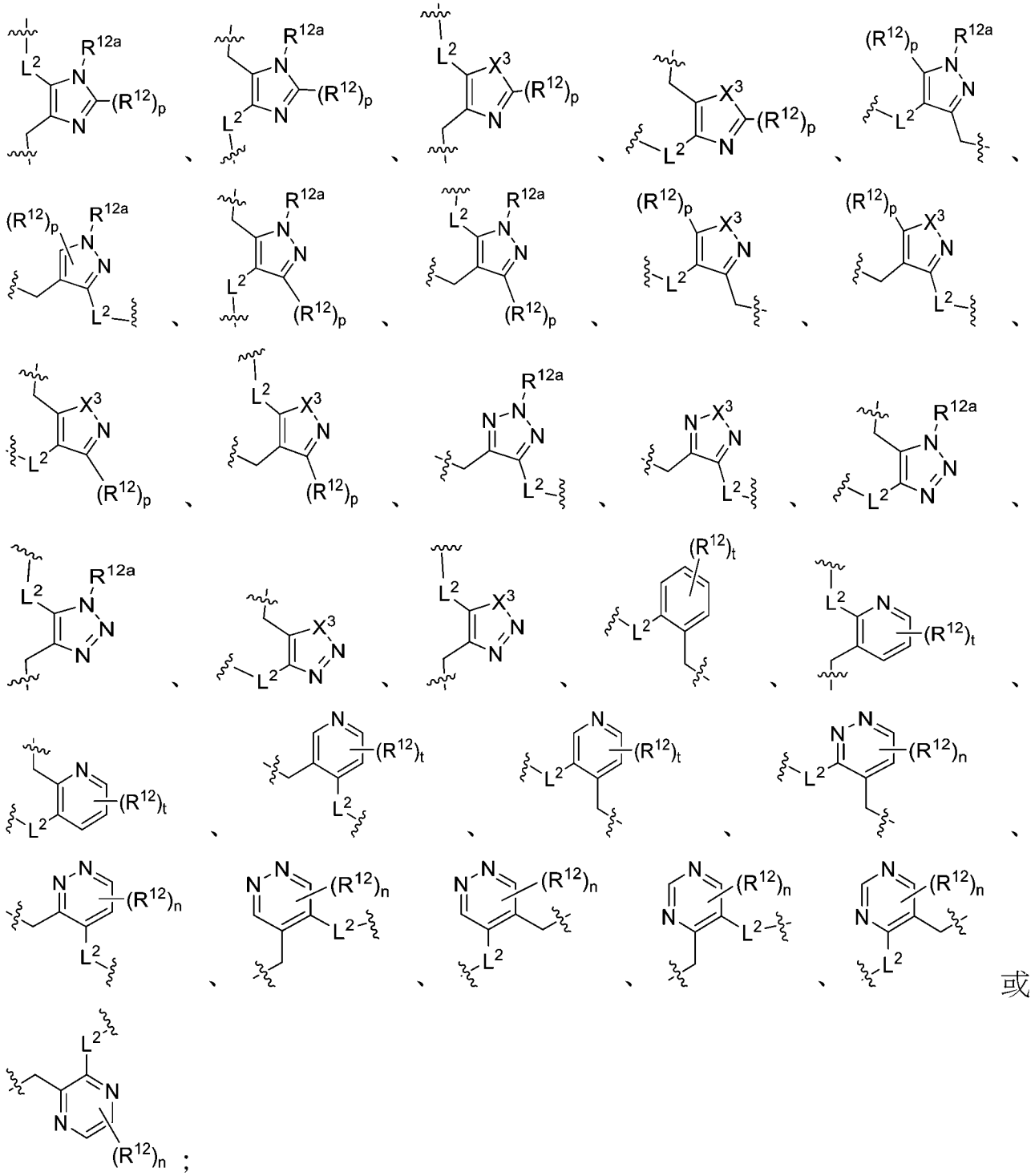
X^0係O、S或NR^x；

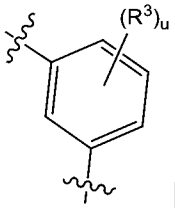
X^1、X^2、X^3、X^4及X^6係獨立地選自由O及S組成之群；

X^5係CH_2、CF_2、O、S或NR^y，

L係

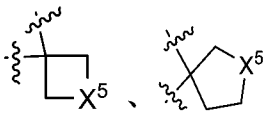




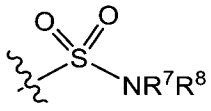
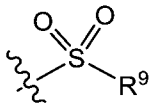
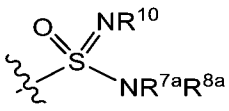
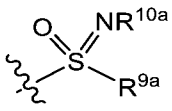
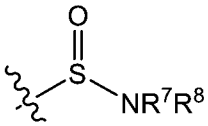
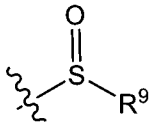
L^1係鍵；或當 A 係  時，L^1係-CH_2-或$CH(CH_3)$-；

L^2係-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i及R^j係獨立地選自由以下組

成之群：氫、鹵基、氰基、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-$C(O)OC_{1-4}$烷基、-$C(O)NR^nR^m$、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及R^{13}，限制條件為R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i及R^j中之僅一者可為R^{13}；或兩個R基團連同其等連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、  基團；

R^x及R^y係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基及乙醯基；

R^1係  、  、  、  、  或  ；

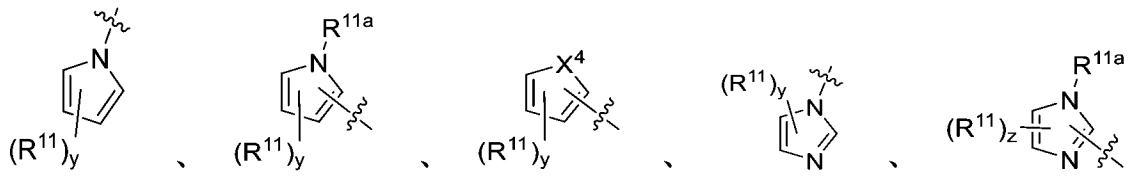
R^2係氫、鹵基、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或鹵基C_{1-4}烷氧基；

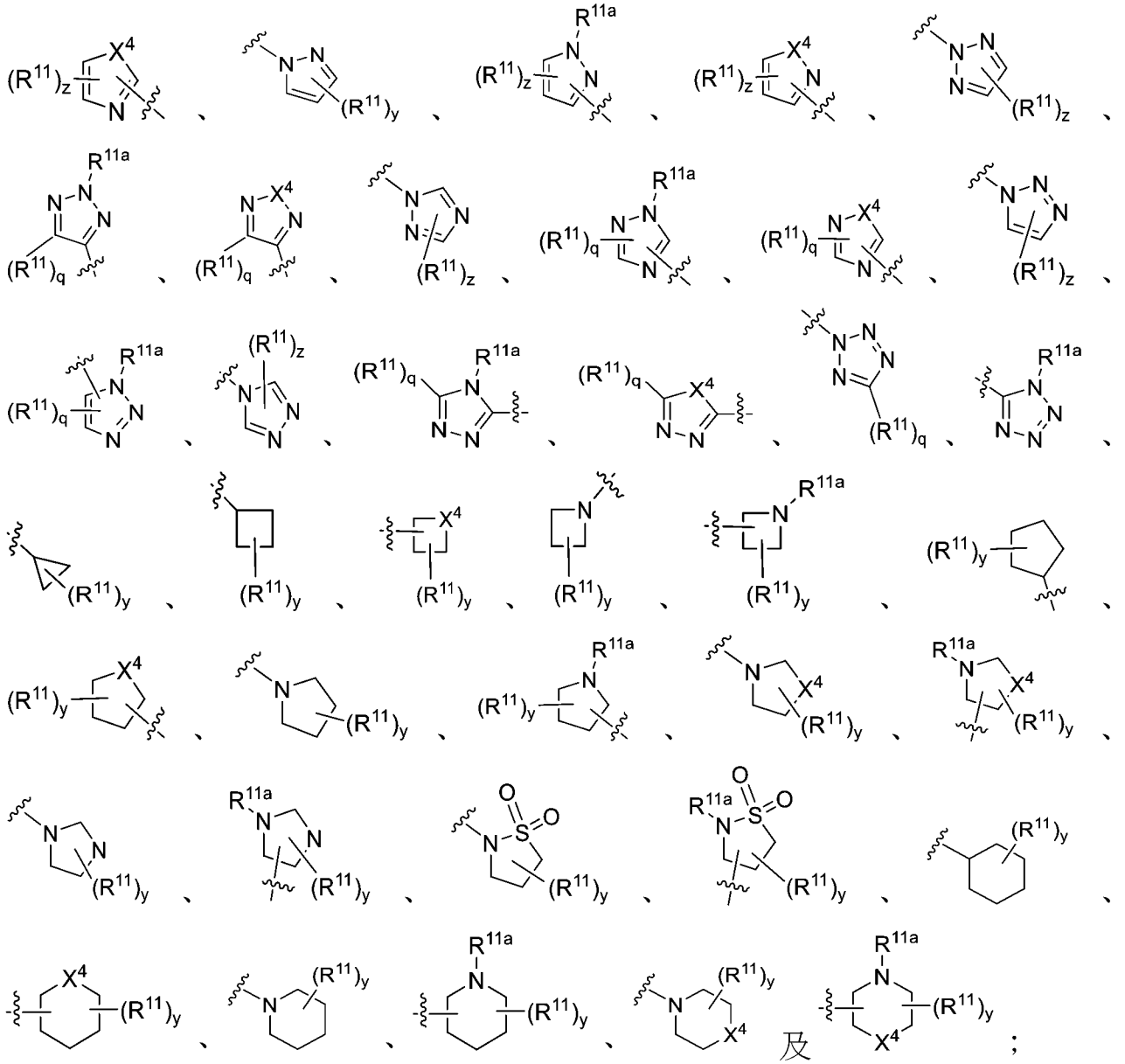
R^3每次出現係獨立地選自由鹵基及氰基組成之群；

R^{3a}、R^{4a}、R^{11a}、R^{12a}及R^{14a}係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基及羥基C_{1-4}烷基；

R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經羥基C_{1-3}烷基取代之C_{2-4}炔基、視需要經鹵基或氰基取代之環丙基，及R^{4b}，限制條件為僅一個R^4基團可為R^{4b}；

R^{4b}係選自由以下組成之群：





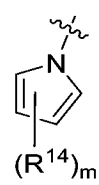
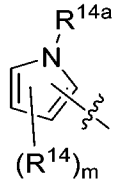
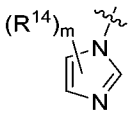
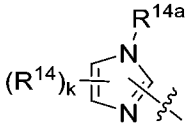
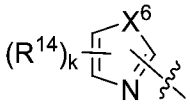
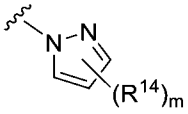
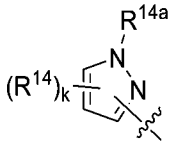
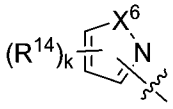
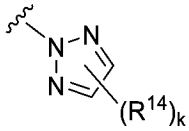
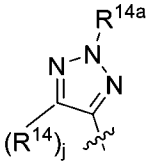
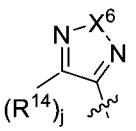
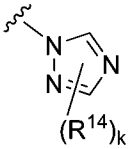
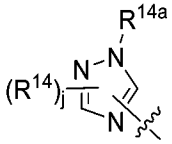
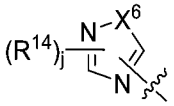
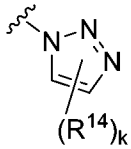
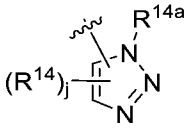
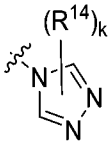
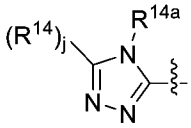
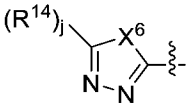
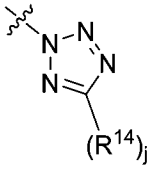
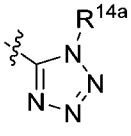
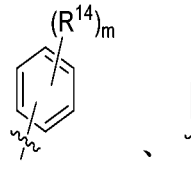
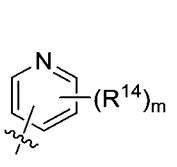
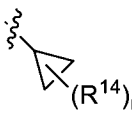
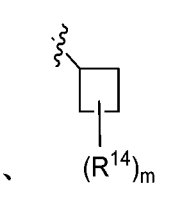
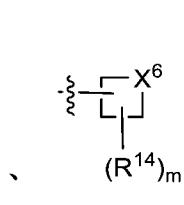
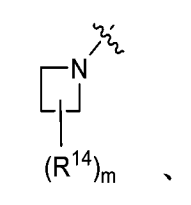
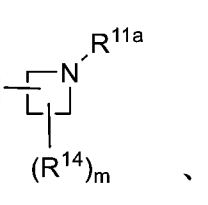
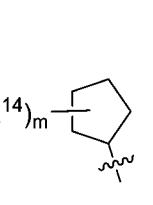
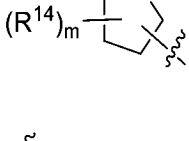
R^7及R^8係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基、乙醯基、C_{3-6}單環烷基、苯基及吡啶基；或R^7及R^8連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基(arizidinyl)、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^{7a}及R^{8a}係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基及C_{3-6}單環烷基，或R^{7a}及R^{8a}連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^9及R^{9a}係獨立地選自由C_{1-4}烷基及鹵基C_{1-4}烷基組成之群；

R^{10}及R^{10a}係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^{11}、R^{12}及R^{14}每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基及環丙基；

R^{13}係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、、、、、、、、  、  、、  、  、  、  、  、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、及；

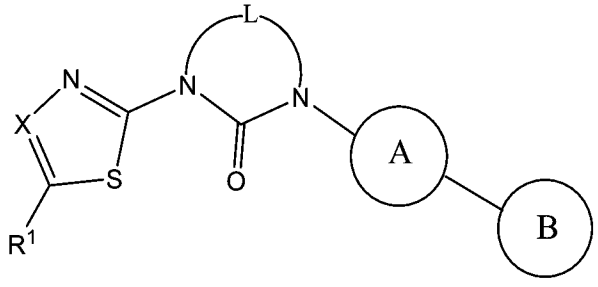
R^n及R^m每次出現係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

j、p、q、r及x係獨立地選自由0及1組成之群；

k、n、s、w及z係獨立地選自由0、1及2組成之群；及

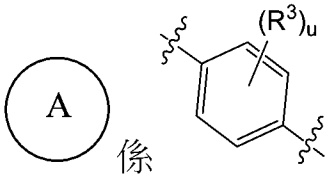
m、t、u、v及y係獨立地選自由0、1、2及3組成之群。

在另一態樣中，本發明提供一種式Ia化合物，

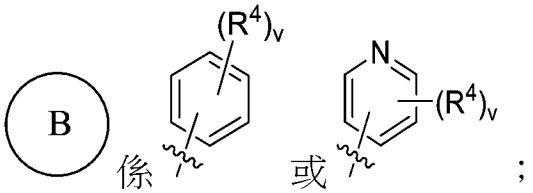


式Ia

或其醫藥上可接受之鹽，其中：



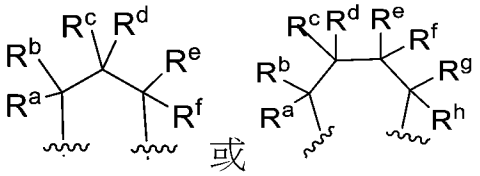
係；



係 或 ；

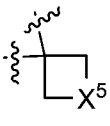
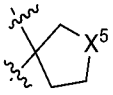
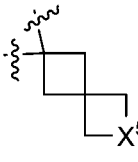
X係CR^2或N；

X^5係CH_2、CF_2、O、S或NR^y；

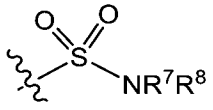
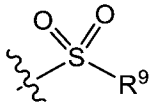
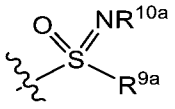
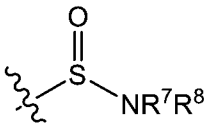
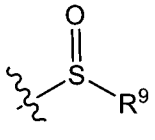


L係 或 ；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及R^h係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、$-C(O)OC_{1-4}$烷基、$-C(O)NR^nR^m$、$-SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及R^{13}，限制條件為R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及R^h中之僅一者

可為R^{13}；或兩個R基團連同其等連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、  、  或  基團；

R^y係氫、C_{1-4}烷基或乙醯基；

R^1係  、  、  、  、  或  ；

R^2係氫、鹵基、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或鹵基C_{1-4}烷氧基；

R^3每次出現係獨立地選自由鹵基及氰基組成之群；

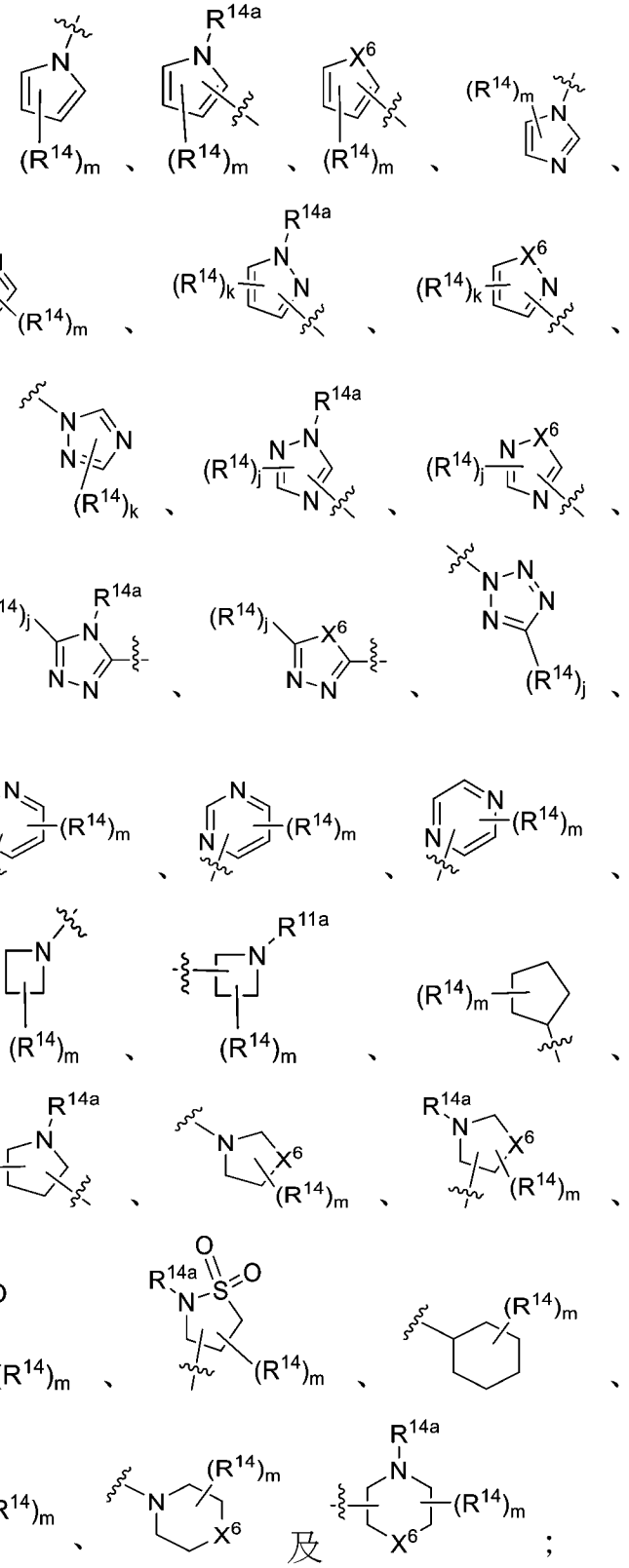
R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經羥基C_{1-3}烷基取代之C_{2-4}炔基及視需要經鹵基或氰基取代之環丙基；

R^7及R^8係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基、乙醯基、C_{3-6}單環烷基、苯基及吡啶基；或R^7及R^8連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^{7a}及R^{8a}係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基及C_{3-6}單環烷基，或R^{7a}及R^{8a}連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^9及R^{9a}係獨立地選自由C_{1-4}烷基及鹵基C_{1-4}烷基組成之群；

R^{10}及R^{10a}係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^{13}係選自由以下組成之群：  ；

R^{14}每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基及環丙基；

R^{14a}係選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基及羥基C_{1-4}

烷基；

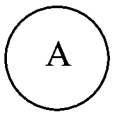
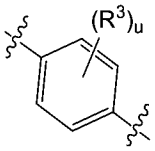
R^n及R^m每次出現係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

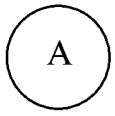
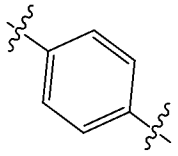
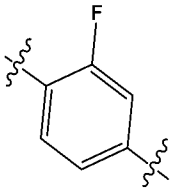
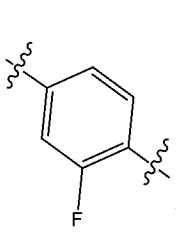
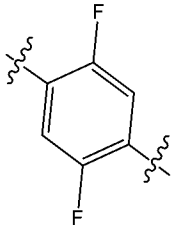
j係選自由0及1組成之群；

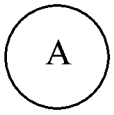
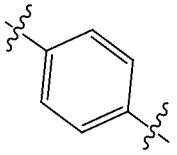
k係選自由0、1及2組成之群；及

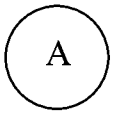
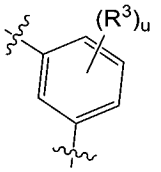
m、u及v係獨立地選自由0、1、2及3組成之群。

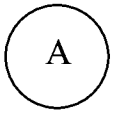
【0071】 下列實施例進一步描述一種式I、式Ia化合物或其醫藥上可接受之鹽。將認知本文描述之實施例之所有化學上容許之組合係經設想為本發明之其他實施例。

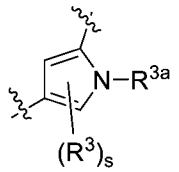
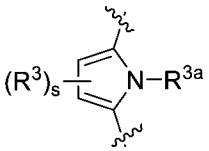
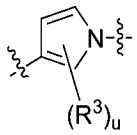
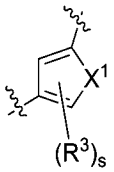
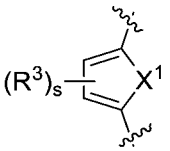
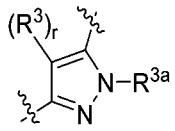
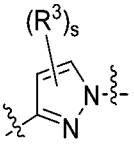
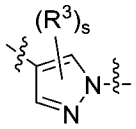
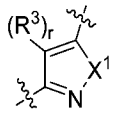
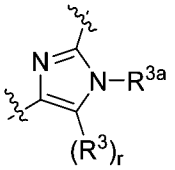
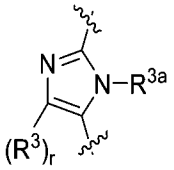
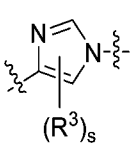
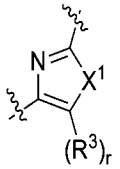
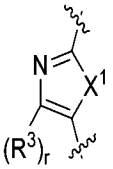
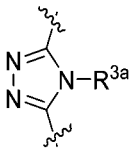
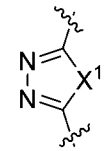
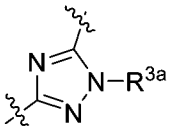
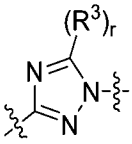
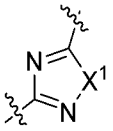
【0072】 在某些實施例中，  係  。

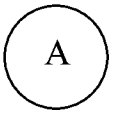
【0073】 在某些實施例中，  係  、  、  或  。

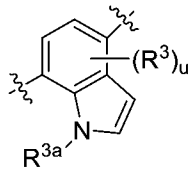
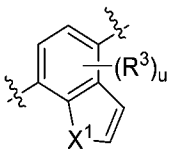
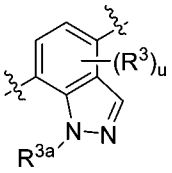
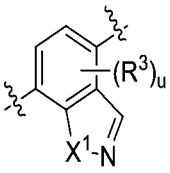
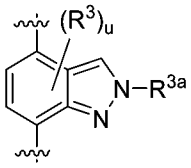
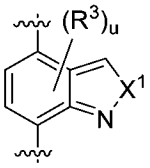
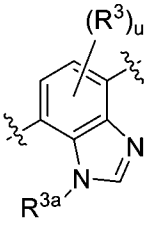
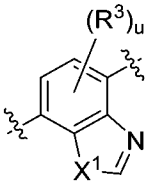
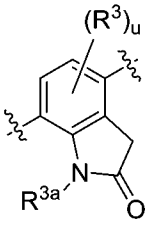
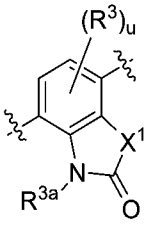
【0074】 在某些實施例中，  係  。

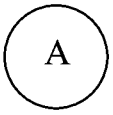
【0075】 在某些實施例中，  係  。

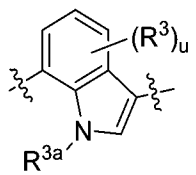
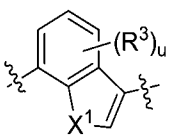
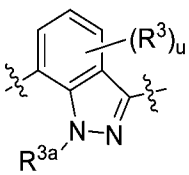
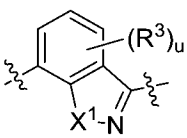
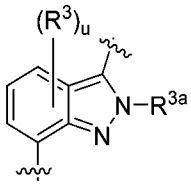
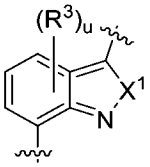
【0076】 在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

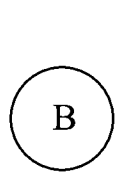
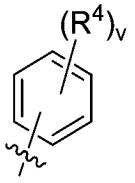

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 






及 
。

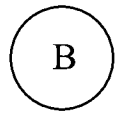
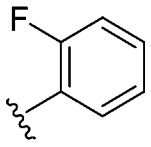
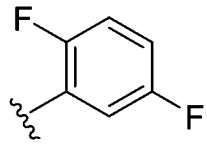
【0077】在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

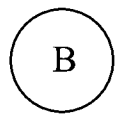
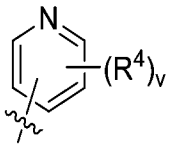

、 
、 
、 

、 

、 
、 
及 
。

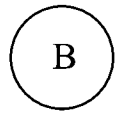
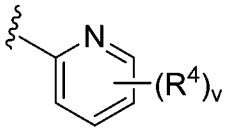
【0078】在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

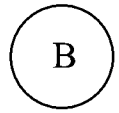

、 
、 
、 

及 
。

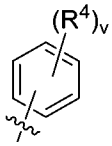
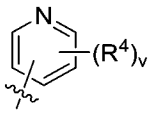
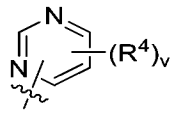
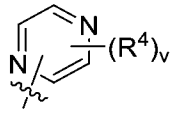
【0079】在某些實施例中，  係  。

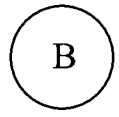
【0080】在某些實施例中，  係  或  。

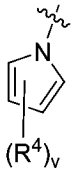
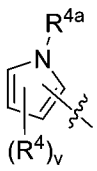
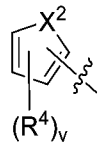
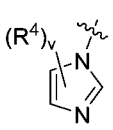
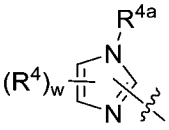
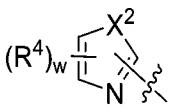
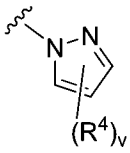
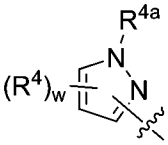
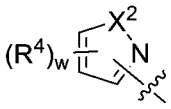
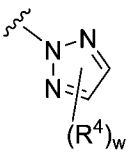
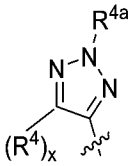
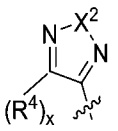
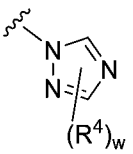
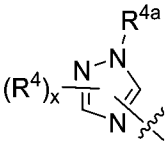
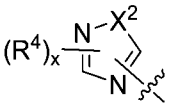
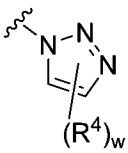
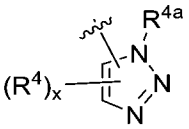
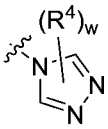
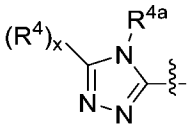
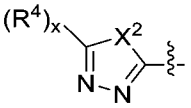
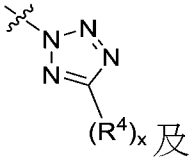
【0081】在某些實施例中，  係  。

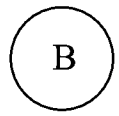
【0082】在某些實施例中，  係  。

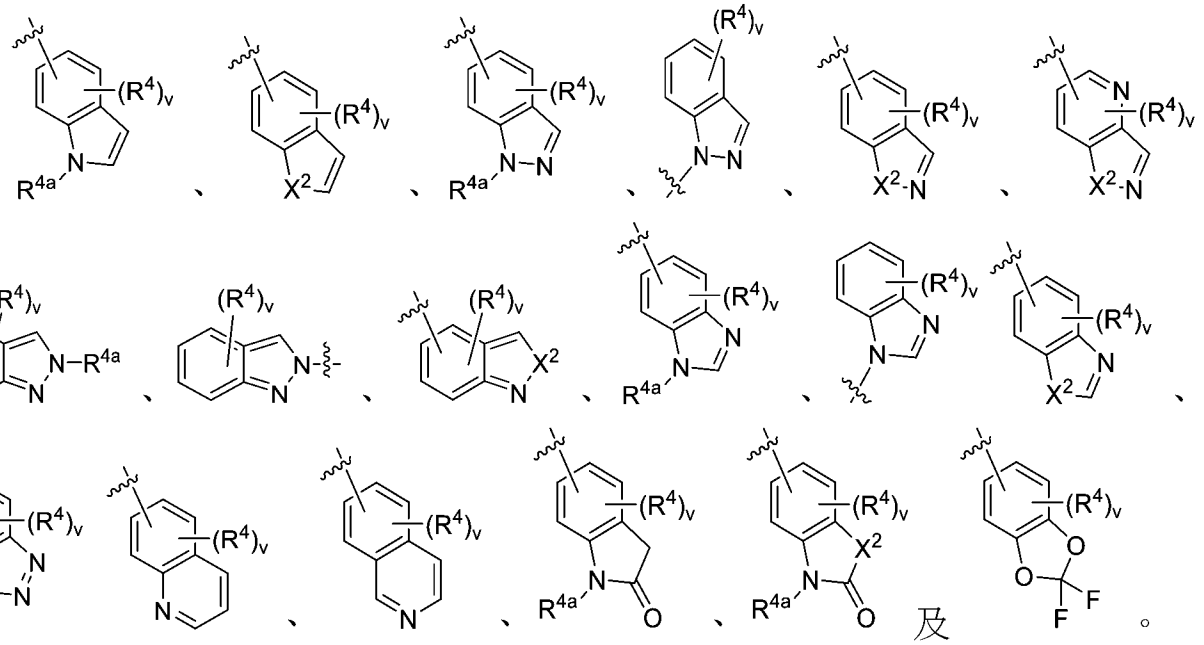
【0083】在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

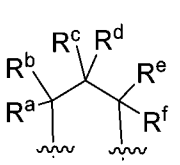
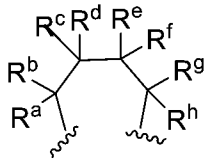
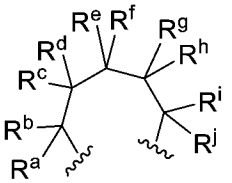
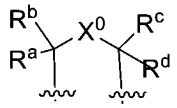
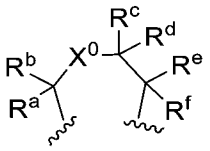
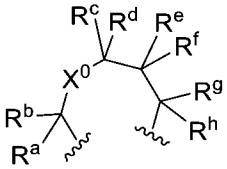
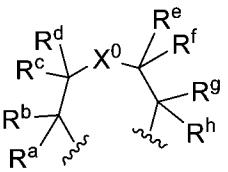
 、  、  、  及。

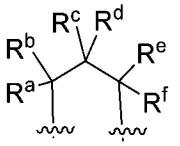
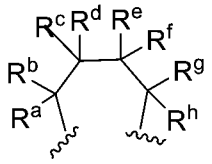
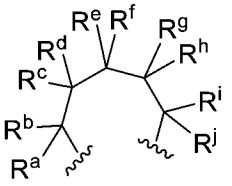
【0084】在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

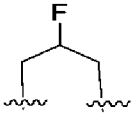
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及。

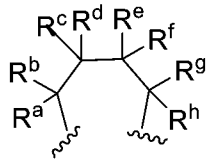
【0085】在某些實施例中，  係選自由以下組成之群：

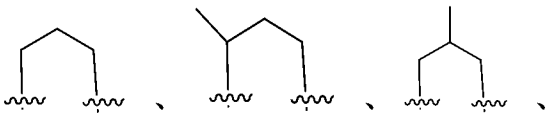
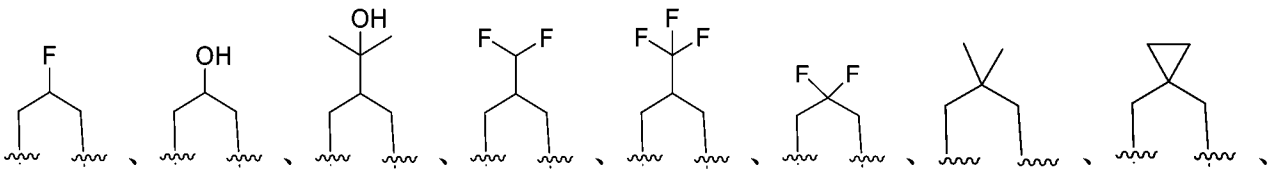
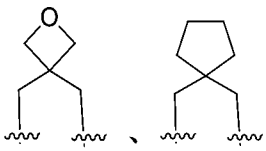
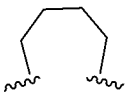


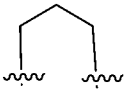
【0086】在某些實施例中，L係  、  、  、  、  、  或  。

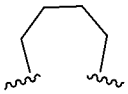
【0087】在某些實施例中，L係  、  或  。

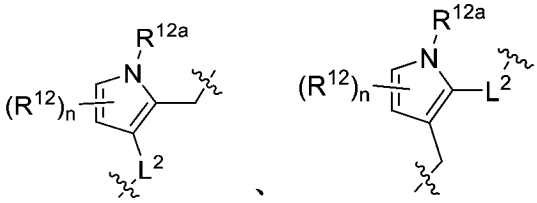
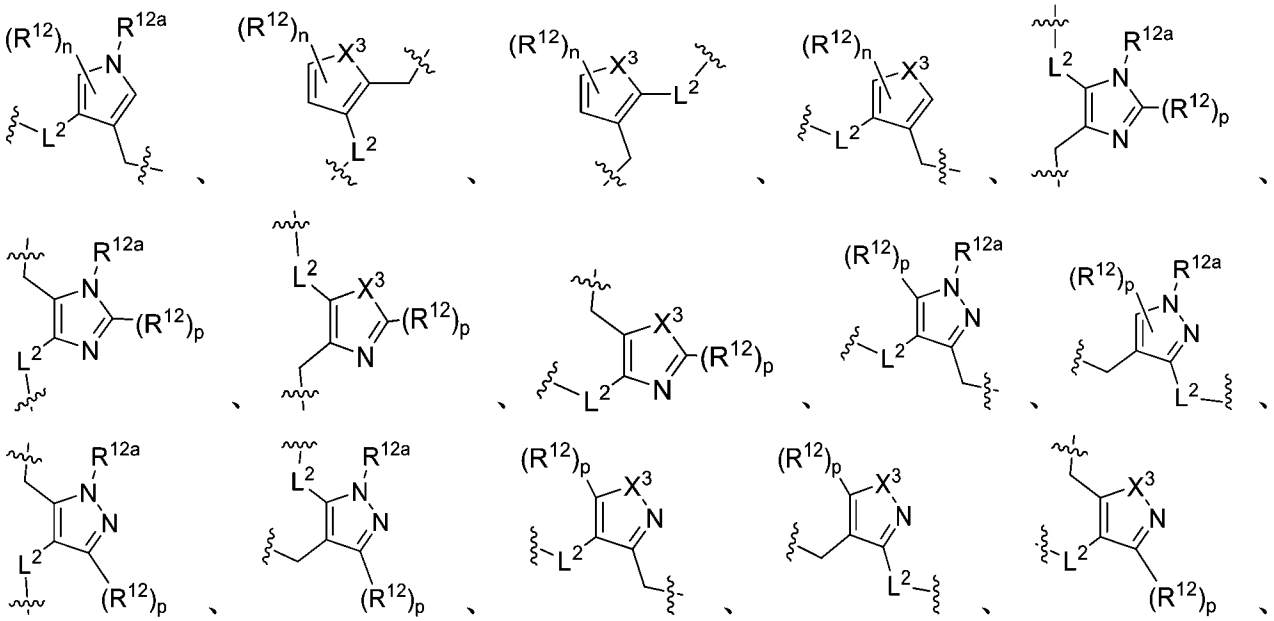
【0088】在某些實施例中，L係  。

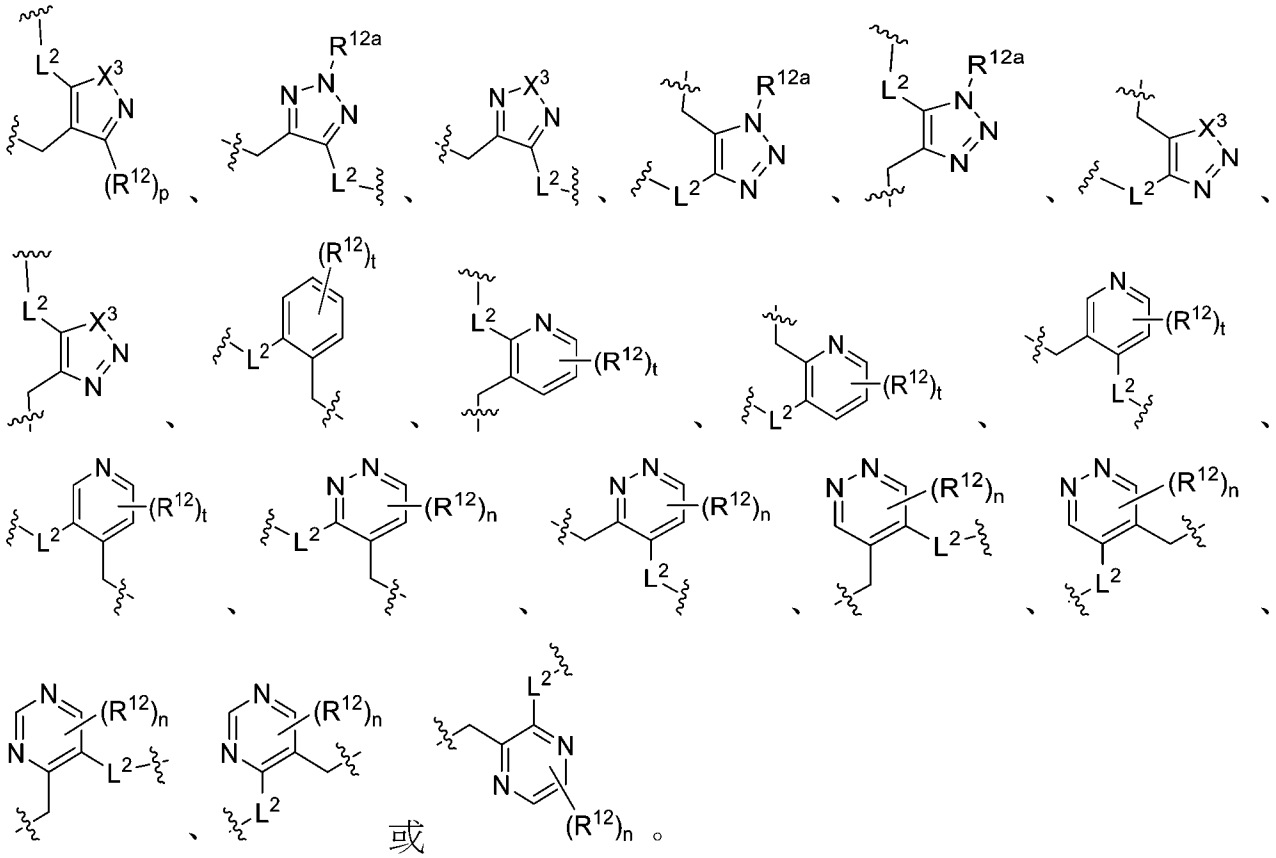
【0089】在某些實施例中，L係  。

【0090】在某些實施例中，L係  、 、 、  、  、 或  。

【0091】在某些實施例中，L係  。

【0092】在某些實施例中，L係  。

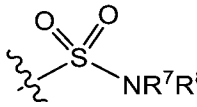
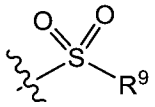
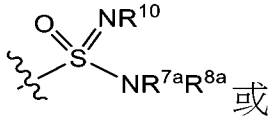
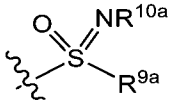
【0093】在某些實施例中，L係  、  。

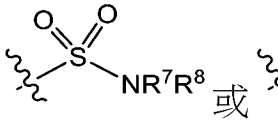
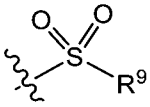


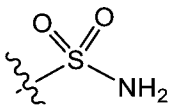
【0094】在某些實施例中，X係CR^2。

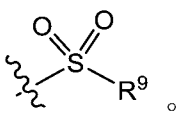
【0095】在某些實施例中，X係CR^2及R^2係Cl、F、CH_3或CF_3。

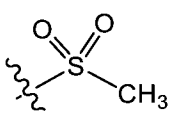
【0096】在某些實施例中，X係CR^2及R^2係CH_3。

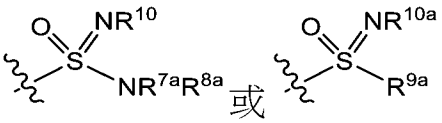
【0097】在某些實施例中，R^1係  、  、  或  。

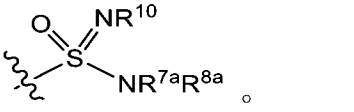
【0098】在某些實施例中，R^1係  或  。

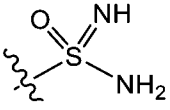
【0099】在某些實施例中，R^1係  。

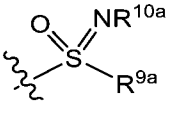
【0100】在某些實施例中，R^1係  。

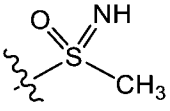
【0101】在某些實施例中，R^1係  。

【0102】 在某些實施例中，R^1係  。

【0103】 在某些實施例中，R^1係  。

【0104】 在某些實施例中，R^1係  。

【0105】 在某些實施例中，R^1係  。

【0106】 在某些實施例中，R^1係  。

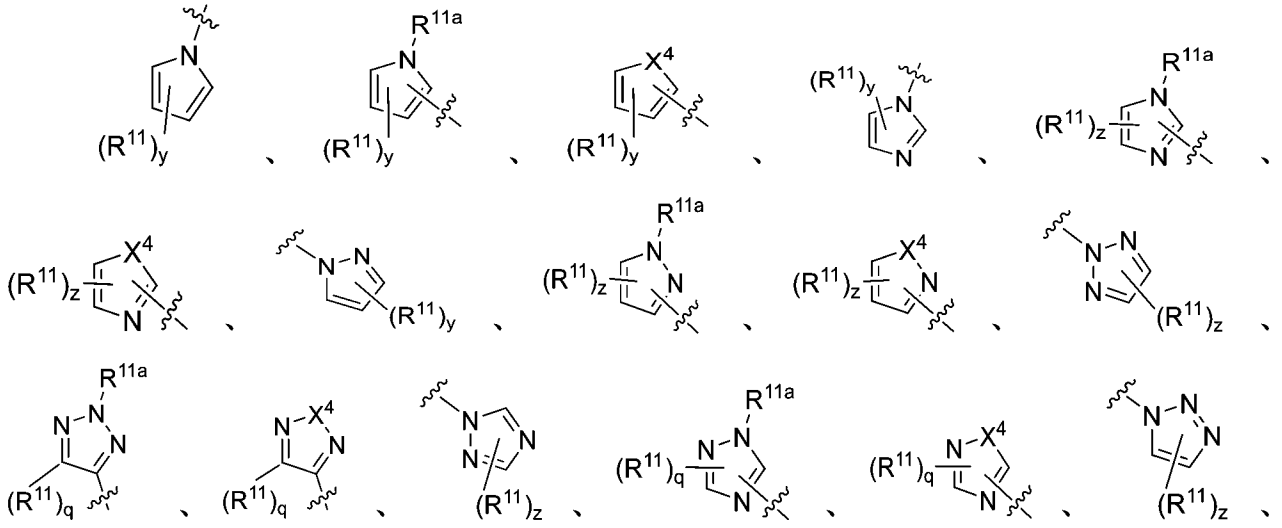
【0107】 在某些實施例中，R^3每次出現均為鹵基及u係1、2或3。

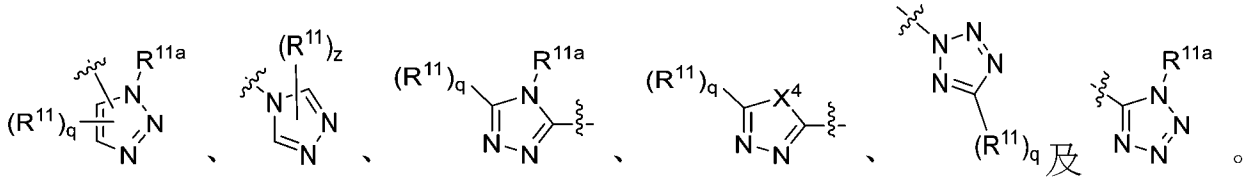
【0108】 在某些實施例中，R^3每次出現均為F及u係1、2或3。

【0109】 在某些實施例中，R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基及環丙基。

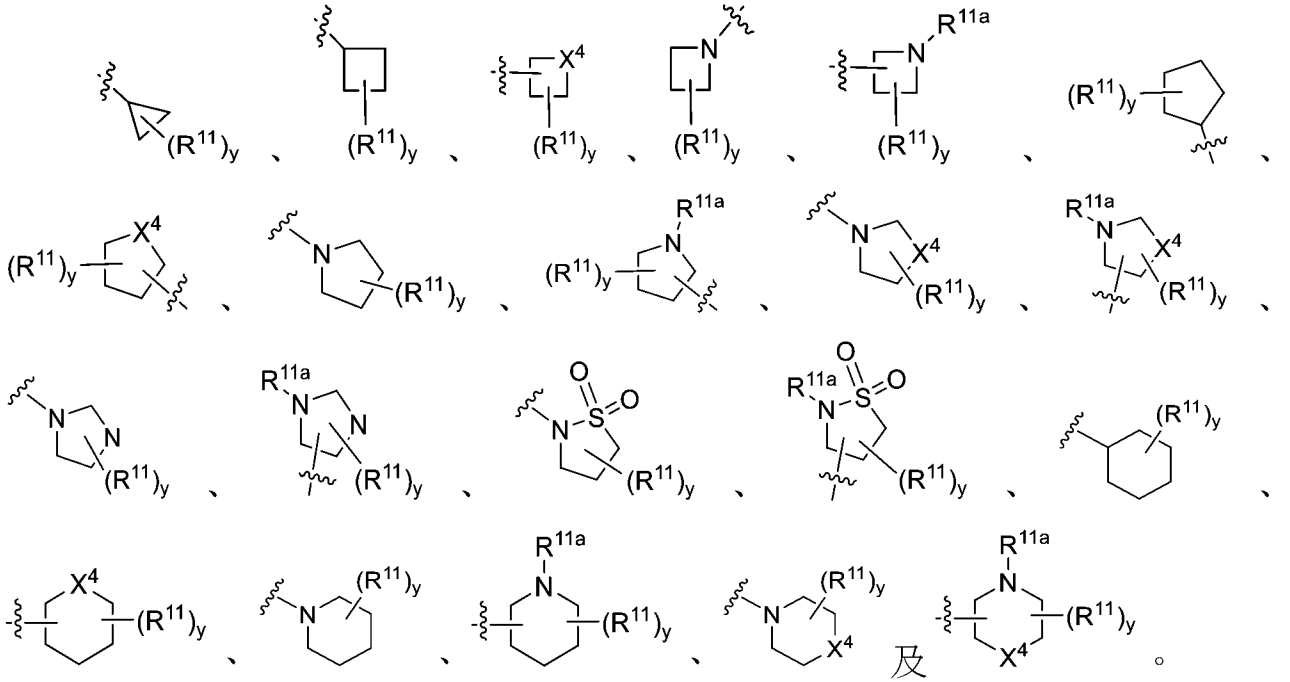
【0110】 在某些實施例中，R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經羥基C_{1-3}烷基取代之C_{2-4}炔基及視需要經鹵基或氰基取代之環丙基。

【0111】 在某些實施例中，R^{4b}係選自由以下組成之群：



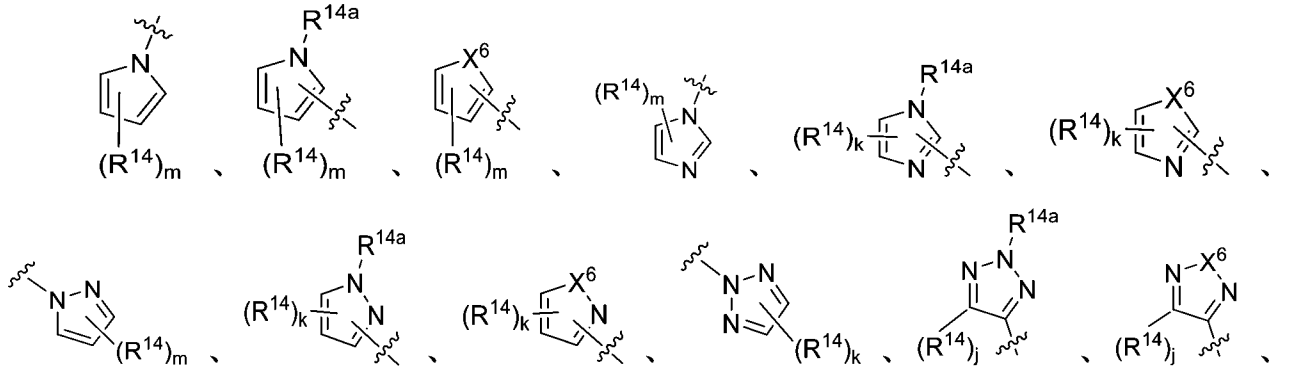


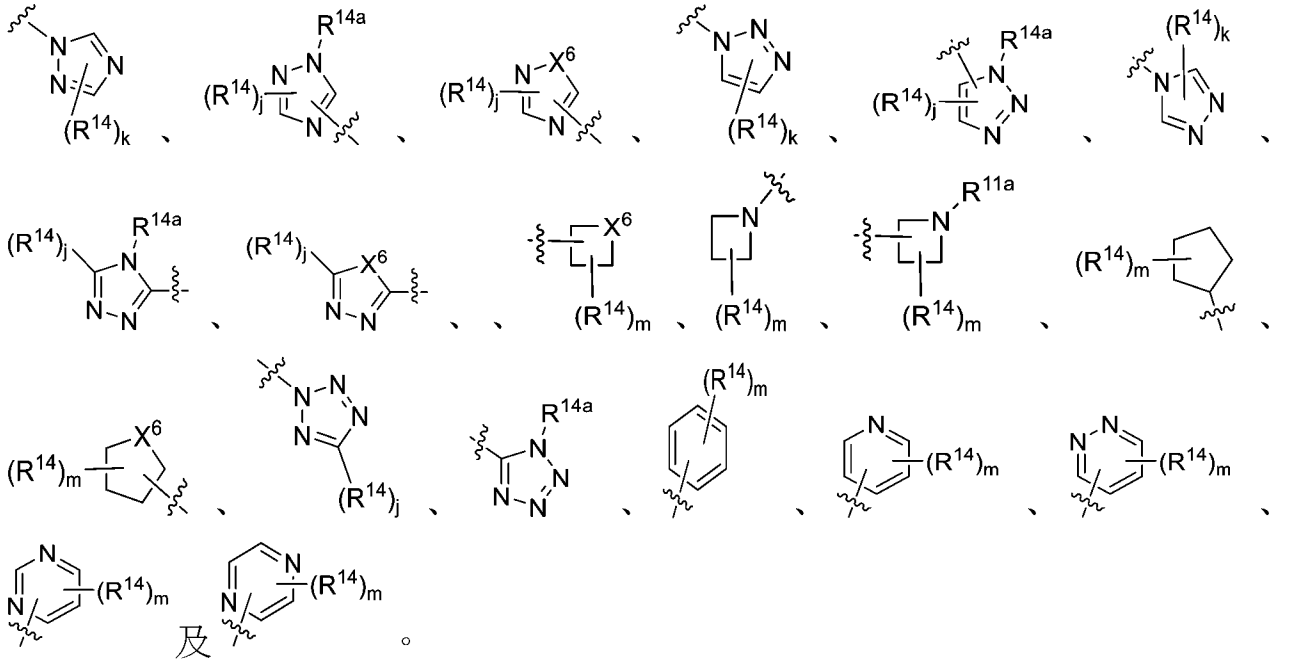
【0112】在某些實施例中，R^{4b}係選自由以下組成之群：



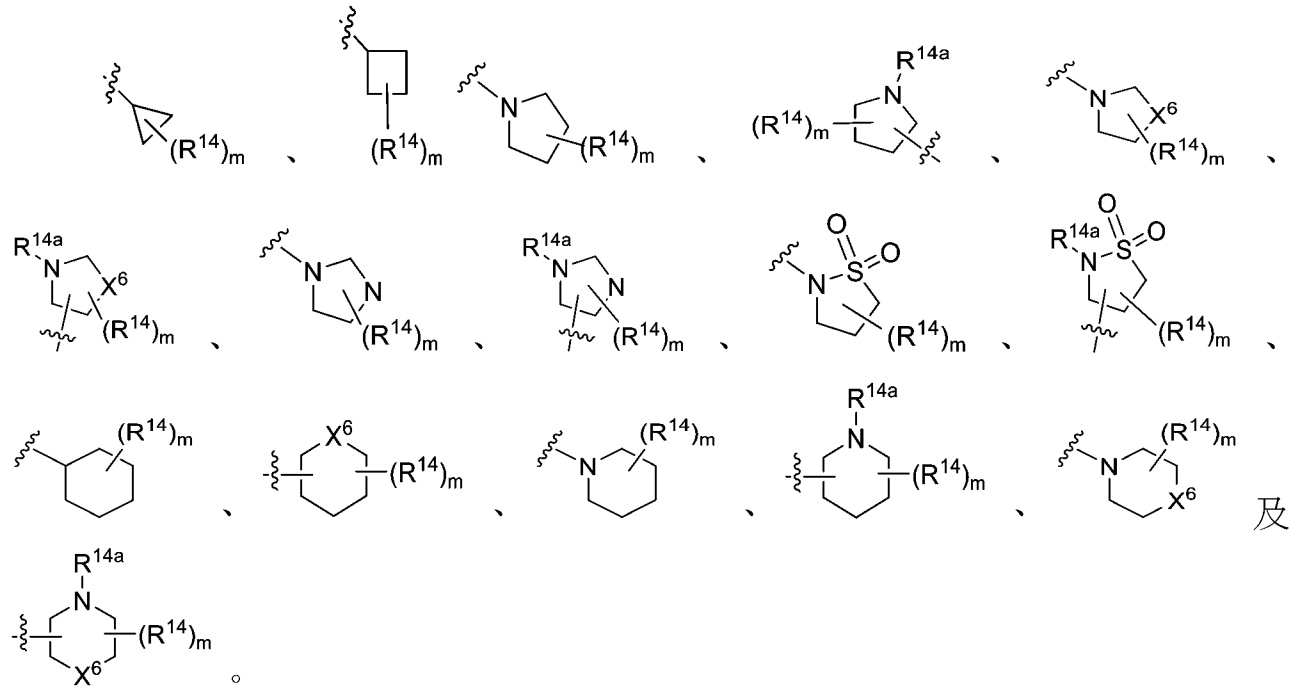
【0113】在某些實施例中，R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i及R^j係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4}烷基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(CH_3)$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-SO_2NH_2、-$SO_2NH(CH_3)$、-$SO_2N(CH_3)_2$、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基。

【0114】在某些實施例中，R^{13}係選自由以下組成之群：

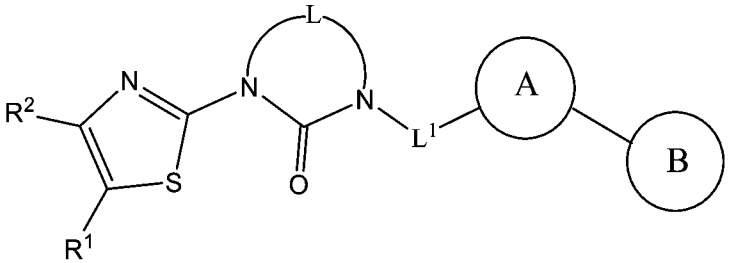




【0115】在某些實施例中，R^{13}係選自由以下組成之群：

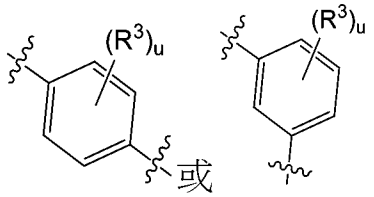


【0116】在另一態樣中，本發明提供一種式II化合物，

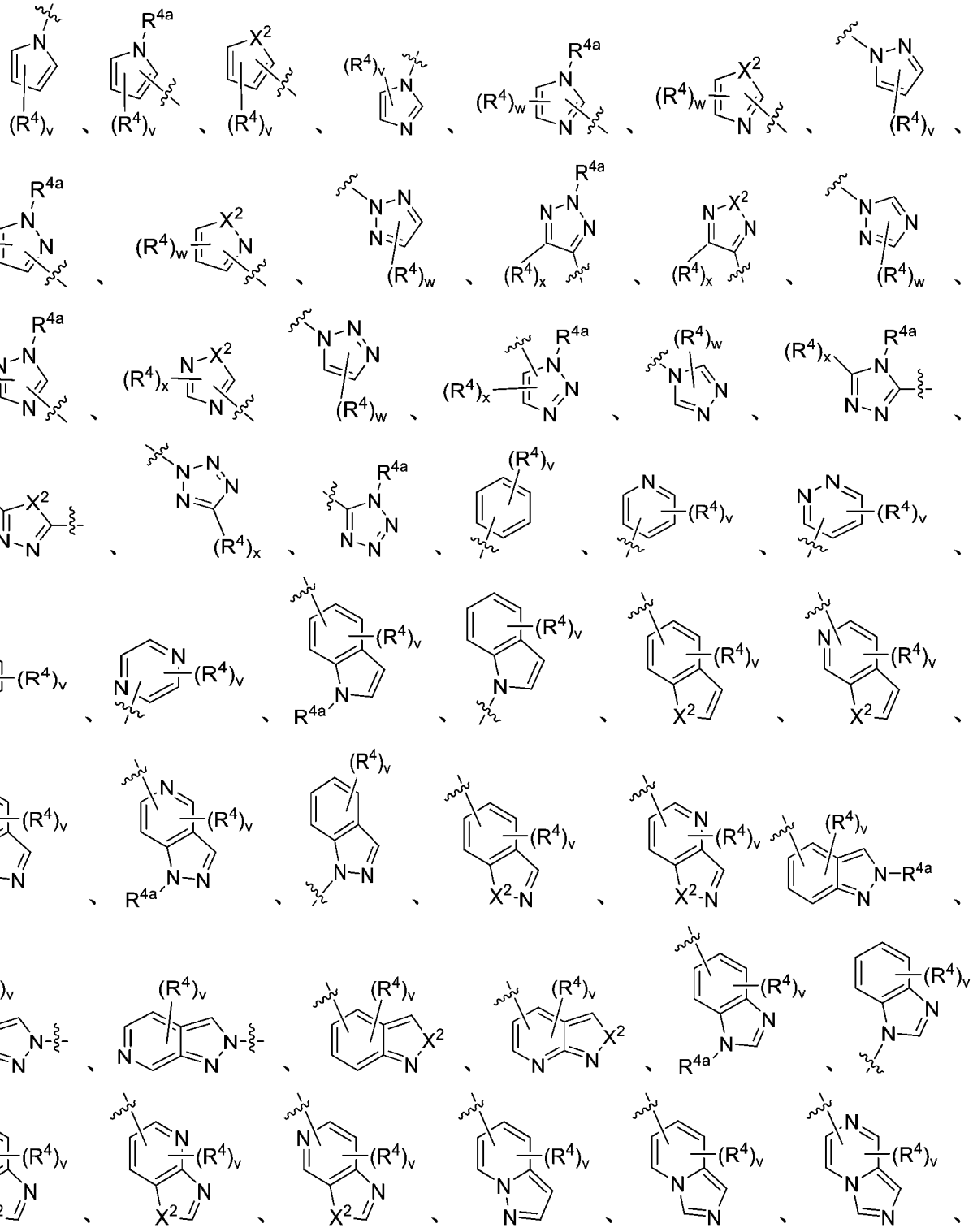


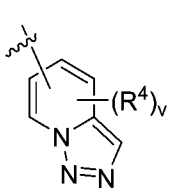
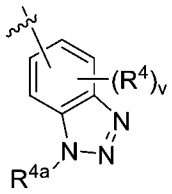
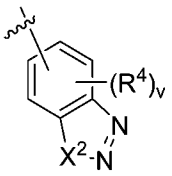
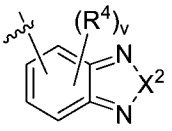
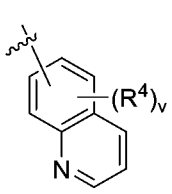
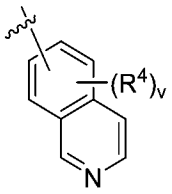
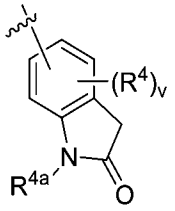
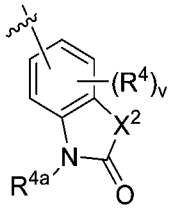
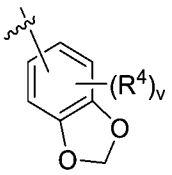
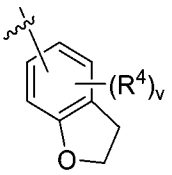
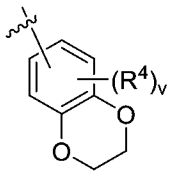
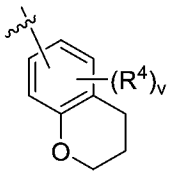
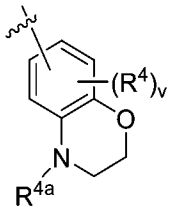
式II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係  或 ；

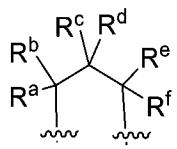
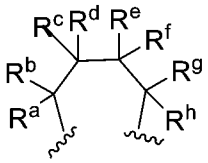
B 係選自由以下組成之群：

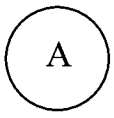
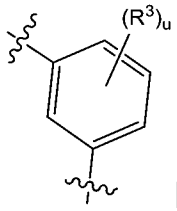


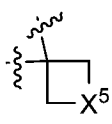
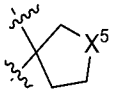
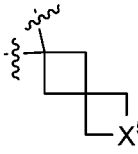
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

X^2及X^4係獨立地選自由O及S組成之群；

X^5係CH_2、CF_2、O、S或NR^y，

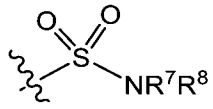
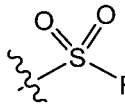
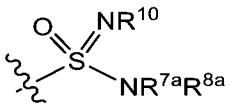
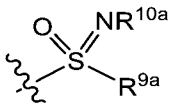
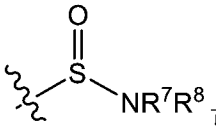
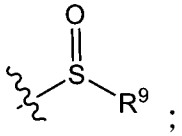
L係  或  ；

L^1係鍵；或當  係  時，L^1係-CH_2-；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及R^h係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、CN、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-$C(O)OC_{1-4}$烷基、-$C(O)NR^nR^m$、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；或兩個R基團連同其等連接之碳原子一起形成C_{3-6}單環烷基、  、  或  基團；

R^n及R^m每次出現係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^y係氫、C_{1-4}烷基或乙醯基；

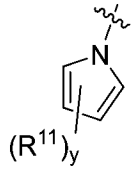
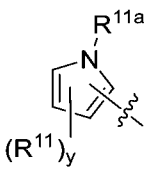
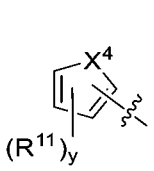
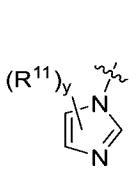
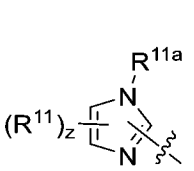
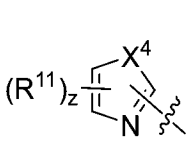
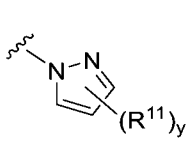
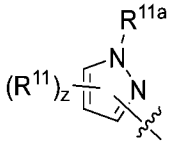
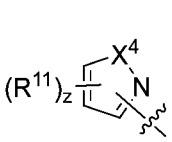
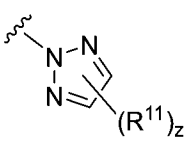
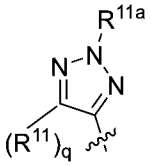
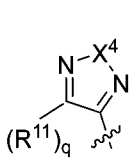
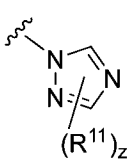
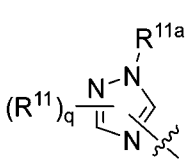
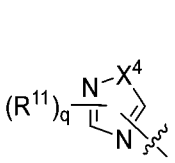
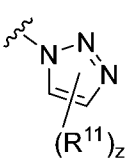
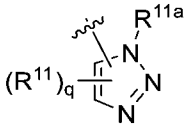
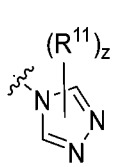
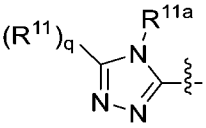
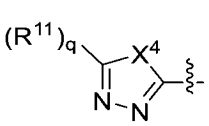
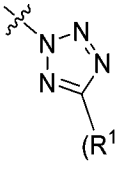
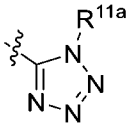
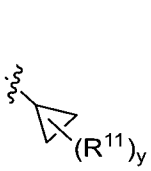
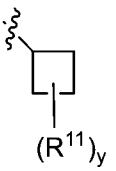
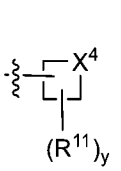
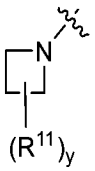
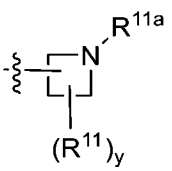
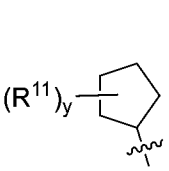
R^1係  、  、  、  、  或  ；

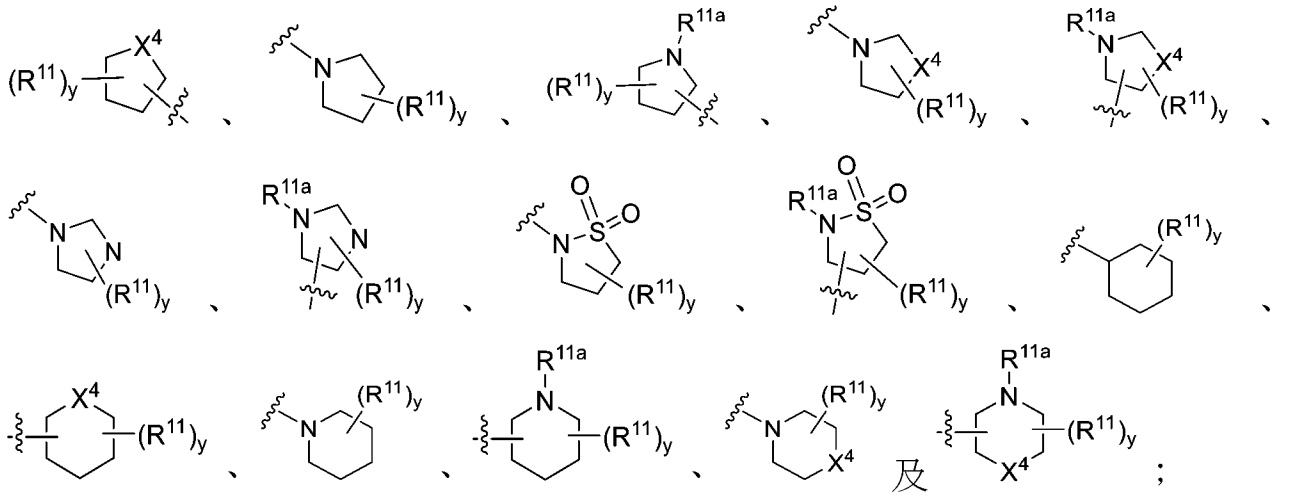
R^2係氫、鹵基、CN、OH、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基C_{1-4}烷基或鹵基C_{1-4}烷氧基；

R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經羥基C_{1-3}烷基取代之C_{2-4}炔基、視需要經鹵基或氰基取代之環丙基，及R^{4b}，限制條件為僅一個R^4基團可為R^{4b}；

R^{4a}係氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基及羥基C_{1-4}烷基；

R^{4b}係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



R^7及R^8係獨立地選自由以下組成之群：氫、OH、乙醯基、C_{1-10}烷基、鹵基C_{1-10}烷基、羥基C_{1-10}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-10}烷基、C_{3-6}單環烷基、苯基、吡啶基或吲哚基；或R^7及R^8連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基，其中該氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基係視需要經鹵基、CN或OH取代；

R^{7a}及R^{8a}係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基及C_{3-6}單環烷基，或R^{7a}及R^{8a}連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^9及R^{9a}係獨立地選自由C_{1-4}烷基及鹵基C_{1-4}烷基組成之群；

R^{10}及R^{10a}係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^{11}係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基及C_{3-6}單環烷基；

R^{11a}係氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基及羥基C_{1-4}烷基；

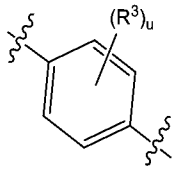
q及x係獨立地選自由0及1組成之群；

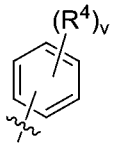
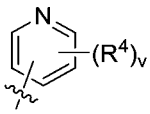
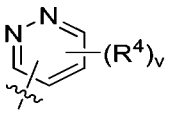
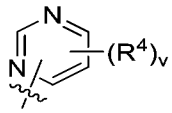
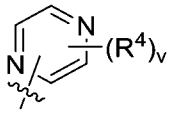
w及z係獨立地選自由0、1及2組成之群；及

v及y係獨立地選自由0、1、2及3組成之群。

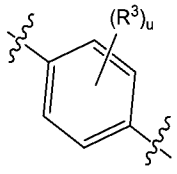
【0117】 下列實施例進一步描述一種式II化合物或其醫藥上可接受之鹽。將認知本文描述之實施例之所有化學上容許之組合係經設想為本發明之其他實施例。

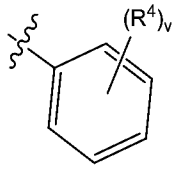
【0118】 在某些實施例中：

A 係  ；及

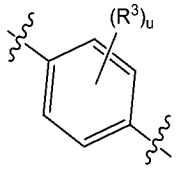
B 係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

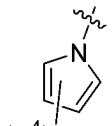
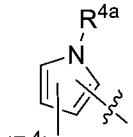
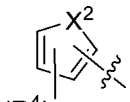
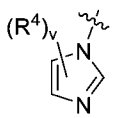
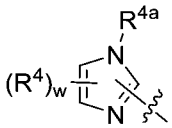
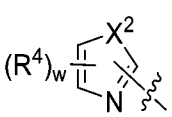
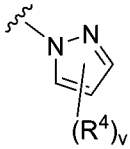
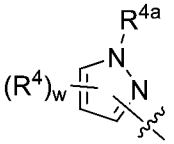
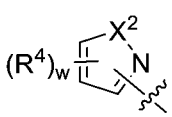
【0119】 在某些實施例中：

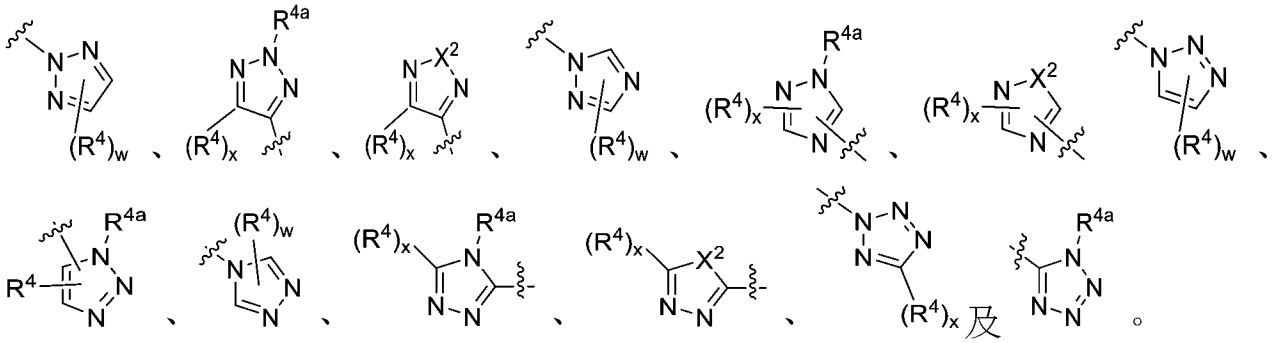
A 係  ；及

B 係  。

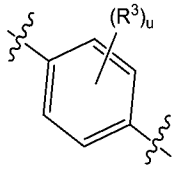
【0120】 在某些實施例中：

A 係  ；及

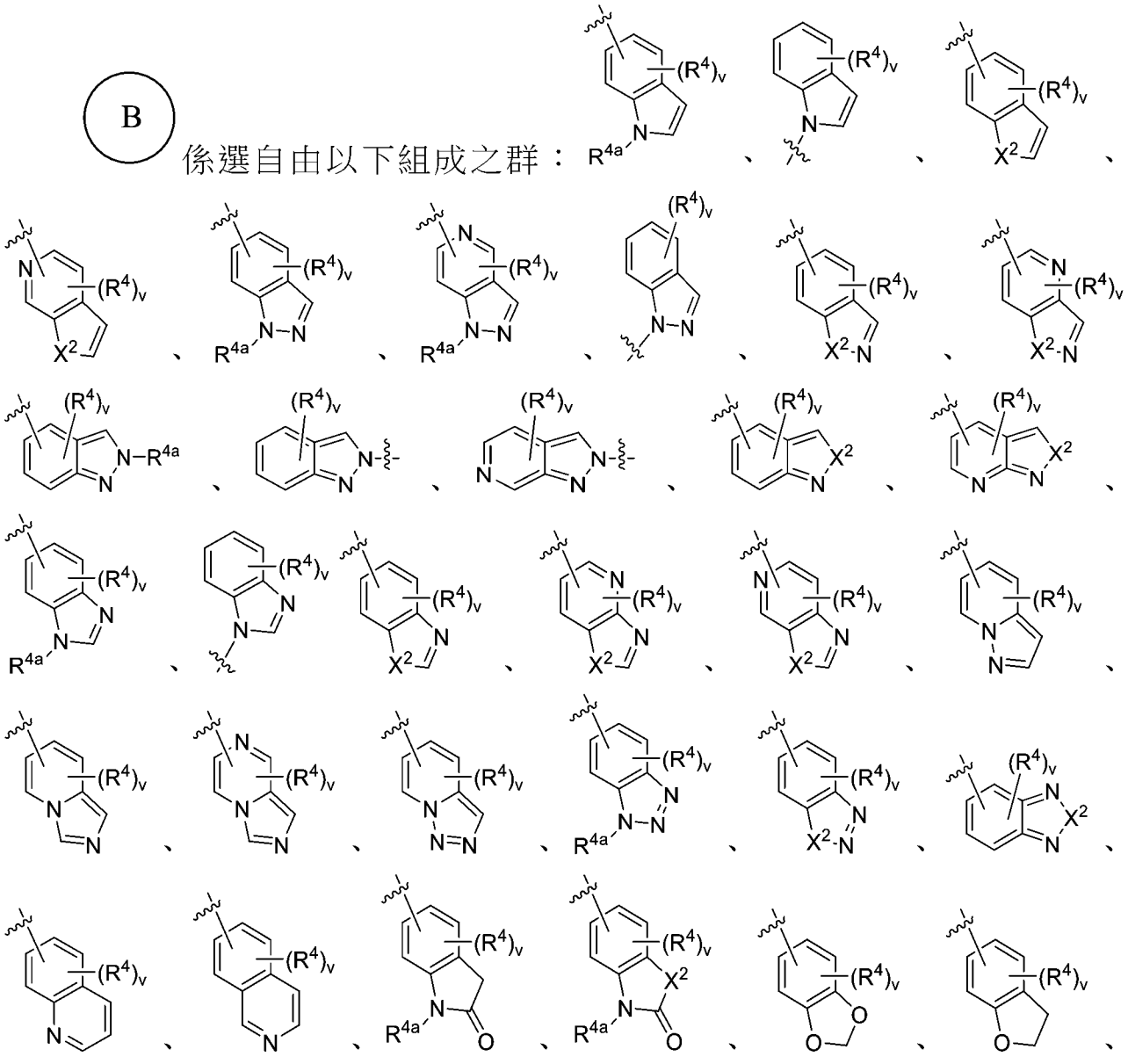
B 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、

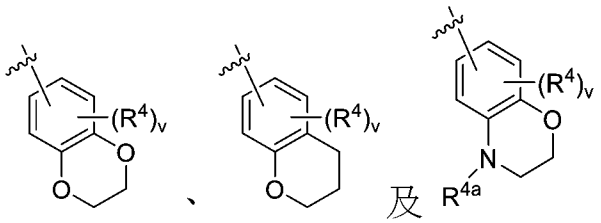


【0121】在某些實施例中：

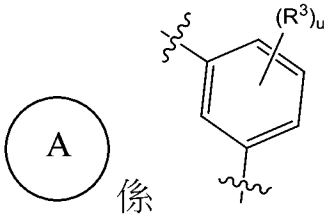
A 係  ；及

B 係選自由以下組成之群：

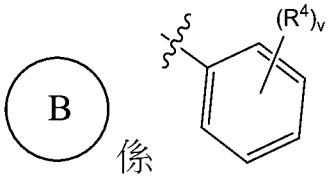




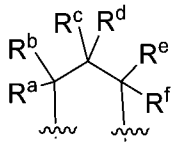
【0122】在某些實施例中：



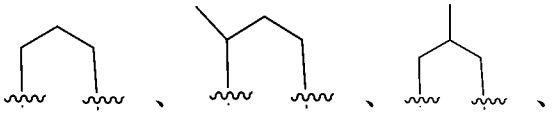
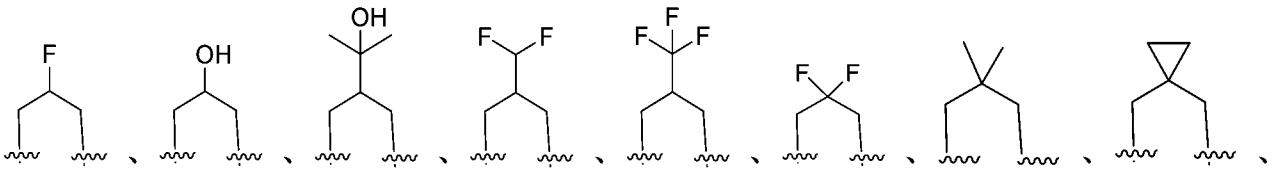
係 ；及

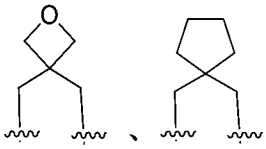


係 。

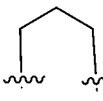
【0123】在某些實施例中：L係 

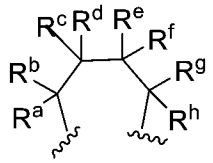
。

【0124】在某些實施例中，L係  、、、 

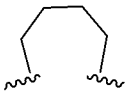
、 

、或  。

【0125】在某些實施例中，L係  。

【0126】在某些實施例中：L係 

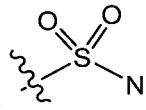
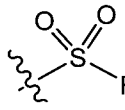
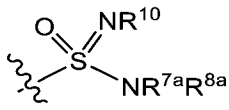
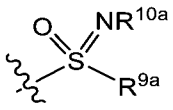
。

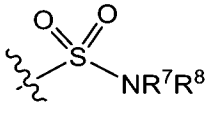
【0127】在某些實施例中，L係  。

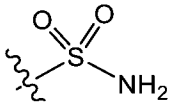
【0128】在某些實施例中：R^2係H、Cl、F、CH_3或CF_3。

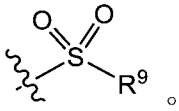
【0129】 在某些實施例中：R^2係CH_3。

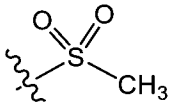
【0130】 在某些實施例中：

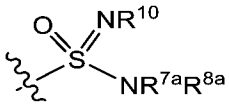
R^1係  、  、  或  。

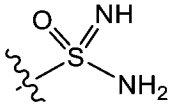
【0131】 在某些實施例中：R^1係  。

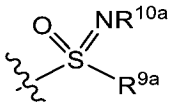
【0132】 在某些實施例中：R^1係  。

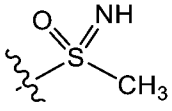
【0133】 在某些實施例中：R^1係  。

【0134】 在某些實施例中：R^1係  。

【0135】 在某些實施例中：R^1係  。

【0136】 在某些實施例中：R^1係  。

【0137】 在某些實施例中：R^1係  。

【0138】 在某些實施例中：R^1係  。

【0139】 在某些實施例中：R^3每次出現均為鹵基及u係0、1、2或3。

【0140】 在某些實施例中：u係0。

【0141】 在某些實施例中：R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基及環丙基。

【0142】 在某些實施例中：R^4每次出現均獨立地選自鹵基。

【0143】

使用方法

根據本發明之化合物適用於治療及預防由疱疹病毒(特定言之單純疱疹病毒)引起之疾患。

【0144】 在一項態樣中，本發明提供一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0145】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0146】 在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0147】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0148】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染且個體顯示諸如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相關角膜炎、腦炎或肺炎之症狀。

【0149】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染且個體顯示諸如經抑制之免疫系統(例如AIDS病患、癌症病患、遺傳性免疫缺陷病患、移植病患)之症狀。

【0150】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染，且個體為新生兒或嬰兒。

【0151】 在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制有需要之個體中HSV症狀之復發或爆發之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0152】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0153】 在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0154】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0155】 在一些實施例中，個體係疱疹陽性病患。

【0156】 在一些實施例中，個體係單純疱疹陽性病患。

【0157】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：該感染係對核苷抗病毒療法耐藥。

【0158】在一項實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0159】在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0160】在另一實施例中，個體係疱疹陽性病患。

【0161】在另一實施例中，核苷抗病毒療法係選自由以下組成之群：阿昔洛韋、噴昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋、更昔洛韋及伐昔洛韋。

【0162】在另一態樣中，本發明提供一種用作藥劑之化合物。

【0163】

組合療法

根據本發明之化合物亦適用於與其他活性成分組合來治療及預防由疱疹病毒(特定言之單純疱疹病毒)引起之疾患。

【0164】在一項態樣中，本發明提供一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與抗病毒劑組合。

【0165】在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：阿昔洛韋、噴昔洛韋、泛昔洛韋、更昔洛韋及伐昔洛韋、膦甲酸(foscarnet)及三氟尿苷。

【0166】在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0167】在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0168】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0169】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染且該個體顯示諸如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相關角膜炎、腦炎或肺炎之症狀。

【0170】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染且該個體顯示諸如經抑制之免疫系統(例如AIDS病患、癌症病患、遺傳性免疫缺陷病患、移植病患)之症狀。

【0171】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染，且個體為新生兒或嬰兒。

【0172】 在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制有需要之個體中HSV症狀之復發或爆發，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與抗病毒劑組合。

【0173】 在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：阿昔洛韋、噴昔洛韋、泛昔洛韋、更昔洛韋及伐昔洛韋、膦甲酸及三氟尿苷。

【0174】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0175】 在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0176】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0177】 在一些實施例中，個體係疱疹陽性病患。

【0178】 在一些實施例中，個體係單純疱疹陽性病患。

【0179】 在另一態樣中，本發明提供一種用作藥劑之化合物。

【0180】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與皮質類固醇組合。

【0181】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0182】 在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0183】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0184】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染且該個體顯示諸如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相關角膜炎、腦炎或肺炎之症狀。

【0185】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染且該個體顯示諸如經抑制之免疫系統(例如AIDS病患、癌症病患、遺傳性免疫缺陷病患、移植病患)之症狀。

【0186】 在另一實施例中，感染係單純疱疹感染，且個體為新生兒或嬰兒。

【0187】 在另一態樣中，本發明提供一種用於抑制有需要之個體中HSV症狀之復發或爆發之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與皮質類固醇組合。

【0188】 在一些實施例中，感染係單純疱疹感染。

【0189】 在一些實施例中，感染係HSV-1感染。

【0190】 在一些實施例中，感染係HSV-2感染。

【0191】 在一些實施例中，個體係疱疹陽性病患。

【0192】 在一些實施例中，個體係單純疱疹陽性病患。

【0193】 在另一態樣中，本發明提供一種用作藥劑之化合物。

【0194】

調配物及投與

本發明之化合物可使用惰性、無毒、醫藥上合適之載劑及溶劑以已知方式轉化為習知調配物，諸如錠劑、糖衣錠、藥丸、顆粒、氣霧劑、糖漿、乳液、懸浮液及溶液。此處，治療活性化合物在各情況下均應以總混

合物之約0.5至90重量%之濃度，即以足以達成本文指示之劑量範圍之量存在。

【0195】 調配物係例如藉由用溶劑及/或賦形劑擴展活性化合物製備，視需要使用乳化劑及/或分散劑，例如，若使用之稀釋劑為水，則可能視需要使用有機溶劑作為輔助溶劑。

【0196】 投與係以習知方式進行，包括口服、非經腸、局部、經舌(perlingually)或靜脈內。

【0197】 在非經腸投與之情況下，可採用使用合適之液體載劑及賦形劑之活性化合物的溶液或懸浮液。

【0198】 一般而言，已證實在靜脈內投與之情況下，投與體重之約0.001至20 mg/kg，較佳約0.01至10 mg/kg之量來達成有效結果係有利的，及在口服投與之情況下，該劑量係體重之約0.01至30 mg/kg，較佳0.1至20 mg/kg。

【0199】 在一些情況下，可有必要偏離本文提及之量，即取決於體重或投與途徑之類型、個體對藥劑之反應、其調配方式及投與發生之時間或間隔。因此，在一些情況下，用低於上文提及之最小量進行即可足夠，而在其他情況下，必須超過本文提及之上限。在以相對大量投與之情況下，可建議將此分為於一天中數次單獨投與。

【0200】 視需要，組合根據本發明之化合物與其他活性物質(特定言之抗病毒活性物質)可係有用的。

【0201】 本發明中使用之化合物可呈醫藥上可接受之鹽、共晶或溶劑化物之形式。術語「醫藥上可接受之鹽」係指由醫藥上可接受之無毒鹼或酸(包括無機鹼或酸及有機鹼或酸)製備之鹽。在本發明之化合物含有一

或多個酸性或鹼性基團之情況下，本發明亦可包含其等相應之醫藥上或毒理學可接受之鹽，特定言之其等醫藥上可利用之鹽。因此，含有酸性基團之本發明之化合物可根據本發明例如以鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽的形式使用。此等鹽之更精確實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨或有機胺(諸如，例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸)之鹽。含有一或多個鹼性基團(即可質子化之基團)之本發明之化合物可根據本發明以其等與無機或有機酸之加成鹽之形式使用。合適之酸之實例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、胺基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸，及熟習此項技術者已知的其他酸。若本發明之化合物之分子中同時含有酸性及鹼性基團，則除本文提及之鹽形式外，本發明亦可包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。各別鹽可藉由熟習此項技術者已知的習知方法獲得，諸如，例如藉由使此等與有機或無機酸或鹼於溶劑或分散劑中接觸，或藉由與其他鹽進行陰離子交換或陽離子交換。本發明亦包括本發明之化合物之所有鹽，該等鹽由於低生理相容性，而不直接適用於藥物中，但其等可(例如)用作用於化學反應或用於製備醫藥上可接受之鹽之中間物。

【0202】 取決於取代模式，根據本發明之化合物可以立體異構體形式存在，其等表現為影像及鏡像(對映體)，或其等不表現為影像及鏡像(非鏡像異構體)。本發明係關於對映體或非鏡像異構體及其等各別混合物兩者。與非鏡像異構體一樣，外消旋形式可以已知方式分離成立體異構體均勻之組分。

【0203】 本發明之範圍包括彼等一經進入體內即僅轉化為式I之實際活性化合物之化合物(所謂之前藥)。

【0204】 在實際使用中，本發明中使用之化合物可根據習知醫藥化合技術作為活性成分與醫藥載劑組合於緊密混合物中。該載劑可採取範圍廣泛之形式，取決於投與所需之製劑形式，例如，口服或非經腸{包括靜脈內)。在針對口服劑型製備組合物時，可採用常用醫藥介質中之任一者，諸如，例如水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及類似物，在口服液體製劑之情況下，諸如，例如懸浮液、酏劑及溶液；或載劑，諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物，在口服固體製劑之情況下，諸如，例如粉末、硬質及軟質膠囊及錠劑，及該等固體口服製劑係優於該等液體製劑。

【0205】 錠劑及膠囊由於其等方便投與而表示最有利之口服劑量單元形式，在此情況下顯然採用固體醫藥載劑。視需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術包覆。此等組合物及製劑應含有至少0.1百分比之活性化合物。當然，此等組合物中活性化合物之百分比可變化且可便利地介於該單元重量之約2百分比至約60百分比之間。此等治療有用之組合物中活性化合物之量係使得將獲得有效劑量。該等活性化合物亦可經鼻投與，例如，液滴或噴霧或作為滴眼液。

【0206】 錠劑、藥丸、膠囊，及類似物亦可含有黏合劑諸如羥基丙基甲基纖維素或聚乙烯吡咯啶酮；稀釋劑或填充劑，諸如微晶纖維素、磷酸二鈣、乳糖或甘露醇；崩解劑，諸如交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮或澱粉乙醇酸鈉；潤滑劑，諸如富馬酸硬脂酸鎂或硬脂酸鈉；助流劑，諸如二氧化矽；及甜味劑，諸如蔗糖或糖精。當劑量單元形式係膠囊

時，除上文類型之材料外，其亦可含有液體載劑，諸如脂肪油。

【0207】 各種其他材料可作為包衣劑存在或用於修飾劑量單元之物理形式。例如，錠劑可用蟲膠、糖或兩者包覆。除活性成分外，糖漿或酏劑亦可含有蔗糖作為甜味劑，對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯作為防腐劑，染料及調味劑，諸如櫻桃或柳丁口味。

【0208】 本發明中使用之化合物亦可非經腸投與。此等活性化合物之溶液或懸浮液可適當地與表面活性劑(諸如羥基丙基纖維素、十二烷基硫酸鈉或聚山梨醇酯)混合製備於水中。分散體亦可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物於油中製備。在儲存及使用之一般條件下，此等製劑含有防腐劑以預防微生物之生長。

【0209】 適用於可注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散體及用於即時製備無菌可注射溶液或分散體之無菌粉末。在所有情況下，該形式均必須為無菌且必須在一定程度上流動以便於注射。其必須在製造及儲存之條件下穩定且必須預防微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其合適之混合物及植物油。

【0210】 任何合適之投與途徑均可用於為哺乳動物(尤其人類)提供有效劑量之本發明之化合物。例如，可採用口服、經直腸、局部、非經腸(包括靜脈內)、經眼、經肺、經鼻，及類似物。劑型包括錠劑、糖錠、分散體、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣霧劑，及類似物。本發明之化合物可口服或作為滴眼液投與。本發明之化合物亦可口服投與。採用之活性成分之有效劑量可根據採用之特定化合物、投與模式、治療中之病症及治療中之病症之嚴重程度而變化。此劑量可由熟習此項技術者容易確

定。

【0211】 本發明之化合物亦可與另外活性成分，特定言之，與一或多種在治療如本文描述之疾患或疾病之任一者中顯示有利效應之活性成分組合。本發明之化合物可與至少一種有效治療與病毒感染相關聯之疾病或疾患，較佳與由疱疹病毒，諸如特定言之由單純疱疹病毒引起之病毒感染相關聯之疾病或疾患之另一活性物質(抗病毒活性化合物)組合存在於組合物中(即組合療法)。該至少一種有效治療與病毒感染相關聯之疾病或疾患之另一活性物質(抗病毒活性化合物)較佳係選自由核苷藥物，諸如阿昔洛韋、伐昔洛韋、噴昔洛韋、更昔洛韋、泛昔洛韋及三氟尿苷，及化合物，諸如膦甲酸及西多福韋(cidofovir)組成之群。

【0212】 因此，本發明進一步係關於一種醫藥組合物，其包含如本文描述之化合物中之一或多者及至少一種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑及/或至少一種有效治療與病毒感染相關聯之疾病或疾患之另一活性物質(抗病毒活性化合物)。

【0213】 新穎活性化合物可以已知方式轉化為習知調配物，諸如錠劑、膠囊、糖衣錠、藥丸、顆粒、氣霧劑、糖漿、醫藥上合適之載劑及溶劑。因此，治療活性化合物在各情況下均應以總混合物之約0.1至90重量%之濃度，即以足以達成本文指示之劑量範圍之量存在。

【0214】 調配物係例如藉由用溶劑及/或賦形劑擴展活性化合物製備，視需要使用乳化劑及/或分散劑，例如，若使用之稀釋劑為水，則可能視需要使用有機溶劑作為輔助溶劑。

【0215】 投與係以習知方式進行，較佳口服、非經腸或局部，特定言之經舌或靜脈內。

【0216】 在非經腸投與之情況下，可採用使用合適之液體載劑材料之活性化合物的溶液或懸浮液。

【0217】 一般而言，已證實在靜脈內投與之情況下，投與體重之約0.001至20 mg/kg，較佳約0.01至10 mg/kg之量來達成有效結果係有利的，及在口服投與之情況下，該劑量係體重之約0.01至30 mg/kg，較佳0.1至20 mg/kg。

【0218】 儘管如此，視需要，可有必要偏離本文提及之量，即取決於體重或投與途徑之類型、個體對藥劑之反應、其調配方式及投與發生之時間或間隔。因此，在一些情況下，用低於上文提及之最小量進行即可足夠，而在其他情況下，必須超過本文提及之上限。 在以相對大量投與之情況下，可建議將此分為於一天中數次單獨投與。

【0219】

實例

基於本文中含有之教示及此項技術中已知的合成程序，本文描述之化合物可以數種方式製備。在下文描述之合成方法之描述中，應瞭解除非另有指示，否則所有建議之反應條件，包括溶劑之選擇、反應氣氛、反應溫度、實驗持續時間及後處理程序均可選擇為該反應之標準條件。熟習有機合成領域之技術者將瞭解，分子之各種部分上存在之官能基應可與建議之試劑及反應相容。熟習此項技術者將顯而易見不與該等反應條件相容之取代基，並因此指示替代方法。用於實例之起始材料可購買獲得或係藉由標準方法自已知材料容易製備。

【0220】 經審慎考慮本文中鑑別為「中間物」之化合物中之至少一些係本發明之化合物。

【0221】

縮寫：

AcOH	乙酸
ACN	乙腈
Boc_2O	二碳酸二第三丁酯
nBuLi	正丁基鋰
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
DPPF	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	乙酸乙酯
Et_3N	三乙胺
HATU	六氟磷酸鹽氮雜苯并三唑四甲基脲鎓
h、hr	小時
HPLC	高效液相層析術
LCMS	液相層析術-質譜術
MeOH	甲醇
NMO/NMMO	N-甲基嗎啉-N-氧化物
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
PE	石油醚
iPrOH	異丙醇

rt、r.t.	室溫
SFC	超臨界流體層析術
TEA	三乙胺
TBAI	四丁基碘化銨
TBAB	四丁基溴化銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析術
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

【0222】

下列LCMS方法已用於分析最終化合物：

方法A：X-Bridge BEH C-18 (3x50 mmx2.5 mm)；流動相A：0.025%甲酸於H_2O中；B：CH_3CN；注射體積：2 μL；流動速率：1.2 mL/min，管柱溫度：50℃；梯度程式：於2.2 min內2% B至98% B，保持3 min，於3.2 min，B濃度在2%下保持4 min。

【0223】 方法B：X-select CSH 18 (3x50 mmx2.5 mm)；流動相A：0.025%甲酸於H_2O中；B：CH_3CN；注射體積：2 μL；流動速率：1.2 mL/min，管柱溫度：50℃；梯度程式：於2 min內0% B至98% B，保持3 min，於3.2 min，B濃度在0%下保持4 min。

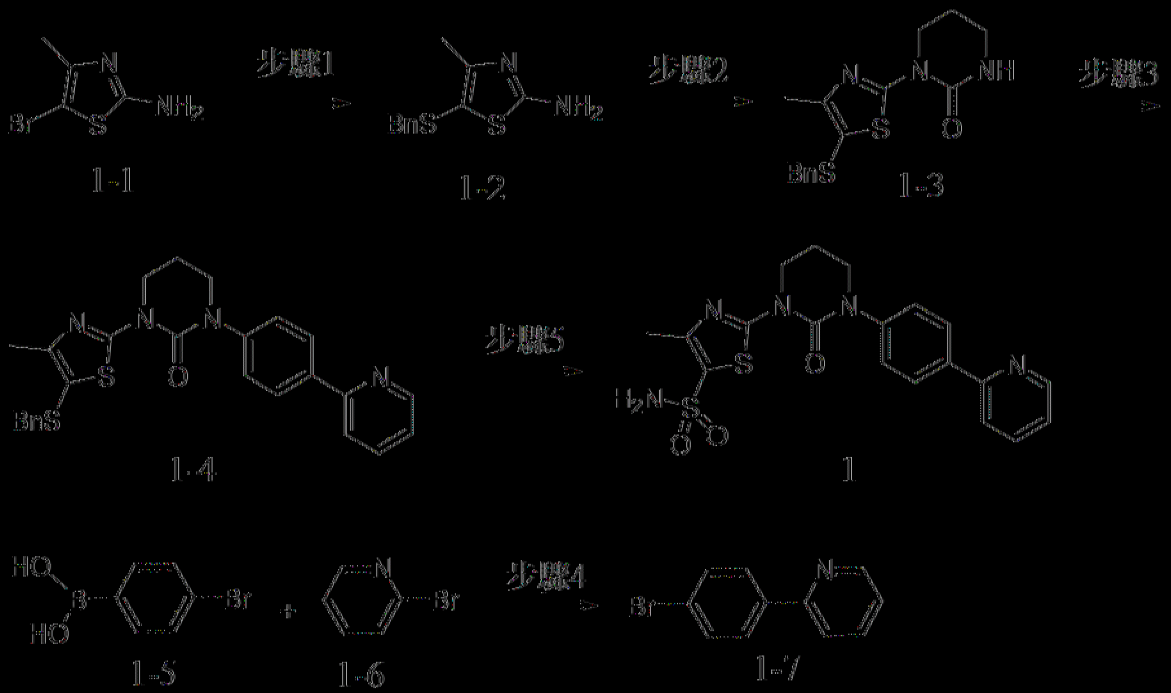
【0224】 方法C：X-select CSH 18 (3x50 mmx2.5 mm)；流動相A：0.05%甲酸於H_2O:CH_3CN (95:5)中；B：0.05%甲酸於CH_3CN中；注射體積：2 μL；流動速率：1.2 mL/min，管柱溫度：50℃；梯度程式：於2 min內0% B至98% B，保持3 min，於3.2 min，B濃度在0%下保持4 min。

[0225] 方法D：X select CSH C18 (3x50 mmx2.5 μm)；流動相A：2 mM於碳酸氫銨中；B：CH_3CN；注射體積：2 μL；流動速率：1.2 mL/min，管柱溫度：50℃；梯度程式：於2 min內0% B至98% B，保持3 min，於3.2 min，B濃度在0%下保持4 min。

[0226] 方法E：X select CSH 18 (3x50 mmx2.5 mm)；流動相A：0.05%甲酸於H_2O中；B：CH_3CN；注射體積：2 μL；流動速率：1.5 mL/min，管柱溫度：50℃；梯度程式：於1.5 min內0% B至100% B，保持2.2 min，於2.6 min，B濃度在0%下保持3 min。

[0227]

實例1. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(1)



方案1

[0228]

步驟1. 5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-胺(1-2)之合成

在0℃下將苯甲硫醇(15.8 mL，134.70 mmol)滴加至1-1 (20 g，

103.62 mmol)於乙醇(200 mL)中之攪拌溶液。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在80℃下攪拌3 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於EtOAc中並用水清洗有機層。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用10至20% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈深棕色黏稠固體之1-2 (25 g，93.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{11}H_{12}N_2S_2$計算值：236.04；實測值：236.95 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.73 (s, 3H) ppm。

【0229】

步驟2. 1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(1-3)之合成

在65℃下將1-氯-3-異氰酸丙烷(1.29 g，10.847 mmol)及化合物1-2 (2 g，8.474 mmol)於THF (100 mL)中之混合物加熱7 h。將TBAI (0.15 g，0.423 mmol)及K_2CO_3 (1.43 g，11.016 mmol)逐份添加至所得溶液同時維持相同溫度並在65℃下繼續攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之1-3 (1.3 g，48.1%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{17}N_3OS_2$計算值：319.08；實測值：320.10 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (br s, 1H), 7.30 -7.20 (m, 3H), 7.19-7.03 (m, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 1.89 (s, 3H) ppm。

【0230】

步驟3. 1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(1-4)之合成

向1-3 (0.8 g，2.50 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之攪拌溶液添加化合物1-7 (0.6 g，2.75 mmol)、K_2CO_3 (0.7 g，5.00 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(0.11 g，1.25 mmol)。在氮下將該反應混合物吹掃10 min。然後在氮氣氛下添加CuI (0.095 g，0.50 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，其係用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由反相CombiFlash層析術(用25% ACN於0.01 M HCOOH中於水中溶析)純化以提供呈灰白色固體之1-4 (0.5 g，42.3%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{26}H_{24}N_4OS_2$計算值：472.14；實測值：473.2 $[M+1]^+$。

【0231】

步驟4. 2-(4-溴苯基)吡啶(1-7)之合成

向2-溴吡啶1-6 (3 g，18.987 mmol)於甲苯: H_2O: EtOH (1:1:0.2，150 mL)中之攪拌溶液添加(4-溴苯基)硼酸1-5 (4.9 g，24.683 mmol)及Na_2CO_3 (14.90 g，140.50 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd $(PPh_3)_4$ (0.66 g，0.576 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之1-7 (2 g，45%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS

(ESI)：針對$C_{11}H_8BrN$計算值：232.98；實測值：235.98 $[M + 2]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H) ppm。

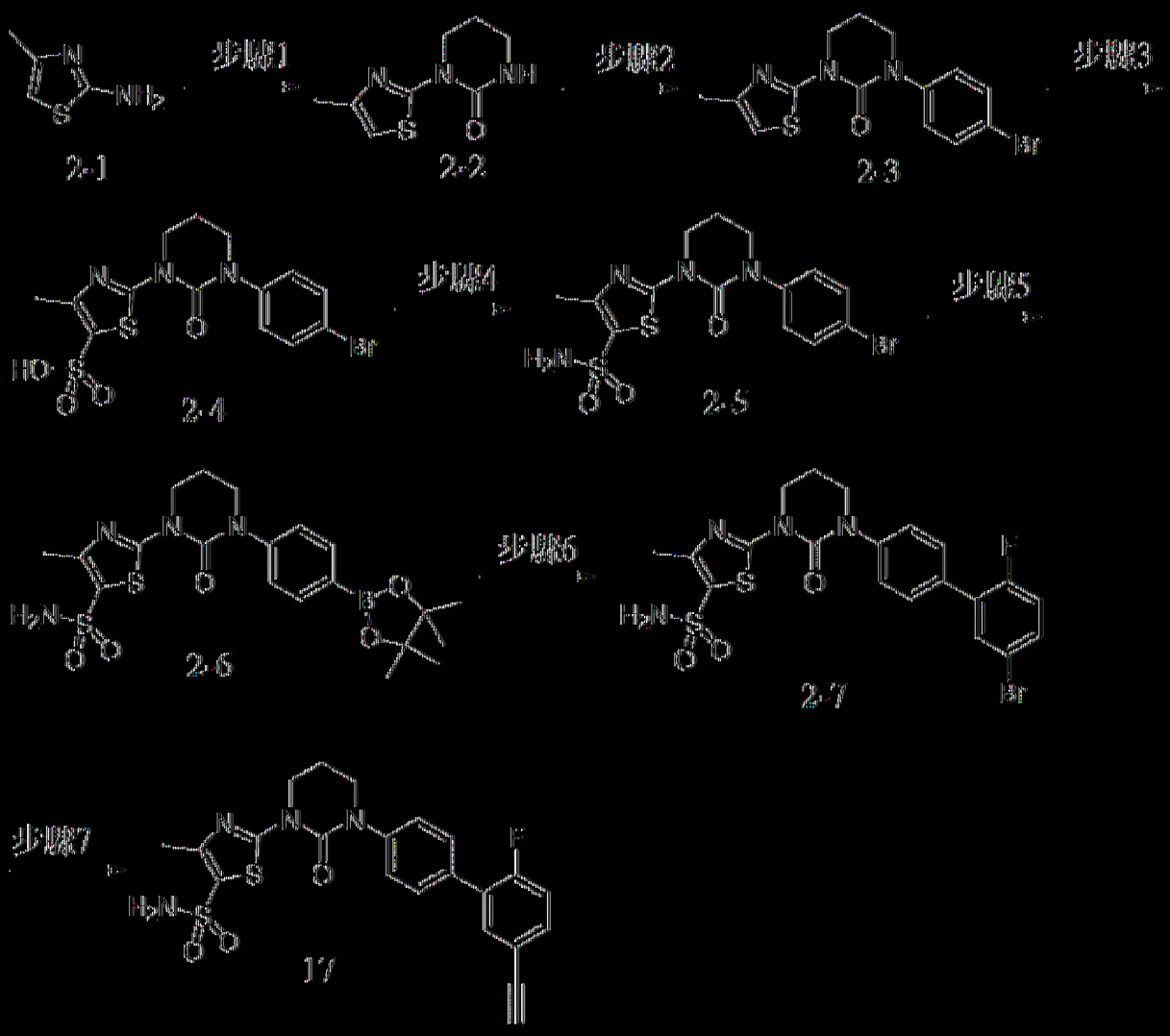
【0232】

步驟5. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(1)之合成

向1-4 (0.3 g，0.635 mmol)於AcOH/H_2O (2.8/0.15 mL)中之攪拌溶液添加NCS (0.31 g，2.38 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌15 min。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF (5 mL)中並添加氨水(3 mL)同時在室溫下再繼續攪拌4 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於DCM中並用水清洗有機層。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由反相CombiFlash層析術(用10% ACN於0.01M HCOOH中於水中溶析)純化以提供呈灰白色固體之1 (26 mg，9.5%)。TLC：100% EtOAc (R_f: 0.5)。

【0233】

實例2. 2-(3-(5'-乙炔基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(17)



方案2

|0234|

步驟1. 1-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(2-2)之合成

在70℃下將2-1 (10 g，87.71 mmol)及1-氯-3-碘丙烷(15.5 g，131.57 mmol)於THF (150 mL)中之混合物加熱6 h。向所得溶液逐份添加TBAB (1.4 g，4.38 mmol)及K_2CO_3 (15.73 g，114.02 mmol)，維持相同溫度並在70℃下繼續攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之2-2 (10 g，

57.6%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_8H_{11}N_3OS$計算值：197.06；實測值：198.17 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.19 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H) ppm。

【0235】

步驟2. 1-(4-溴苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(2-3)之合成

向2-2 (5 g，25.25 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-碘苯(14 g，50.5 mmol)、K_2CO_3 (6.9 g，50.5 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(1 g，12.62 mmol)，在氮下將該反應混合物吹掃10 min，在氮氣氛下添加CuI (0.95 g，5.05 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於庚烷中)純化以提供呈灰白色固體之2-3 (2.5 g，28.4%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{14}BrN_3OS$計算值：351.00；實測值：354.09 $[M + 2]^+$。

【0236】

步驟3. 2-(3-(4-溴苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(2-4)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向2-3 (2 g，5.68 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(1.3 g，11.363 mmol)及將所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物

係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集沈澱出之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之2-4 (2 g，81.9%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{14}BrN_3O_4S_2$計算值：430.96；實測值：434.00 $[M+2]^+$。

【0237】

步驟4. 2-(3-(4-溴苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(2-5)之合成

使2-4 (1 g，2.315 mmol)及$POCl_3$ (10 mL)之混合物在100℃攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF (10 mL)中並在0℃添加氨水(20 mL)同時在室溫再繼續攪拌4 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化，提供呈灰白色固體之2-5 (0.8 g，80.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{15}BrN_4O_3S_2$計算值：429.98；實測值：431.1 $[M+1]^+$。

【0238】

步驟5. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(2-6)之合成

向2-5 (0.6 g，1.392 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液添加雙(頻哪醇)二硼烷(0.53 g，2.088 mmol)及KOAc (0.27 g，2.784 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$PdCl_2$(dppf) (0.1 g，0.14 mmol)。將該反應混合物在120℃加熱16 h。在該反應完成 (藉由TLC監測)後，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後

用鹽水洗。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化，提供呈灰白色固體之2-6 (0.8 g，80.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{27}BN_4O_5S_2$計算值：478.15；實測值：479.2 $[M+1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.30 (s, 9H) ppm。

【0239】

步驟6. 2-(3-(5'-溴-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(2-7)之合成

向2-6 (0.4 g，0.836 mmol)於1,4-二噁烷及水(16:4 mL)中之攪拌溶液添加4-溴-1-氟-2-碘苯(0.25 g，0.836 mmol)及Na_2CO_3 (0.17 g，1.673 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (61 mg，0.083 mmol)並將該反應混合物在100℃加熱12 h。在該反應完成(藉由TLC監測)後，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水洗。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化，提供呈灰白色固體之2-7 (0.2 g，45.5%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{18}BrFN_4O_3S_2$計算值：524.00；實測值：525.00 $[M+1]^+$。

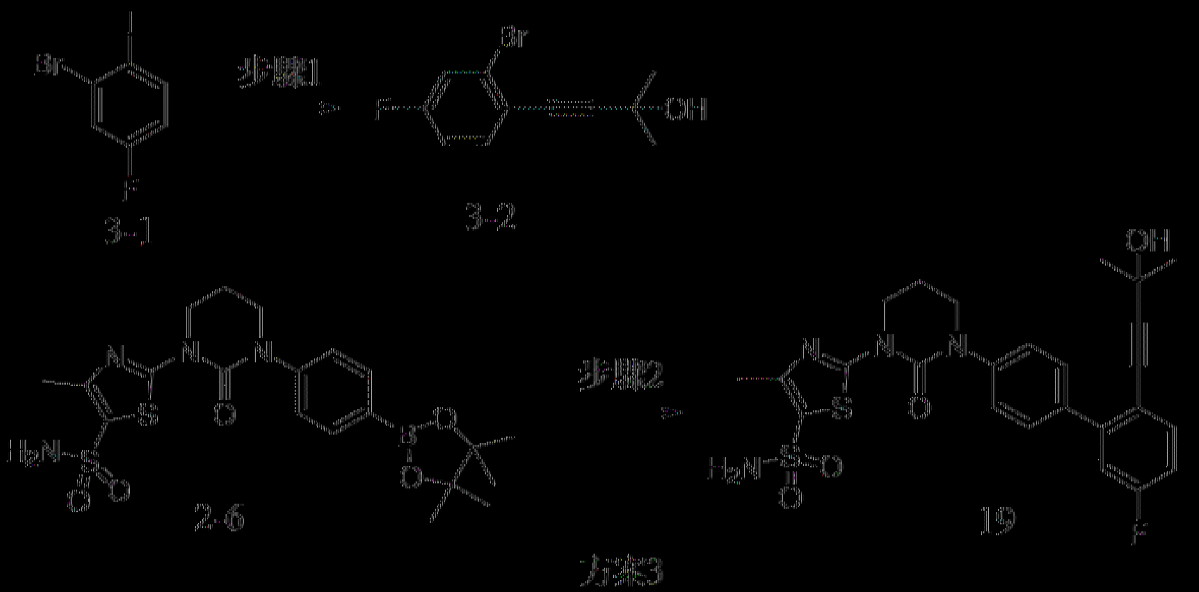
【0240】

步驟7. 2-(3-(5'-乙炔基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(17)之合成

向2-7 (0.1 g，0.190 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.1 mL，0.571 mmol)及CuI (4 mg，0.019 mmol)並在氬下將該反應混合物吹掃10 min。在氬氣氛下添加Pd (PPh3)2Cl2 (27 mg，0.038 mmol)及乙炔基三甲基矽烷(56 mg，0.571 mmol)及然後在120℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na2SO4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之17 (5 mg，5.61%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf: 0.5)。

|(0241)|

實例3. 2-(3-(5'-氟-2'-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(19)



方案3

|(0242)|

步驟1. 4-(2-溴-4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(3-2)之合成

向化合物3-1 (1 g，3.323 mmol)於DIPEA (10 mL)中之攪拌溶液添加

2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.49 g，4.984 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (63 mg，0.332 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.11 g，0.166 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用5至10% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈棕色油3-2 (0.8 g，94.1%)。TLC：10% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

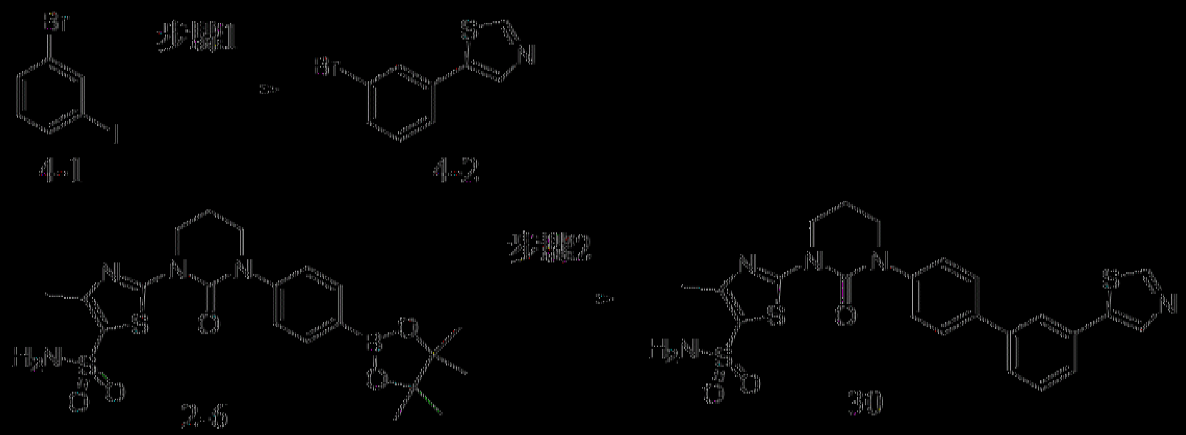
【0243】

步驟2. 2-(3-(5'-氟-2'-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(19)之合成

向2-6 (0.2 g，0.418 mmol)於1,4-二噁烷:水(4:1，10 mL)中之攪拌溶液添加4-(2-溴-4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.1 g，0.418 mmol)，接著添加Na_2CO_3 (88 mg，0.836 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃20 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，0.0418 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之19 (10 mg，4.5%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0244】

實例4. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(3'-(噻唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(30)



方案4

|(0245)|

步驟1. 2-(3-溴苯基)噻唑(4-2)之合成

向4-1 (1 g，6.097 mmol)於1,4-二噁烷:水(4:1，15 mL)中之攪拌溶液添加(3-溴苯基)硼酸(1.34 g，6.707 mmol)，接著添加K_3PO_4 (3.18 g，15.242 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃20 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.445 g，0.6097 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用2至3% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之4-2 (0.2 g，13.7%)。TLC：10% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

|(0246)|

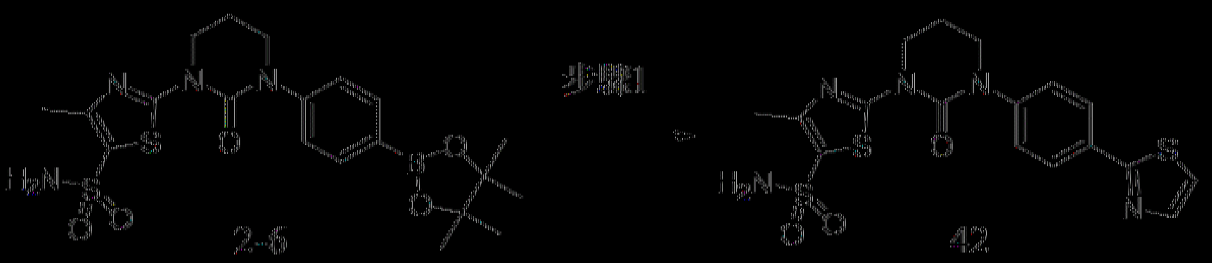
步驟2. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(3'-(噻唑-2-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(30)之合成

向8 (0.2 g，0.418 mmol)於1,4-二噁烷:水(4:1，10 mL)中之攪拌溶液添加2-(3-溴苯基)噻唑(0.1 g，0.418 mmol)，接著添加K_3PO_4 (0.221 g，1.04 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃20 min。在氮氣氛下向此所得

反應混合物添加$Pd(dppf)Cl_2$ (30.6 mg，0.041 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之30 (14 mg，6.5%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

[0247]

實例5. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(42)



方案5

[0248]

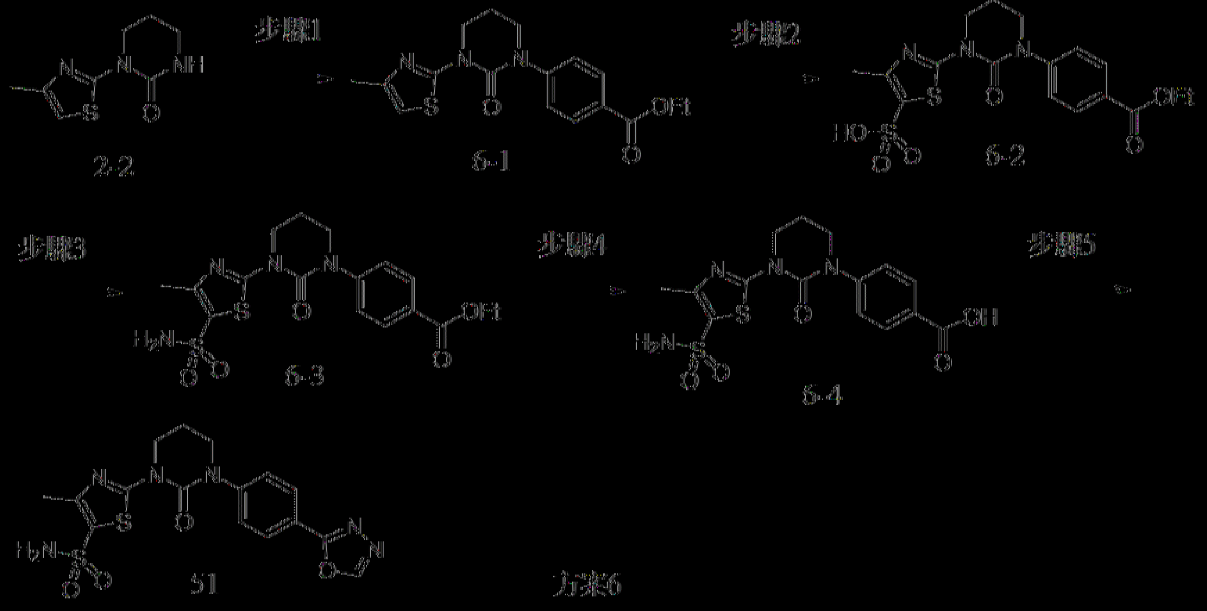
步驟1. 4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(42)之合成

向2-6 (0.15 g，0.313 mmol)於1,4-二噁烷及水(8:2 mL)中之攪拌溶液添加2-溴噻唑(0.1 g，0.626 mmol)及K_3PO_4 (0.13 g，0.626 mmol)並在氬下將該反應混合物吹掃10 min。在氬氣氛下添加$Pd(dppf)Cl_2$ (23 mg，0.0313 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之42 (20

mg，15.4%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf: 0.5)。

[0249]

實例6. 2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(51)



方案6

[0250]

步驟1. 4-(3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯(6-1)之合成

向2-2 (3.1 g，15.656 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液添加4-碘苯甲酸乙酯(4.3 g，15.656 mmol)、K_2CO_3 (4.3 g，3.131 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(0.7 g，1.269 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。隨後在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (0.6 g，3.131 mmol)並在100℃下將所得反應混合物加熱24 h。在該反應完成後，使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於

庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之6-1 (3 g，57.6%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{17}H_{19}N_3O_3S$計算值：345.1；實測值：346.1 $[M+1]^+$。

【0251】

步驟2. 2-(3-(4-(乙氧基羰基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(6-2)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向6-1 (3 g，8.695 mmol)於無水DCM (50 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(2 g，17.39 mmol)並使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之6-2 (3 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$計算值：425.1；實測值：426.1 $[M+1]^+$。

【0252】

步驟3. 4-(3-(4-甲基-5-胺磺醯基噻唑-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯(6-3)之合成

容許在100℃下將6-2 (0.5 g，1.176 mmol)及$POCl_3$ (5 mL)之混合物攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF (5 mL)中並在0℃下添加氨水(8 mL)同時在室溫下再繼續攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之6-3 (0.3 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{17}H_{20}N_4O_5S_2$計算值：

424.09；實測值：424.92 $[M + 1]^+$。

【0253】

步驟4. 4-(3-(4-甲基-5-胺磺醯基噻唑-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸(6-4)之合成

在0℃下向6-3 (0.2 g，0.471 mmol)於THF: MeOH: H_2O (8:1:1 mL)中之攪拌溶液逐份添加單水合氫氧化鋰(39 mg，0.943 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許攪拌3 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。殘餘物係用飽和$KHSO_4$溶液處理並藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體及於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之6-4 (0.2 g，粗)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)；MS (ESI)：針對$C_{15}H_{16}N_4O_5S_2$計算值：396.06；實測值：397.2 $[M + 1]^+$。

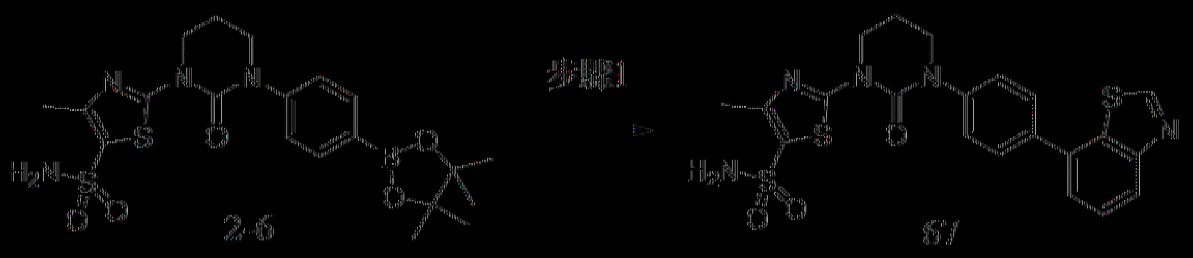
【0254】

步驟5. 2-(3-(4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(51)之合成

向6-4 (0.2 g，0.505 mmol)於DCM/EtOH (10/10 mL)中之攪拌溶液添加(N-異氰基亞胺基)三苯基膦烷(0.30 g，1.010 mmol)並容許在室溫下將所得反應混合物攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，所得反應混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之51 (36 mg，16.9%)。

【0255】

實例7. 2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-7-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(67)



方案7

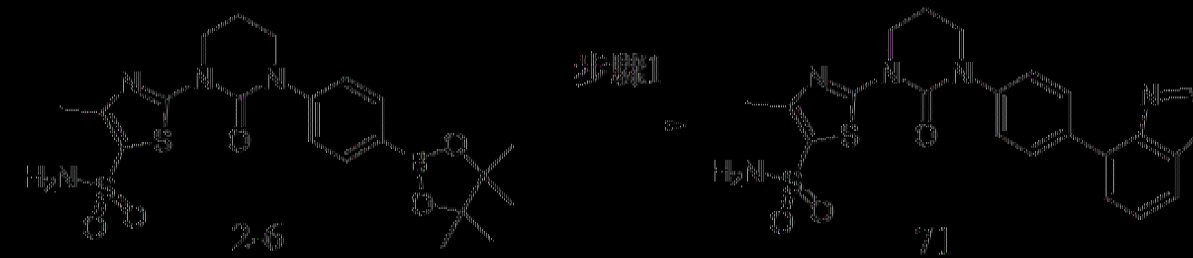
[0256]

步驟1. 2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-7-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(67)之合成

向2-6 (0.2 g，0.418 mmol)於1,4-二噁烷及水(5/0.5 mL)中之攪拌溶液添加7-溴苯并[d]噻唑(0.18 g，0.836 mmol)，接著添加K_2CO_3 (0.17 g，0.836 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得溶液添加$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，0.041 mmol)並在120℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供米灰白色固體之67 (10 mg，5%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

[0257]

實例8. 2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(71)



方案8

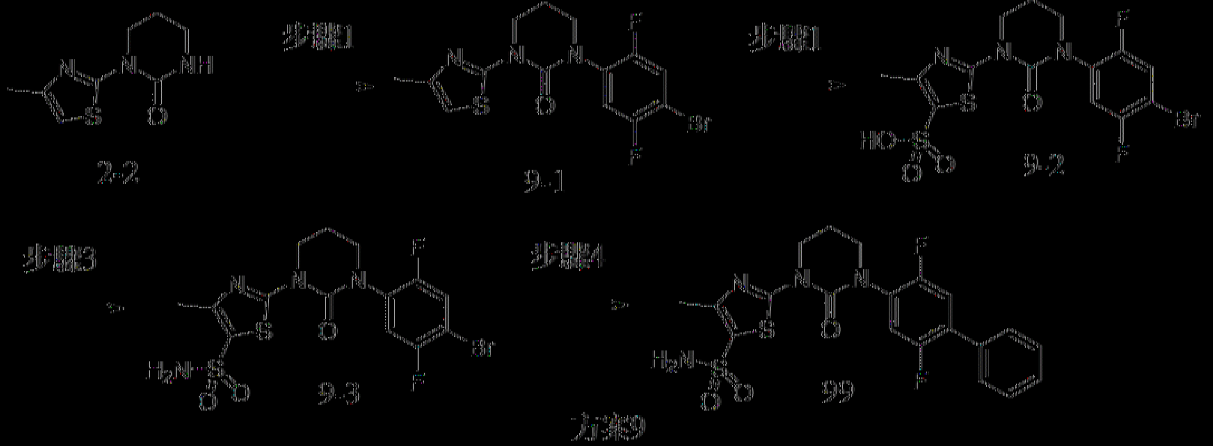
|0258|

步驟1. 2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(71)之合成

向2-6 (0.2 g，0.418 mmol)於1,4-二噁烷及水(4:1，10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴苯并[d]噻唑(0.13 g，0.627 mmol)及Na_2CO_3 (88 mg，0.836 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得溶液添加$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，0.0406 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之71 (30 mg，15%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

|0259|

實例9. 2-(3-(2,5-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(99)



方案9

|0260|

步驟1. 1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-

酮(9-1)之合成

向2-2 (1.5 g，7.614 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌溶液添加1,4-二溴-2,5-二氟苯(3.10 g，11.42 mmol)、K_2CO_3 (2.1 g，15.228 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(0.27 g，3.045 mmol)，在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (0.3 g，1.522 mmol)。在120℃下將該反應混合物加熱24 h。使該反應混合物濾過Celite®545床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之9-1 (0.8 g，27.1%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{12}BrF_2N_3OS$計算值：386.99；實測值：390.0 $[M + 2]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 (dd, J = 6.4, 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H) ppm。

【0261】

步驟2. 2-(3-(4-溴-2,5-二氟苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(9-2)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向9-1 (0.89 g，2.294 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.38 g，5.734 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之9-2 (0.75 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS

(ESI)：針對$C_{14}H_{12}BrF_2N_3O_4S_2$計算值：466.94；實測值：469.85 [M + 2]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.79 (br.s, 1H), 4.22-3.98 (m, 2H), 3.73-3.59 (m. 2H). 2.32 (s, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 2H) ppm。

【0262】

步驟3. 2-(3-(4-溴-2,5-二氟苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(9-3)之合成

容許在100℃下將9-2 (1 g，2.136 mmol)及$POCl_3$ (10 mL)之混合物攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF (5 mL)中並在0℃下添加氨水(5 mL)同時在室溫下再繼續攪拌2 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之9-3 (0.8 g，80.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{13}BrF_2N_4O_3S_2$計算值：465.96；實測值：467.0 [M + 1]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (br.s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H) ppm。

【0263】

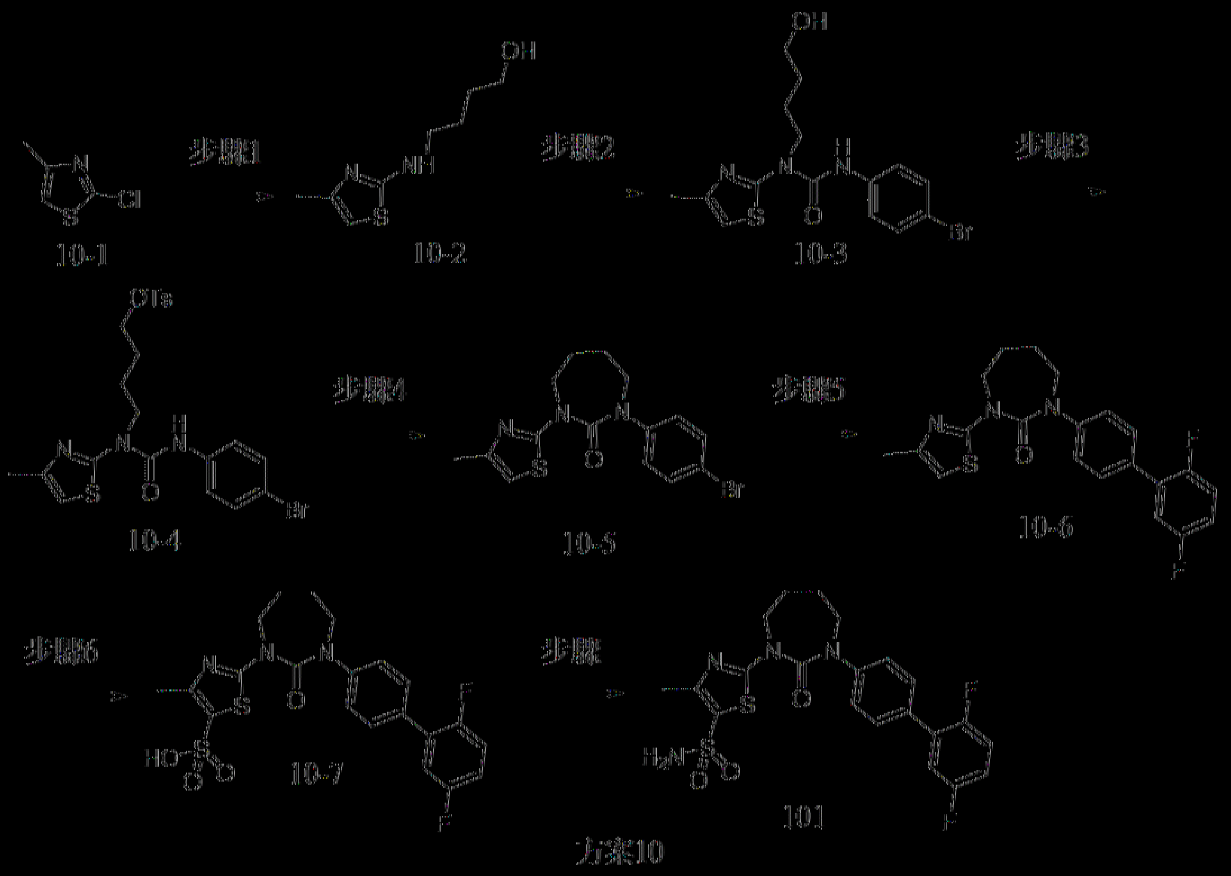
步驟4. 2-(3-(2,5-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(99)之合成

向9-3 (0.2 g，0.428 mmol)於1,4-二噁烷及水(4:1 mL)中之攪拌溶液添加苯基硼酸(78 mg，0.642 mmol)及Na_2CO_3 (90 mg，0.856 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (31 mg，

0.043 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱12 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗，在減壓下濃縮所得濾液。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash管柱層析術(用80至90% EtOAc於庚烷中)純化以提供呈灰白色固體之99 (0.12 g，60.6%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

|(0264)|

實例10. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(101)



方案10

|(0265)|

步驟1. 4-((4-甲基噻唑-2-基)胺基)丁-1-醇(10-2)之合成

向10-1 (5 g，37.593 mmol)於DMSO (50 mL)中之攪拌溶液添加K_2CO_3 (7.78 g，56.390 mmol)、4-胺基丁-1-醇(6.66 g，75.186 mmol)，接著添加CuI (0.71 g，3.759 mmol)。在100℃下將所得反應混合物加熱12

h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite®545墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用20至30% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈淺棕色油之10-2 (4 g，28.7%)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f: 0.2)。MS (ESI)：針對$C_8H_{14}N_2OS$計算值：186.27；實測值：187.0 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37 (br s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.40 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 4H) ppm。

【0266】

步驟2. 3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基丁基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(10-3)之合成

向10-2 (1.5 g，8.064 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌溶液添加化合物1-溴-4-異氰酸基苯(1.6 g，8.064 mmol)。容許在室溫下將所得反應混合物攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用30至40% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈灰白色固體之10-3 (1.1 g，38.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.2)。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{18}BrN_3O_2S$計算值：383.03；實測值：386 $[M + 2]^+$。

【0267】

步驟3. 4-甲基苯磺酸4-(3-(4-溴苯基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)脲基)丁酯(10-4)之合成

在0℃下向10-3 (1.0 g，2.604 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.55 mL，3.906 mmol)，接著添加對甲苯磺醯氯(0.6 g，3.125 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用DCM萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用30至40% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈灰白色固體之10-4 (1 g，71.4%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{22}H_{24}BrN_3O_4S_2$計算值：537.04；實測值：538.14 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.66 - 1.58 (m, 4H) ppm。

【0268】

步驟4. 1-(4-溴苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1,3-二氮雜環庚烷-2-酮(10-5)之合成

在0℃下在氮氣氛下向10-4 (1 g，1.858 mmol)於無水DMF (10 mL)中之攪拌溶液以小部分添加NaH (60% w/w於礦物油中，0.134 g，2.788 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌15 min。藉由過濾收集獲得之沈澱固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之10-5 (0.6 g，88.2%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{16}BrN_3OS$計算值：365.02；實測值：368 $[M+2]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.73 -

3.64 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H) ppm。

【0269】

步驟5. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1,3-二氮雜環庚烷-2-酮(10-6)之合成

向10-5 (0.6 g，1.639 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (4:1、20 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.38 g，2.46 mmol)及Cs_2CO_3 (1 g，3.278 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.12 g，3.278 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用0至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黃色固體之10-6 (0.6 g，92.3%)。TLC：30%EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{21}H_{19}F_2N_3OS$計算值：399.12；實測值：400.05 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H) ppm。

【0270】

步驟6. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(10-7)之合成

在-5℃下於惰性氣氛中向10-6 (0.3 g，0.751 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.15 mL，2.255 mmol)且使所得反應混合

物緩慢升溫至室溫並攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之10-7 (0.6 g，88.2%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{21}H_{19}F_2N_3O_4S_2$計算值：479.08；實測值：480.21 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H) ppm。

【0271】

步驟7. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基-1,3-二氮雜環庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(101)之合成

在-10℃下於惰性氣氛中向2-7 (0.2 g，0.417 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加草醯氯(0.1 mL，1.252 mmol)，接著添加DMF (觸媒)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許在60℃下攪拌2 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (5 mL)中並在0℃下添加氨水(5 mL)同時在室溫下再繼續攪拌1 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之101 (40 mg，20%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0272】

實例11. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)-4-

甲基噻唑-5-磺醯胺(104)



方案11

|0273|

步驟1. 4'-溴-2,5-二氟-1,1'-聯苯(11-7)之合成

向11-6 (5 g，17.674 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O (50 mL/5 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(11-5) (3.07 g，19.441 mmol)及K_3PO_4 (7.5 g，35.348 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$PdCl_2$(dppf) (1.29 g，1.767 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱1 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite®545墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash矽析術(用100%庚烷溶析)純化以提供呈灰白色固體之11-7 (2.3 g，48.6%)。TLC：100%庚烷(R_f: 0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H) ppm。

|0274|

步驟2. 1-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑啶-2-酮(11-2)之合成

在65℃下將2-1 (5 g，43.859 mmol)及1-氯-2-異氰酸基乙烷(6.9 g，65.79 mmol)於THF (100 mL)中之混合物加熱5 h。向此所得溶液逐份添加TBAB (0.7 g，2.192 mmol)及K_2CO_3 (12.10 g，87.718 mmol)，維持相同溫度並在65℃下繼續攪拌16 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之11-2 (6 g，75%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_7H_9N_3OS$計算值：183.05；實測值：184.00 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H) ppm。

【0275】

步驟3. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑啶-2-酮(11-3)之合成

向11-2 (2 g，10.752 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之攪拌溶液添加11-7 (5.7 g，21.505 mmol)、K_2CO_3 (2.96 g，21.505 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(0.47 g，5.376 mmol)。在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (0.4 g，2.150 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之11-3 (0.35 g，17.5%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS

(ESI)：針對$C_{19}H_{15}F_2N_3OS$計算值：371.09；實測值：372.35 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.49-7.30 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 4H), 2.28 (s, 3H) ppm。

【0276】

步驟4. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(11-4)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向11-3 (0.3 g，0.808 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.16 mL，2.425 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之11-4 (0.2 g，66.6%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0277】

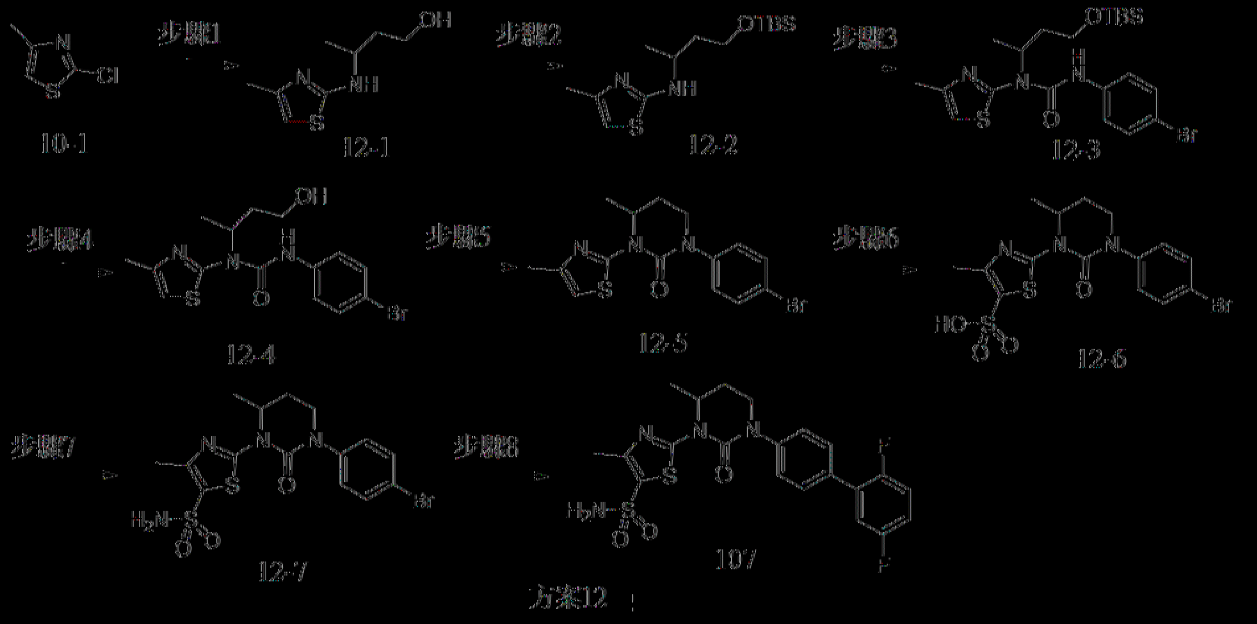
步驟5. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(104)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向11-4 (0.2 g，0.442 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液添加草醯氯(0.1 mL，1.327 mmol)，接著添加DMF (觸媒)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許在50℃下攪拌2 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (2 mL)中並在0℃下添加氨水(5 mL)同時在室溫下再繼續攪拌1 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下

濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用0至1% MeOH於DCM中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之104 (8 mg，4.2%)。

[0278]

實例12. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(107)



方案12

[0279]

步驟1. 3-((4-甲基噻唑-2-基)胺基)丙-1-醇(12-1)之合成

向10-1 (1 g，7.518 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液添加3-胺基丙-1-醇(1.0 g，11.278 mmol)，接著添加K_2CO_3 (2.5 g，18.795 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (0.142 g，0.751 mmol)並在120℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之12-1 (0.35 g，25%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf: 0.5)。

【0280】

步驟2. N-(4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺(12-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向12-1 (1.5 g，8.064 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液以小部分添加添加咪唑(1.09 g，16.128 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌10至15 min。在0℃下向此反應混合物添加第三丁基二甲基矽基氯化物(1.38 g，8.870 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黃色油之12-2 (1 g，41.6%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0281】

步驟3. 3-(4-溴苯基)-1-(4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-2-基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(12-3)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向12-2 (1 g，3.333 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-異氰酸基苯(0.78 g，4.00 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用30至40% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈灰白色固體之12-3 (1 g，62.5%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0282】

步驟4. 3-(4-溴苯基)-1-(4-羥基丁-2-基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(12-4)之合成

在0℃下在氮氣氛下向12-3 (1 g，2.012 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液滴加四丁基氟化銨(於THF中之1M溶液，4.02 mL，4.024 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈淺黃色油之12-4 (0.5 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0283】

步驟5. 1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(12-5)之合成

在0℃下向12-4 (0.5 g，1.305 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加三苯基膦(0.68 g，2.610 mmol)，接著添加DEAD (0.52 g，2.61 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在100℃下攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈淺黃色油之12-5 (0.3 g，62.8)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0284】

步驟6. 2-(3-(4-溴苯基)-6-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(12-6)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向12-5 (0.3 g，0.821 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.19 g，1.643 mmol)，且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。

濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之12-6 (0.25 g，粗)，TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0285】

步驟7. 2-(3-(4-溴苯基)-6-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(12-7)之合成

容許在80℃下將12-6 (0.25 g，0.327 mmol)及$POCl_3$ (3 mL)之混合物攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (3 mL)中並在0℃下添加氨水(5 mL)同時在室溫下再繼續攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之12-7 (0.15 g，78%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

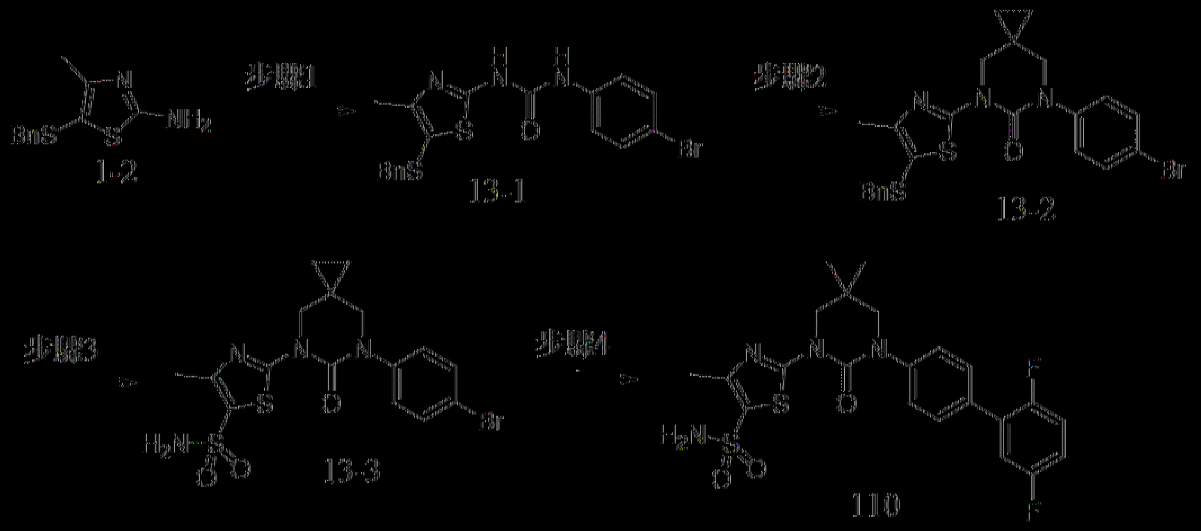
【0286】

步驟8. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(107)之合成

向12-7 (0.15 g，0.337 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (4:1，10 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.8 g，0.506 mmol)及K_3PO_4 (0.143 g，0.674 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$Pd(dppf)Cl_2$ (24.7 mg，0.0337 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite®545墊並用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液。粗化合物係藉由CombiFlash層析術，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之107 (90 mg，55.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

|0287|

實例13. 2-(7-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-側氧基-5,7-二氫雜螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(110)



方案13

|0288|

步驟1. 1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(4-溴苯基)尿素(13-1)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向1-2 (2.5 g，10.593 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-異氰酸基苯(2.08 g，10.593 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之13-1 (2 g，44.7%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.47 (s, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.86 (s, 3H) ppm。

|0289|

步驟2. 5-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-7-(4-溴苯基)-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-6-酮(13-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向13-1 (1.5 g，3.464 mmol)於無水DMF (30 mL)中之攪拌溶液以小部分添加Cs_2CO_3 (3.37 g，10.392 mmol)並在室溫下將所得反應混合物攪拌30 min。在0℃下向此反應混合物添加1,1-雙(溴甲基)環丙烷(0.79 g，3.464 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並在100℃下攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之13-2 (0.4 g，23.5%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{23}H_{22}BrN_3OS_2$計算值：499.04；實測值：500.1 [M + 1]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 0.80 - 0.71 (m, 4H) ppm。

【0290】

步驟3. 2-(7-(4-溴苯基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(13-3)之合成

向13-2 (0.1 g，0.200 mmol)於AcOH/H_2O (2 mL/0.2 mL)中之攪拌溶液添加NCS (0.1 g，0.751 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌30 min。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (1 mL)中並在0℃下添加氨水(2 mL)同時在相同溫度下再繼續攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。所

得反應混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用1至2% MeOH於DCM中溶析)純化以提供呈灰白色固體之13-3 (0.1 g，55%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 4H) ppm。

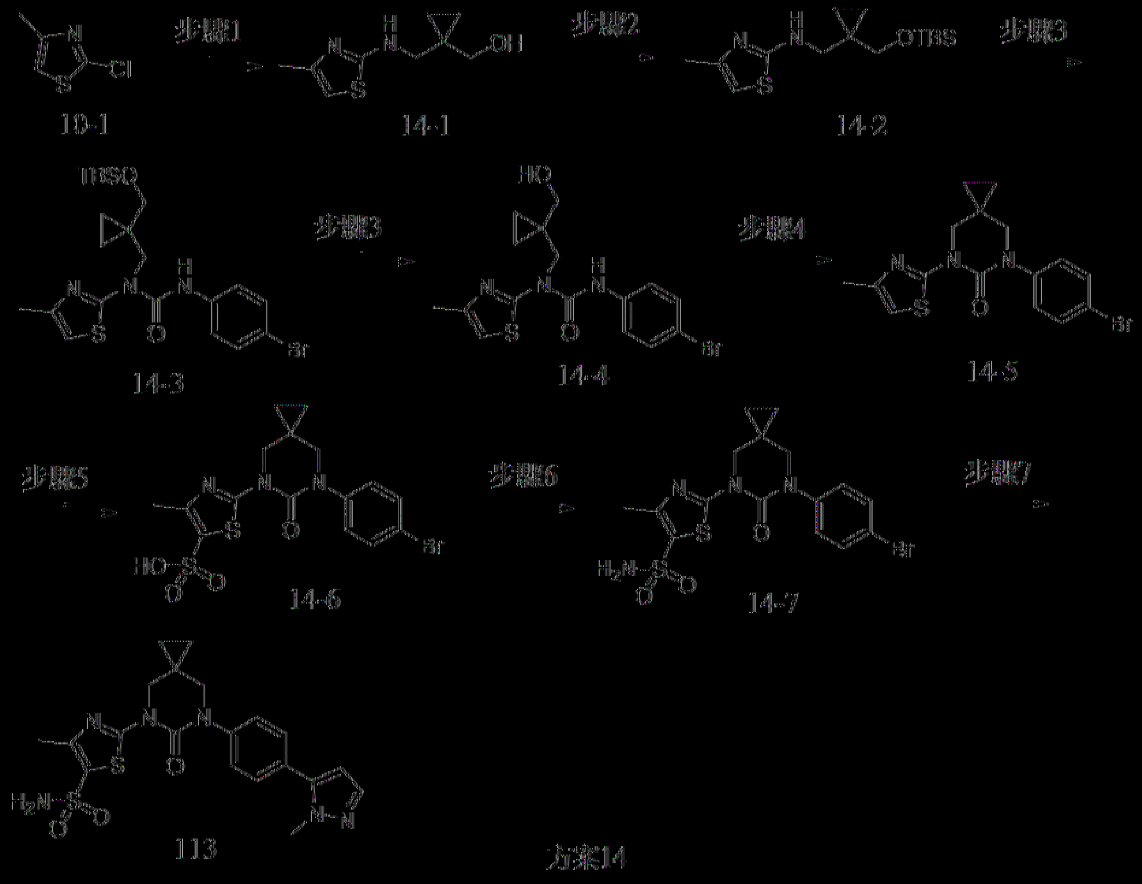
【0291】

步驟4. 2-(7-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(110)之合成

向13-3 (90 mg，0.197 mmol)於1,4-二噁烷及水(2:0.4 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(46.74 mg，0.296 mmol)及K_3PO_4 (0.10 g，0.492 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (14 mg，0.0197 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之110 (10 mg，10.3%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.3)。

【0292】

實例14. 4-甲基-2-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)噻唑-5-磺醯胺(113)



方案14

|(0293)|

步驟1. (1-(((4-甲基噻唑-2-基)胺基)甲基)環丙基)甲醇(14-1)之合成

向10-1 (3 g，22.455 mmol)於DMSO (50 mL)中之攪拌溶液添加化合物2 (3.4 g，33.682 mmol mmol)，接著添加K_2CO_3 (4.65 g，33.682 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (0.43 g，2.245 mmol)並在120℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用10至20至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之14-1 (0.8 g，18%)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_9H_{14}N_2OS$計算值：198.08；實測值：199.1 |[M+1]|$^+$。

|(0294)|

步驟2. N-((1-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)甲基)-4-甲基噻唑-2-胺(14-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向14-1 (0.4 g，2.020 mmol)於無水DCM (20 mL)中之攪拌溶液以小部分添加咪唑(0.20 g，3.030 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌10至15 min。在0℃下向此反應混合物添加第三丁基二甲基矽基氯化物(0.36 g，2.424 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黃色油之14-2 (0.7 g，55.5%)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0295】

步驟3. 3-(4-溴苯基)-1-((1-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丙基)甲基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(14-3)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向14-2 (0.35 g，1.121 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-異氰酸基苯(0.22 g，1.121 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用30至40% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈灰白色固體之14-3 (0.5 g，43.8%)。TLC：20至30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$計算值：509.12；實測值：512.13 $[M+2]^+$。

【0296】

步驟4. 3-(4-溴苯基)-1-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(14-4)之合成

在0℃下在氮氣氛下向14-3 (0.25 g，0.490 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液滴加四丁基氟化銨(於THF中之1M溶液，1 mL，0.980 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之14-4 (0.4 g，粗)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$計算值：395.03；實測值：396.1 $[M+1]^+$。

【0297】

步驟5. 5-(4-溴苯基)-7-(4-甲基噻唑-2-基)-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-6-酮(14-5)之合成

在0℃下向14-4 (0.2 g，0.506 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加三苯基膦(0.2 g，0.759 mmol)，接著添加DEAD (0.13 g，0.759 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在100℃下攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之14-5 (0.24 g，63.1%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{16}BrN_3OS$計算值：377.02；實測值：377.90 $[M+1]^+$。

【0298】

步驟6. 2-(7-(4-溴苯基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(14-6)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向14-5 (0.12 g，0.317 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.11 g，0.952 mmol)，且使所得反應混合

物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之14-6 (0.15 g，粗)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{16}BrN_3O_4S_2$計算值：456.98；實測值：459.7 $[M+2]^+$。

【0299】

步驟7. 2-(7-(4-溴苯基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(14-7)之合成

容許在100℃下將14-6 (0.15 g，0.327 mmol)及$POCl_3$ (1.5 mL)之混合物攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (3 mL)中並在0℃下添加氨水(5 mL)同時在室溫下再繼續攪拌1 h。在減壓下濃縮該反應混合物。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈淺棕色固體之14-7 (0.1 g，粗)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{17}BrN_4O_3S_2$計算值：455.99；實測值：458.7 $[M+2]^+$。

【0300】

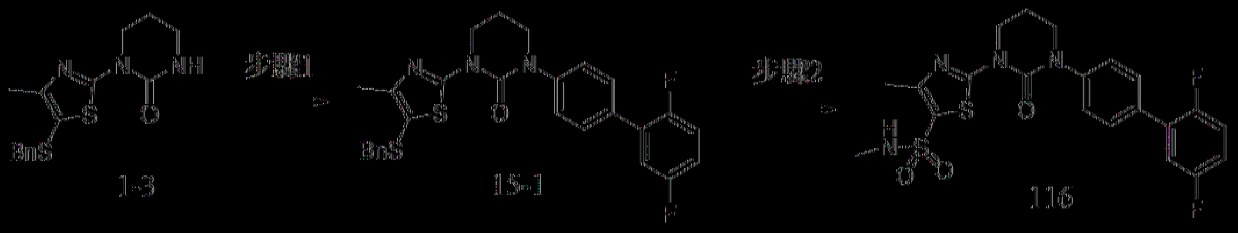
步驟8. 4-甲基-2-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-側氧基-5,7-二氮雜螺[2.5]辛-5-基)噻唑-5-磺醯胺(113)之合成

向14-7 (0.1 g，0.218 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (4:1，10 mL)中之攪拌溶液添加1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(75 mg，0.327 mmol)及Na_2CO_3 (47 mg，0.436 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd (dppf)Cl_2 (16 mg，0.0218 mmol)並在100℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，

將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液。粗化合物係藉由CombiFlash層析術，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之113 (20 mg，20%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f 0.3)。

|0301|

實例15. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基噻唑-5-磺醯胺(116)



方案15

|0302|

步驟1. 1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(15-1)之合成

向1-3 (0.5 g，1.567 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液添加化合物11-7 (0.46 g，1.724 mmol)、K_2CO_3 (0.43 g，3.134 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(69 mg，0.783 mmol)，在氬下將該反應混合物吹掃10 min。在氬氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (60 mg，0.313 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之15-1 (0.25 g，31.6%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f 0.5)。MS (ESI)：針對化學式$C_{27}H_{23}F_2N_3OS_2$計算值：507.13；實測值：508.44 $[M+1]^+$。

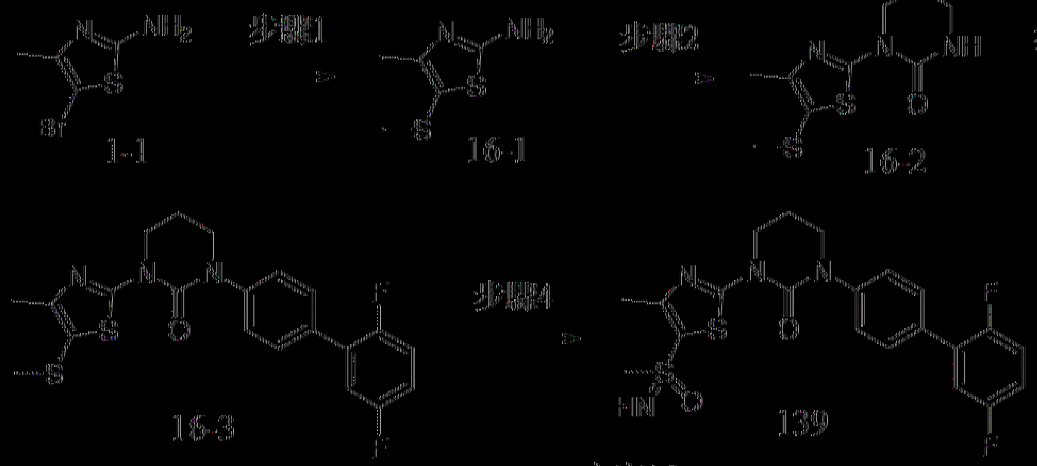
|0303|

步驟2. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基噻唑-5-磺醯胺(116)之合成

向15-1 (0.15 g，0.295 mmol)於AcOH: H_2O (1.5:0.1 mL)中之攪拌溶液添加NCS (0.15 g，1.10 mmol)，並在室溫下將該反應混合物攪拌30 min。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (2 mL)中，在0℃下向此所得溶液添加甲胺(於甲醇中之33重量%溶液，3 mL)並在室溫下再繼續攪拌1 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水清洗有機層。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之116 (15 mg，10.6%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.5)。

|0304|

實例16. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(139)



方案16

|0305|

步驟1. 4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-胺(16-1)之合成

在0℃下向1-1 (1 g，5.181 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液滴加甲硫醇鈉(0.544 g，7.77 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於EtOAc中並用水清洗有機層。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用10至20% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之16-1 (0.6 g，72.3%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_5H_8N_2S_2$計算值：160.01；實測值：160.75 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

【0306】

步驟2. 1-(4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(16-2)之合成

在65℃下將16-1 (0.6 g，3.75 mmol)及1-氯-3-異氰酸丙烷(0.58 g，4.87 mmol)於THF (12 mL)中之混合物加熱5 h。向此所得溶液逐份添加TBAI (69 mg，0.187 mmol)及K_2CO_3 (0.77 g，5.62 mmol)，維持相同溫度並在65℃下繼續攪拌16 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之16-2 (0.5 g，54.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_9H_{13}N_3OS_2$計算值：174.03；實測值：174.77 $[M+1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 (s, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H) ppm。

【0307】

步驟3. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(16-3)之合成

向16-2 (0.5 g，2.057 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌溶液添加11-7 (0.66 g，2.47 mmol)、K_2CO_3 (0.57 g，4.11 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(90 mg，1.028 mmol)，在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (78 mg，0.41 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之16-3 (0.4 g，45%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{21}H_{19}F_2N_3OS_2$計算值：431.09；實測值：432.1 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 6H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm。

【0308】

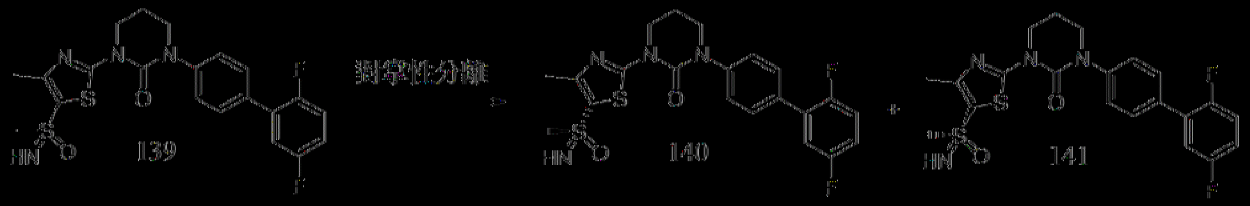
步驟4. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(139)之合成

向16-3 (0.1 g，0.23 mmol)於ACN:MeOH (2:2 mL)中之攪拌溶液添加胺甲酸銨(0.054 g，0.69 mmol)及$PhI(OAc)_2$ (0.34 g，0.92 mmol)。容許在室溫下將所得反應混合物攪拌2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。將獲得之粗殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水

清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用0至70% EtOAc於庚烷中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之139 (15 mg，14%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

|(0309)|

實例17. (R)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(140)及(S)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(141)。



方案17

|(0310)| 化合物139在下文條件下對掌性分離提供呈灰白色固體之140及141。

|(0311)|

用於140之對掌性分離條件

對掌性HPLC：R1 14.02 min，100%

對掌性PAK IC (150x4.6 mm，3 μm)；流動相A：正己烷；流動相B：DCM: MEOH (50:50)；程序 AB 40:60；流動速率：1.0 mL/min。

|(0312)|

用於141之對掌性分離條件

對掌性HPLC：R1 16.02 min，99.05%

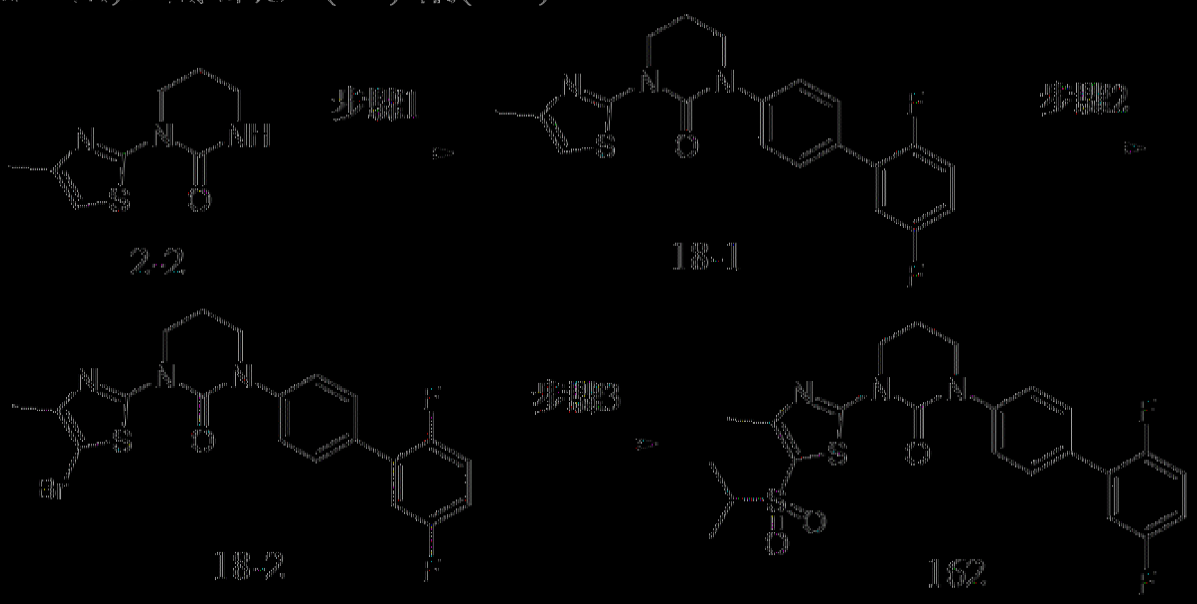
對掌性PAK IC (150x4.6 mm，3 μm)；流動相A：正己烷；流動相

B：DCM: MEOH (50:50)；程序 AB 40:60；流動速率：1.0 mL/min。

[0313] 分別任意指定140及141之立體化學。

[0314]

實例18. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(5-(異內基磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(162)



方案18

[0315]

步驟1. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(18-1)之合成

向2-2 (5 g，25.380 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液添加4'-溴-2,5-二氟-1,1'-聯苯(8.16 g，30.456 mmol)、K_2CO_3 (8.75 g，63.45 mmol)，接著添加CuI (0.96 g，5.076 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃20 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.9 g，10.152 mmol)。於密封管中在120℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並

在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之18-1 (4.1 g，41.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{17}F_2N_3OS$計算值：385.11；實測值：385.90 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H) ppm。

【0316】

步驟2. 1-(5-溴-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(18-2)之合成

向18-1 (1 g，2.597 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加NBS (0.6 g，3.37 mmol)並在室溫下將所得反應混合物攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之18-2 (0.7 g，58.3%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{16}BrF_2N_3OS$計算值：463.02；實測值：466.0 $[M+2]^+$。

【0317】

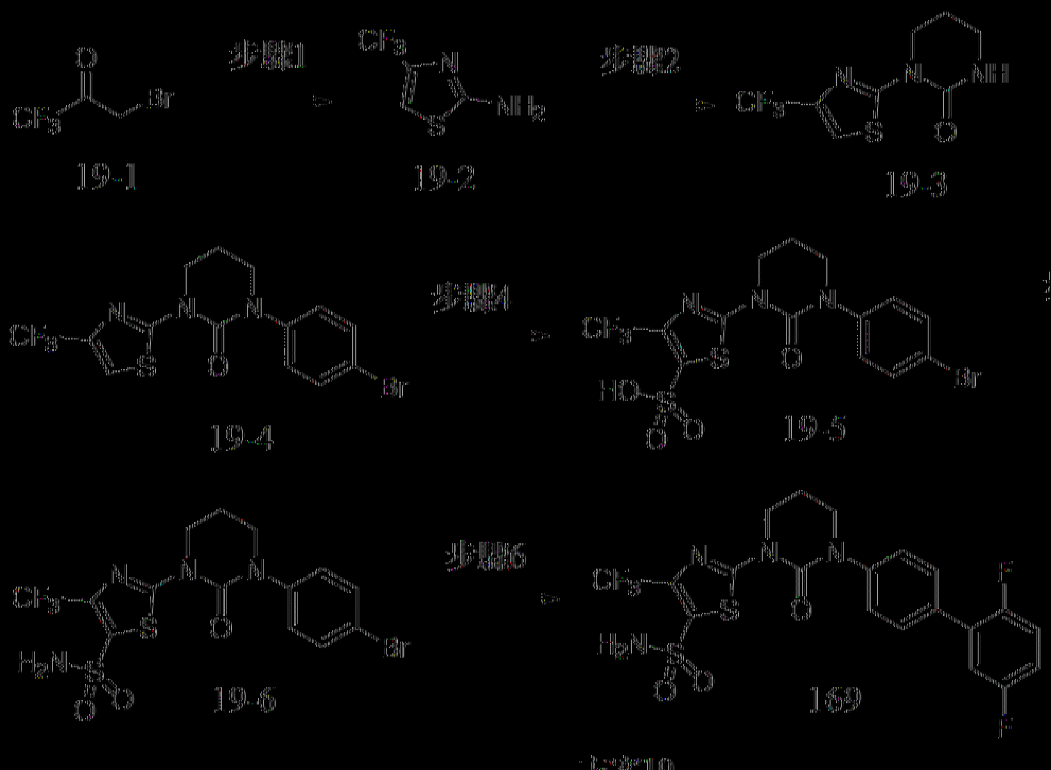
步驟3. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(5-(異丙基磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(162)之合成

向18-2 (0.5 g，1.079 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液添加丙烷-2-亞磺酸鈉鹽(0.56 g，4.319 mmol)及CS_2CO_3 (0.87 g，2.69 mmol)及然

後隨後添加CuI (21 mg，0.1079 mmol)，接著添加L-脯胺酸(25 mg，0.216 mmol)。在80℃下將所得反應混合物加熱12 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之162 (8 mg，1.5%)。

|(0318)|

實例19. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺醯胺(169)



方案19

|(0319)|

步驟1. 4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(19-2)之合成

向19-1 (2.7 g，14.210 mmol)於乙醇(50 mL)中之攪拌溶液添加硫脲(2.16 g，28.42 mmol)並在60℃下將所得反應混合物攪拌2 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至

30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黏稠液體之19-2 (3 g，粗)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f: 0.2)。MS (ESI)：針對$C_4H_3F_3N_2S$計算值：168.00；實測值：169.00 $[M+1]^+$。

【0320】

步驟2. 1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(19-3)之合成

向19-2 (4 g，23.809 mmol)及1-氯-3-異氰酸丙烷(4.2 g，35.714 mmol)於THF (60 mL)中之混合物逐份添加TBAI (0.38 g，1.190 mmol)及K_2CO_3 (4.28 g，30.951 mmol)，在70℃下將所得反應混合物攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之19-3 (2.7 g，45.2%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_8H_8F_3N_3OS$計算值：251.03；實測值：251.80 $[M+1]^+$。

【0321】

步驟3. 1-(4-溴苯基)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(19-4)之合成

向19-3 (2.7 g，10.756 mmol)於ACN (50 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-碘苯(3.65 g，12.908 mmol)、CS_2CO_3 (6.99 g，21.512 mmol)，接著添加CuI (0.81 g，4.302 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.378 g，4.302 mmol)。於密封管中在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下

濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之19-4 (2 g，45.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{11}BrF_3N_3OS$計算值：404.98；實測值：405.80 $[M+1]^+$。

【0322】

步驟4. 2-(3-(4-溴苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺酸(19-5)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向19-4 (0.5 g，1.234 mmol)於無水DCM (8 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.4 mL，4.938 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌48 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之19-5 (0.5 g，粗)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_4S_2$計算值：484.93；實測值：485.65 $[M+1]^+$。

【0323】

步驟5. 2-(3-(4-溴苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺醯胺(19-6)之合成

容許在100℃下將19-5 (0.5 g，1.030 mmol)於$POCl_3$ (6 mL)中之攪拌溶液攪拌2 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (3 mL)中並在0℃下添加氨水(6 mL)同時在室溫下再繼續攪拌16 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之19-6 (0.2 g，40.1%)。MS (ESI)：針對$C_{14}H_{12}BrF_3N_4O_3S_2$計算值：483.95；實測

值：484.85 $[M + 1]^+$。

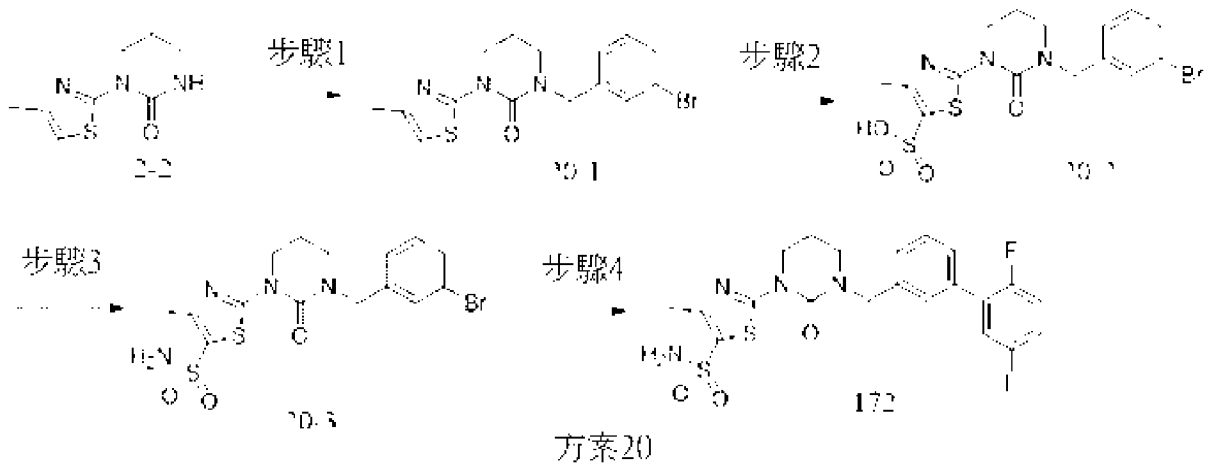
【0324】

步驟6. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺醯胺(169)之合成

向19-6 (0.2 g，0.413 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (5:1 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.1 g，0.619 mmol)及K_3PO_4 (0.21 g，1.032 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (30 mg，0.041 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用10至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之169 (25 mg，11.6%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)。

【0325】

實例20. 2-(3-((2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(172)



方案20

【0326】

步驟1. 1-(3-溴苯甲基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(20-1)之合成

在0℃下在氮氣氛下向2-2 (4 g，20.304 mmol)於無水THF (80 mL)中之攪拌溶液以小部分添加NaH (60% w/w於礦物油中，1.21 g，30.456 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌30 min。在0℃下向此反應混合物添加1-溴-4-(溴甲基)苯(6 g，24.36 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(使用50至60% EtOAc於庚烷中之梯度方法)純化以提供呈灰白色固體之20-1 (5.21 g，70.3%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{16}BrN_3OS$計算值：365.02；實測值：368 $[M + 2]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 2H) ppm。

【0327】

步驟2. 2-(3-(3-溴苯甲基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(20-2)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向20-1 (1 g，2.739 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.63 g，5.48 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並攪拌5至10 min。藉由過濾收集獲得之沈澱出的固

體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之20-2 (1.02 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.2)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{16}BrN_3O_4S_2$計算值：444.98；實測值：446 [M + 1]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H) ppm。

【0328】

步驟3. 2-(3-(3-溴苯甲基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(20-3)之合成

容許在80℃下將20-2 (1 g，2.242 mmol)於$POCl_3$ (10 mL)中之攪拌溶液攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (5 mL)中並在0℃下添加氨水(10 mL)同時在室溫下再繼續攪拌12 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(使用1至2% MeOH於DCM中之梯度方法)純化以提供呈灰白色固體之20-3 (0.60 g，60.6%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{15}H_{17}BrN_4O_3S_2$計算值：443.99；實測值：447.1 $[M + 2]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 - 7.50 (m, 4H), 7.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H) ppm。

【0329】

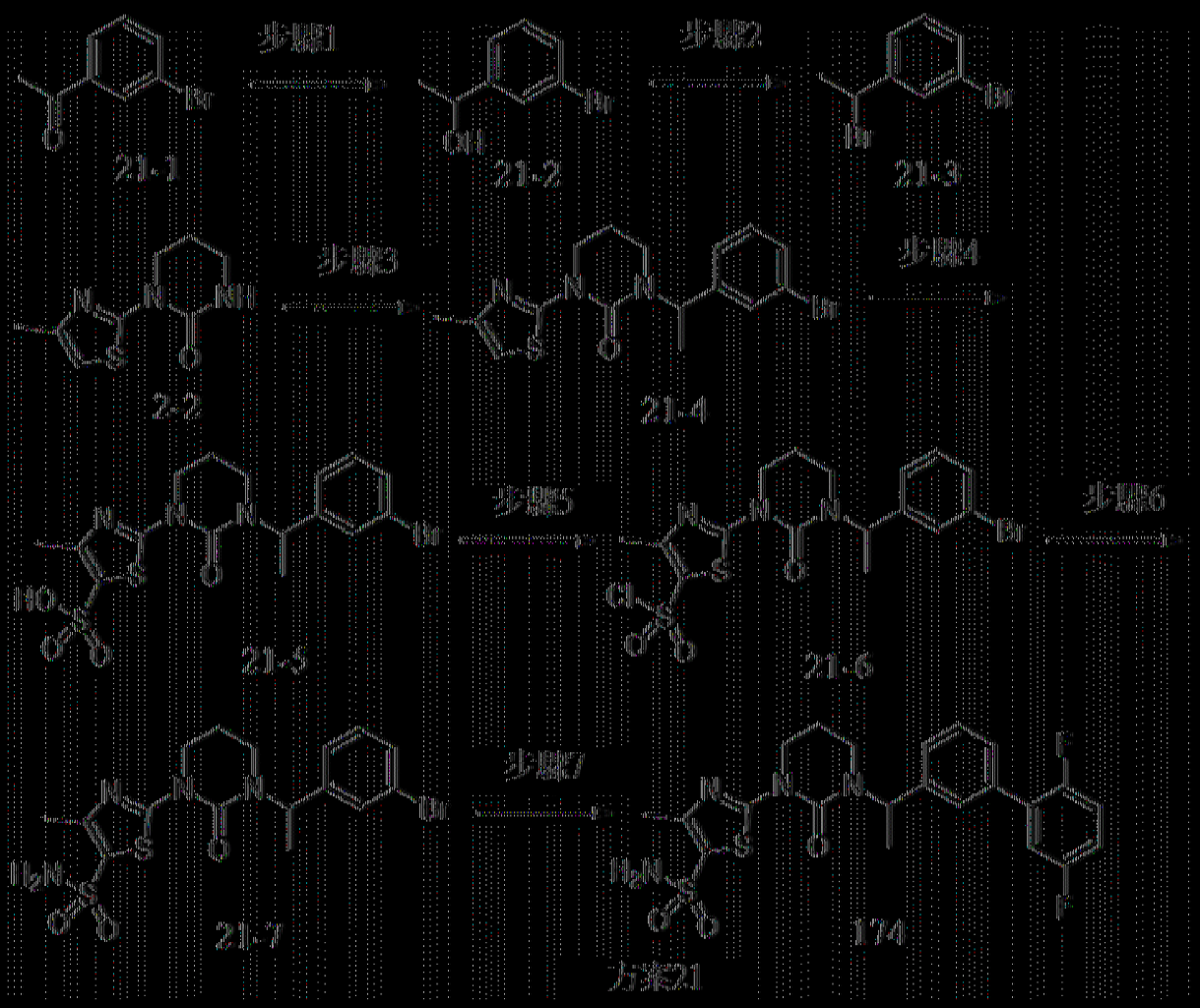
步驟4. 2-(3-((2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(172)之合成

向20-3 (0.3 g，0.677 mmol)於1,4-二噁烷及水(4:1.5 mL)中之攪拌溶

液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.16 g，1.015 mmol)及K_3PO_4 (0.36 g，1.692 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (50 mg，0.0677 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用1至2% MeOH於DCM中溶析)純化以提供呈灰白色固體之172 (0.14 g，45.6%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.5)。

【0330】

實例21. 2-(3-(1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(174)



|(0331)|

步驟1. 1-(3-溴苯基)乙-1-醇(21-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向21-1 (5 g，25.119 mmol)於甲醇(35 mL)中之攪拌溶液以小部分添加$NaBH_4$ (1.43 g，37.68 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌3 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。使所得殘餘物懸浮於冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色黏稠固體之21-2 (4.5 g，粗)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

|(0332)|

步驟2. 1-溴-3-(1-溴乙基)苯(21-3)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向21-2 (4.5 g，22.38 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液滴加三溴化磷(2.13 mL，22.38 mmol)並在相同溫度下將該反應混合物攪拌4 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈淡綠色固體之21-3 (4 g，粗)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。TLC：10% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0333】

步驟3. 1-(1-(3-溴苯基)乙基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(21-4)之合成

在0℃下在氮氣氛下向2-2 (0.8 g，4.060 mmol)於無水DMF (8 mL)中之攪拌溶液以小部分添加NaH (60% w/w於礦物油中，0.24 g，6.091 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌15 min。在0℃下向此反應混合物添加21-3 (1.6 g，6.091 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並在50℃下攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黃色固體之21-4 (1.2 g，77.9%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{18}BrN_3OS$計算值：379.04；實測值：379.9 $[M+1]^+$。

【0334】

步驟4. 2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(21-5)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向21-4 (1.2 g，3.165 mmol)於無水DCM (12

mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.42 mL，6.331 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈淺棕色固體之21-5 (0.8 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{18}BrN_3O_4S_2$計算值：458.99；實測值：461.7 $[M+2]^+$。

【0335】

步驟5. 2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯氯(21-6)之合成

容許在80℃下將21-5 (0.8 g，1.742 mmol)於$POCl_3$ (8 mL)中之攪拌溶液攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮以提供呈橙色固體之21-6 (0.7 g，粗)，其無需進一步純化即可使用。

【0336】

步驟6. 2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(21-7)之合成

在0℃下向21-6 (0.6 g 1.257 mmol)於THF (6 mL)中之攪拌溶液滴加氨水(1 mL)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用20至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物21-7 (0.16 g，29.8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)。MS (ESI)：針對$C_{16}H_{19}BrN_4O_3S_2$計算值：458.01；實測值：460.7

$[M + 2]^+$。

【0337】

步驟7. 2-(3-(1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(174)之合成

向21-7 (0.15 g，0.327 mmol)於1,4-二噁烷及水(2.5:0.5 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.13 g，0.818 mmol)及K_3PO_4 (0.17 g，0.818 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg，0.038 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱10 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之174 (80 mg)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0338】

實例22. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(5)之合成

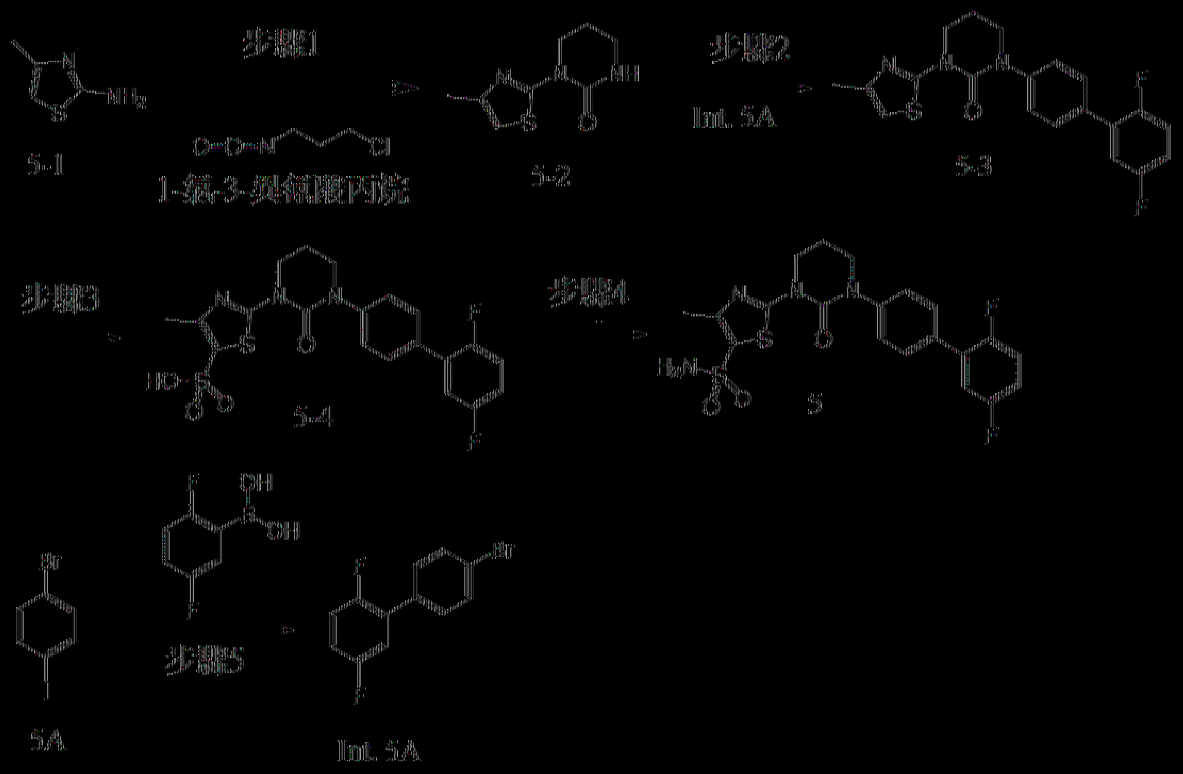


圖22

[0339]

步驟1. 1-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(5-2)之合成

在70℃下將化合物5-1 (6 g，52.632 mmol)及1-氯-3-溴氧基丙烷(6.26 g，52.632 mmol)於THF (60 mL)中之混合物加熱6 h。向所得溶液逐份添加TBAB (1.7 g，5.263 mmol)及K_2CO_3 (18.15 g，131.58 mmol)，維持相同溫度並在70℃下繼續攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物5-2 (5.1 g，49.2%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_8H_{11}N_3OS$計算值：197.06；實測值：198.17 $[M+1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.19 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H) ppm。

【0340】

步驟2. 1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(5-3)之合成

向化合物5-2 (5 g，25.380 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液添加Int#5A (8.16 g，30.456 mmol)、K_2CO_3 (8.75 g，63.45 mmol)，接著添加CuI (0.96 g，5.076 mmol)並在氮下將所得反應混合物吹掃20 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.9 g，10.152 mmol)。於密封管中在120℃下將該反應混合物加熱24 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用30至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物5-3 (4.1 g，41.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{17}F_2N_3OS$計算值：385.11；實測值：385.90 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.21 (m, 2H) ppm。

【0341】

步驟3. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(5-4)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向化合物5-3 (4 g，10.389 mmol)於無水DCM (40 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(2.07 mL，31.168 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾

燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物5-4 (3.35 g，粗)。TLC：100% EtOAc (R_f: 0.2)。MS (ESI)：針對$C_{20}H_{17}F_2N_3O_4S_2$計算值：465.06；實測值：466 $[M + 1]^+$。

【0342】

步驟4. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(5)之合成

容許在90℃下將化合物5-4 (3.3 g，7.096 mmol)於$POCl_3$ (33 mL)中之攪拌溶液攪拌5 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (66 mL)中，並在-5℃下添加氨水(33 mL)，同時在室溫下再繼續攪拌12 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用100% EtOAc溶析)純化以提供呈白色固體之所需產物5 (1.1 g，44.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H) ppm。

【0343】

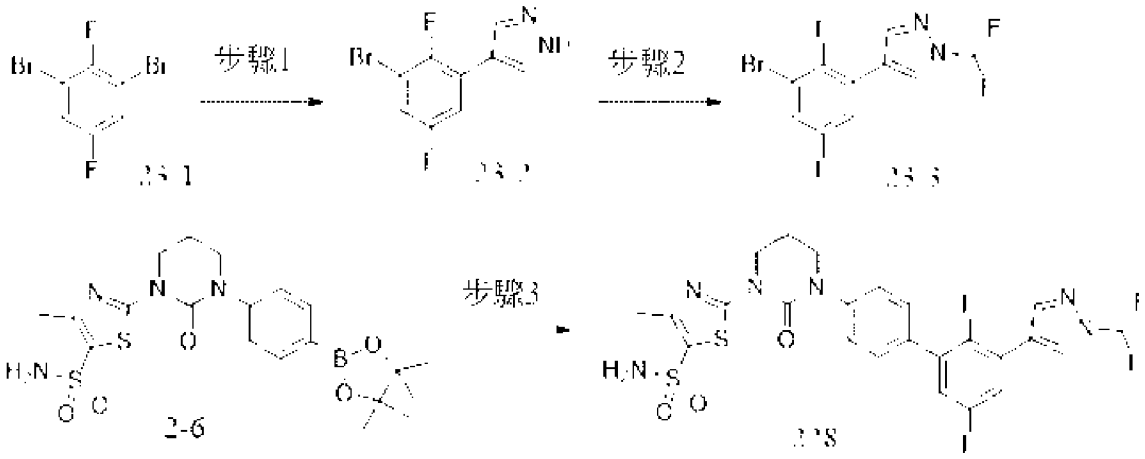
步驟5. 4'-溴-2,5-二氟-1,1'-聯苯(Int. 5A)之合成

向化合物5A (5 g，17.674 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (50:5 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(3.07 g，19.441 mmol)及K_3PO_4 (7.5 g，35.348 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Pd(dppf)Cl_2 (1.29 g，1.767 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱1 h。

在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用100%庚烷溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物Int. 5A (2.3 g，48.6%)。TLC：100%庚烷(R_f: 0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H) ppm。

【0344】

實例23. 2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(228)之合成



方案23

【0345】

4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2)之合成

向1,3-二溴-2,5-二氟苯(23-1) (1215 mg，4.47 mmol)及(1H-吡唑-4-基)硼酸(500 mg，4.47 mmol)於DME (10 mL)中之攪拌溶液添加水(4.00 mL)、K_2CO_3 (1.853 g，13.41 mmol)及Pd(dppfcl2)DCM (365 mg，0.447 mmol)並用氮吹掃10 min。在80℃下將該反應混合物加熱3 h。藉由UPLC

監測反應。完成後，該反應混合物係用冷水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 X 15 mL)萃取。合併之有機層係用鹽水(1 X 15 mL)清洗，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下於旋轉蒸發器(浴溫45℃)上濃縮以提供呈粗化合物之4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2) (200 mg，0.749 mmol，16.7%產率)。LCMS：1.704 min，97.65%，259.0$(M+H)^+$，(管柱：Atlantis dC18 (50*4.6) 5 μm)，流動相A：0.1%甲酸於H_2O中，流動相B：ACN，流動速率：1.5 ml/min)。

【0346】

4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3)之合成

向4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2) (200 mg，0.772 mmol)及氟化鉀(90 mg，1.544 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.275 mL，1.544 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌16 h。完成後，該反應混合物係用冷水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 X 15 mL)萃取。合併之有機層係用鹽水(1 X 15 mL)清洗，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下於旋轉蒸發器(浴溫45℃)上濃縮以提供粗產物。獲得之粗產物係藉由Isolera管柱層析技術使用230~400矽膠純化，於20%乙酸乙酯:石油醚中溶析。組合之純溶離份係在減壓下於旋轉蒸發器上濃縮以提供呈淺黃色液體之純4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3) (20 mg，0.062 mmol，8%產率)。LCMS：2.044 min，97.65%，310.9$(M+H)^+$，(管柱：XBridge C18 (50x4.6 mm) 3.5 μm，流動相A：0.1% TFA於H_2O中，流動相B：ACN，流動速率：2.0 ml/min)。

【0347】

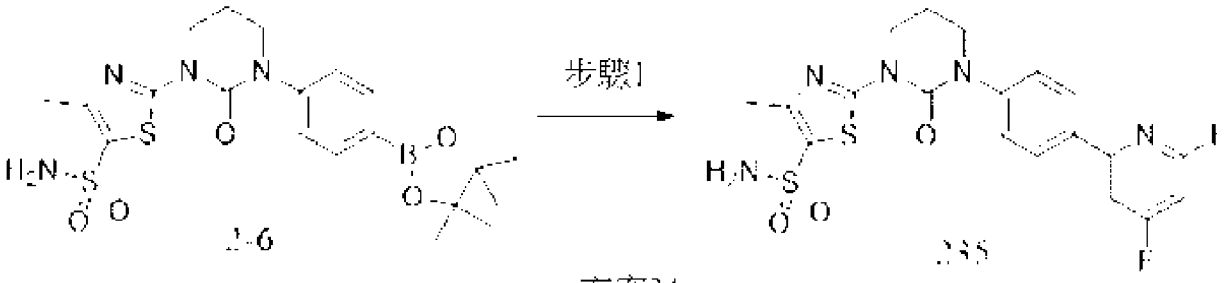
2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-

2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(228)之合成

向4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3) (20 mg，0.065 mmol)及4-甲基-2-(2-側氧基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺醯胺(2-6) (31.0 mg，0.065 mmol)於THF (10 mL)、水(4.00 mL)中之攪拌溶液添加K_2CO_3 (26.8 mg，0.194 mmol)及XPhos Pd G2 (5.09 mg，6.47 μmol)並用氮吹掃10 min。在80℃下將該反應混合物加熱3 h。藉由LCMS監測反應。該反應混合物係用水稀釋(5 ml)並用乙酸乙酯(2x5 ml)萃取。合併之有機層係用水(5 ml)，接著鹽水溶液清洗，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。所得粗化合物係藉由製備型HPLC (FA方法)純化以提供呈灰白色固體之2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(228) (4.25 mg，7.25 μmol，11.2%產率)。

【0348】

實例24: 2-(3-(4-(4,6-二氟吡啶-2-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(235)之合成



方案24

【0349】

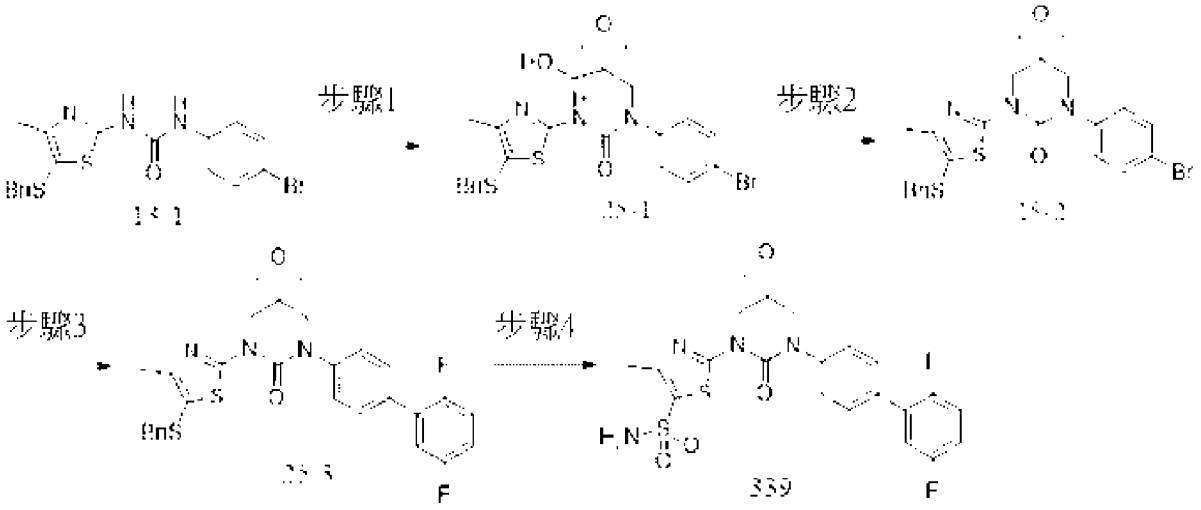
2-(3-(4-(4,6-二氟吡啶-2-基)苯基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(235)之合成

向化合物2-6 (0.18 g，0.386 mmol)於1,4-二噁烷及水(4:1 mL)中之攪

拌溶液添加2-溴-4,6-二氟吡啶(50 mg，0.257 mmol)，接著添加K_3PO_4 (0.10 g，0.515 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得溶液添加$PdCl_2$(dppf) (19 mg，0.0257 mmol)並在110℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物235 (20 mg，16.5%)。

【0350】

實例25: 2-(8-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-7-側氧基-2-氧雜-6,8-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(339)之合成



方案25

【0351】

3-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-1-(4-溴苯基)-1-((3-(羥基甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲基)尿素(25-1)之合成

在0℃下向化合物13-1 (4 g，9.259 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液添加CS_2CO_3 (7.54 g，23.147 mmol)，接著添加(3-(溴甲基)氧雜環丁

烷-3-基)甲醇(2.51 g，13.888 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由Combi Flash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈淺黃色固體之標題化合物25-1 (1 g，20.2%)。

【0352】

6-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-8-(4-溴苯基)-2-氧雜-6,8-二氮雜螺[3.5]壬-7-酮(25-2)之合成

在0℃下向化合物25-1 (0.9 g，1.70 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加三苯基膦(0.66 g，2.50 mmol)及DEAD (0.44 g，2.50 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在100℃下攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由Combi Flash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈淺黃色固體之標題化合物25-2 (0.55 g，63%)。

【0353】

6-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-8-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-氧雜-6,8-二氮雜螺[3.5]壬-7-酮(25-3)之合成

向化合物25-2 (0.5 g，0.968 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (7:2 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.23 g，1.45 mmol)，接著添加K_3PO_4 (0.4 g，1.94 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$PdCl_2$(dppf) (35 mg，0.0484 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋

並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由Combi Flash層析術(用50至60% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物25-3 (0.11 g，21.6%)。

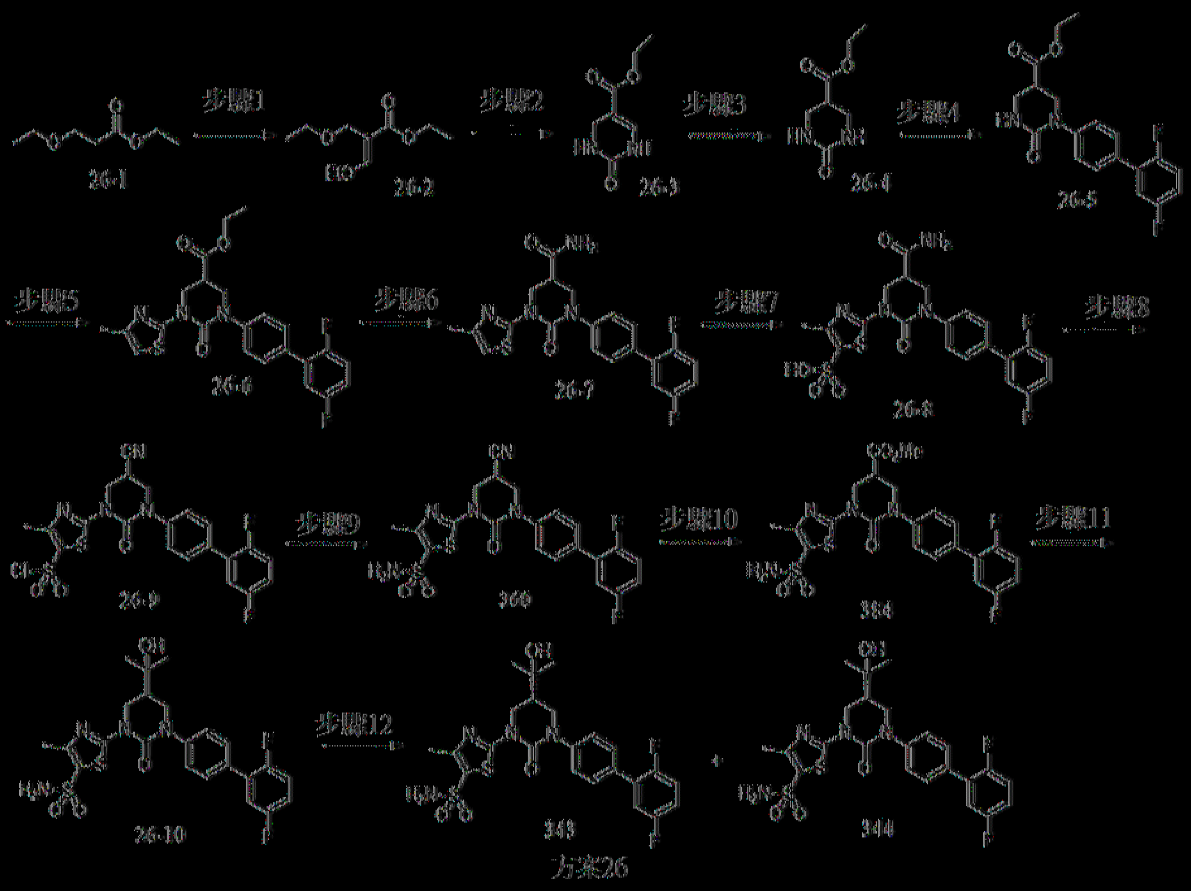
【0354】

2-(8-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-7-側氧基-2-氧雜-6,8-二氮雜螺[3.5]壬-6-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(339)之合成

向化合物25-3 (0.110 g，0.200 mmol)於AcOH: H_2O (3:0.1 mL)中之攪拌溶液添加N-氯琥珀醯亞胺(93 mg，0.701 mmol)及然後在室溫下將該反應混合物攪拌30 min。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (1 mL)並在0℃下添加氨水(2 mL)同時在室溫下再繼續攪拌1 h。該反應混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾。獲得之粗化合物係藉由Combi Flash層析術(用70至80% EtOAc於庚烷中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物339 (13 mg，13%)。

【0355】

實例26. (S)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-(2-羥基丙-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(343)及(R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-(2-羥基丙-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(344)之合成



方案26

|0356|

(E)-3-乙氧基-2-(乙氧基甲基)丙烯酸乙酯(26-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向化合物26-1 (10 g，68.493 mmol)於甲苯(120 mL)中之攪拌溶液添加乙醇鈉(9.3 g，136.98 mmol)及甲酸乙酯(10 g，136.98 mmol)，並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌2 h。在0℃下向此反應混合物添加硫酸二甲酯(13 mL，136.98 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並在50℃下攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油之標題化合物26-2 (11 g，粗)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f: 0.2)。

|0357|

2-側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸乙酯(26-3)之合成

向化合物26-2 (11 g，54.455 mmol)於乙醇(120 mL)中之攪拌溶液添加尿素(3.2 g，54.455 mmol)，接著添加濃HCl (2.4 mL)並在80℃下將所得反應混合物加熱16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醇研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物26-3 (2.0 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0358】

2-側氧基六氫嘧啶-5-羧酸乙酯(26-4)之合成

在高壓釜中裝入化合物26-3 (1.6 g，9.090 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液並在氮氣氛下將該溶液吹掃10 min。在室溫下在惰性氣氛下添加10% Pd/C (0.6 g)。在室溫下在氫氣氛下在100 Psi下將所得反應混合物攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，使該反應混合物濾過Celite墊並用EtOAc清洗。在減壓下將濾液濃縮至乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物26-4 (1.2 g，粗)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0359】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基六氫嘧啶-5-羧酸乙酯(26-5)之合成

向化合物26-4 (1.2 g，6.976 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液添加4'-溴-2,5-二 氟-1,1'-聯 苯(1.5 g，5.581 mmol)及K_2CO_3 (2.4 g，17.44 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加XPhos (0.66 g，1.395 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.63 g，0.697 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係

經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至80% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物26-5 (0.7 g，28%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0360】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基六氫嘧啶-5-羧酸乙酯(26-6)之合成

向化合物26-5 (0.7 g，1.944 mmol)於甲苯(12 mL)中之攪拌溶液添加2-溴-4-甲基噻唑(0.27 g，1.555 mmol)及K_2CO_3 (0.64 g，4.86 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加XPhos (0.37 g，0.777 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.35 g，0.388 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用10至40% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物26-6 (0.5 g，62.5%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0361】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基六氫嘧啶-5-甲醯胺 (26-7)之合成

在70℃下將化合物26-6 (0.2 g，0.437 mmol)於7M氨中於甲醇(10 mL)中之溶液加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至80% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物26-7 (0.14

g，74.8%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0362】

2-(5-胺甲醯基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(26-8)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向化合物26-7 (0.2 g，0.467 mmol)於無水DCM (5 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(0.1 g，0.934 mmol)，且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物26-8 (0.13 g，粗)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0363】

2-(5-氰基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯氯(26-9)之合成

向化合物26-8 (0.1 g，0.196 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之攪拌溶液添加$POCl_3$ (1 mL)並在80℃下將所得反應混合物攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥以提供呈棕色油之標題化合物26-9 (0.1 g，粗)。TLC：70% EtOAc於庚烷中(R_f: 0.5)。此化合物無需進一步純化即可原樣使用。

【0364】

2-(5-氰基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(360)之合成

在0℃下向化合物26-9 (0.1 g 0.196 mmol)於THF (2 mL)中之攪拌溶液滴加氨水(1 mL)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並容許攪拌2 h。

在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物360 (15 mg，15.6%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0365】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(甲基磺醯基)噻唑-2-基)-2-側氧基六氫嘧啶-5-羧酸甲酯(384)之合成

向化合物360 (0.2 g，0.409 mmol)於MeOH: H_2O (4:1 mL)中之攪拌溶液添加H_2SO_4 (2 mL)並在100℃下將所得反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用0至80% EtOAc於庚烷中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物384 (0.15 g，70.4%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0366】

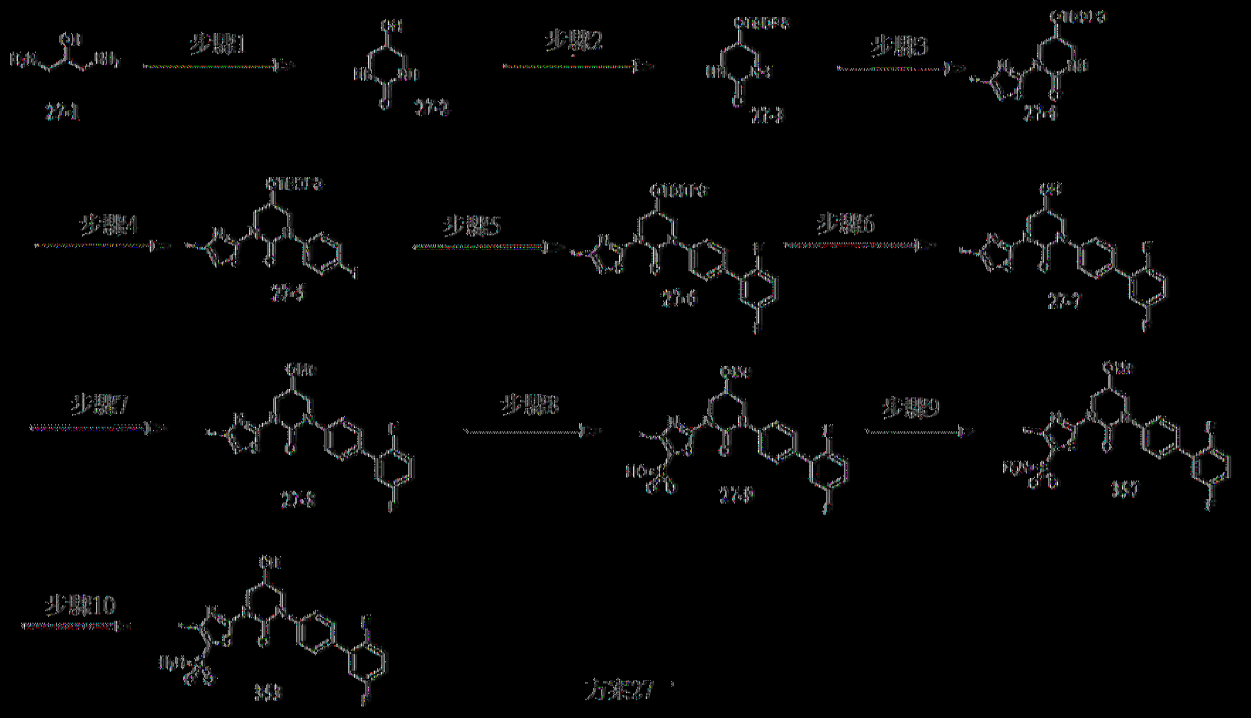
(R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-(2-羥基丙-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(343)及(R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-(2-羥基丙-2-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(344)之合成

在-78℃下在氬氣氛下向化合物384 (0.15 g，0.287 mmol)於無水THF (5 mL)中之攪拌溶液滴加甲基鋰溶液(1.6 M於乙醚中，0.89 mL，1.436 mmol)並在相同溫度下將該反應混合物攪拌1 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用飽和NH_4Cl溶液淬滅並用EtOAc萃取。合

併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用0至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以產生26-10。26-10之製備型HPLC及SFC對掌性分離分別提供呈灰白色固體之化合物343 (0.13 g，86.6%)及化合物344。任意指定立體化學。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f 0.5)。

[0367]

實例27. 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-羥基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(353)之合成



方案27。

[0368]

5-羥基四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-2)之合成

在0℃下於惰性氛氛中向化合物27-1 (10 g，111.11 mmol)於1,5,7-三氮雜雙環癸-5-烯(0.77 g，5.555 mmol)中之攪拌溶液添加碳酸二乙酯(1.57 g，133.33 mmol)，且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在130℃下攪拌1 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用

DCM研磨純化並攪拌1 h。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物27-2 (5 g，粗)。TLC：100% EtOAc (R_f: 0.2)。

【0369】

5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-3)之合成

在0℃下在氮氣氛下向化合物27-2 (5 g，43.103 mmol)於DMF (80 mL)中之攪拌溶液以小部分添加咪唑(5.8 g，86.206 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌10至15 min。在0℃下向此反應混合物添加第三丁基(氯)二苯基矽烷(17.7 g，64.654 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-3 (10 g，65.5%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0370】

5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-4)之合成

向化合物27-3 (3.7 g，10.451 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加2-溴-4-甲基噻唑(1.67 g，9.406 mmol)，接著添加K_2CO_3 (3.6 g，26.127 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$Pd_2(dba)_3$ (0.95 g，1.045 mmol)及Xphos (0.24 g，0.522 mmol)並在110℃下將該反應混合物加熱24 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-4 (1 g，21.2%)。TLC：30%

EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0371】

5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(4-碘苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-5)之合成

向化合物27-4 (1.0 g，2.217 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液添加1-溴-4-碘苯(0.941 g，3.325 mmol)、K_2CO_3 (0.61 g，4.434 mmol)及1,2-二甲基乙二胺(0.039 g，0.443 mmol)，在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下向此所得反應混合物添加CuI (42 mg，0.221 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱16 h。使該反應混合物濾過Celite床並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-5 (1.0 g，68.96%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0372】

5-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-6)之合成

向化合物27-5 (1 g，1.531 mmol)於1,4-二噁烷及水(15:4 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.36 g，2.296 mmol)及K_3PO_4 (0.811 g，3.827 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$PdCl_2$(dppf) (0.11 g，0.153 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4

乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-6 (0.7 g，71.5%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0373】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-羥基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-7)之合成

在0℃下在氮氣氛下向化合物27-6 (0.7 g，1.095 mmol)於無水THF (10 mL)中之攪拌溶液滴加四丁基氟化銨(於THF中之1M溶液，0.572 mL，2.190 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用冰冷的水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-7 (0.4 g，91.1%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0374】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-甲氧基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(27-8)之合成

在0℃下在氮氣氛下向化合物27-7 (0.4 g，0.997 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液以小部分添加NaH (60% w/w於礦物油中，79.8 mg，1.995 mmol)並在相同溫度下將所得反應混合物攪拌5至10 min。在0℃下向此反應混合物添加甲基碘(0.28 g，1.995 mmol)及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並

在減壓下濃縮。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用20至30% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物27-8 (0.2 g，48.3%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0375】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-甲氧基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(27-9)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向化合物27-8 (0.15 g，0.361 mmol)於無水DCM (4 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(84 mg，0.722 mmol)，且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物27-9 (0.15 g，粗)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.3)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0376】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-甲氧基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(357)之合成

容許在90℃下將化合物27-9 (0.15 g，0.303 mmol)及$POCl_3$ (2 mL)之混合物攪拌6 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (1 mL)中並在0℃下添加氨水(2 mL)同時在室溫下再繼續攪拌16 h。該反應混合物係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物係藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物357 (12 mg，8%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

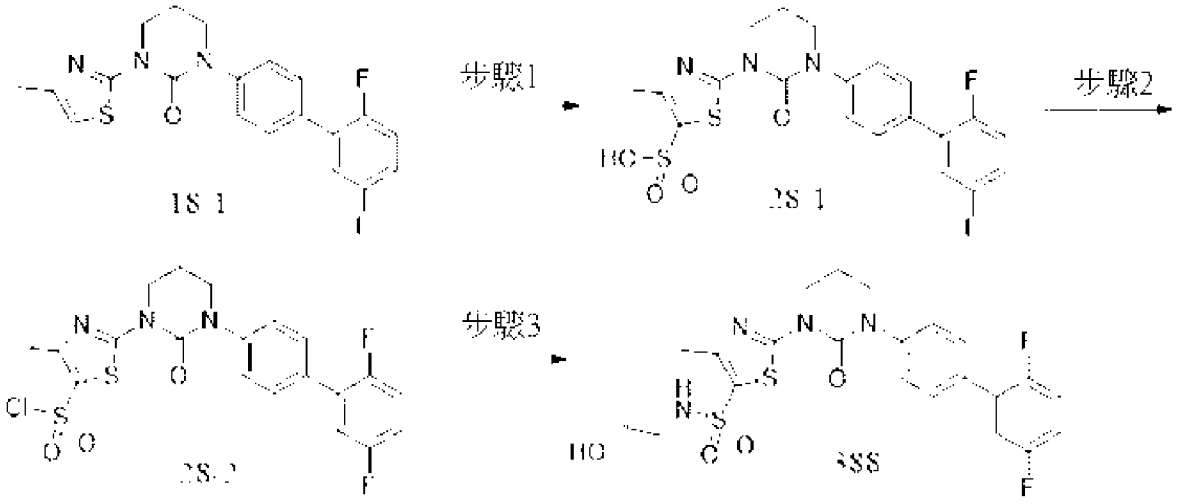
【0377】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-5-羥基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(353)之合成

在0℃下在氮氣氛下向357 (0.32 g，0.646 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液滴加三溴化硼溶液(1.0 M於DCM中，10 mL，10.343 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並在100℃下攪拌48 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮該反應混合物。粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用2至5% MeOH於DCM中溶析)，接著製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物353 (10 mg，3.2%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f: 0.3)。

【0378】

實例28: 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(388)之合成



方案28

【0379】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(28-1)之合成

在0℃下於惰性氣氛中向化合物18-1 (4 g，10.389 mmol)於無水DCM (40 mL)中之攪拌溶液添加氯磺酸(2.07 mL，31.168 mmol)且使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌12 h。在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。獲得之粗殘餘物係藉由用乙醚研磨純化。濾除獲得之固體並於真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物28-1 (3.35 g，粗)。TLC：100% EtOAc (R_f: 0.2)。

【0380】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺醯氯(28-2)之合成

容許在100℃下將化合物28-1 (4 g，8.602 mmol)於$POCl_3$ (20 mL)中之攪拌溶液攪拌12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥以提供呈棕色固體之標題化合物28-2 (3.5 g，粗)。TLC：50% EtOAc於庚烷中(R_f: 0.5)。此化合物無需進一步純化即可原樣用於下一步驟。

【0381】

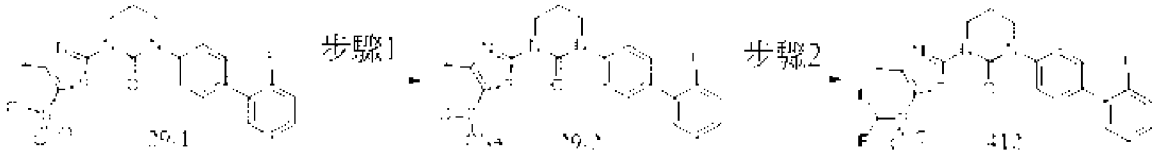
2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)-4-甲基噻唑-5-磺醯胺(388)之合成

在0℃下向化合物28-2 (0.6 g，1.242 mmol)於THF (6 mL)中之攪拌溶液添加DIPEA (0.65 mL，3.726 mmol)，接著添加2-胺基乙-1-醇(0.14 g，1.863 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌1 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，該反應混合物係用水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至60% EtOAc於庚烷中溶析)，接著製

備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之標題化合物388 (16 mg，2.5%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f: 0.5)。

【0382】

實例29：1-(5-((二氟甲基)磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(412)之合成



方案29

【0383】

2-(3-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-亞磺酸鈉(29-2)之合成

在室溫下將亞硫酸鈉(62.1 mg，0.483 mmol)於水(10 ml)中之攪拌溶液攪拌10分鐘。添加碳酸氫鈉(83 mg，0.966 mmol)，並在50℃下將所得溶液攪拌1 h。將化合物29-1 (300 mg，0.483 mmol)逐份添加至該溶液並在50℃下將該反應混合物繼續攪拌16 h。在該反應完成後，如藉由TLC監測，在真空下濃縮該反應混合物以移除溶劑。向殘餘物添加甲醇(5 ml)並攪拌30分鐘。通過過濾移除形成之固體，並在真空下濃縮濾液以提供呈黃色固體之化合物29-2之鈉鹽(300 mg，90%)。

【0384】 LCMS：1.26 min，66.06%，433.0 $[M+H]^+$，(管柱：Acquity BEH C18 (50x2.1 mm) 1.7 μm)，流動相A：0.1%甲酸於H_2O中，流動相B：0.05%甲酸於ACN中，流動速率：1.0 mL/min。

【0385】 注意：藉由LCMS觀察磺酸質量。

【0386】

1-(5-((二氟甲基)磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(412)之合成

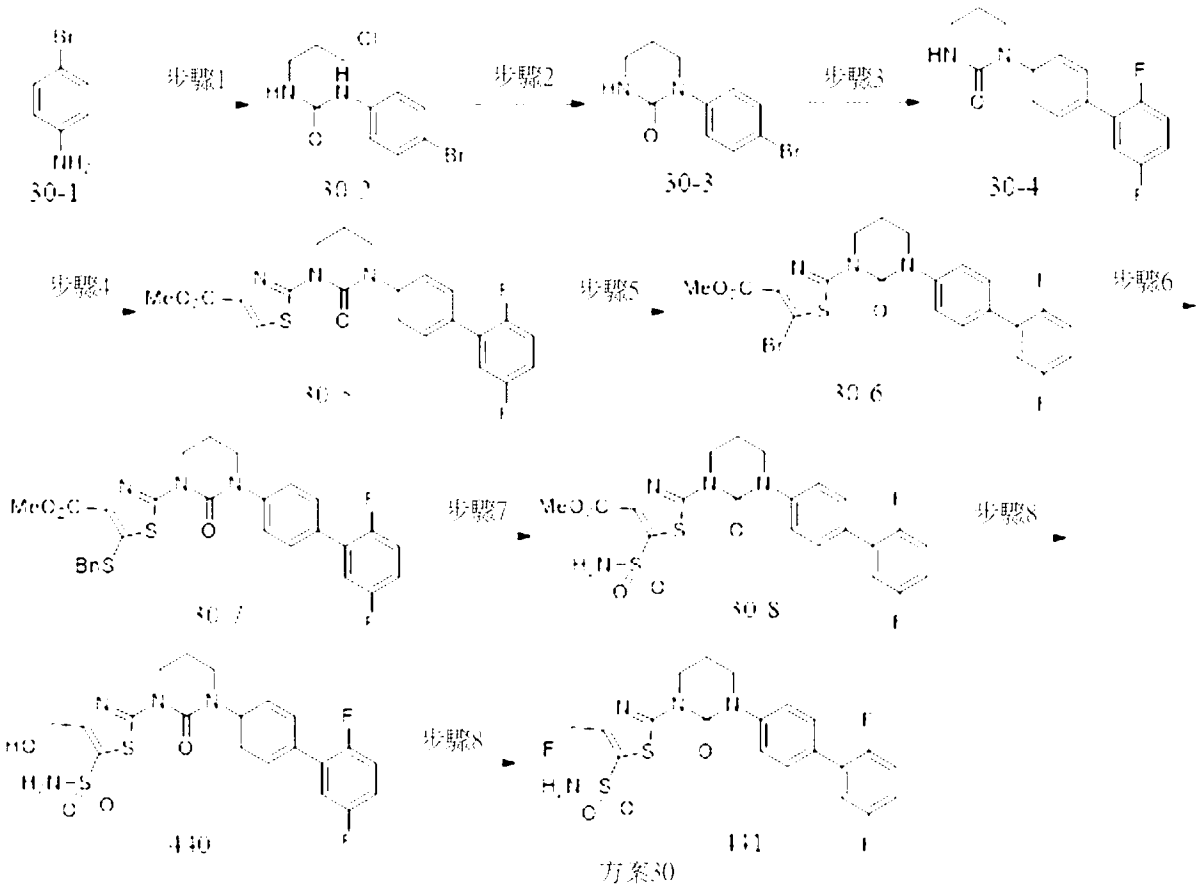
向KOH (247 mg，4.41 mmol)於水(3.00 mL)中之攪拌溶液添加於乙腈(3 mL)中之化合物29-2 (100 mg，0.221 mmol)。然後將該反應混合物冷卻至0至5℃並劇烈攪拌10分鐘且容許在室溫下將(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(177 mg，0.662 mmol)及該反應混合物攪拌16 h。藉由TLC監測反應。該反應混合物係用水稀釋(10 mL)並用EtOAc (2 X 20 mL)萃取。組合之有機萃取物係用鹽水溶液(20 mL)清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。粗產物係藉由製備型HPLC (ABC方法)純化以提供呈灰白色固體之化合物412 (1.9 mg，1.8%)。

【0387】 LCMS：2.22 min，98.02%，482.0 $(M+H)^+$，(管柱：XBridge C8 (50x4.6 mm) 3.5 μm，流動相A：0.1% TFA於H_2O中，流動相B：乙腈，流動速率：2.0 ml/min)

【0388】 HPLC：6.86 min，98.90%，(管柱：XBridge C8 (50x4.6 mm) 3.5 μm，流動相A：5 mM乙酸銨於H_2O中，流動相B：乙腈，流動速率：2.0 ml/min)

【0389】

實例30：2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(氟甲基)噻唑-5-磺醯胺(441)之合成



方案30

【0390】

1-(4-溴苯基)-3-(3-氯丙基)尿素(30-2)之合成

在0℃下在氮氣氛下向化合物30-1 (5 g，28.089 mmol)於THF (80 mL)中之攪拌溶液添加1-氯-3-異氰酸丙烷(5 g，42.134 mmol)並使所得反應混合物緩慢升溫至室溫及在85℃下攪拌16 h。該反應混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物30-2 (6 g，粗)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0391】

1-(4-溴苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(30-3)之合成

向化合物30-2 (6 g，20.689 mmol)於乙腈(90 mL)中之攪拌溶液添加K_2CO_3 (5.7 g，41.379 mmol)，接著添加TBAB (3.3 g，10.344 mmol)。

在90℃下將所得反應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用70至80% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物30-3 (4 g，76.9%)。

【0392】

1-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(30-4)之合成

向化合物30-3 (2.7 g，11.00 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (20:5 mL)中之攪拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(2 g，13.00 mmol)，接著添加K_3PO_4 (6.7 g，32 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加$PdCl_2$(dppf) (0.81 g，1.1 mmol)。在100℃下將該反應混合物加熱12 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash管柱層析術[用70至80% EtOAc於庚烷中溶析]純化以提供呈灰白色固體之標題化合物30-4 (1 g，33%)。

【0393】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-5)之合成

向化合物30-4 (2 g，6.937 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之攪拌溶液添加化合物7 (2.31 g，10.41 mmol)，接著添加CS_2CO_3 (5.65 g，17.34 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Xantphos (0.4 g，0.693 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.6 g，0.693 mmol)。在120℃下將該反

應混合物加熱16 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用50至100% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物30-5 (1.55 g，52%)。

【0394】

5-溴-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-6)之合成

向化合物30-5 (1.5 g，3.50 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液添加N-溴琥珀醯亞胺(1.3 g，7.00 mmol)。在55℃下將所得反應混合物加熱2 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用DCM萃取。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗產物係藉由CombiFlash層析術(用40至50% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物30-6 (1.60 g，90%)。

【0395】

5-(苯甲硫基)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-7)之合成

向化合物30-6 (1.5 g，3.00 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液添加苯基甲硫醇(0.92 g，7.4 mmol)，接著添加DIPEA (1.2 g，8.90 mmol)並在氮下將該反應混合物吹掃10 min。在氮氣氛下添加Xantphos (0.18 g，0.30 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.14 g，0.15 mmol)。在110℃下將該反應混合物加熱36 h。在該反應完成後(藉由TLC監測)，將該反應混合物冷

卻至室溫，濾過Celite墊並用乙酸乙酯清洗。濾液係用水稀釋並用EtOAc萃取，然後用鹽水清洗。合併之有機層係經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。獲得之粗化合物係藉由CombiFlash層析術(用60至70% EtOAc於庚烷中溶析)純化以提供呈黃色固體之標題化合物30-7 (1.4 g，86%)。

【0396】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-5-胺磺醯基噻唑-4-羧酸甲酯(30-8)之合成

向化合物30-7 (1 g，1.80 mmol)於AcOH: H_2O (8:0.1 mL)中之攪拌溶液添加N-氯琥珀醯亞胺(0.75 g，5.40 mmol)及然後將該反應混合物在室溫攪拌30 min。在該反應完成(藉由TLC監測)後，在減壓下將該反應混合物濃縮至乾燥。將所得殘餘物溶解於THF (20 mL)中並在0℃添加氨水(10 mL)同時在室溫再繼續攪拌2 h。該反應混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，提供呈灰白色固體之標題化合物30-8 (0.5 g，54%)。

【0397】

2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(羥基甲基)噻唑-5-磺醯胺(440)之合成

在0℃在氮氣氛下向化合物30-8 (0.15 g，0.295 mmol)於THF (4 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鋰(14 mg，0.590 mmol)。將所得反應混合物在相同溫度攪拌5至10 min及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2 h。在該反應完成(藉由TLC監測)後，該反應混合物係用水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物藉由製備型HPLC純化，提供呈灰白色固體之標題化合物

440 (10 mg，7%)。

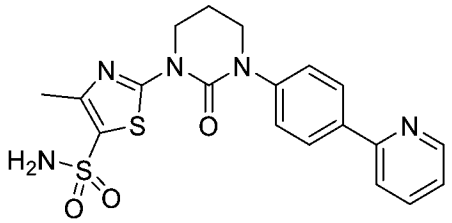
【0398】

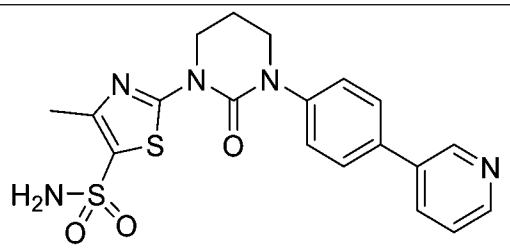
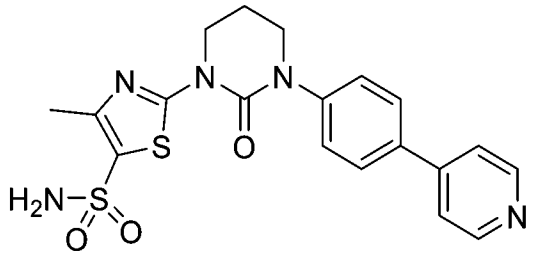
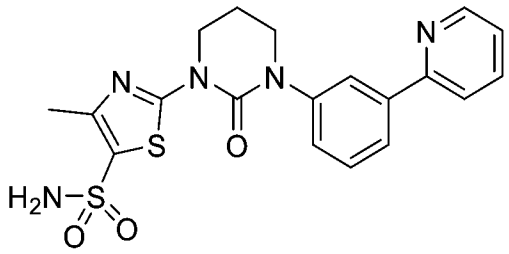
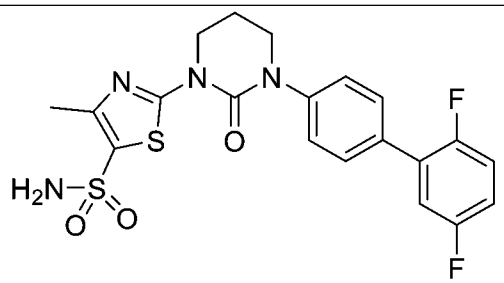
2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)-4-(氟甲基)噻唑-5-磺醯胺(441)之合成

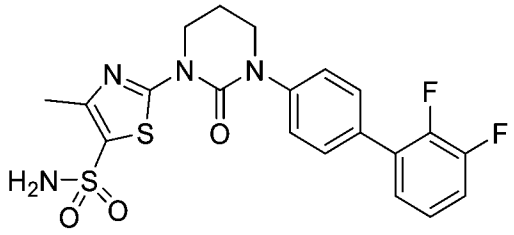
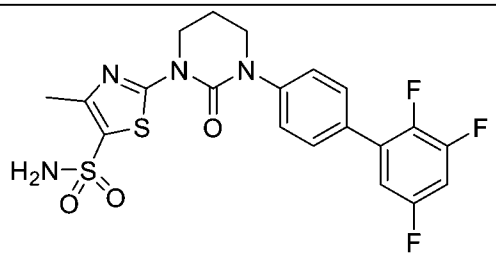
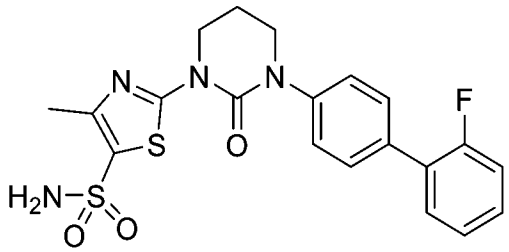
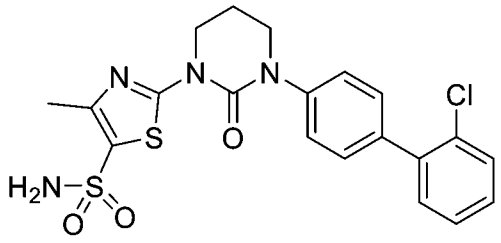
在0℃在氮氣氛下向化合物440 (0.2 g，0.416 mmol)於DCM (7 mL)中之攪拌溶液添加DAST (0.21 g，1.249 mmol)。將所得反應混合物在相同溫度攪拌5至10 min及然後使該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2 h。在該反應完成(藉由TLC監測)後，該反應混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。粗化合物藉由製備型HPLC純化，提供呈灰白色固體之標題化合物441 (10 mg，4.9%)。

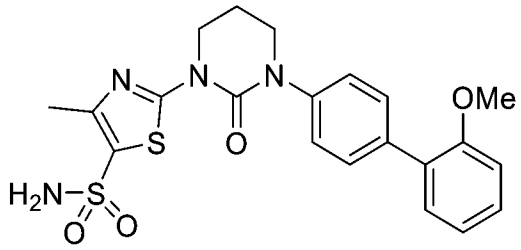
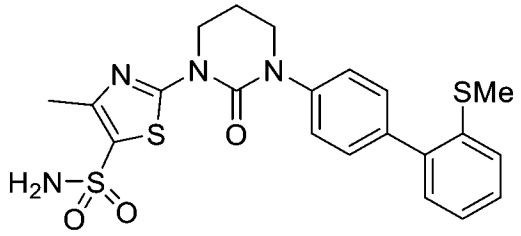
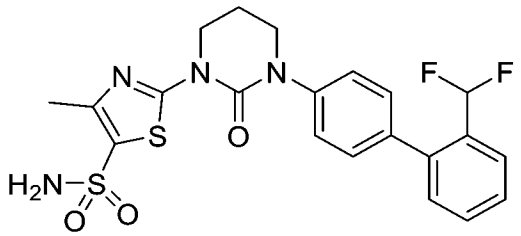
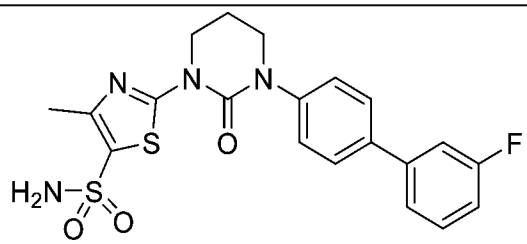
【0399】 表1a顯示本發明之代表性例示性化合物之結構及分析資料。此等化合物可根據上文描述之合成方案及使用一般技術者已知的程序製備。

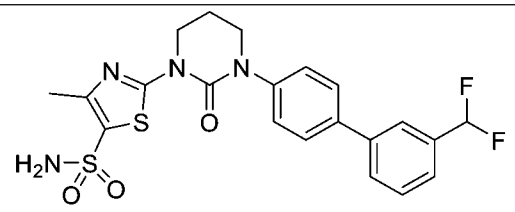
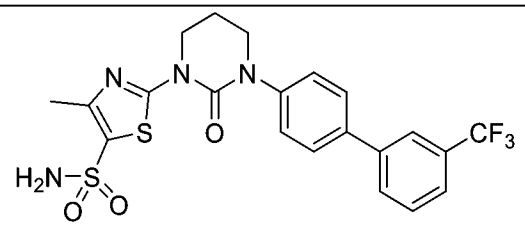
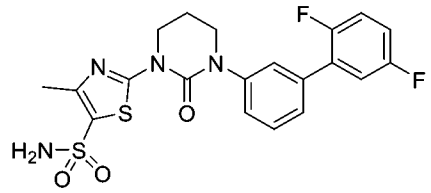
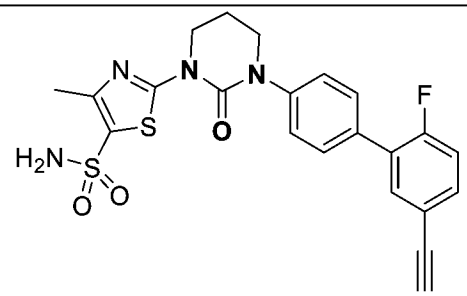
表1a：本發明之代表性例示性化合物

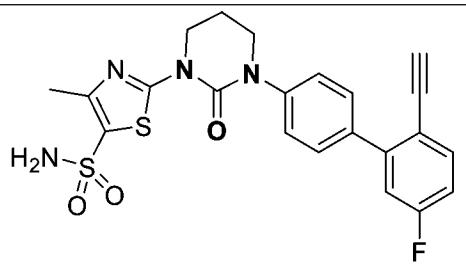
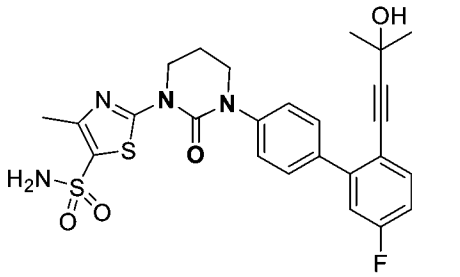
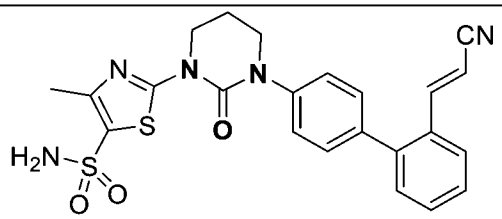
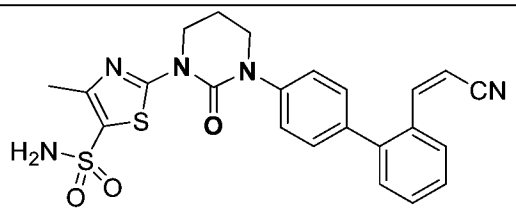
化合物編號	結構	MS $[M+1]^+$	^1H NMR
1		429.9	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65-8.64 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.2-0 (m, 2 H) ppm

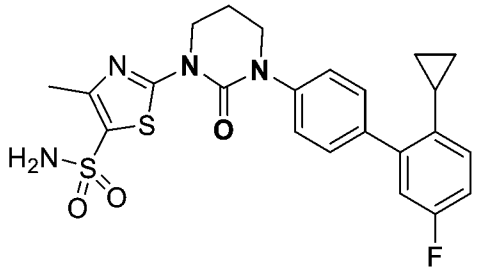
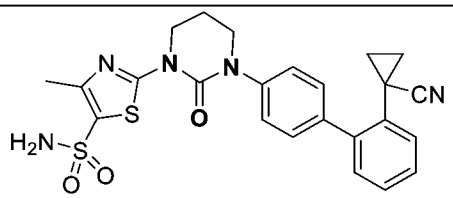
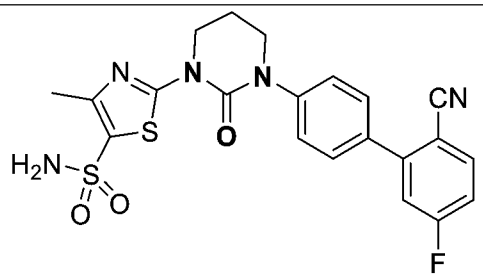
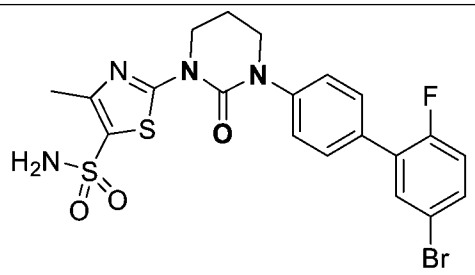
2		430.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
3		429.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 - 8.60 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
4		430.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
5		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz,

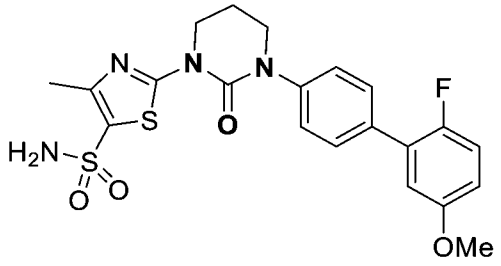
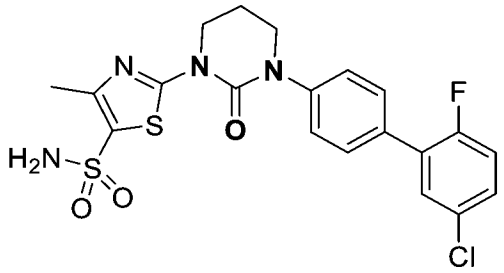
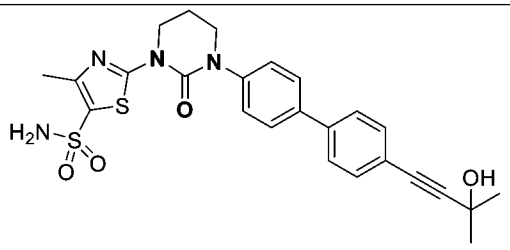
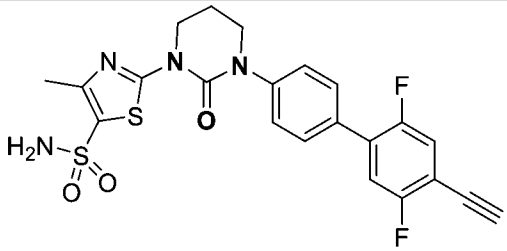
			2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H) ppm
6		465.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
7		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 5H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
8		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
9		463.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.37 (m, 7H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H) ppm

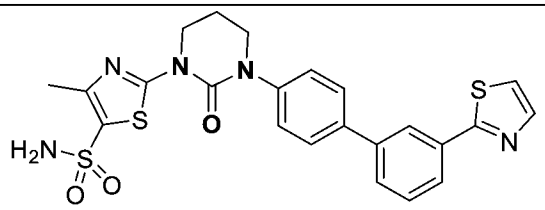
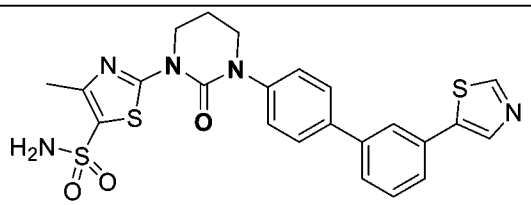
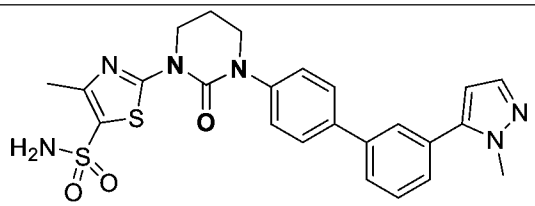
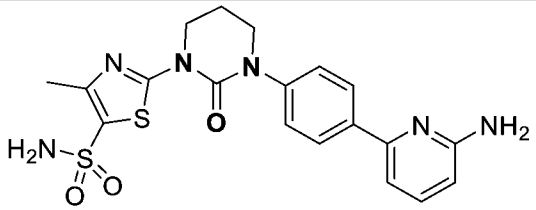
10		459.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H) ppm
11		475.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H) ppm
12		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 6.98 - 6.64 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H) ppm
13		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 7H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm

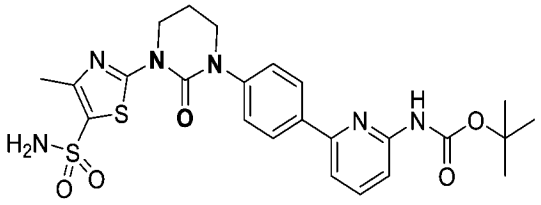
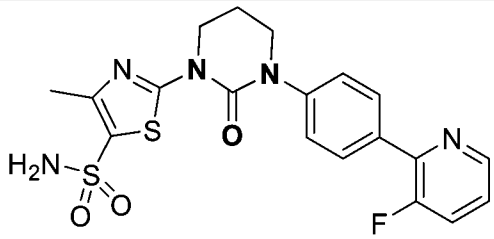
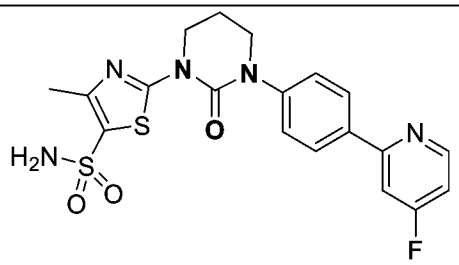
14		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.10 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
15		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H) ppm
16		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 7H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
17		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.57 - 7.48 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 8.5, 10.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm

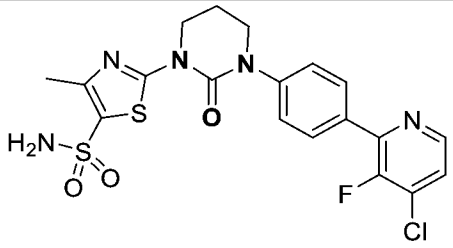
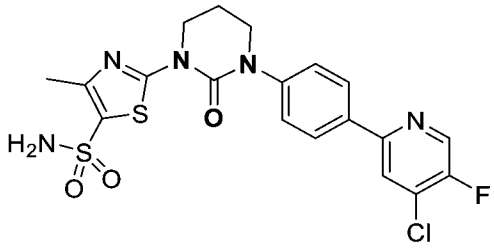
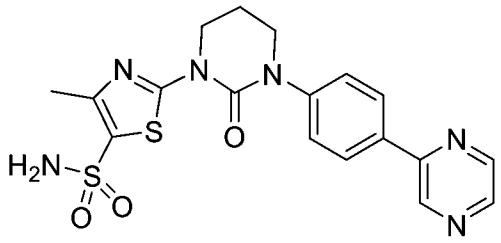
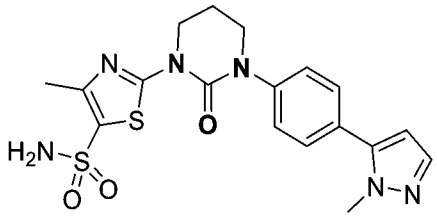
18		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
19		527.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.61 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.36 (s, 6H) ppm
20		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 7H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 6.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H) ppm
21		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.87 -

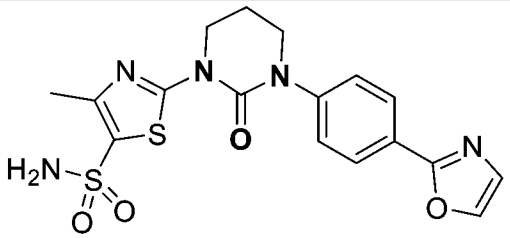
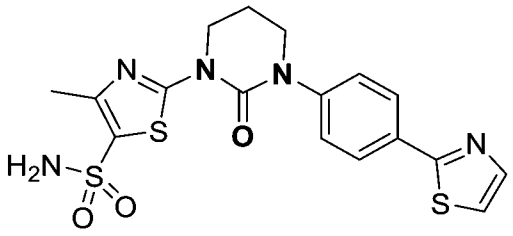
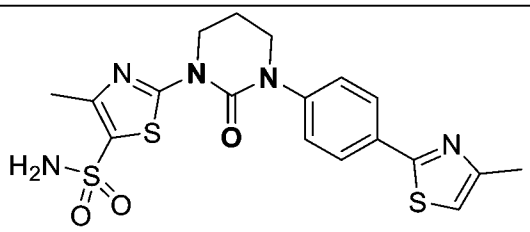
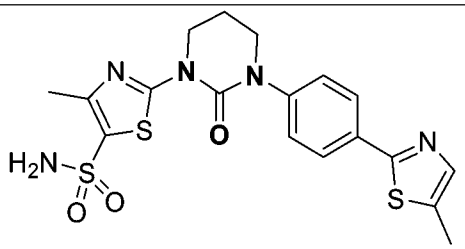
			3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
22		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H) ppm
23		494.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.30 (m, 10H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H) ppm
24		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 5H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
25		526.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (dd, J = 2.5, 6.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.9, 10.4 Hz, 1H), 4.16

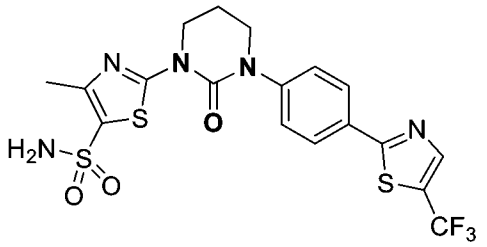
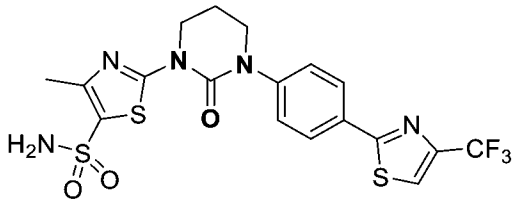
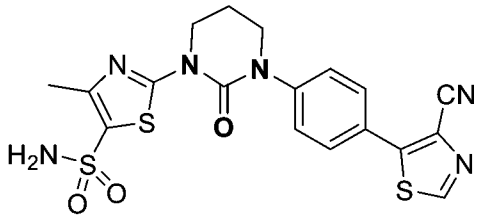
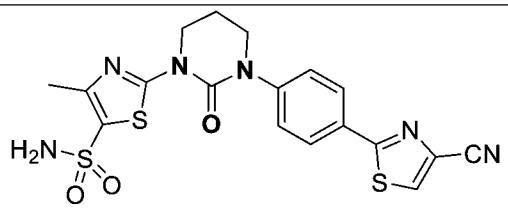
			(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H) ppm
26		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
27		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
28		510.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.48 (s, 6H) ppm
29		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz,

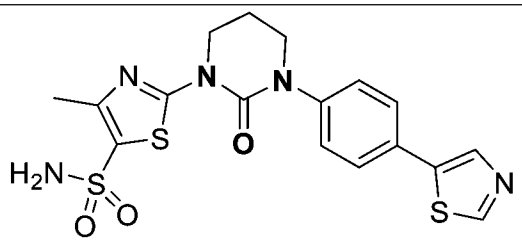
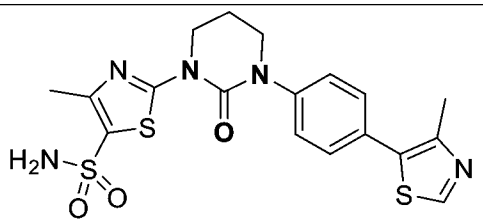
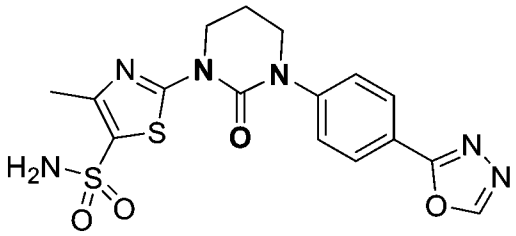
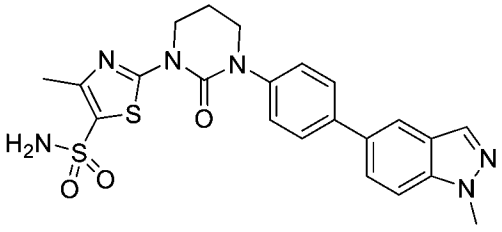
			2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 2H) ppm
30		512.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 4H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
31		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 5H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
32		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 - 7.73 (m, 4H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
33		445.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ 7.99 (dd, J = 7.4, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.17

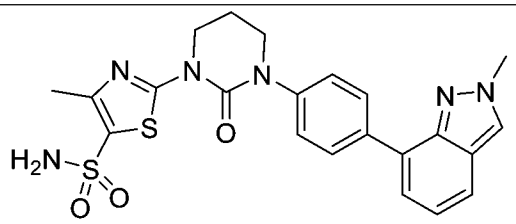
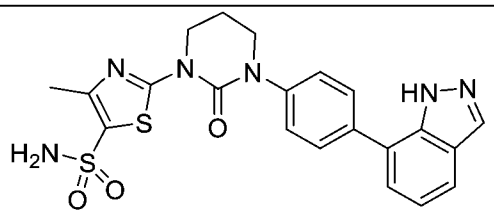
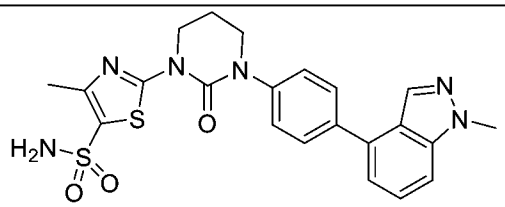
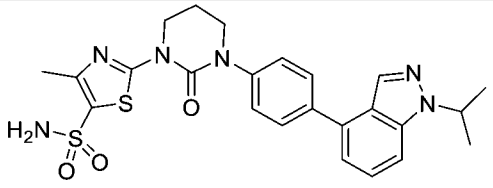
			(m, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 2H) ppm
34		545.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm
35		448.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57-8.55 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 5H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
36		448.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 2.4, 11.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (五重峰, J = 5.8 Hz, 2H) ppm

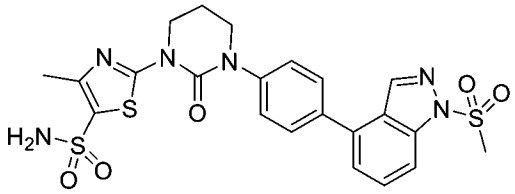
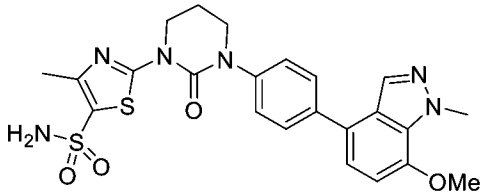
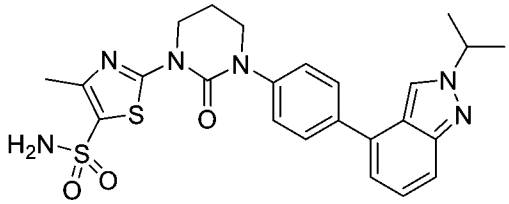
37		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm(注意：未觀察到-NH_2)
38		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm. (注意：未觀察到-NH_2)
39		431.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 4H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
40		433.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29

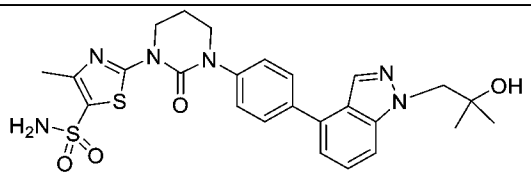
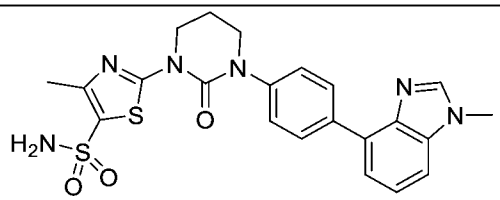
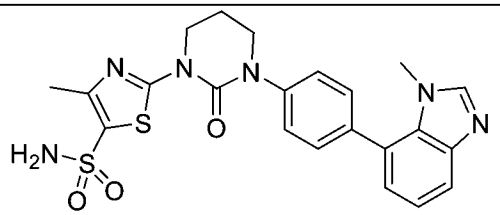
			- 2.18 (m, 2H) ppm
41		420.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
42		435.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
43		450.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
44		450.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H) ppm (注

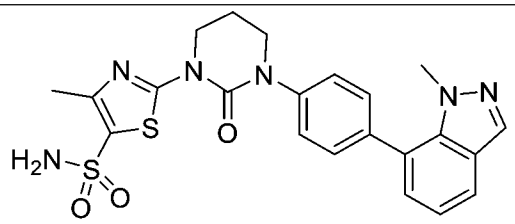
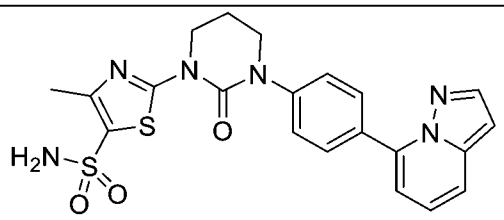
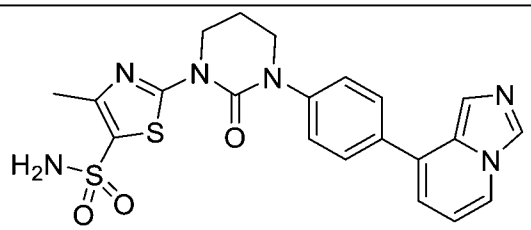
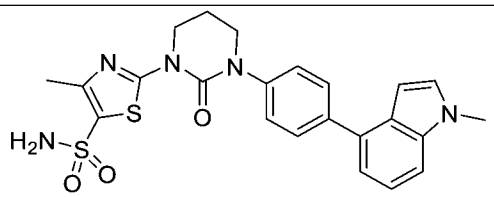
			意：-3H併入溶劑峰中)
45		503.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
46		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H) ppm
47		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (brs, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
48		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm (注意：未觀察到-NH_2)

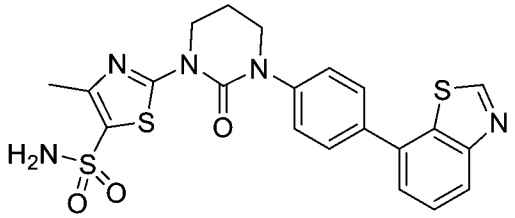
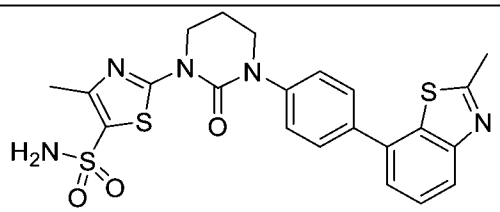
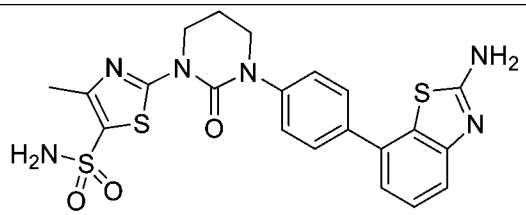
49		436.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
50		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
51		421.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
52		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm

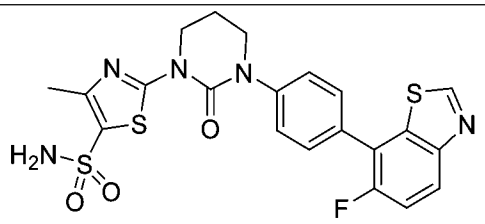
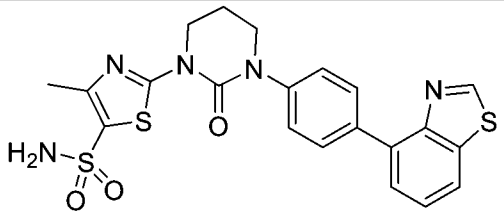
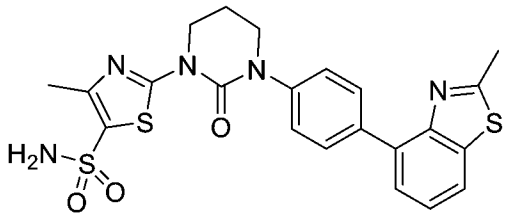
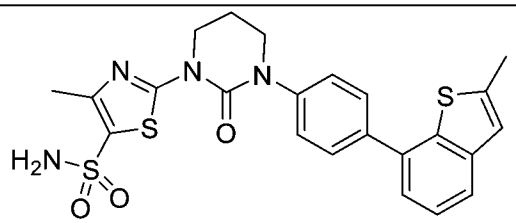
53		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
54		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm
55		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
56		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 5.03

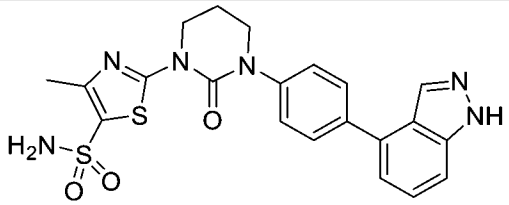
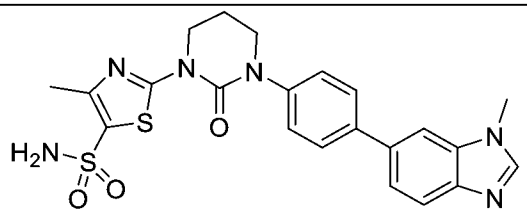
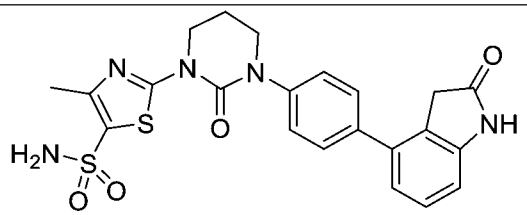
			(m, 1H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
57		547.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 5H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
58		513.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (br.s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
59		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H),

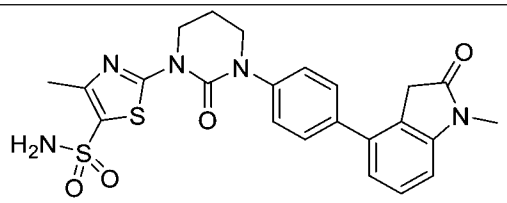
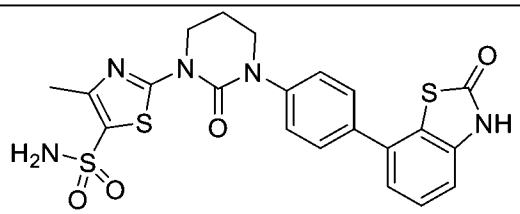
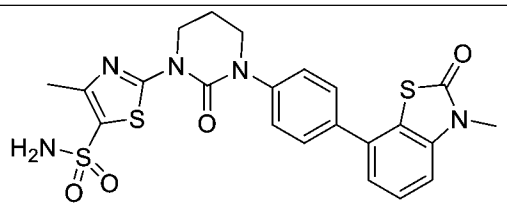
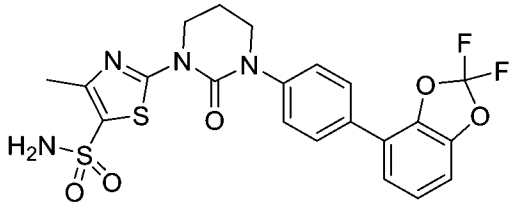
			1.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
60		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.16 (s, 6H) ppm
61		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H) ppm
62		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm

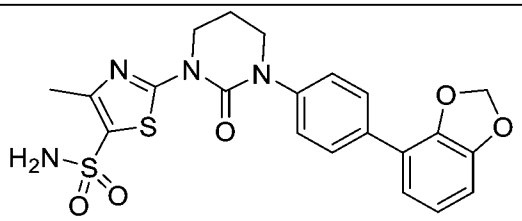
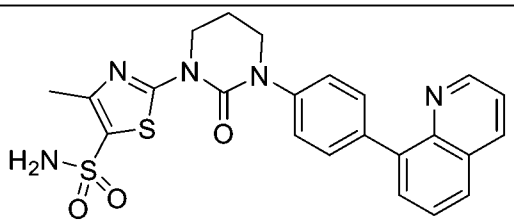
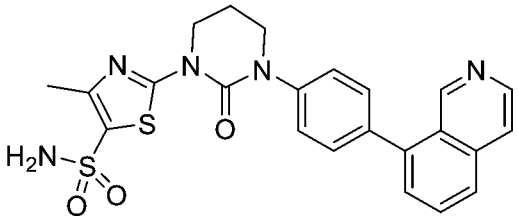
63		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm
64		469.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 2H) ppm
65		469.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 5H), 6.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
66		482.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m,

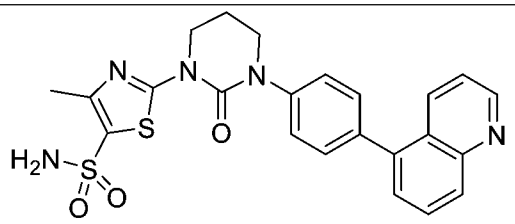
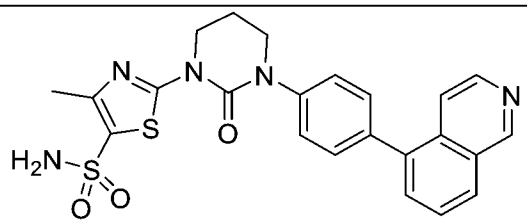
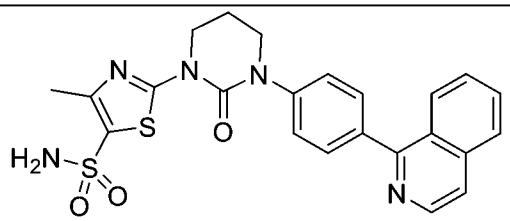
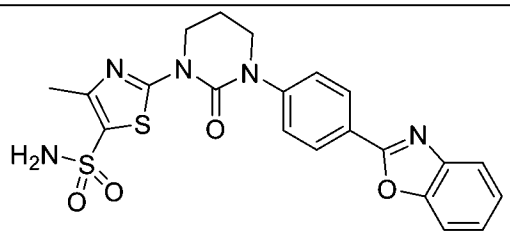
			1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
67		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
68		500.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 6H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
69		501.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 2.6, 6.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm

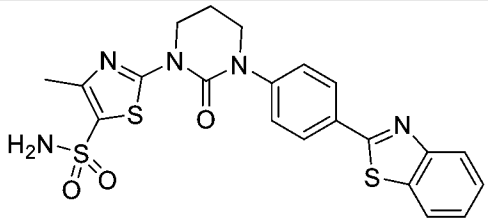
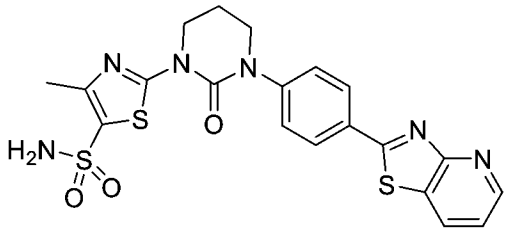
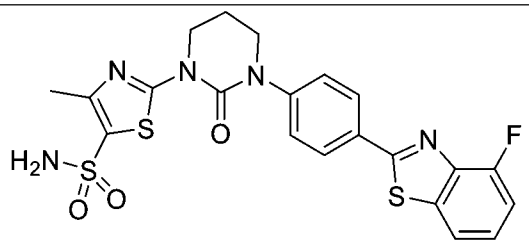
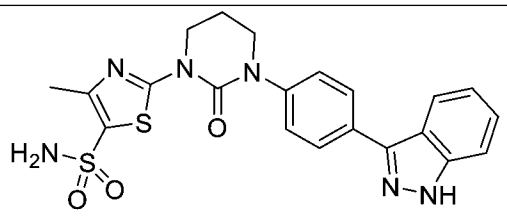
70		504.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 5H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm
71		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H) ppm
72		499.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
73		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m,

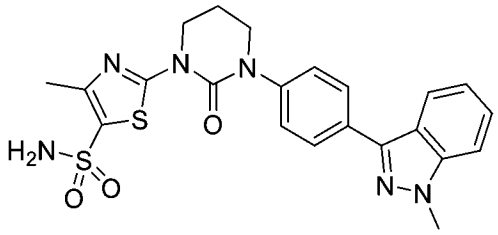
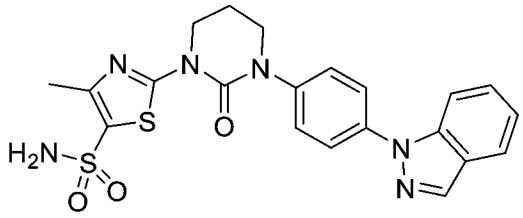
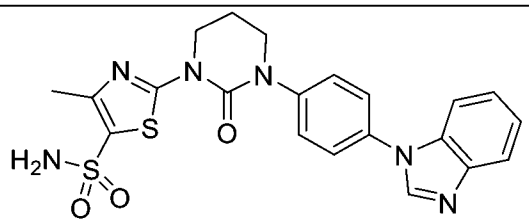
			2H) ppm
74		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 5H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H) ppm
75		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
76		484.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm

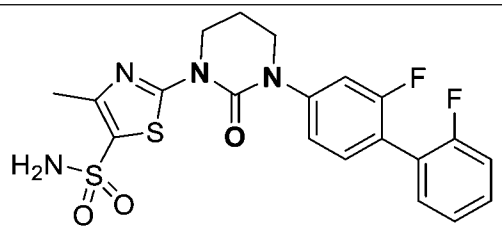
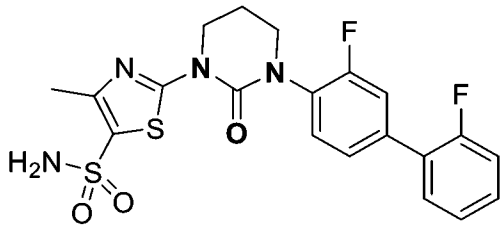
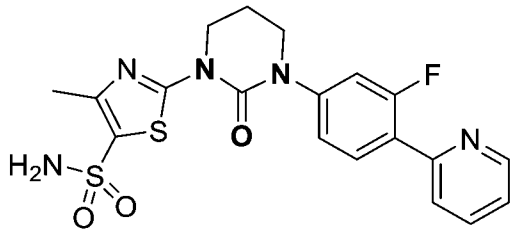
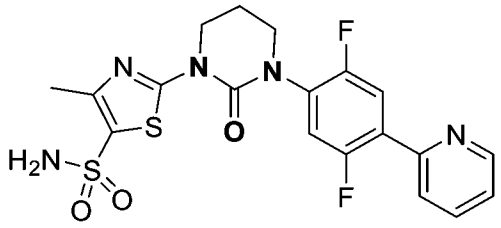
77		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
78		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
79		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 5H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
80		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 5H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.17 (t, J

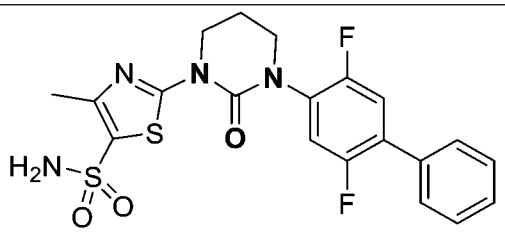
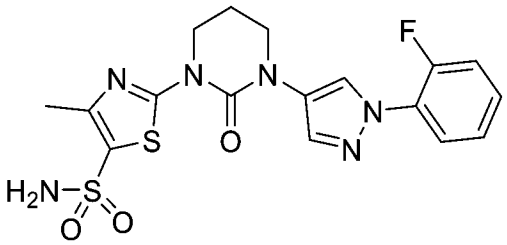
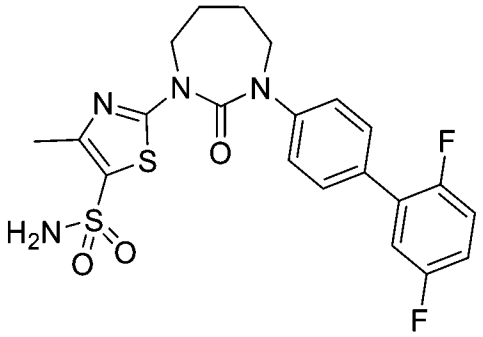
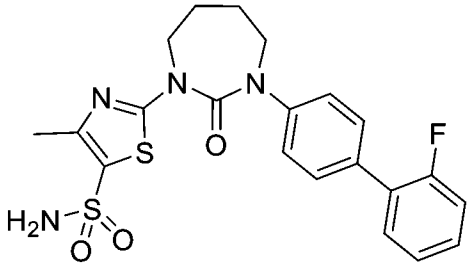
			= 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
81		473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 - 7.65 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H) ppm
82		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H) ppm
83		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 7H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H) ppm

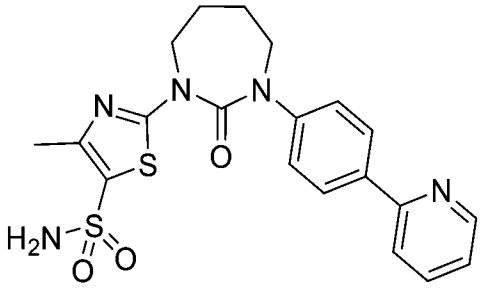
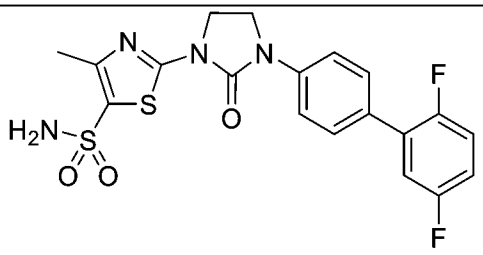
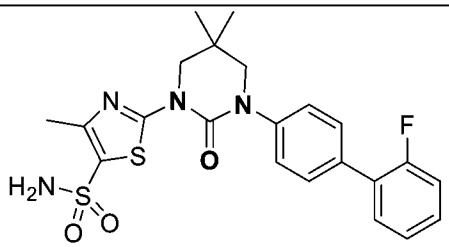
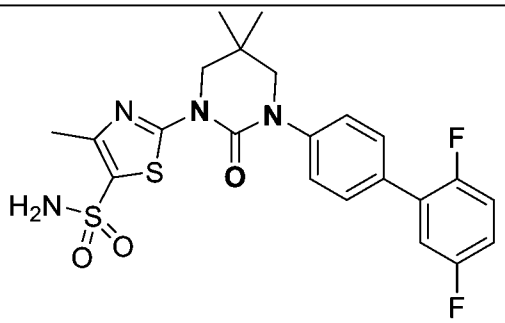
84		480.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 8H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H) ppm
85		480.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.7, 6.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 6H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H) ppm
86		480.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68-8.52 (m, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H) ppm
87		470.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29

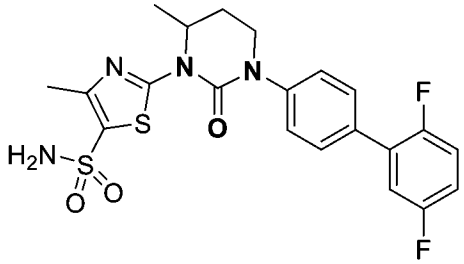
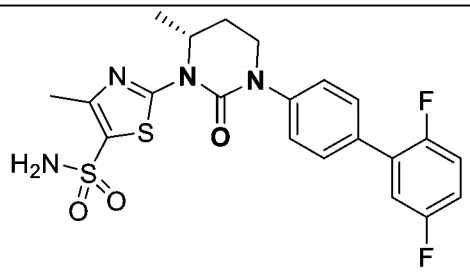
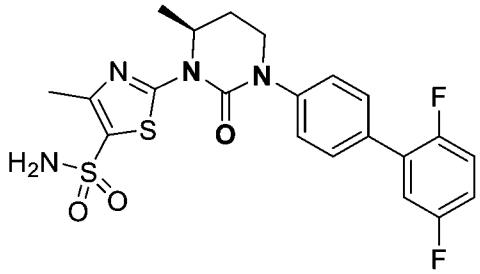
			- 2.17 (m, 2H) ppm
88		486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.19 - 8.11 (m, 3H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
89		487.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H) ppm
90		504.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
91		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.66 - 7.49 (m,

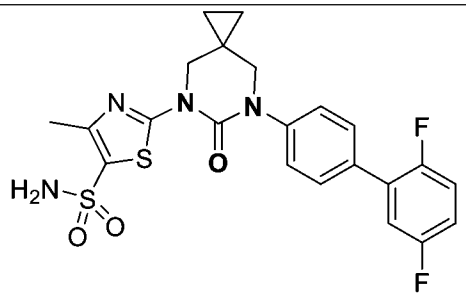
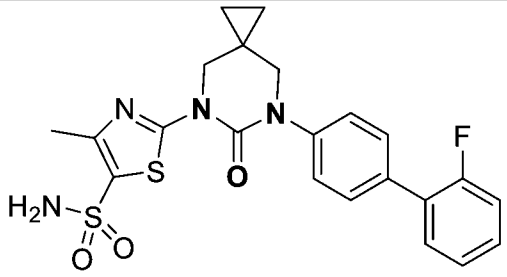
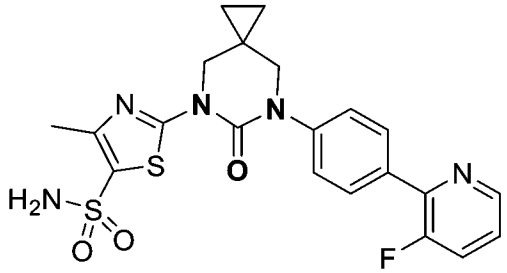
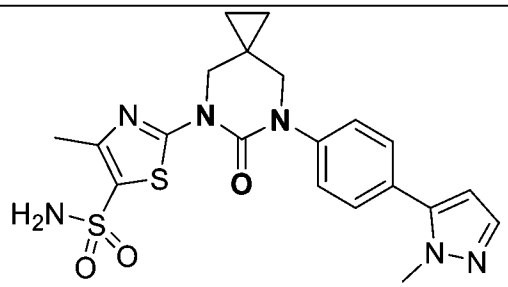
			6H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
92		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 5H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
93		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 4H), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H) ppm
94		469.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm

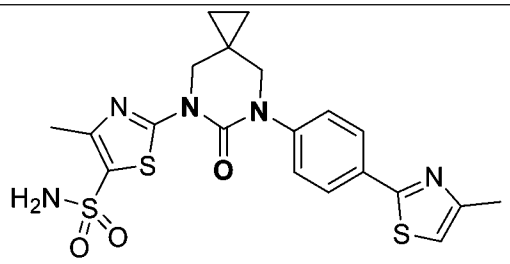
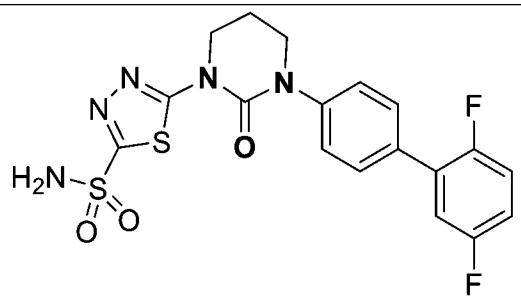
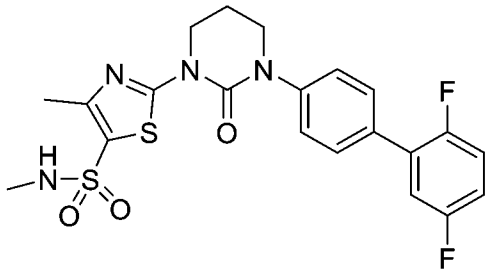
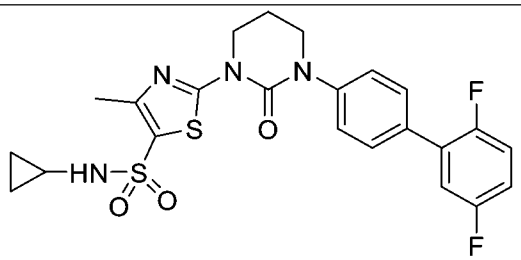
95		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.58 (s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
96		465.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 5H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
97		447.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H) ppm
98		466.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 6.3, 11.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm

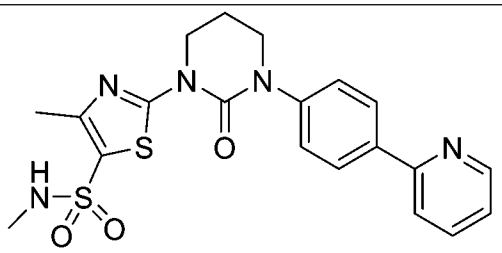
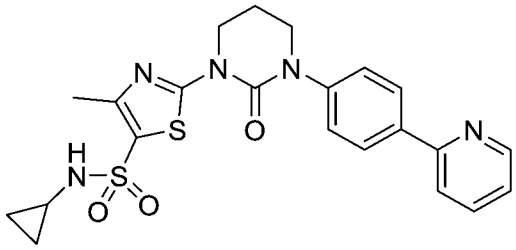
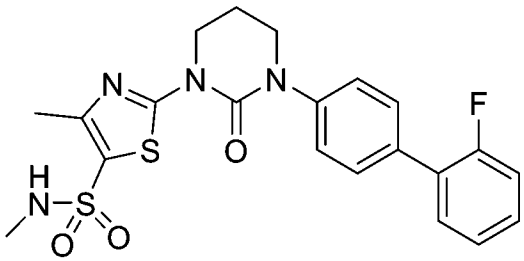
99		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.43 (m, 9H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
100		437.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm
101		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H) ppm
102		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H) ppm

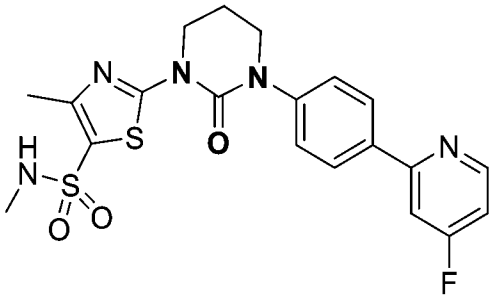
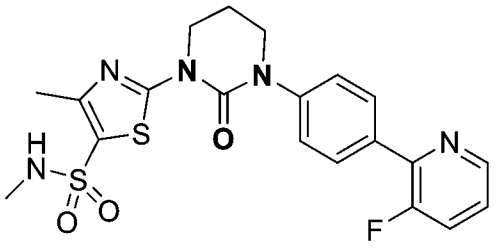
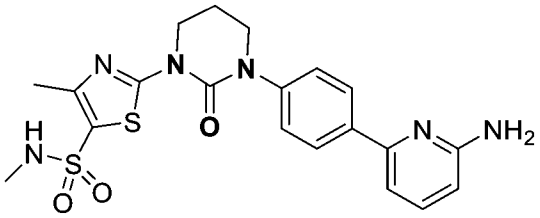
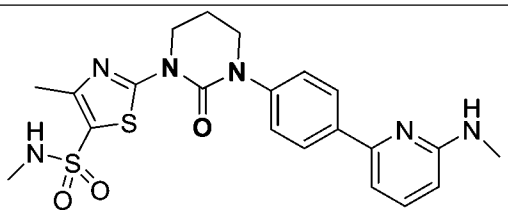
103		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H) ppm
104		450.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.16 (br.s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 2.40 (s, 3H) ppm
105		475.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm
106		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm

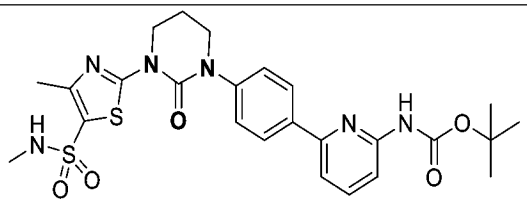
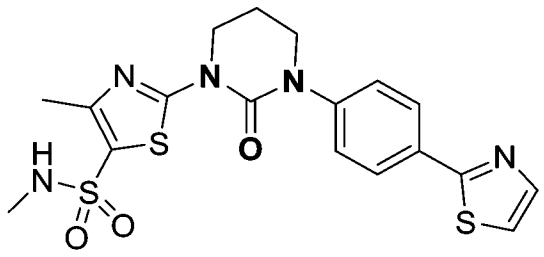
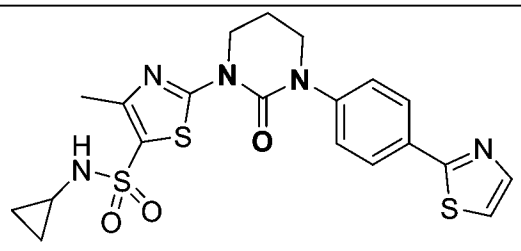
107		479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
108	 單一對映體，任意指定之立體化學	479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
109	 單一對映體，任意指定之立體化學	478.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm

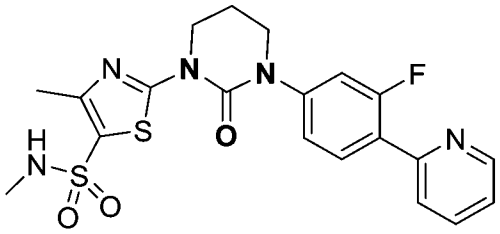
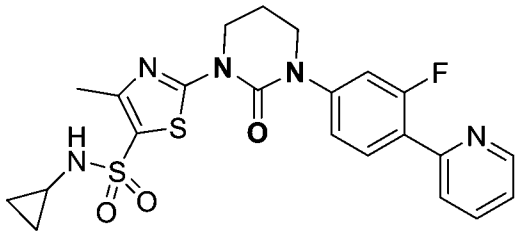
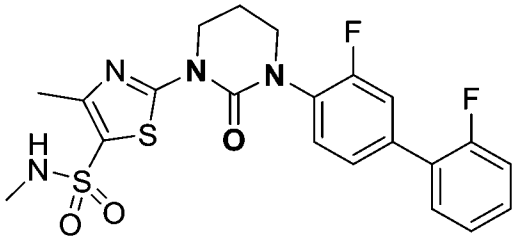
110		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.9 Hz, 4H) ppm
111		473.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.49 (m, 5H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.79 (d, J = 5.9 Hz, 4H) ppm.
112		473.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 4H) ppm
113		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 4H) ppm

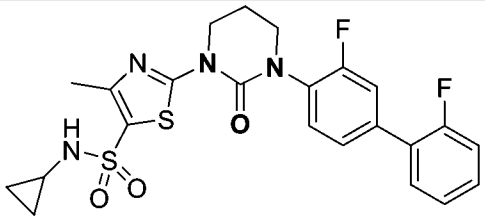
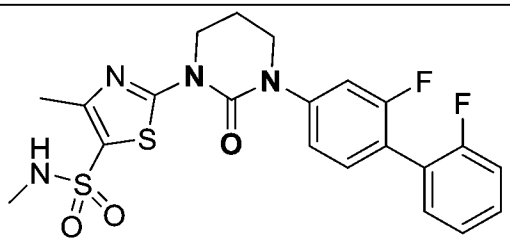
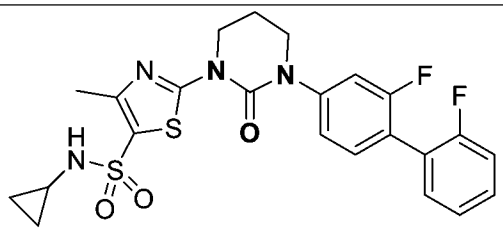
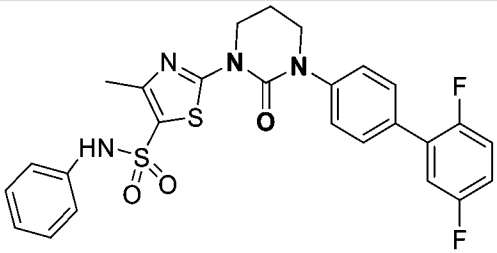
114		476.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.45-2.42 (m, 6H), 0.80 (d, J = 5.4 Hz, 4H) ppm
115		452.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (br s, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H) ppm
116		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H)併入溶劑峰中，2.45 (s, 3H), 2.54-2.21 (m, 2H) ppm
117		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm

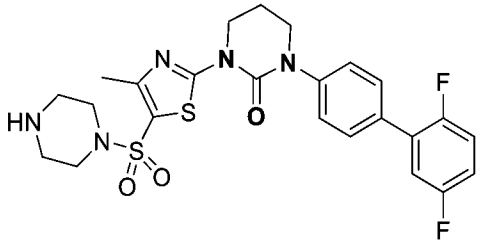
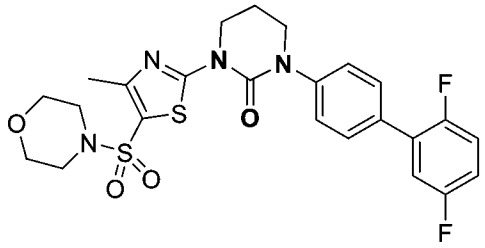
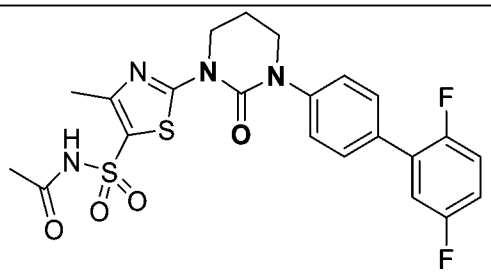
118		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 6H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
119		470.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm
120		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm

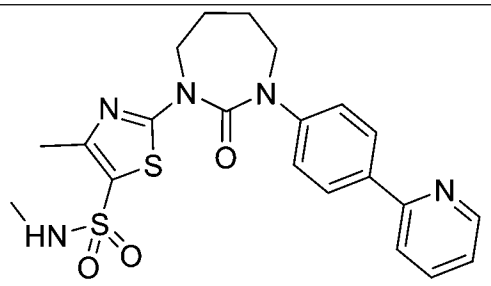
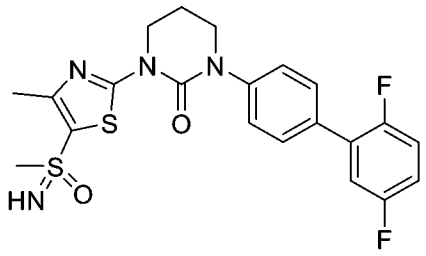
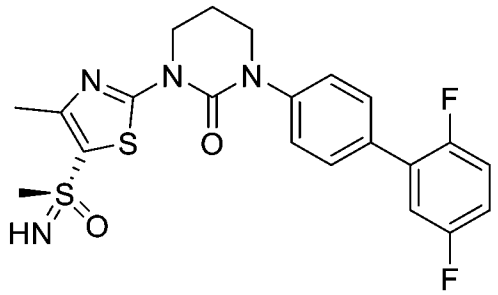
121		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
122		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
123		459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
124		473.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 - 8.17 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m,

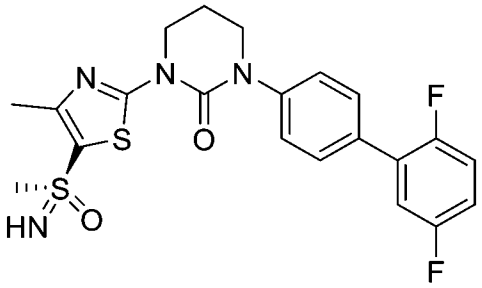
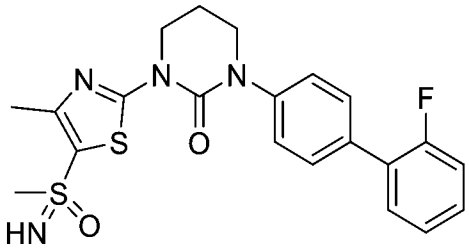
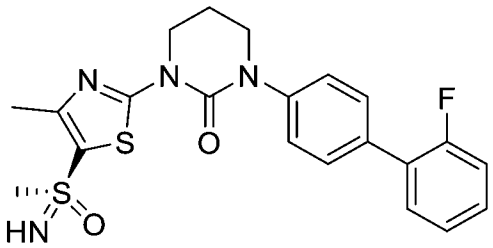
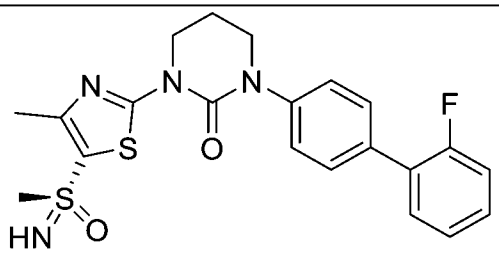
			4H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 6H), 2.25-2.22 (m, 2H) ppm
125		559.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) ppm
126		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H)，併入溶劑峰中，2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
127		476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J

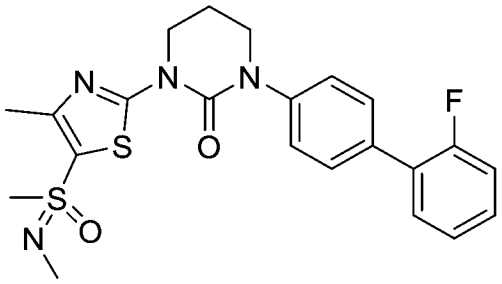
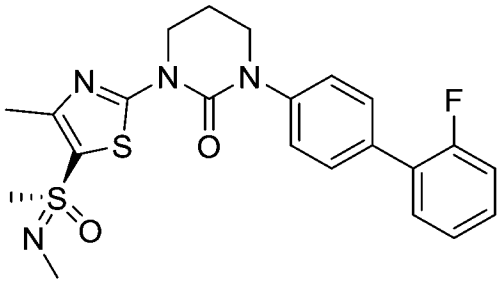
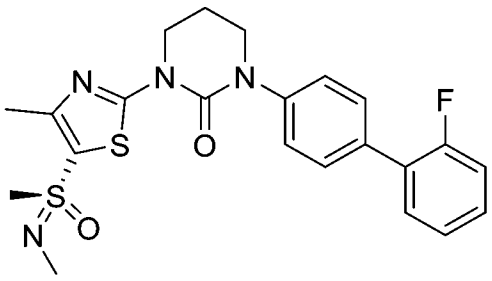
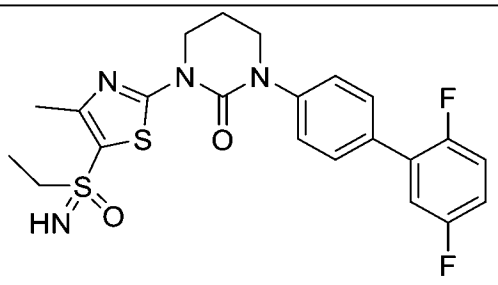
			= 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
128		462.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H)，併入溶劑峰中，2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
129		488.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 - 8.72 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H) ppm
130		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (t, J = 5.6 Hz,

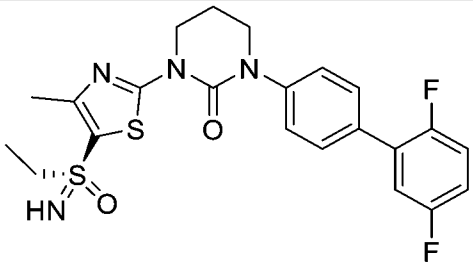
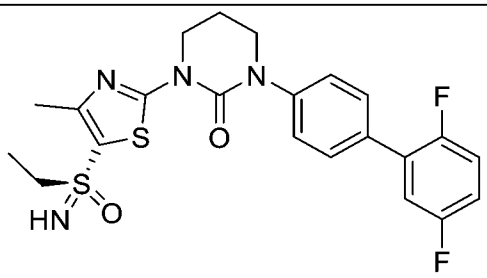
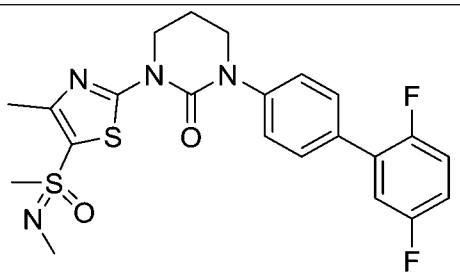
			2H) ppm
131		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm
132		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H) ppm
133		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
134		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (brs, 1H), 7.62 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.16 -

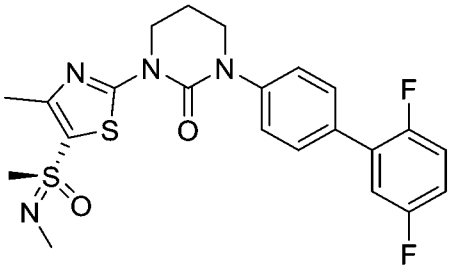
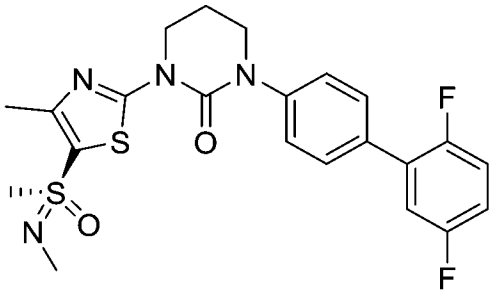
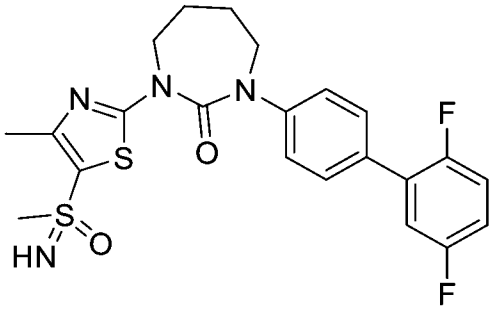
			7.04 (m, 3H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H) ppm
135		534.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H) ppm
136		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
137		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.57 - 11.87 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.85 (s, 3H) ppm

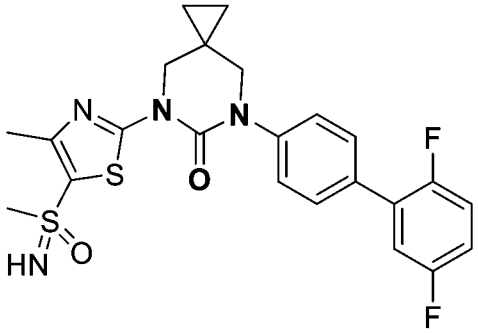
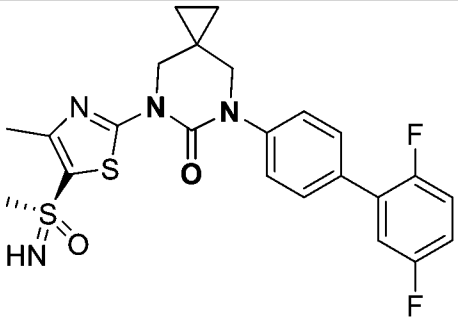
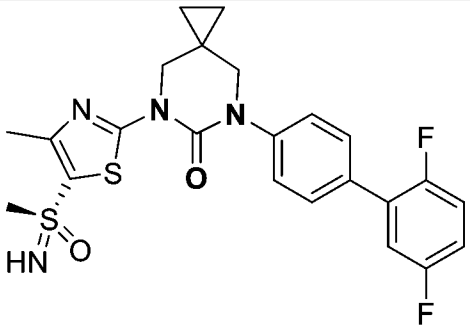
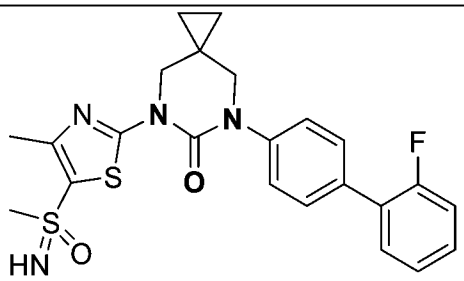
138		458.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 3H，併入溶劑峰中), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H) ppm
139		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
140	 單一對映體，任意指定之立體化學	463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm

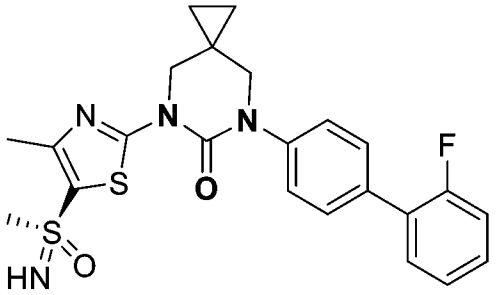
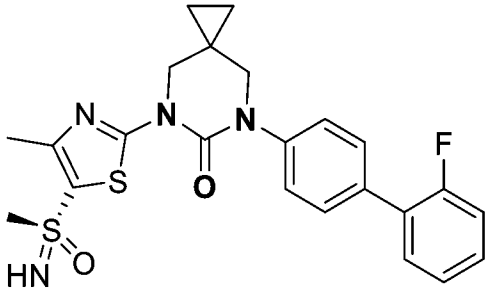
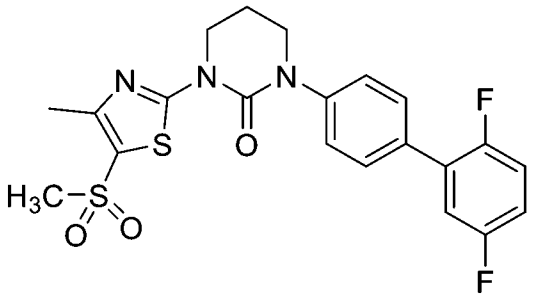
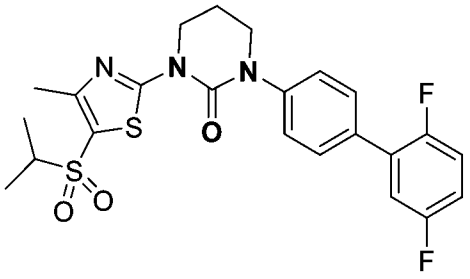
141	 單一對映體，任意指定之立體化學	463.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
142		445.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
143	 單一對映體，任意指定之立體化學	445.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
144	 單一對映體，任意指定之立體化學	445.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm.

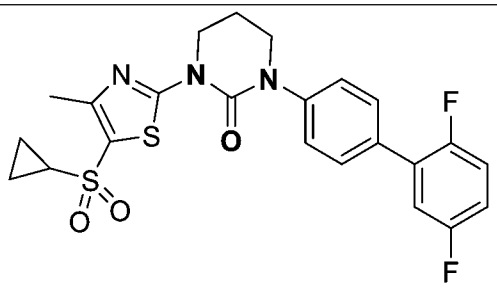
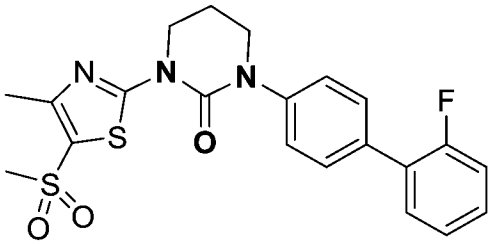
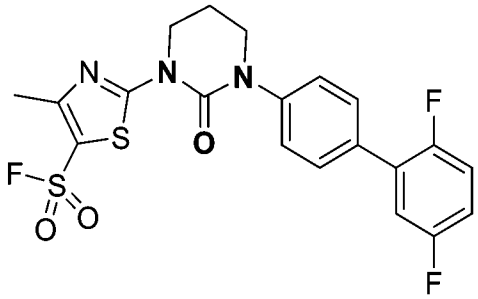
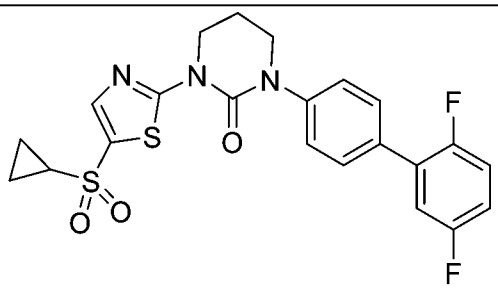
145		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
146	 單一對映體，任意指定之立體化學	459.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
147	 單一對映體，任意指定之立體化學	459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
148		477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

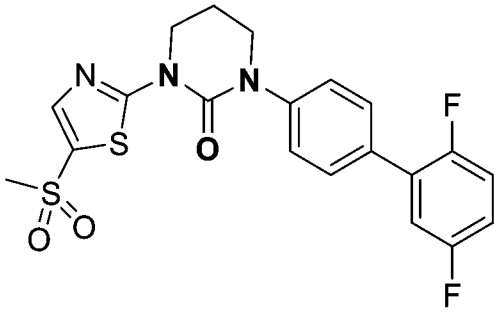
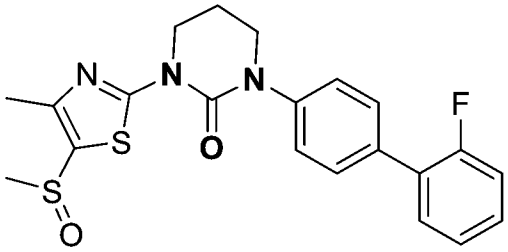
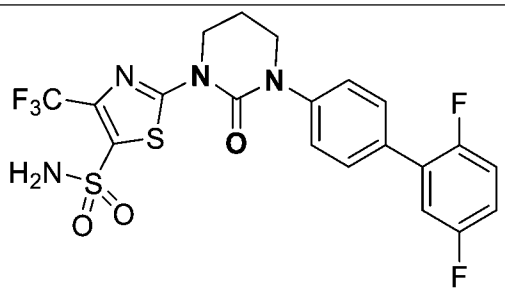
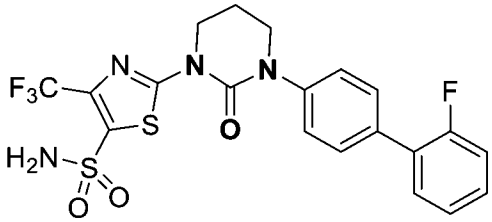
			ppm
149	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
150	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
151		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H) ppm

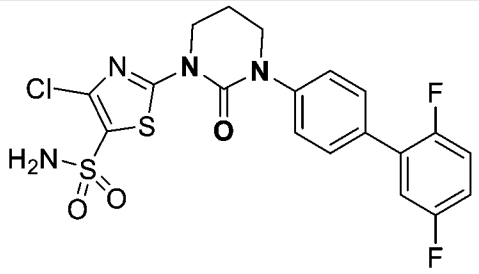
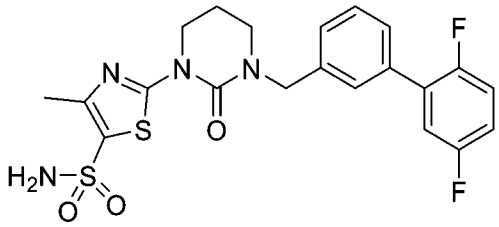
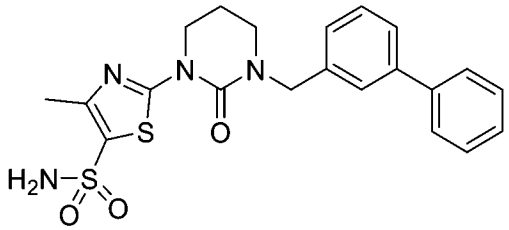
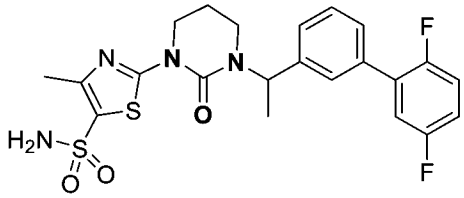
152	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
153	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
154		477.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H) ppm (注意：未觀察到-NH及-CH_3質子)

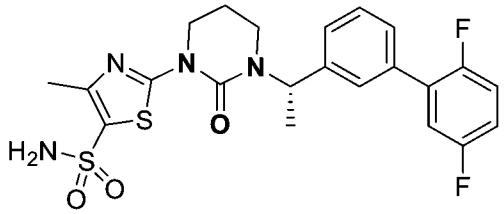
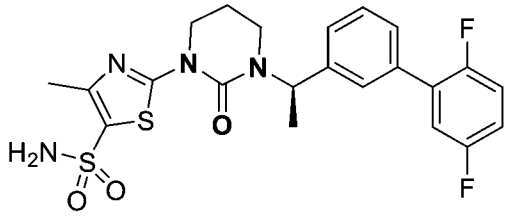
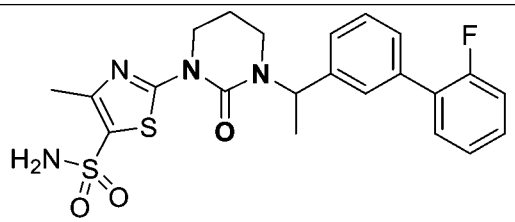
155		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.12-3.11 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 0.79-0.78 (m, 4 H) ppm
156	 單一對映體，任意指定之立體化學	489.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm
157	 單一對映體，任意指定之立體化學	489.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.5 Hz, 4H) ppm
158		471.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm

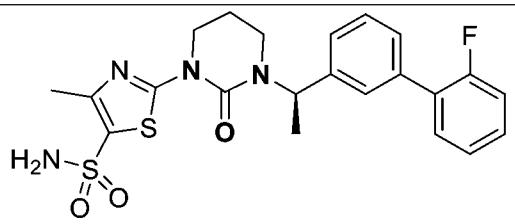
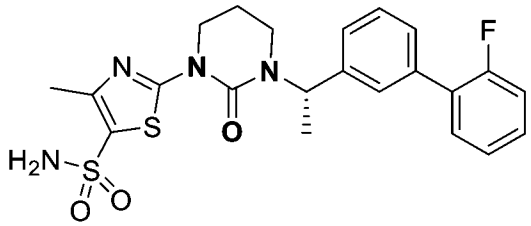
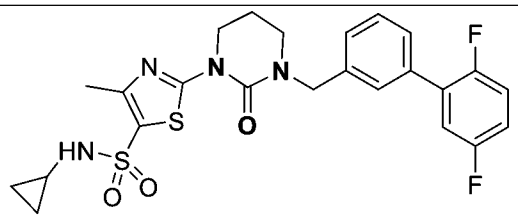
159	 單一對映體，任意指定之立體化學	471.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.1 Hz, 4H) ppm
160	 單一對映體，任意指定之立體化學	471.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.0 Hz, 4H) ppm
161		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H) ppm
162		492.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm

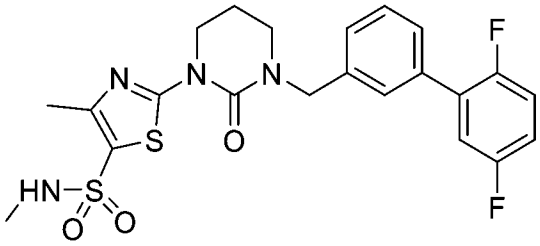
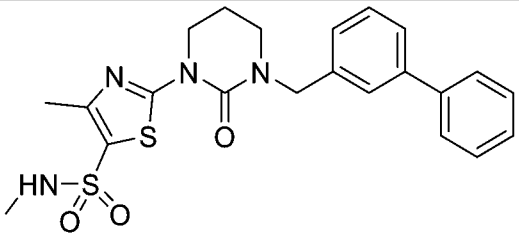
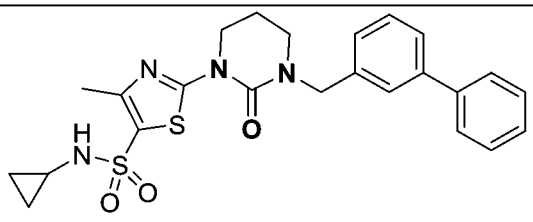
163		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 4H) ppm
164		446.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
165		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm
166		476.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m,

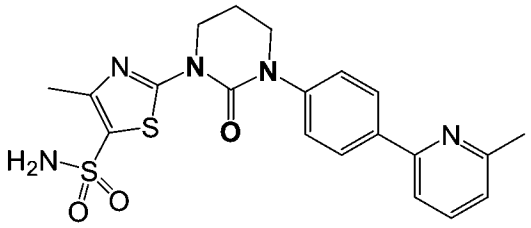
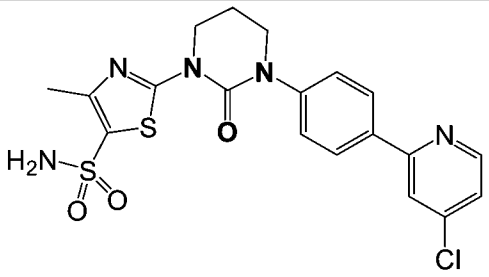
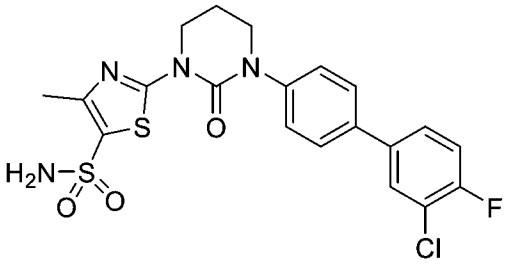
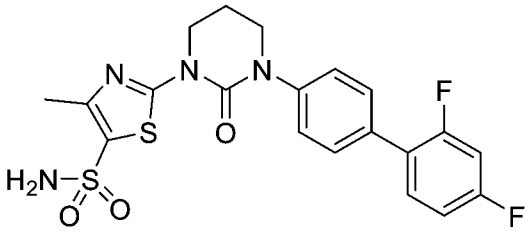
			2H), 1.14 - 1.04 (m, 4H) ppm
167		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 2H) ppm
168		430.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
169		519.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (br s, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm
170		501.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 5H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m,

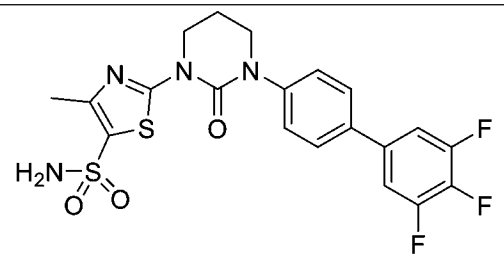
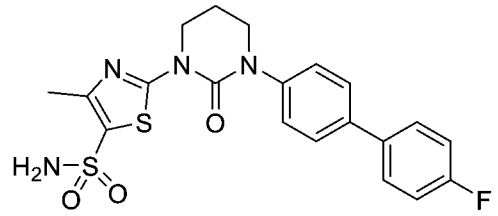
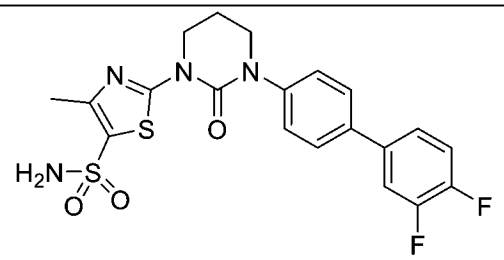
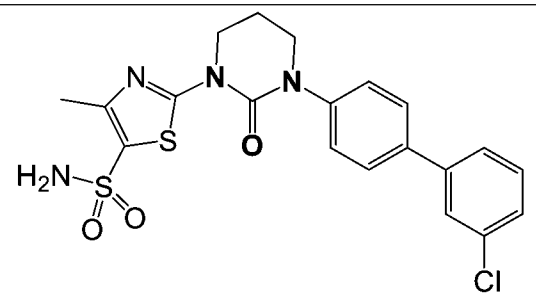
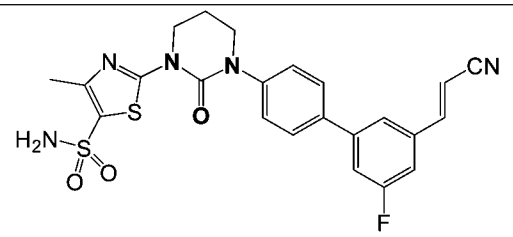
			2H) ppm
171		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H) ppm
172		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 5H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H) ppm
173		443.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (br.s, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H) ppm
174		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.54 - 7.31 (m, 8H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.41 (s,

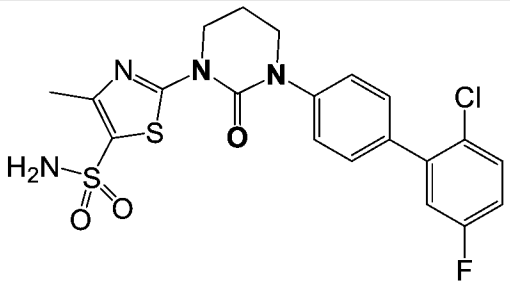
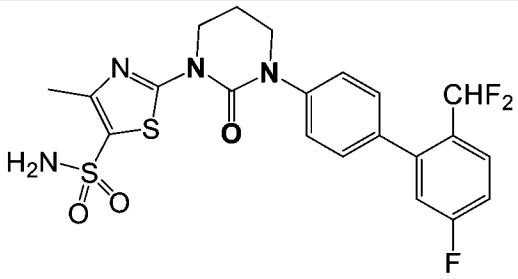
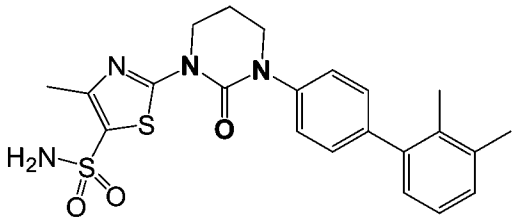
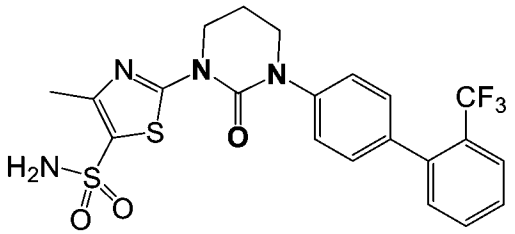
			3H), 2.08 - 1.85 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
175	 單一對映體，任意指定之立體化學	493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.31 (m, 8H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 - 1.83 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
176	 單一對映體，任意指定之立體化學	493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.32 (m, 8H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
177		475.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

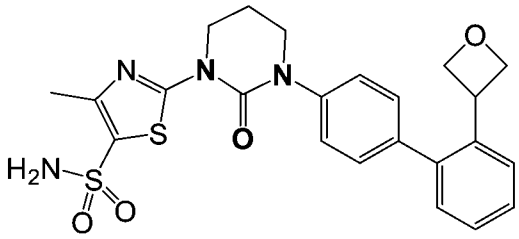
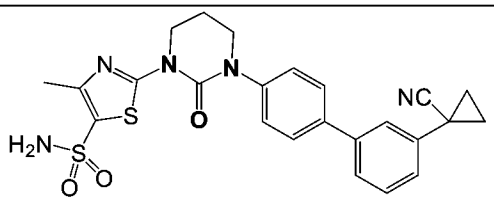
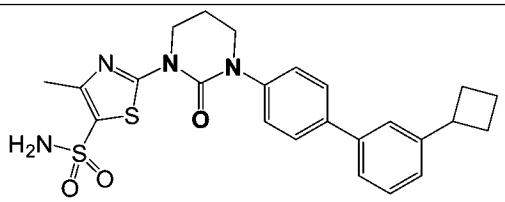
178	 單一對映體，任意指定之立體化學	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 6H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
179	 單一對映體，任意指定之立體化學	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
180		519.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H) ppm

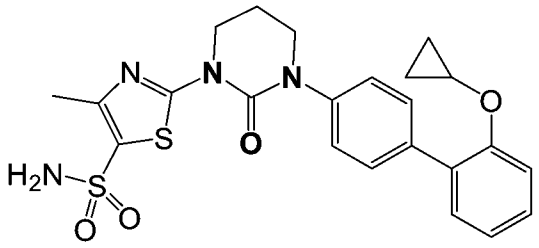
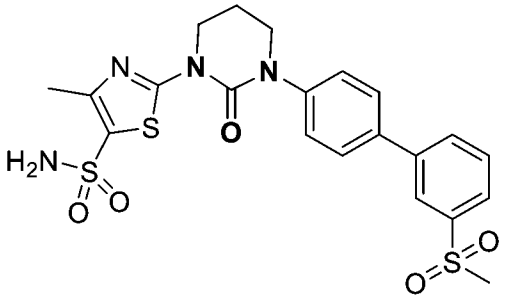
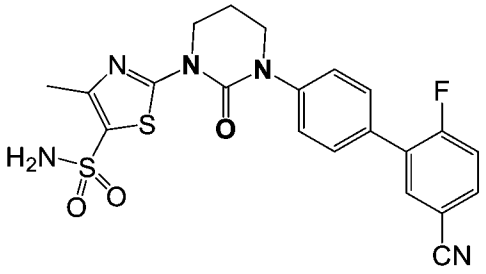
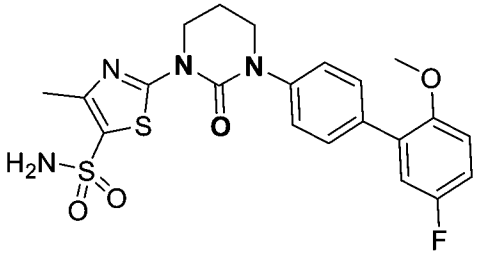
181		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H) ppm
182		457.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H) ppm
183		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (br s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H) ppm

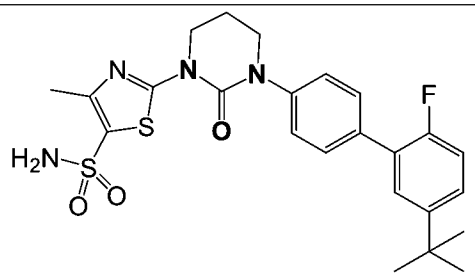
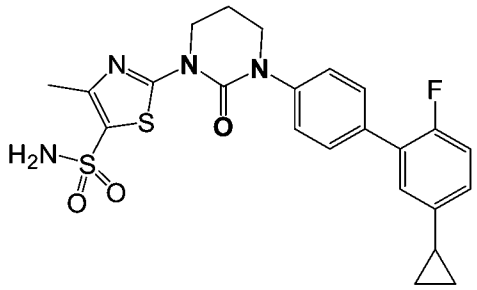
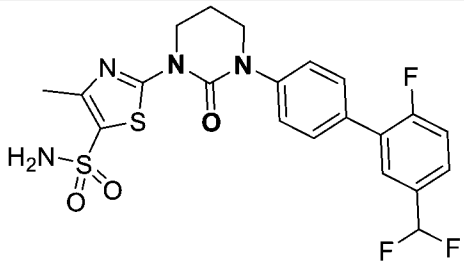
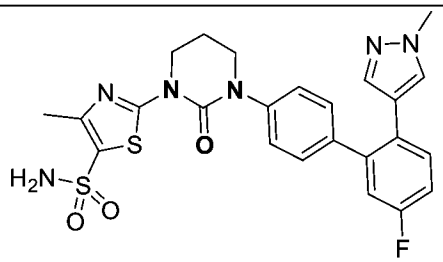
184		444.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
185		463.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H)
186		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, J = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)
187		465.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.16 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)

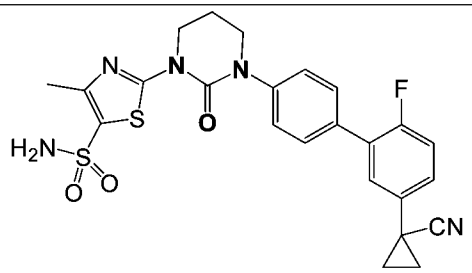
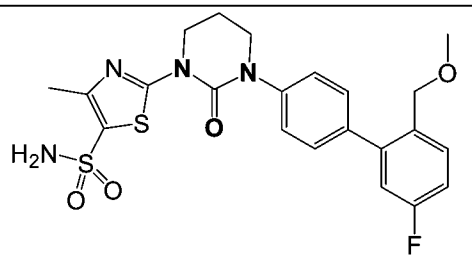
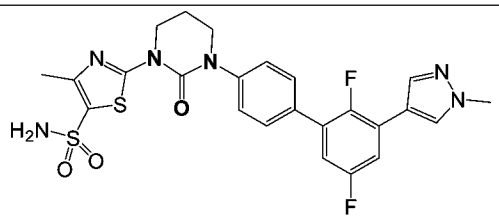
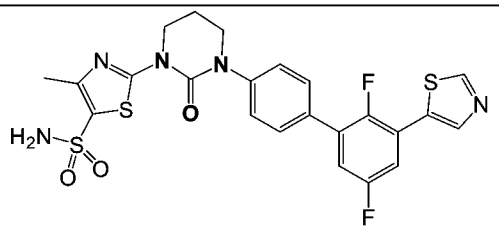
188		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.64 (m, 4H), 7.56 (br s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
189		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
190		465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
191		463.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
192		497.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 5H), 6.70 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.79

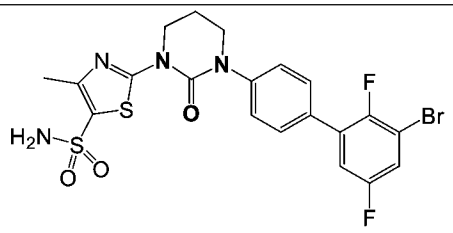
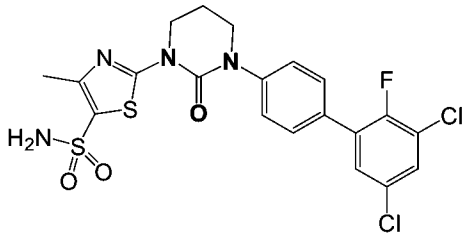
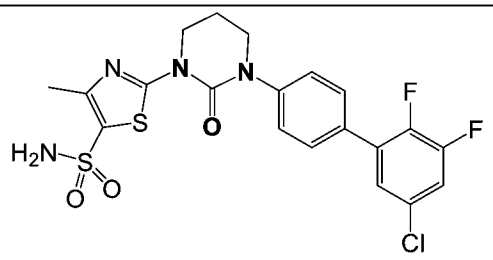
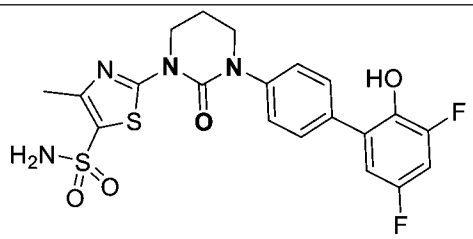
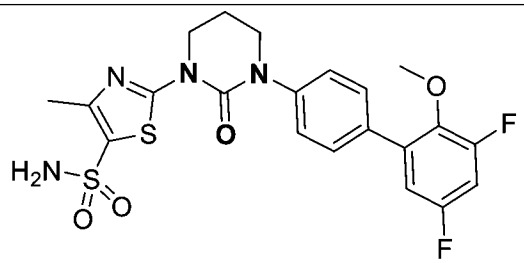
			(m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
193		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
194		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H).
195		457.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).
196		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).

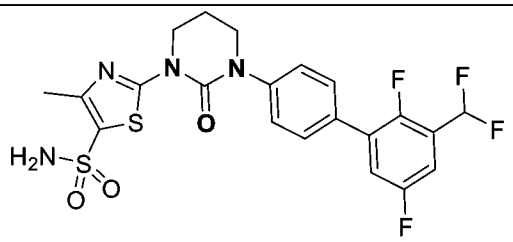
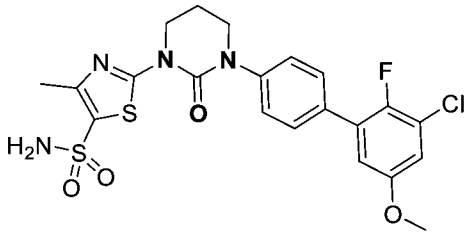
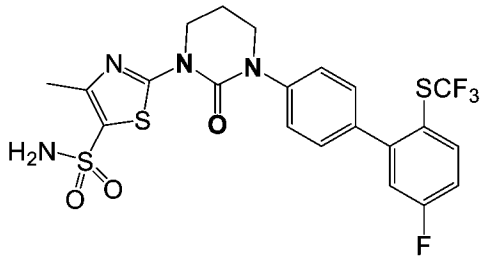
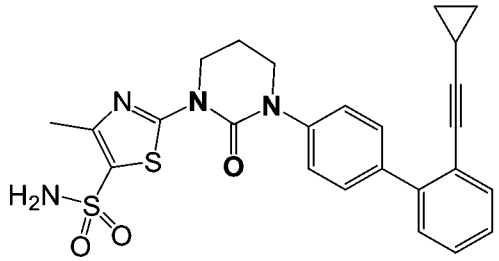
197		485.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
198		494.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H).
199		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H).

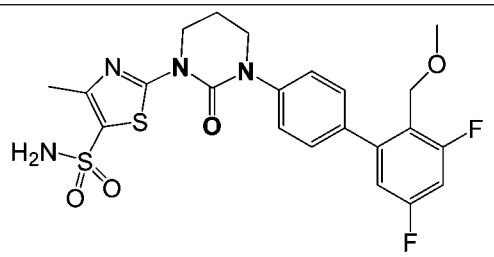
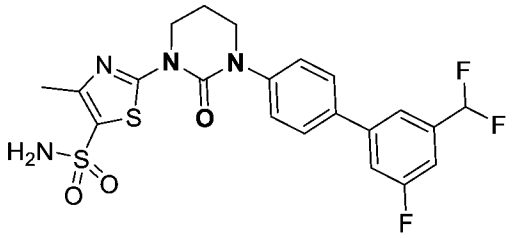
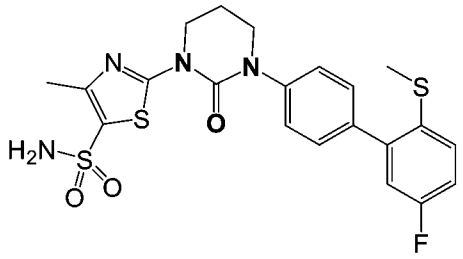
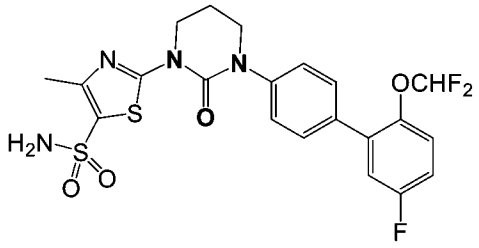
200		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).
201		507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H). [注意：- 3H併入溶劑峰中]
202		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 5H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H).
203		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.53 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).

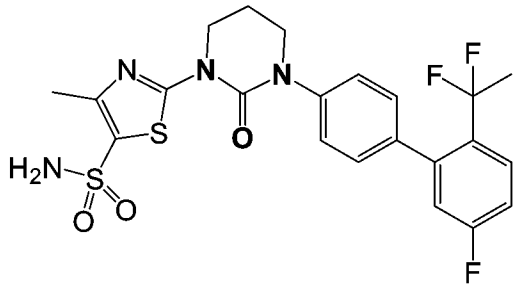
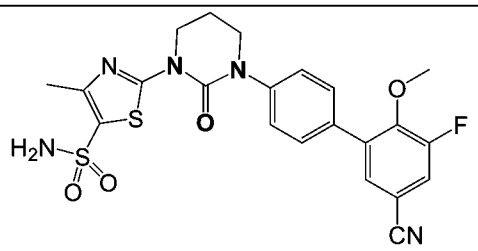
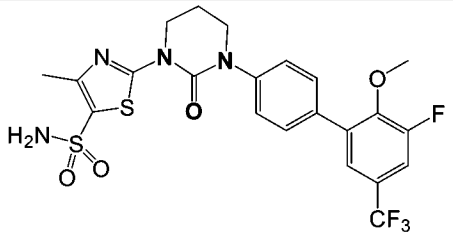
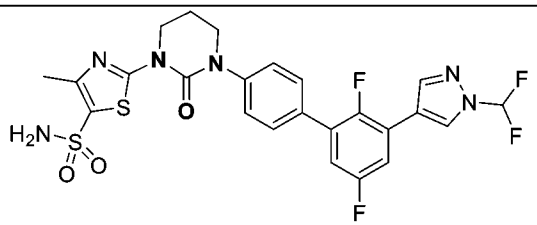
204		503.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).
205		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 4H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H).
206		497.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.09 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
207		527.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).

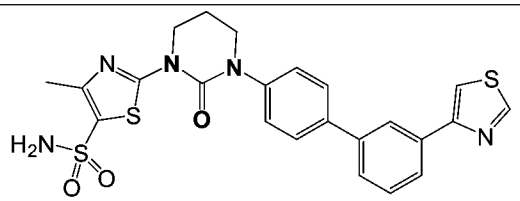
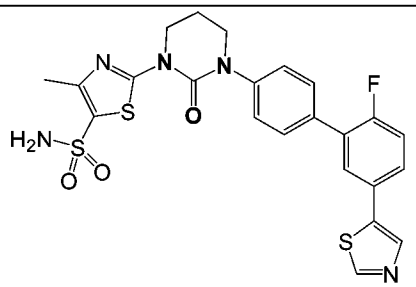
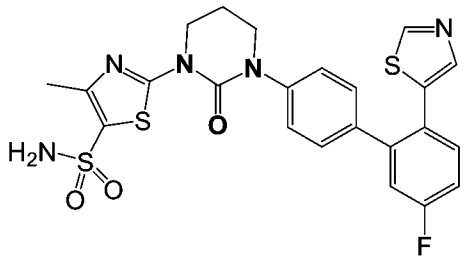
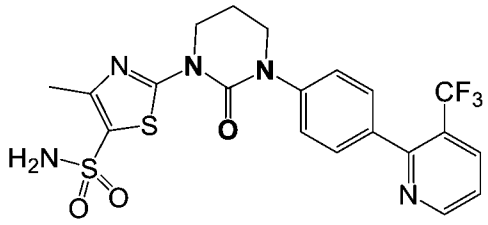
208		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H).
209		491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.19 (m, 2H).
210		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
211		548.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).

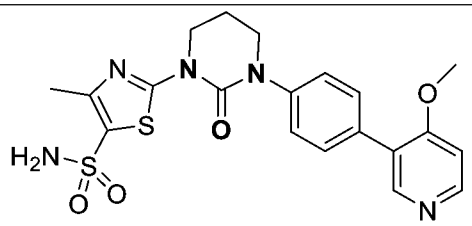
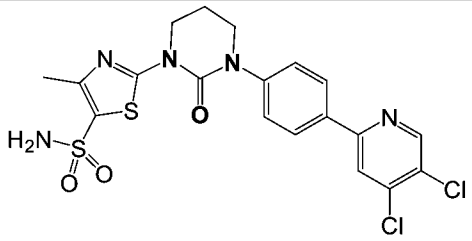
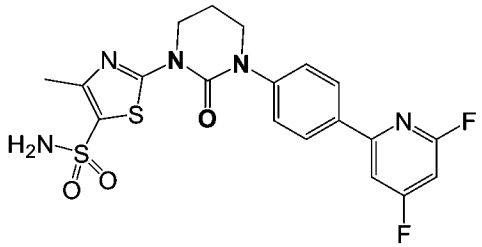
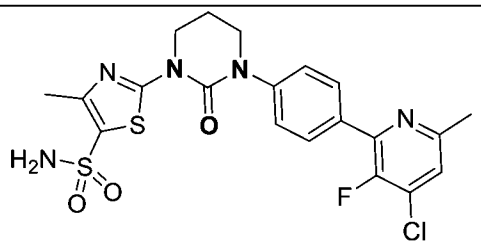
212		542.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
213		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
214		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
215		481.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (brs, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
216		495.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 -

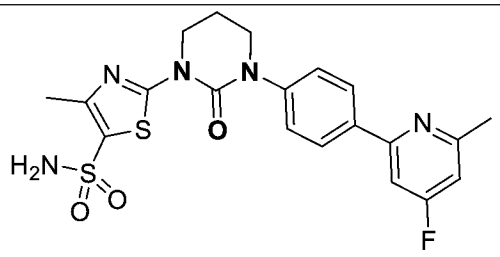
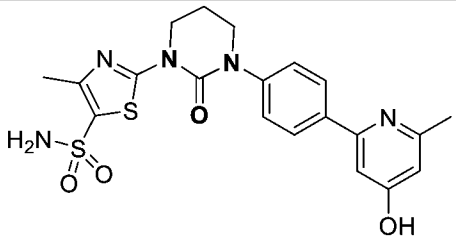
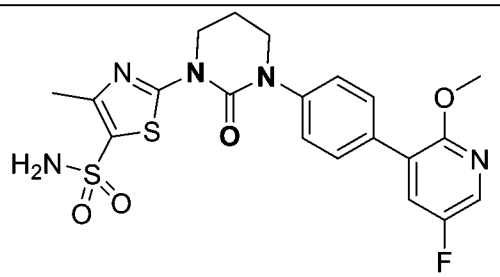
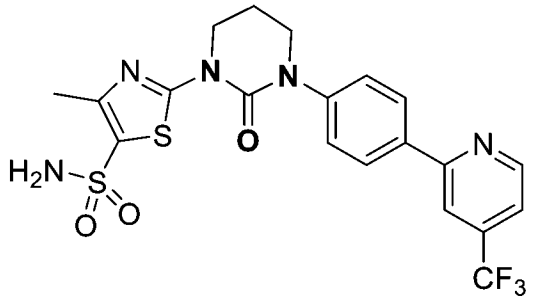
			3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
217		515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 5H), 7.28 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
218		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H).
219		547.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H).
220		492.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).

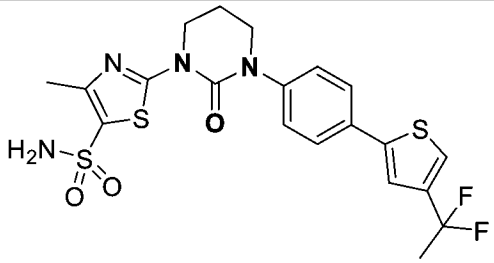
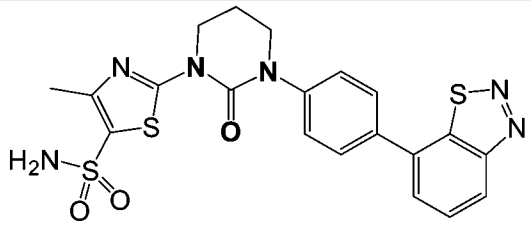
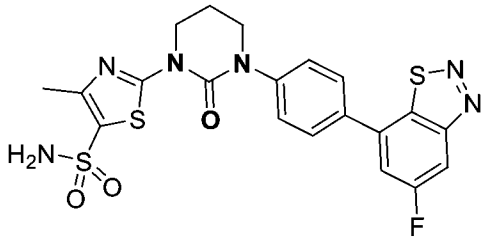
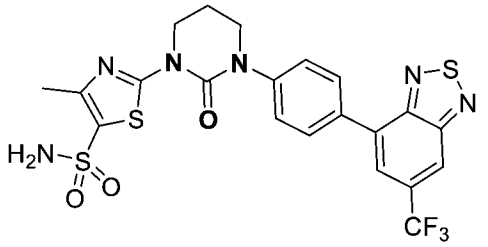
221		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 - 7.47 (m, 6H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
222		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.75 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)
223		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H)
224		531.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.49 (m, 7H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)

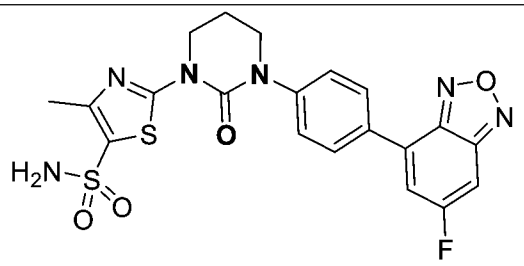
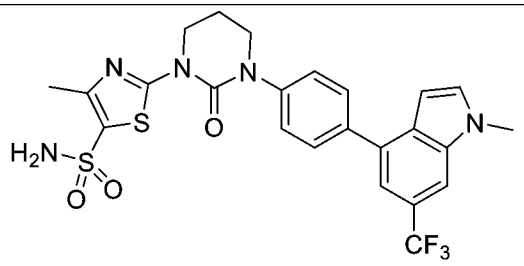
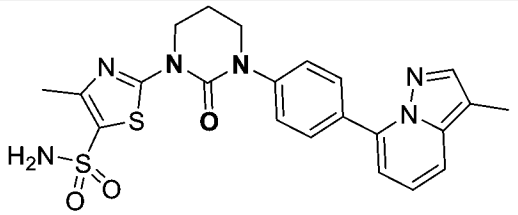
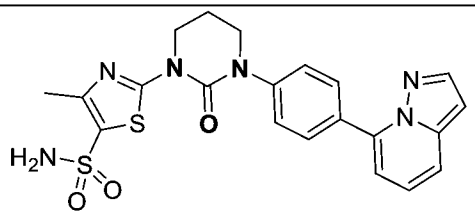
225		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.72 (t, J = 19.0 Hz, 3H)
226		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).
227		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (dd, J = 1.9, 11.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 5H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H).
228		581.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (d, J = 3.20 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.80 Hz, 4H), 7.39 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 8.38 (s, 2H),

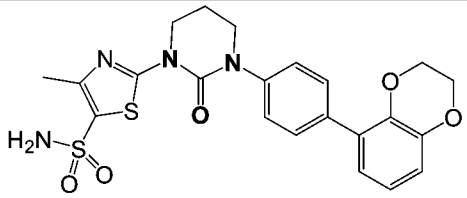
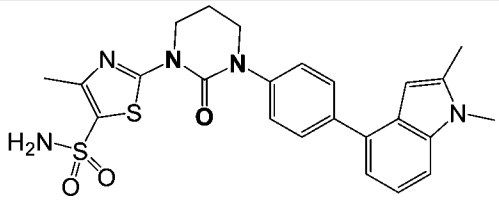
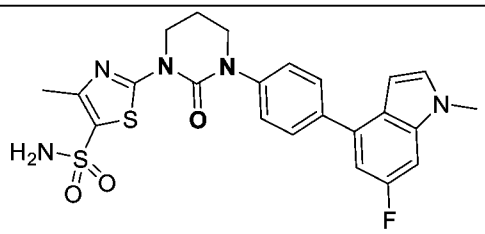
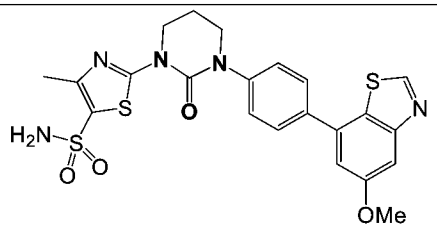
229		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H).
230		530.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H).
231		530.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 6H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H).
232		498.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).

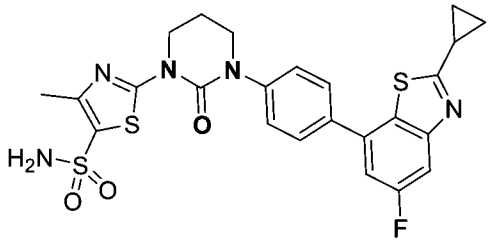
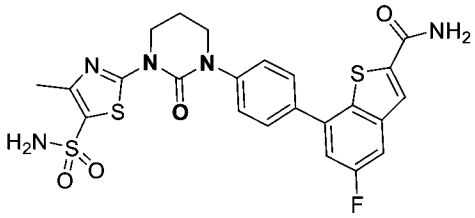
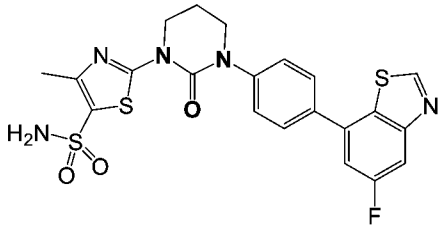
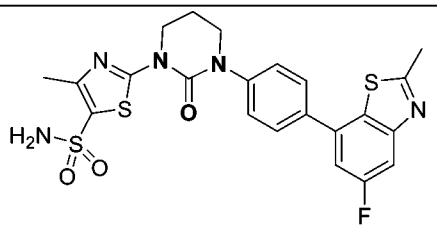
233		460.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
234		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H).
235		466.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H).
236		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) [注意：-CH_3併入溶劑峰中]。

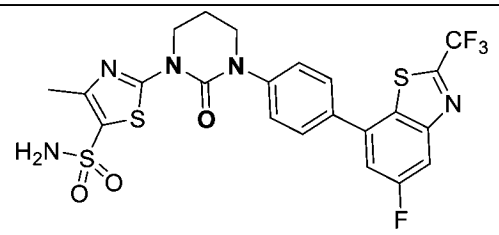
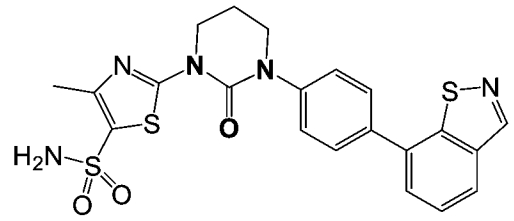
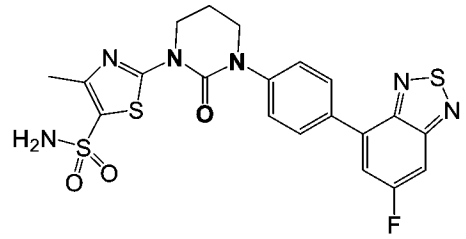
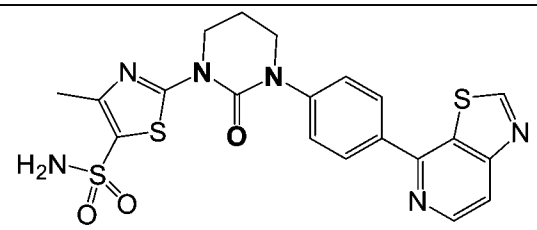
237		462.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H)
238		460.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.29 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). [注意：未觀察到-OH質子]
239		478.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 2H).
240		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30

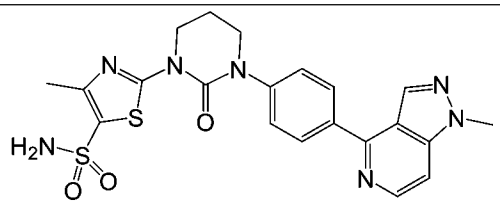
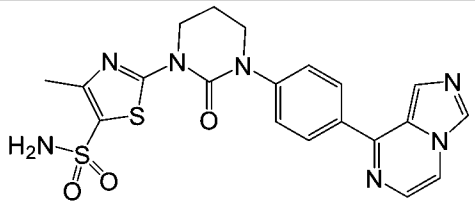
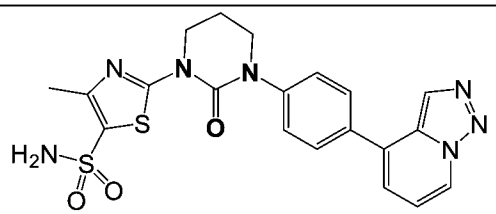
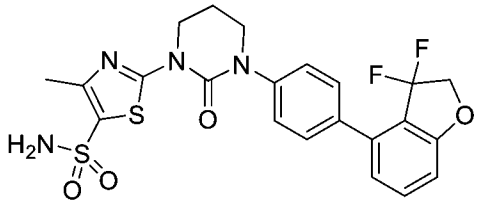
			- 2.19 (m, 2H)
241		499.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.01 (t, J = 18.6 Hz, 3H).
242		484.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
243		505.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
244		555.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 7.68 - 7.45 (m, 4H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H).

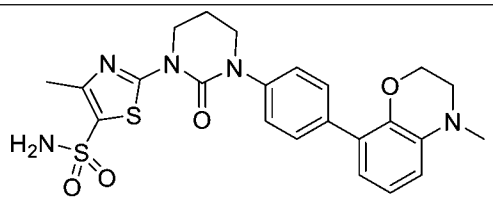
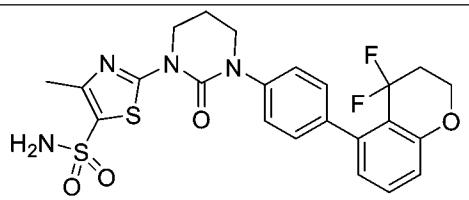
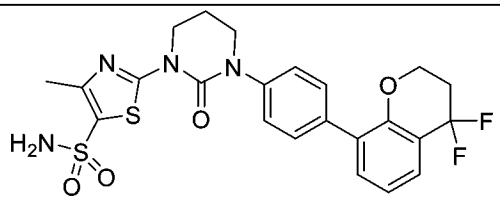
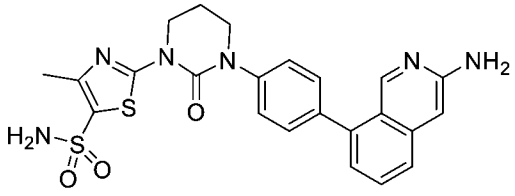
245		489.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.17 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.40 Hz, 2H),7.59 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H) , 2.26 (t, J = 5.60 Hz, 2H).
246		550.2	(400 MHz, DMSO-d6) 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.60 Hz, 4H), 7.38 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (t, 2H)
247		483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
248		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m,

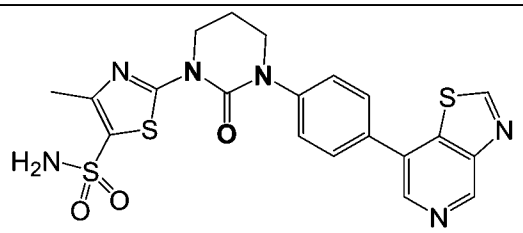
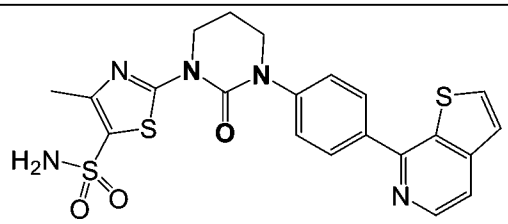
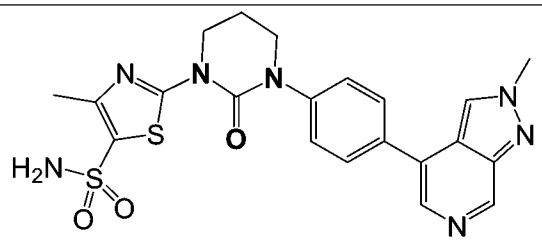
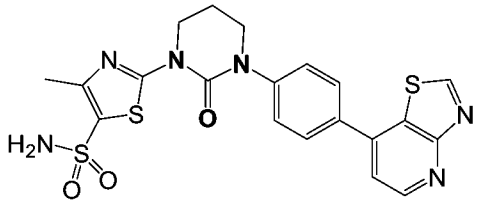
			2H).
249		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H).
250		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
251		500.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
252		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H),

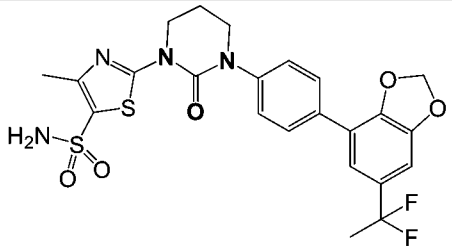
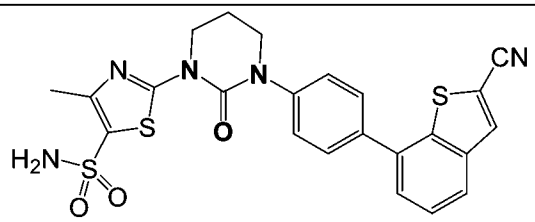
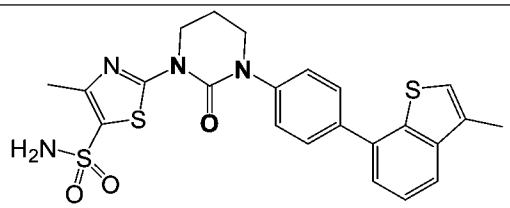
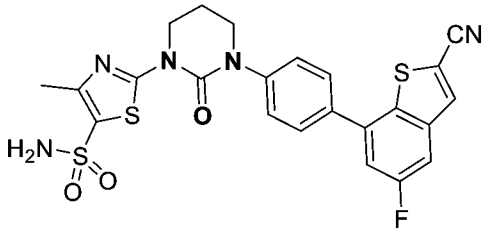
			3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H).
253		544.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 2.2, 10.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H). [注意：未觀察到環丙基之一個-CH，併入溶劑峰中]
254		546.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).
255		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 5H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
256		518.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H),

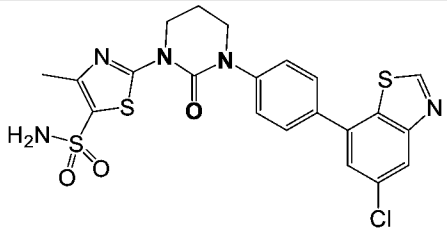
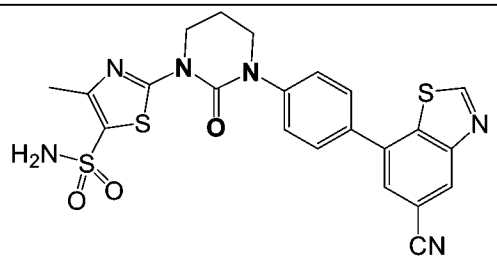
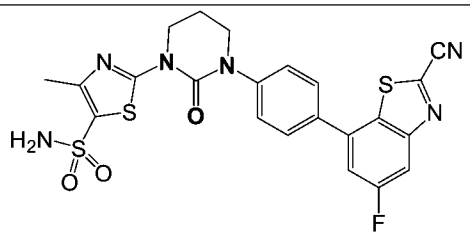
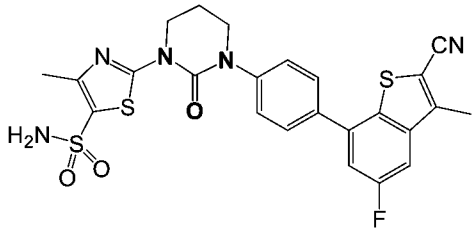
			2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
257		572.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)
258		486.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
259		505.6	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.09 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H),
260		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).

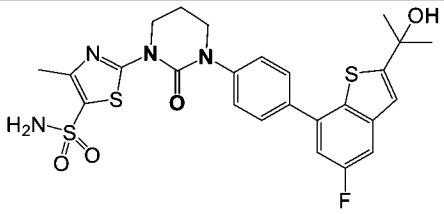
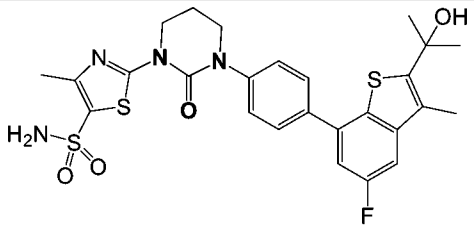
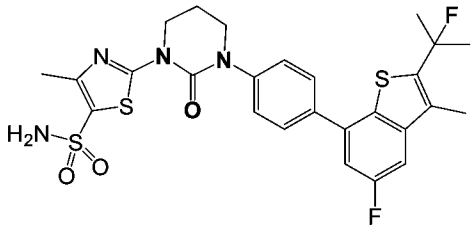
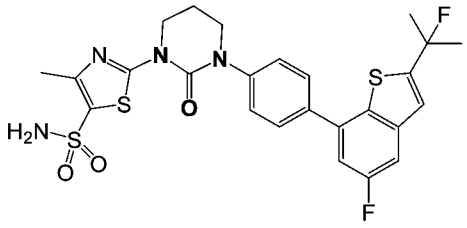
261		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H).
262		470.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H). [注意：未觀察到-NH_2]。
263		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
264		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.42 (m, 7H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)

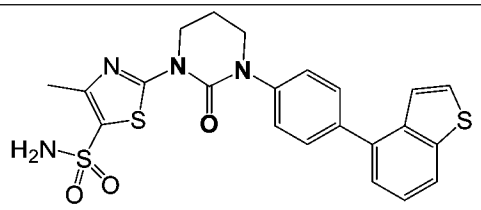
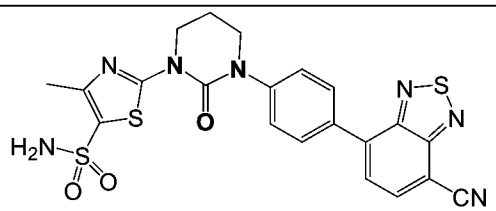
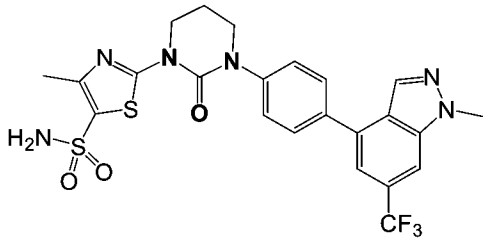
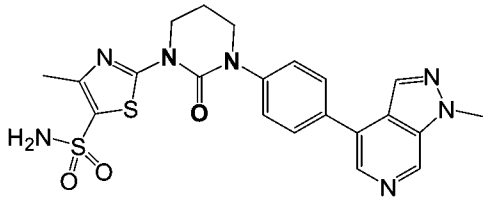
265		518.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 2.9, 11.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 3.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H). [注意：-兩個質子併入溶劑峰中]
266		521.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H)
267		521.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H).
268		495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 8H), 7.06 (dd, J = 1.1, 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87

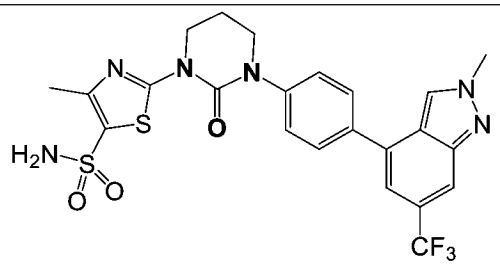
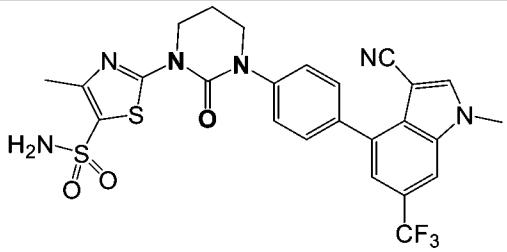
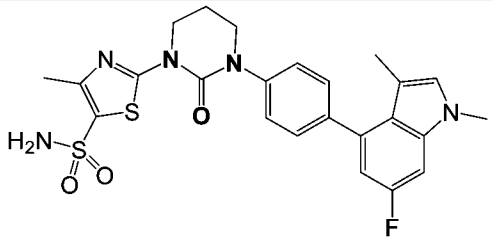
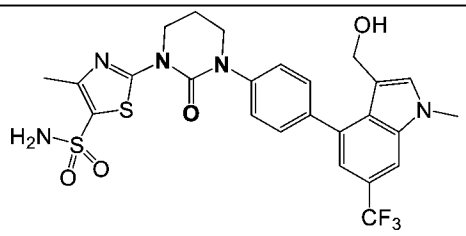
			(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
269		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.38 - 9.35 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H).
270		484.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.49 (m, 5H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H).
271		484.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = -8.00 Hz, 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 2H),
272		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (br s, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s,

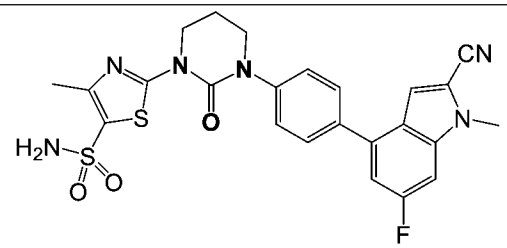
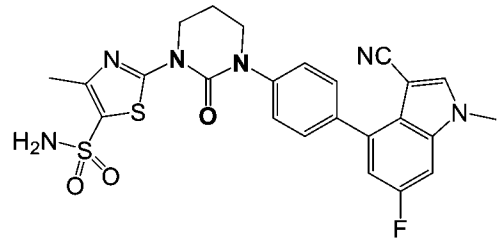
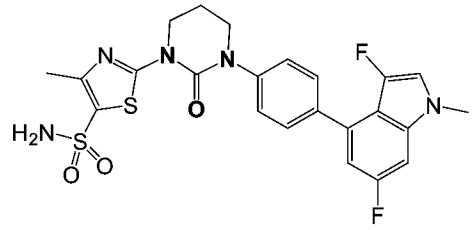
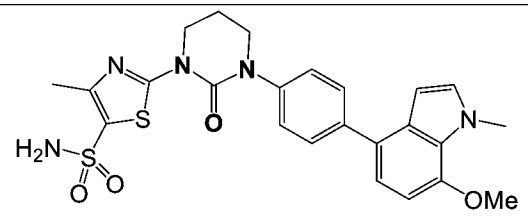
			3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H)
273		537.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.01 (t, J = 18.8 Hz, 3H)
274		510.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
275		499.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H).
276		528.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 2.46 (s,

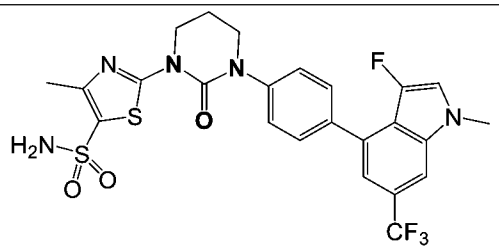
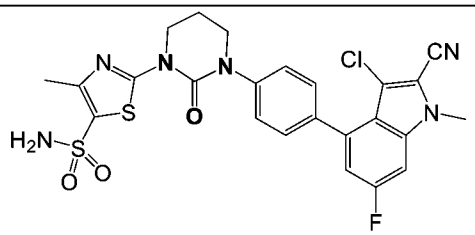
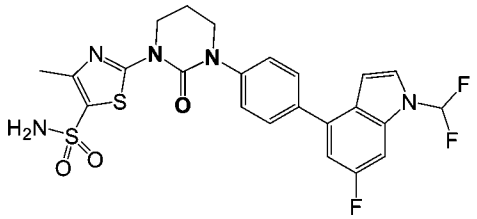
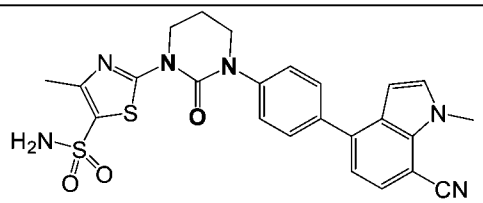
			3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
277		520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
278		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (brs, 2H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H)
279		529.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).
280		542.0	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.26 (m,

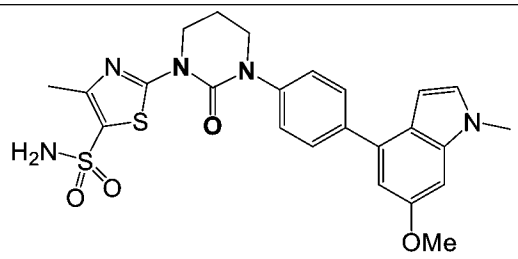
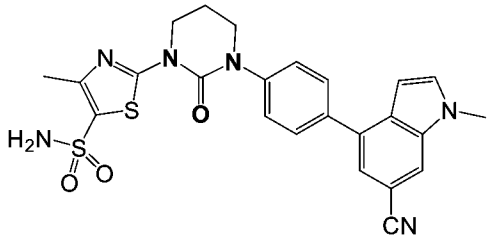
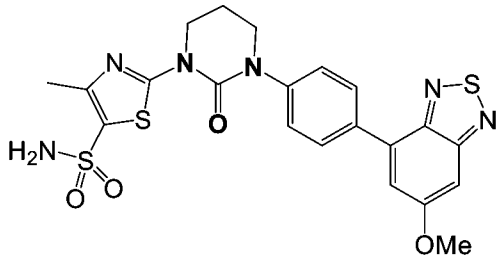
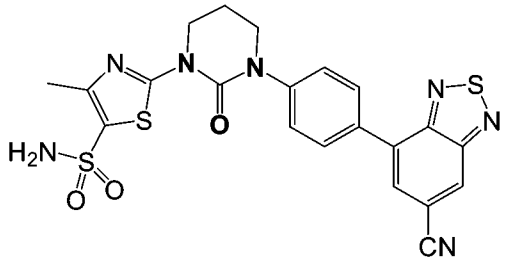
			2H).
281		561.0	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).
282		575.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H).
283		577.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.77 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 2.00 Hz, 4H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).
284		563.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 5H), 7.39 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

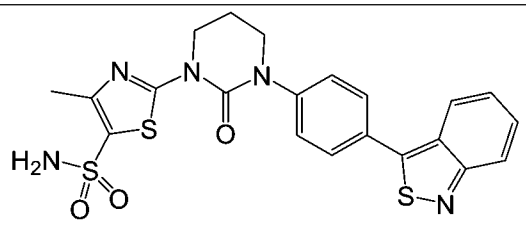
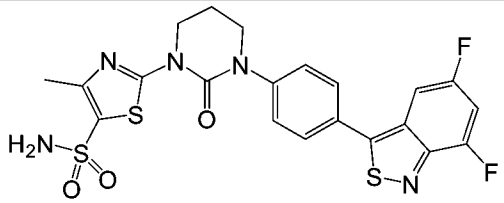
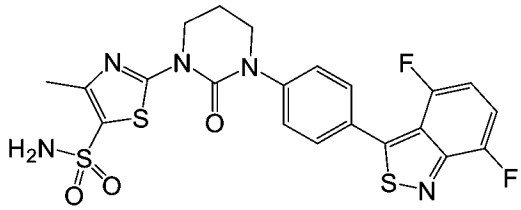
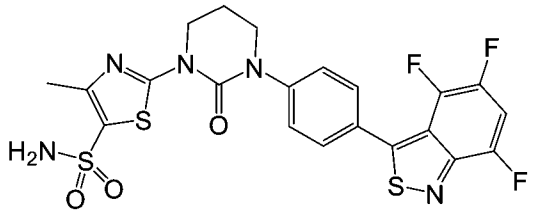
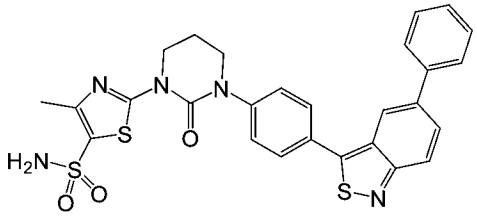
285		485.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.06 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H)
286		512.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.01 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 2H)
287		551.1(	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.60 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.60 Hz, 4H), 7.52 (s, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.87 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H)
288		484.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.60-7.58 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 4.20-4.19 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H)

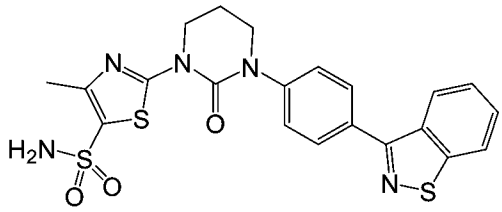
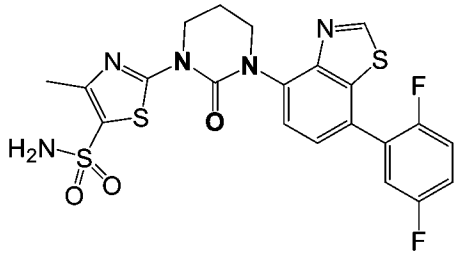
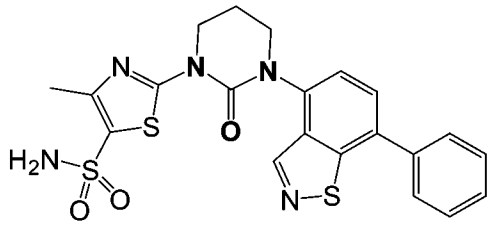
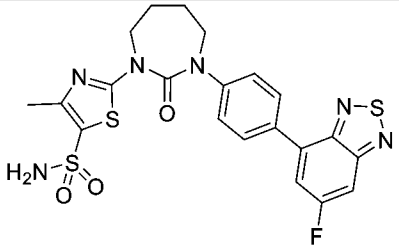
289		551.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.80 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.86 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 6.00 Hz, 2H)
290		575.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86-3.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H)
291		514.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.49 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
292		580.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H),

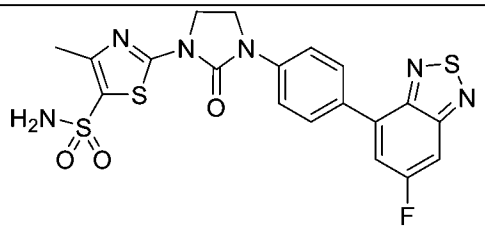
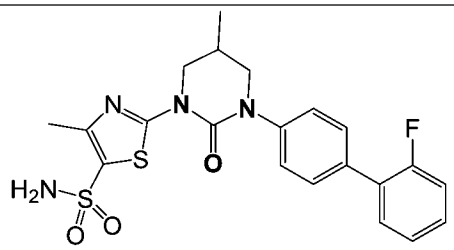
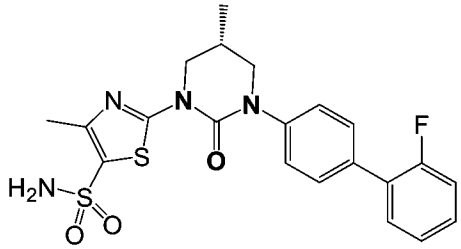
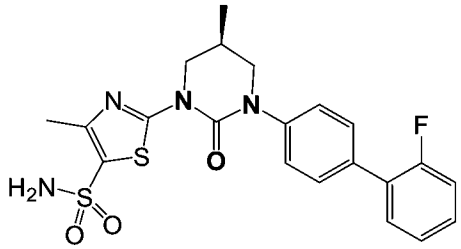
293		525.0	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.75 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 7H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (d, J = 5.20 Hz, 2H).
294		525.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.36 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 7H), 7.12 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.05-2.08 (m, 2H),
295		518.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.62-7.58 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
296		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).

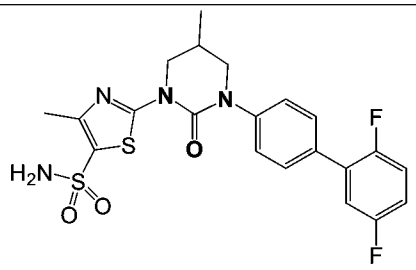
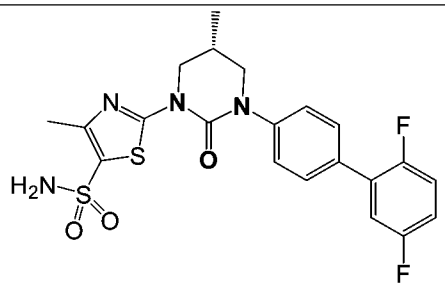
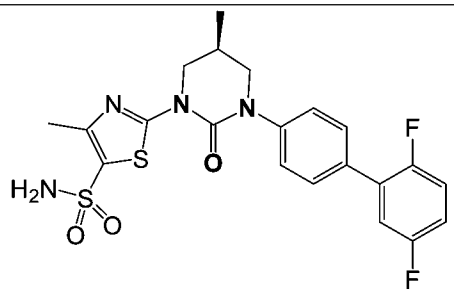
297		568.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.97 (d, J =2.00 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.20 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.80 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 23.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H),
298		560.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.74 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (m, 2H),
299		536.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H)
300		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H). [未觀

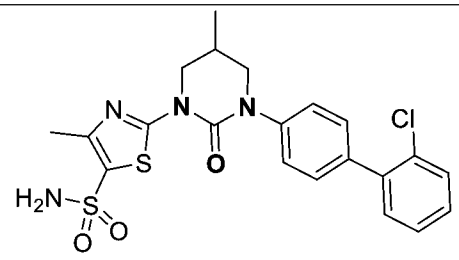
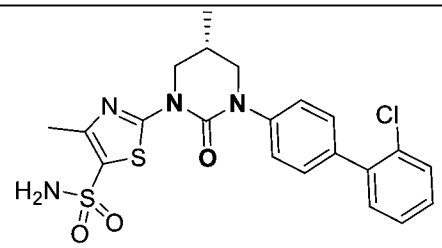
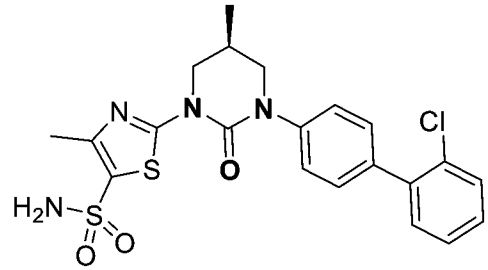
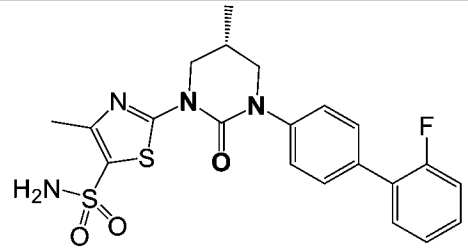
			察到NH_2]
301		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H)
302		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
303		516.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 6H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H)
304		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)

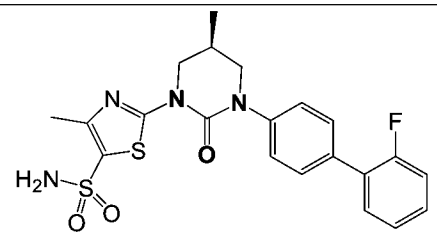
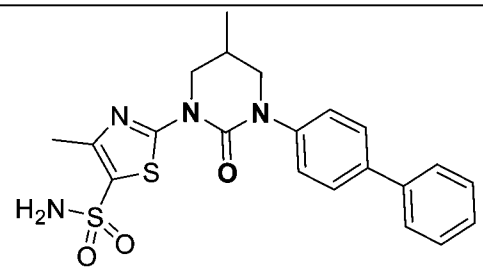
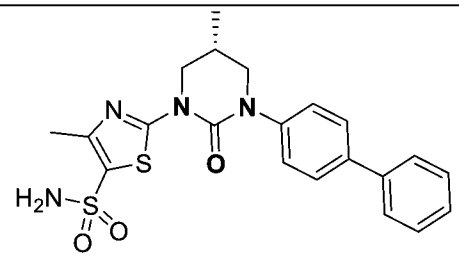
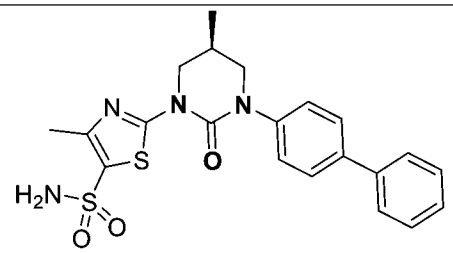
305		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H).
306		522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 6H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
307		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
308		539.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]
309		562.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8

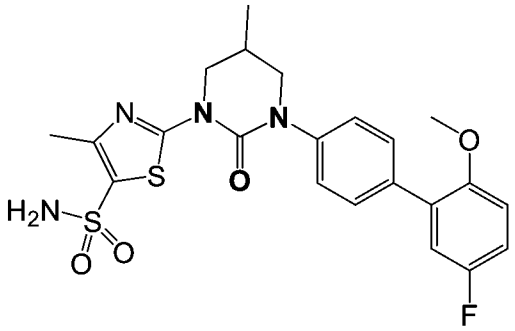
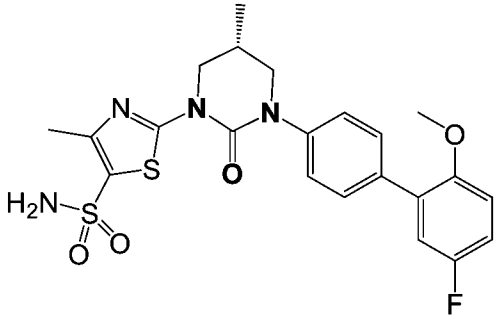
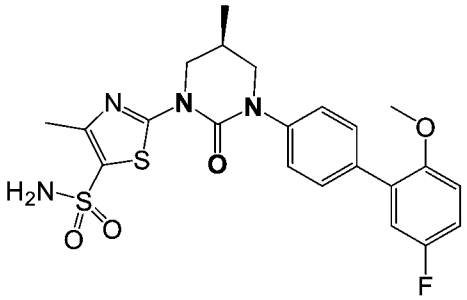
			Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
310		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (dd, J = 8.3, 17.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 - 7.51 (m, 6H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
311		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.37 (m, 5H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), [注意：-CH_3與溶劑峰合併，未觀察到]
312		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 6H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 2H)
313		519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m,

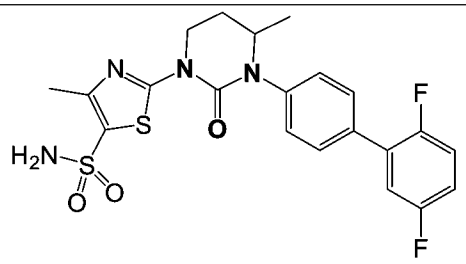
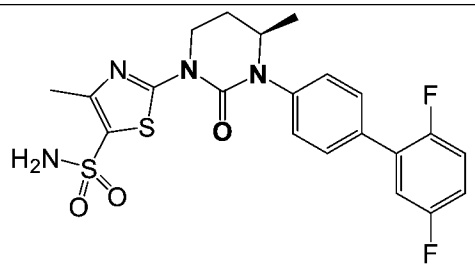
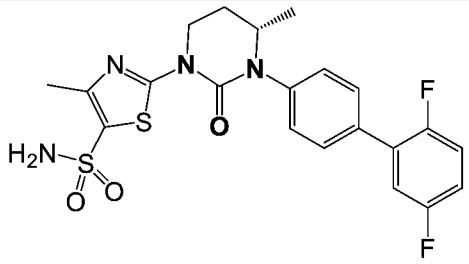
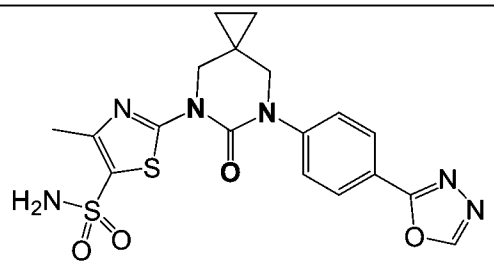
			2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H).
314		491.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).
315		461.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：未觀察到一個質子]
316		460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：未觀察到-NH_2質子]。
317	 單一對映體，任意指定之立體化學	460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：未觀察到-NH_2質

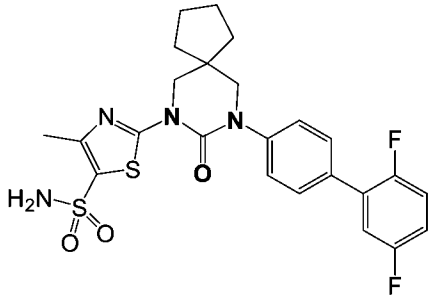
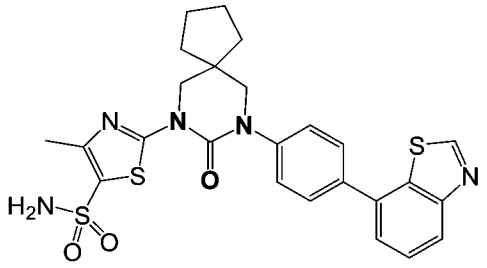
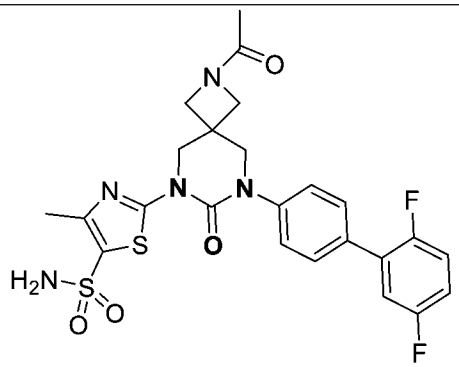
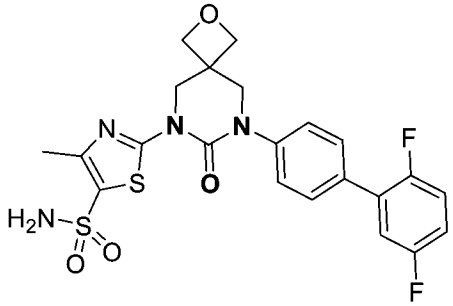
			子]。
318		479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]
319	 單一對映體，任意指定之立體化學	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
320	 單一對映體，任意指定之立體化學	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.2 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。

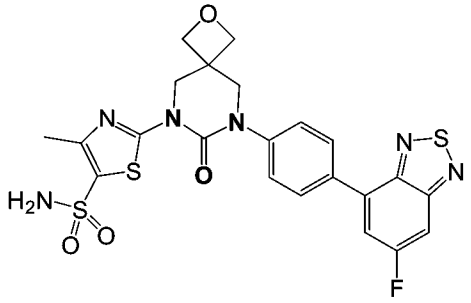
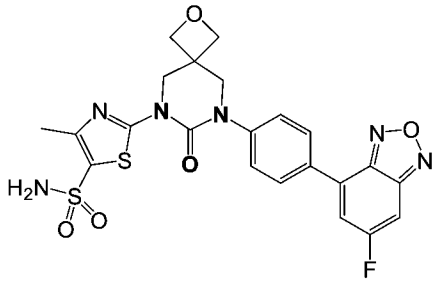
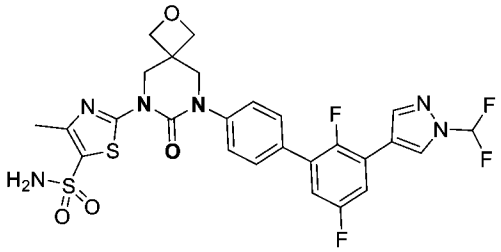
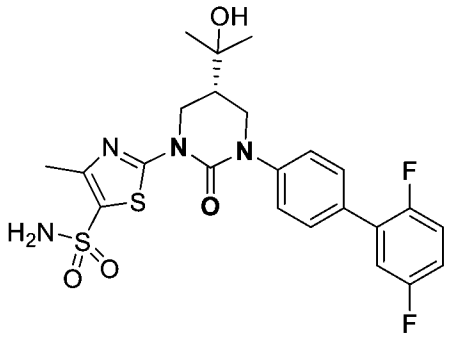
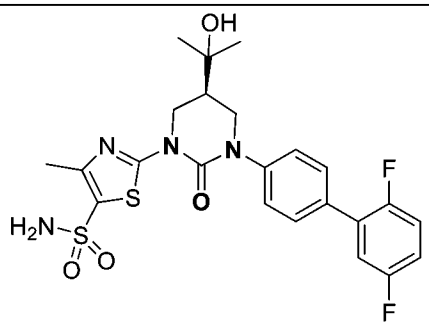
321		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 7H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
322	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 2.7, 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：一個質子併入溶劑峰中]
323	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, J = 4.9, 12.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H). [注意：一個質子併入溶劑峰中]。
324	 單一對映體，任意指定之立體化學	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：未觀

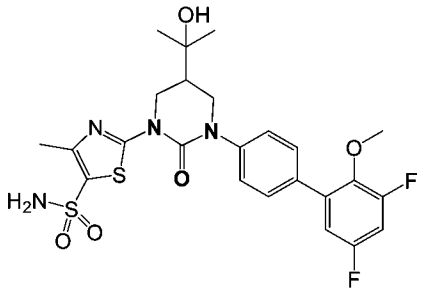
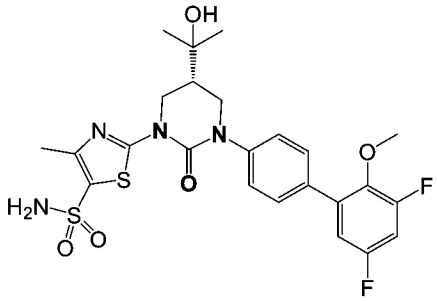
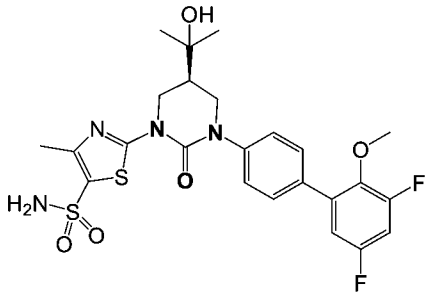
			察到-NH_2質子]。
325	 單一對映體，任意指定之立體化學	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：未觀察到-NH_2質子]。
326		443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]
327	 單一對映體，任意指定之立體化學	443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
328		443.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.56 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.42 -

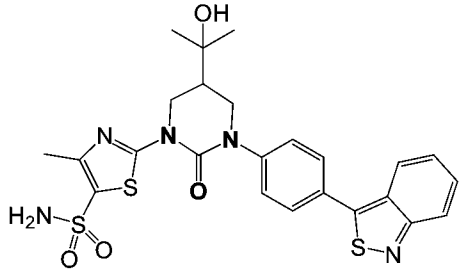
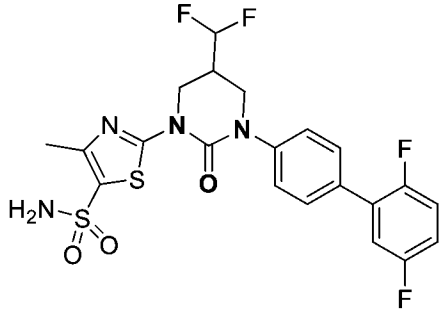
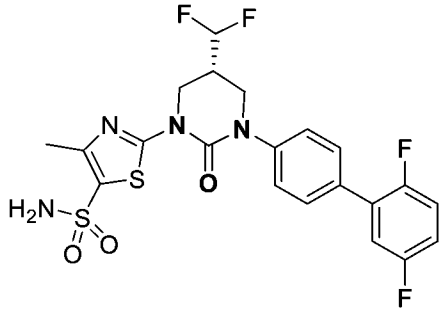
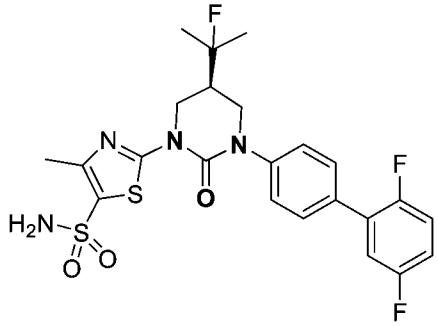
	單一對映體，任意指定之立體化學		4.34 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]
329		491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.08 (m, 5H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
330	 單一對映體，任意指定之立體化學	491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 5H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
331	 單一對映體，任意指定之立體化學	491.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 5H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。

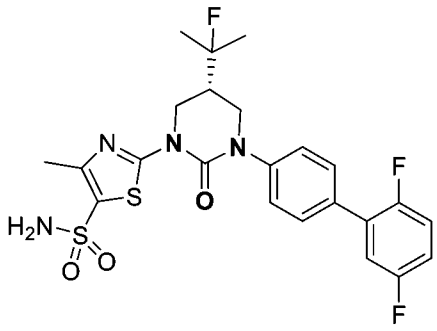
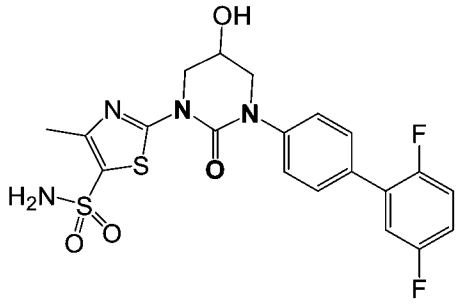
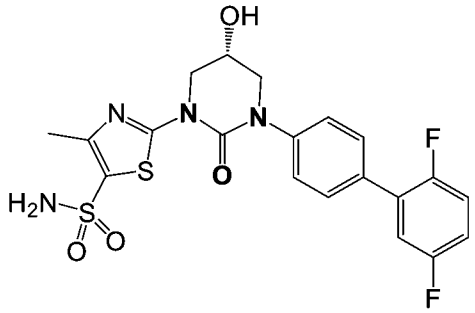
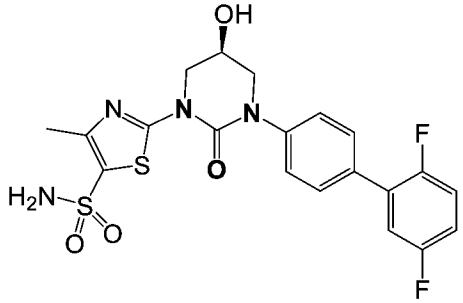
332		478.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
333	 單一對映體，任意指定之立體化學	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
334	 單一對映體，任意指定之立體化學	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
335		447.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.56 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 4H)

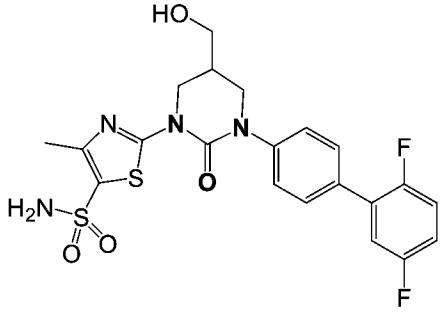
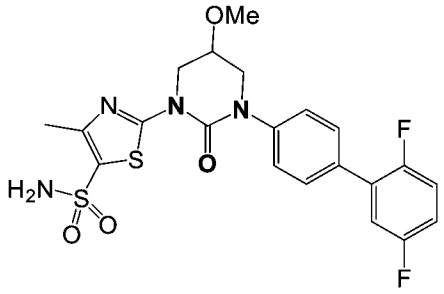
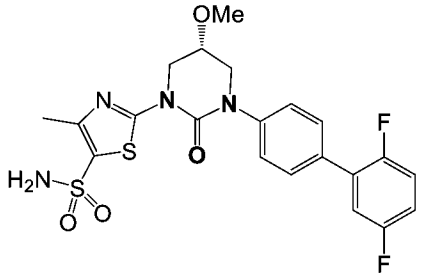
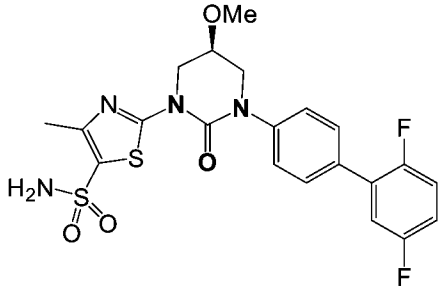
336		519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 8H).
337		540.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 8H).
338		548.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67-7.62 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.78 (s, 3H),
339		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.47 - 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). [注意：-甲基併入溶劑峰中]

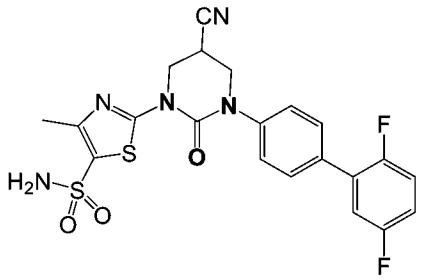
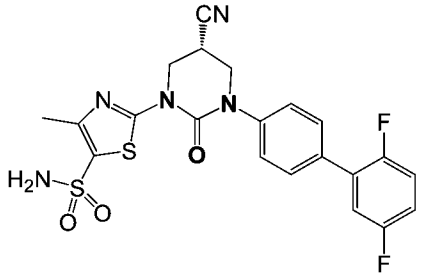
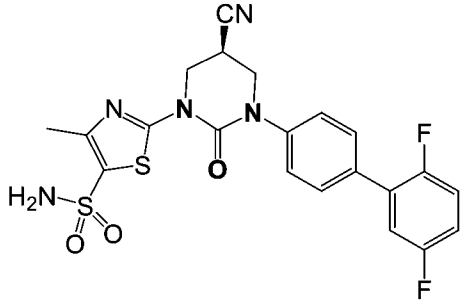
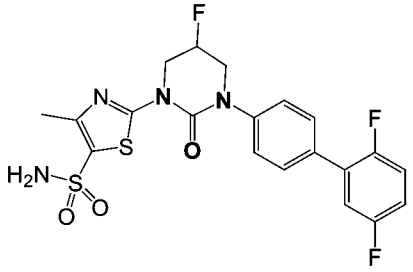
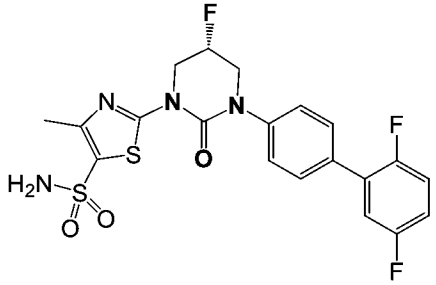
340		546.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). [注意：-CH_3 併入溶劑峰中]
341		531.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)
342		623.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).
343	 單一對映體，任意指定之立體化學	523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.34 (m, 6H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, J = 10.4 Hz, 6H).
344		523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m,

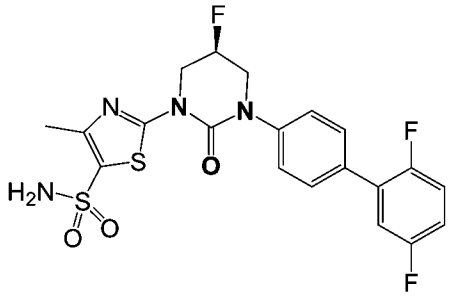
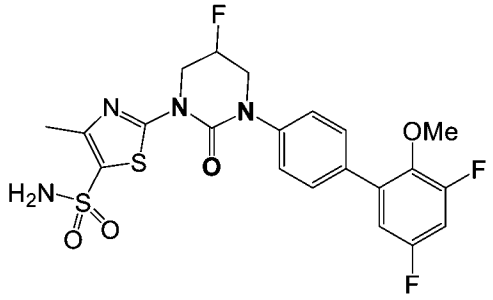
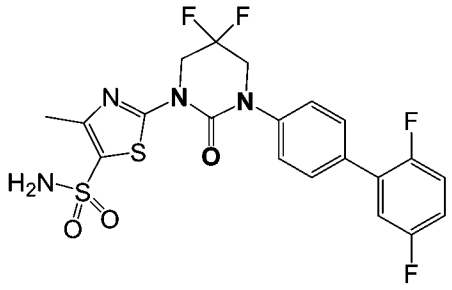
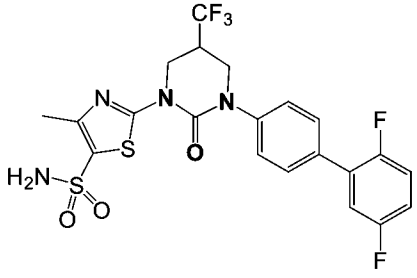
	單一對映體，任意指定之立體化學		1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.20 (d, J = 10.4 Hz, 6H).
345		553.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 1.33 (s, 6H).
346	 單一對映體，任意指定之立體化學	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).
347	 單一對映體，任意指定之立體化學	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).

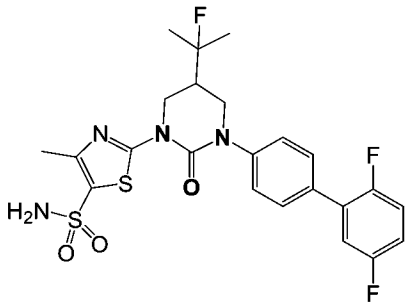
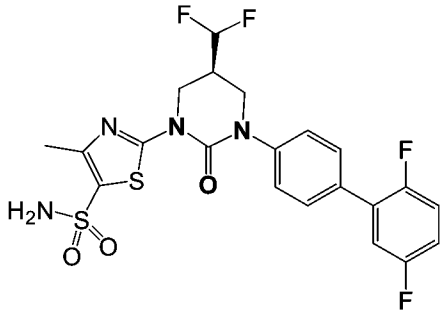
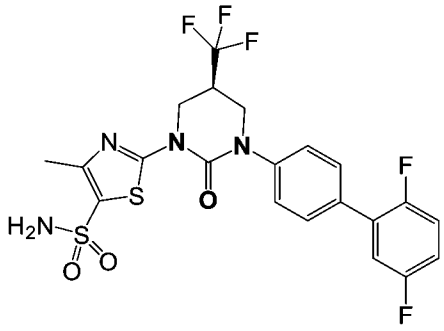
348		544.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.76 (m, 4H), 7.71 - 7.47 (m, 5H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 1.22 (d, J = 8.8 Hz, 6H). [注意：甲基併入溶劑峰中]
349		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.64 - 6.27 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
350	 單一對映體，任意指定之立體化學	515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.62 - 6.26 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
351	 單一對映體，任意指定之立體化	525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m,

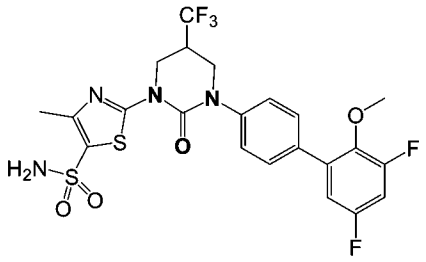
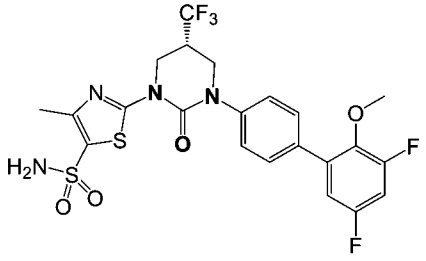
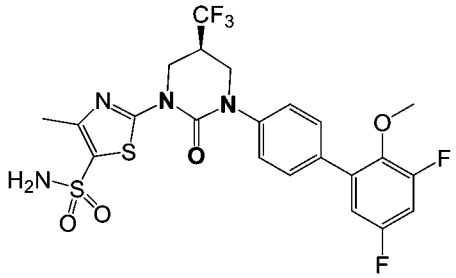
	學		1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.6 Hz, 3H).
352	 單一對映體，任意指定之立體化學	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
353		481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).
354	 單一對映體，任意指定之立體化學	481.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
355		481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m,

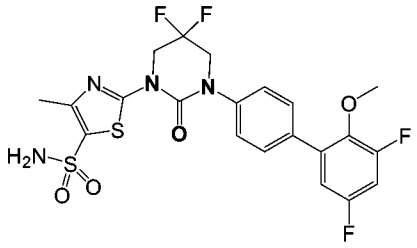
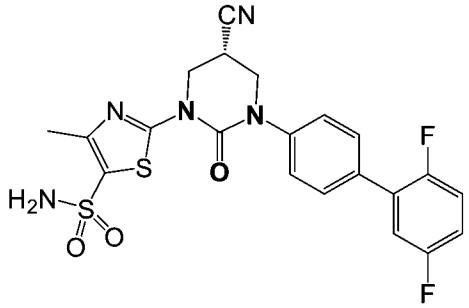
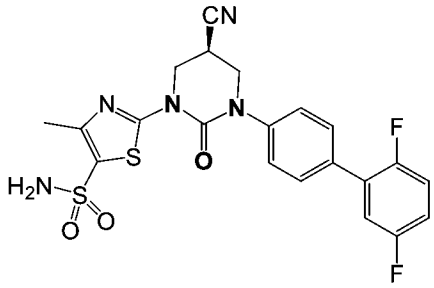
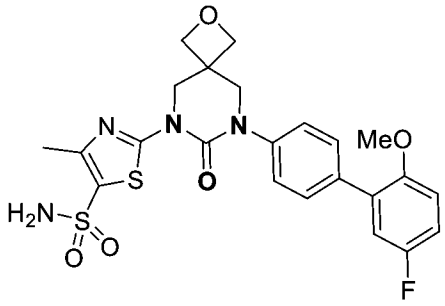
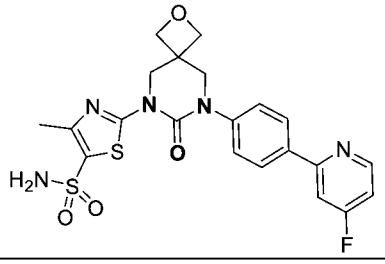
	單一對映體，任意指定之立體化學		2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
356		495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]。
357		495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.47 - 7.16 (m, 5H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
358	 單一對映體，任意指定之立體化學	495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
359	 單一對映體，任意指定之立體化學	495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

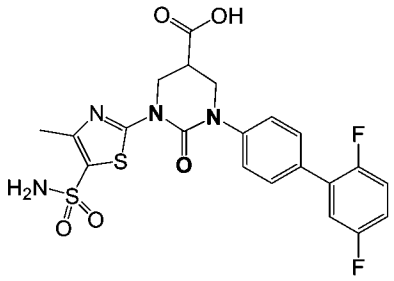
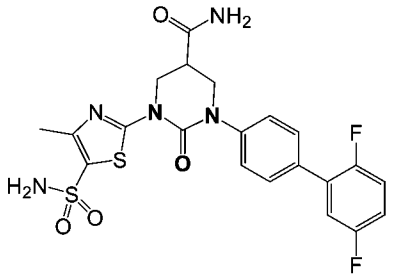
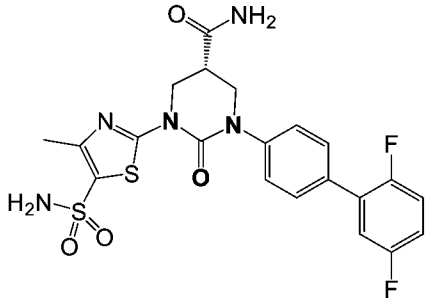
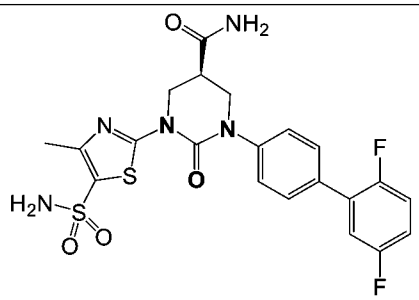
360		489.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
361	 單一對映體，任意指定之立體化學	490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
362	 單一對映體，任意指定之立體化學	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
363		483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.63-5.38 (m, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 3.90 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).
364	 單一對映體，任意指定之立體化	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.51 (d, J = 45.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m,

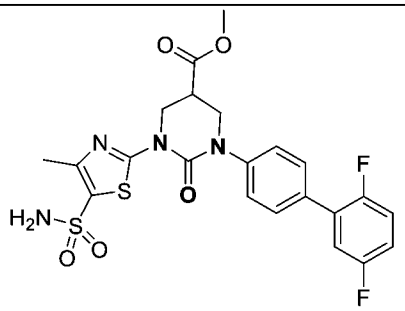
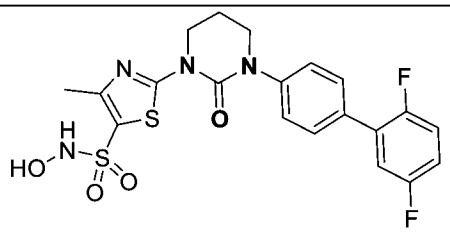
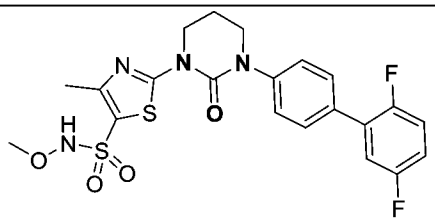
	學		2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]。
365	 單一對映體，任意指定之立體化學	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.51 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
366		511.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 1H), 4.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
367		501.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).
368		533.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)

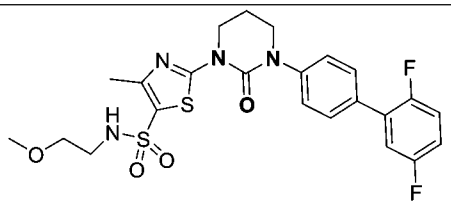
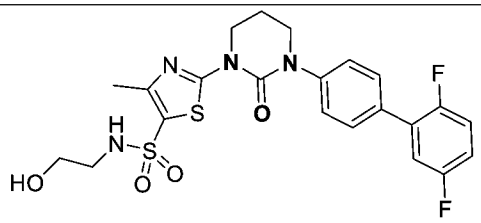
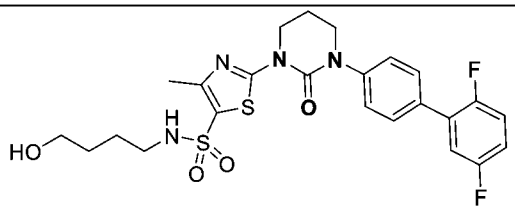
369		525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 3.1, 12.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.9 Hz, 3H)
370	 單一對映體，任意指定之立體化學	515.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.60 - 6.25 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
371	 單一對映體，任意指定之立體化學	533.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.8, 12.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

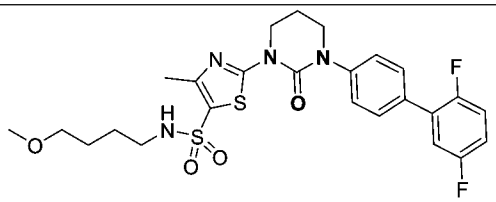
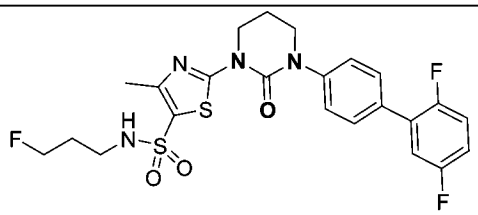
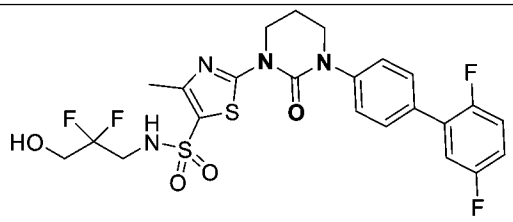
372		563.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 12.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). [注意：-一個質子併入溶劑峰中]
373	 單一對映體，任意指定之立體化學	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 1.9, 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.6, 12.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
374	 單一對映體，任意指定之立體化學	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

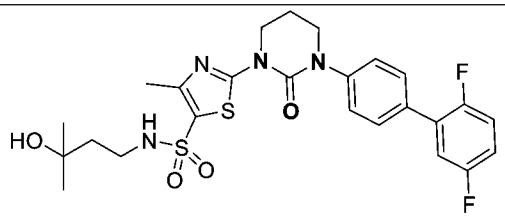
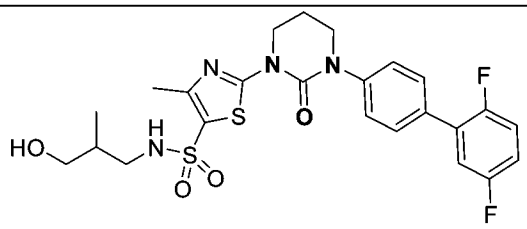
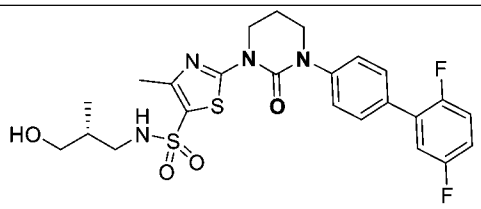
375		531.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)
376	 單一對映體，任意指定之立體化學	490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
377	 單一對映體，任意指定之立體化學	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
378		519.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.60-7.56 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
379		490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H),

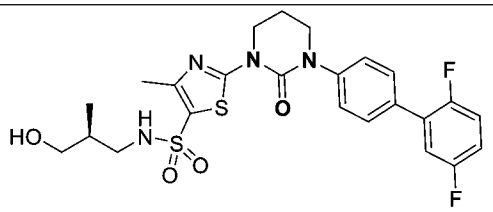
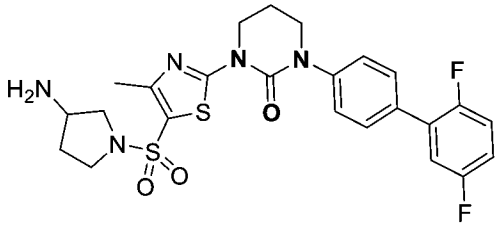
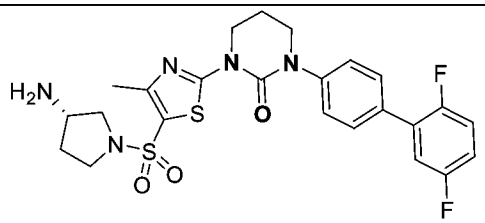
			7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
380		509.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
381		508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (brs, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
382	 單一對映體，任意指定之立體化學	508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
383		508.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m,

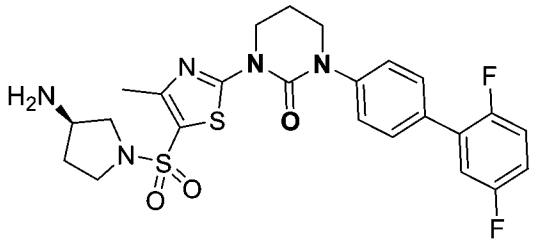
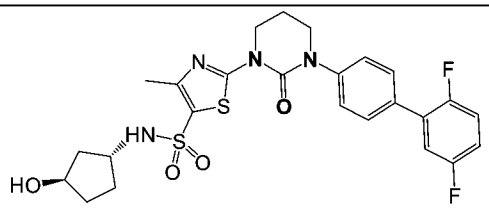
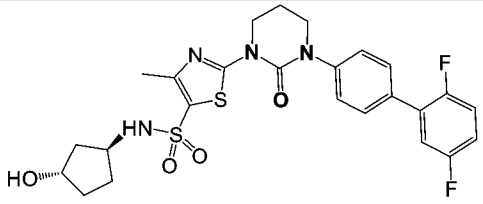
	單一對映體，任意指定之立體化學		1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
384		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)
385		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]。
386		494.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]。

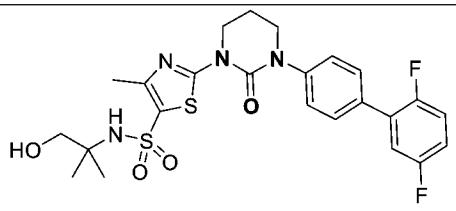
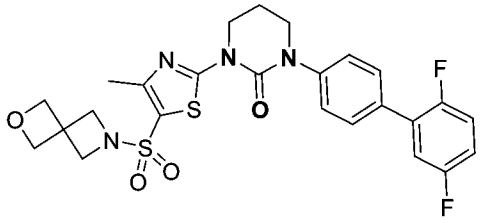
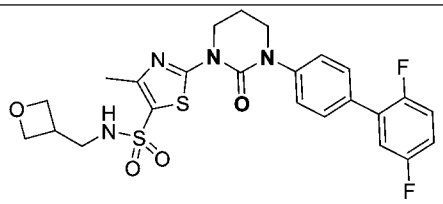
387		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). [注意：-兩個質子併入溶劑峰中]。
388		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
389		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 4H)

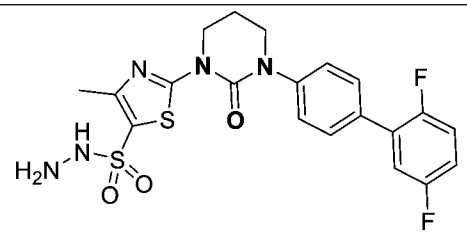
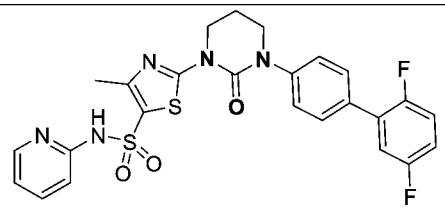
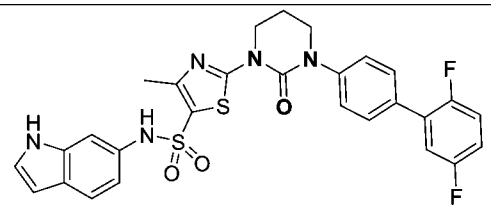
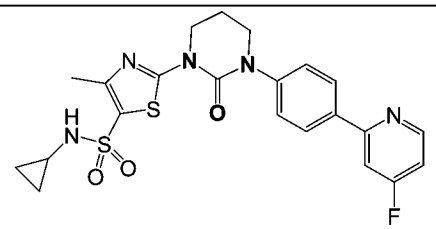
390		551.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 4H).
391		525.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).
392		559.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H). [注意：-2H併入溶劑峰中]

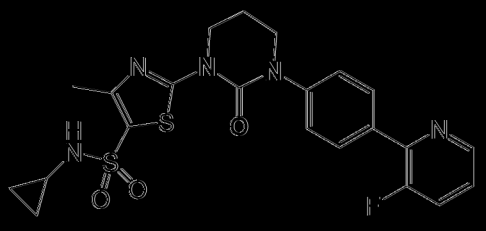
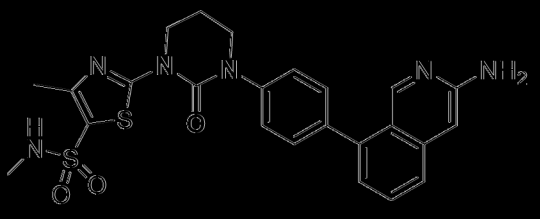
393		551.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).
394		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
395		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

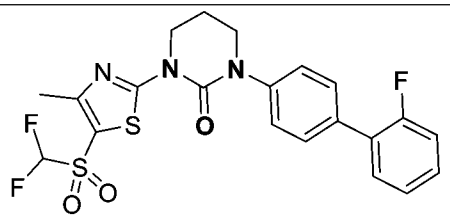
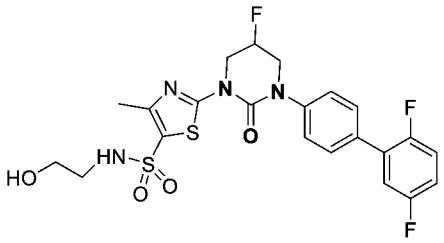
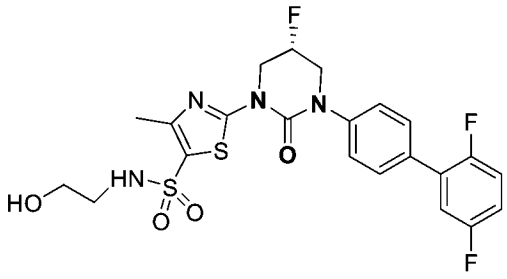
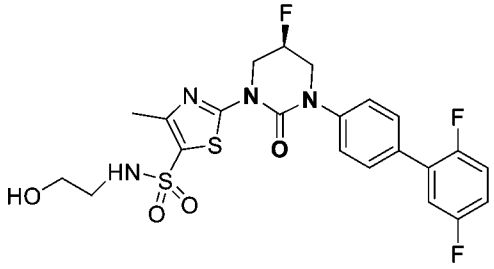
396		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
397		534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H) [注意：-CH_3及2H併入溶劑峰中]
398		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.00 -

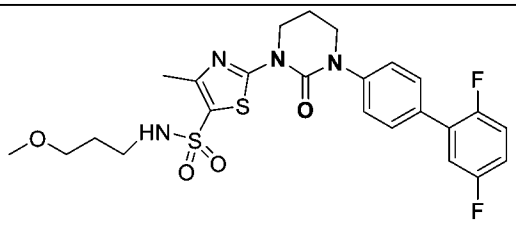
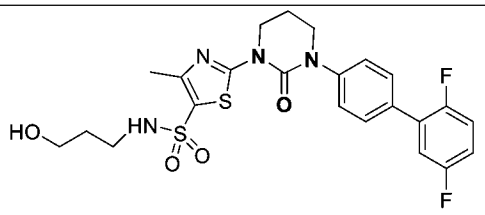
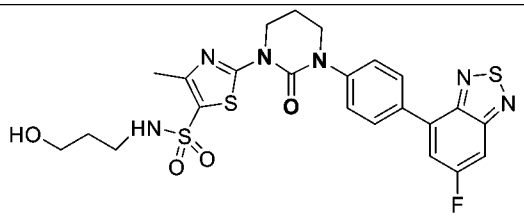
			1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). [注意：-CH_3及2H併入溶劑峰中]
399		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H). [注意：-NH_2及-CH_3併入溶劑峰中]
400		549.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).
401		549.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J

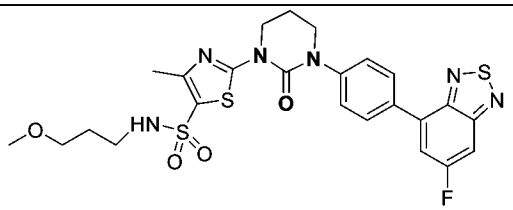
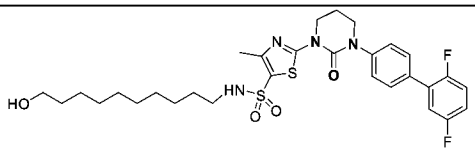
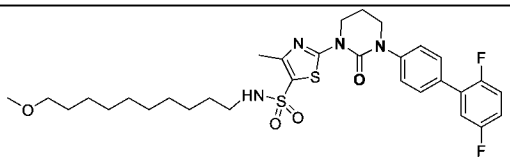
			= 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.40 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).
402		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).
403		547.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H). [注意：-甲基併入溶劑峰中]
404		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 6.2, 7.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)

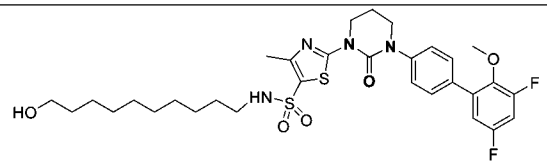
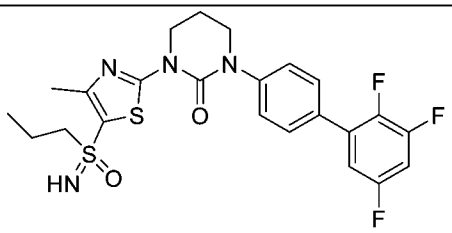
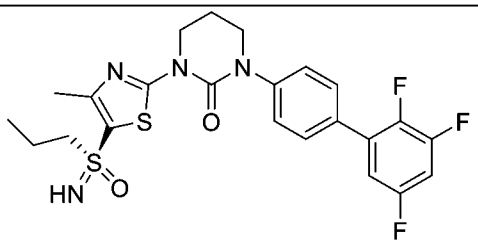
405		480.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.60 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 5.60 Hz, 2H) , 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 2H).
406		542.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H). [注意：未觀察到-NH質子]
407		580.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H)
408		488.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m,

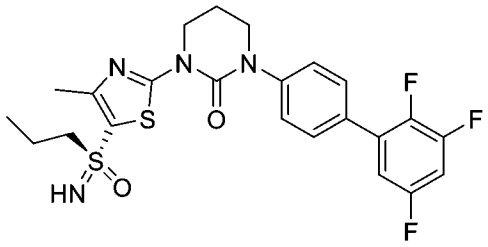
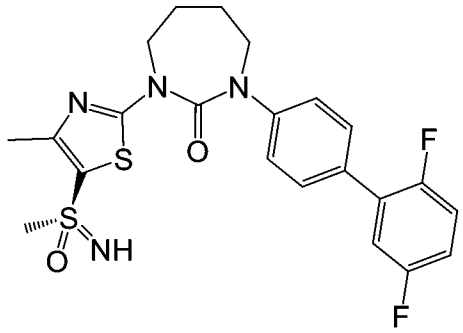
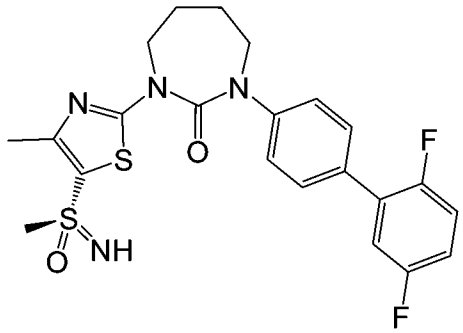
			2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 – 2.12 (m, 3H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.45 – 0.40 (m, 2H).
409		488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 – 7.79 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 3H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.46 – 0.37 (m, 2H).
410		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.55 – 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 3H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.46 – 0.38 (m, 2H).
411		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 7H), 7.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 – 6.68 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 2H). [注意：一個CH_3併入溶劑峰中]

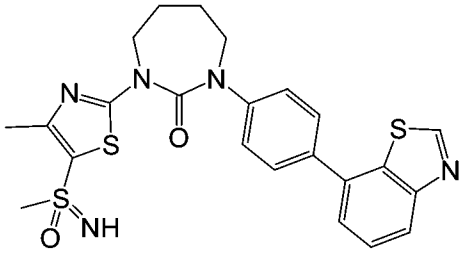
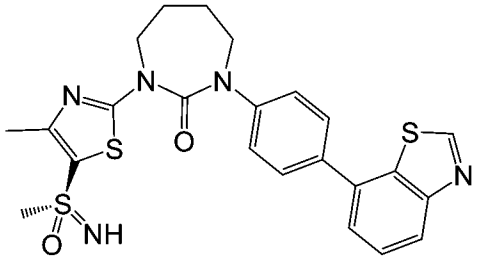
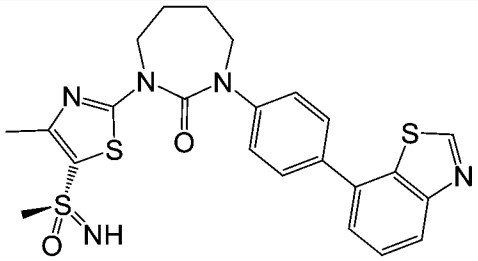
412		482.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.63-7.58 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H),
413		527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
414	 單一對映體，任意指定之立體化學	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
415	 單一對映體，任意指定之立體化學	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 5.65 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.42 - 4.03 (m, 2H),

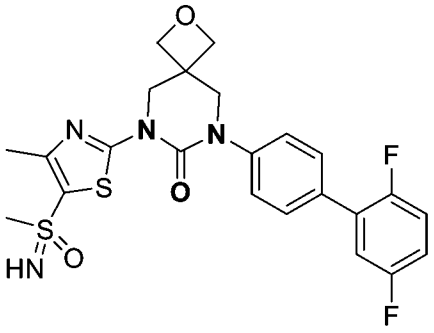
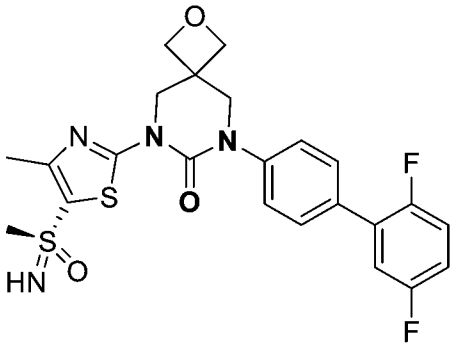
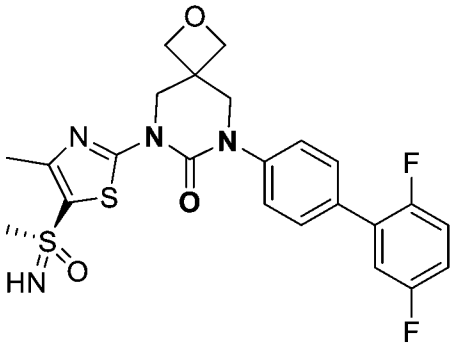
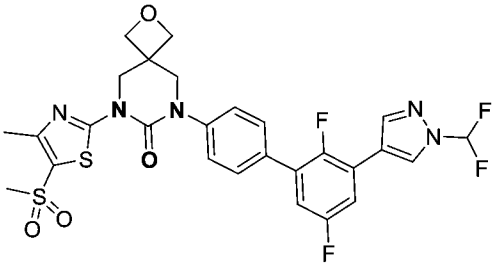
			4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
416		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.62 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H).
417		523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.55 (五重峰, J = 6.7 Hz, 2H)
418		563.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.44 (s,

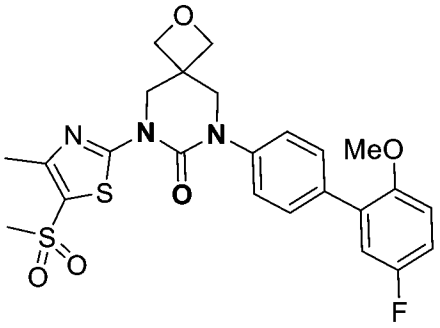
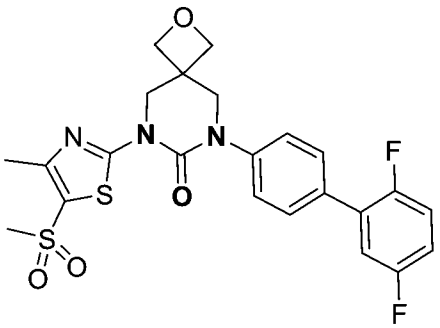
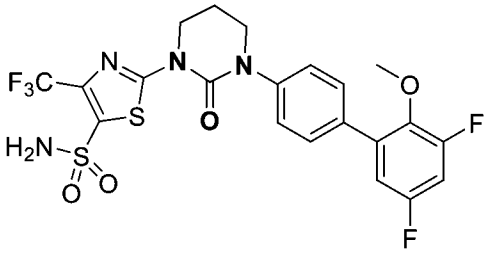
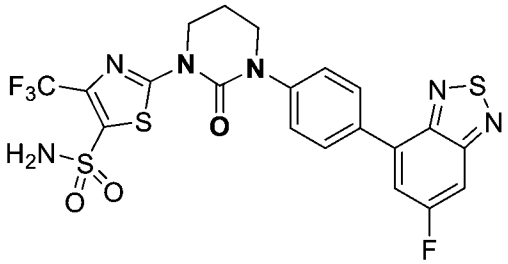
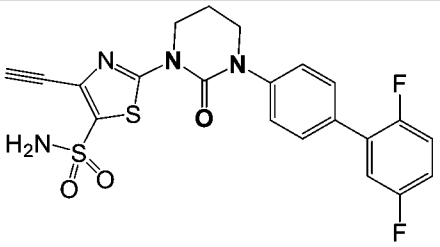
			3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H).
419		577.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H).
420		621.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.80 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 12H).
421		635.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.38 -

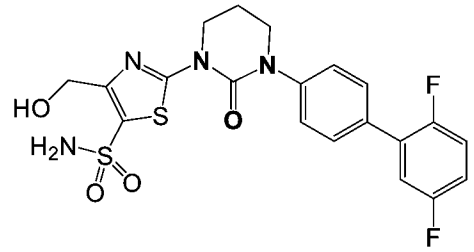
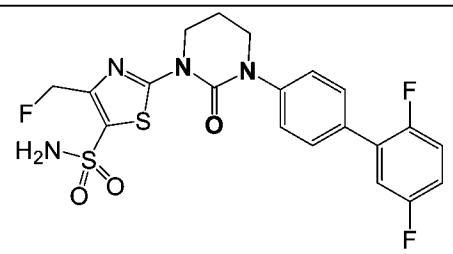
			1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.10 (m, 12H). [注意：-兩個質子併入溶劑峰中]
422		651.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.12 (m, 12H).
423		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]
424	 單一對映體，任意指定之立體化學	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 6.4, 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m,

			2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]
425	 單一對映體，任意指定之立體化學	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.83 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). [注意：-CH_3併入溶劑峰中]
426	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]。
427	 單一對映體，任意指定之立體化學	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]。

428		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]。
429	 單一對映體，任意指定之立體化學	498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]。
430	 單一對映體，任意指定之立體化學	498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). [注意：-甲基質子併入溶劑峰中]。

431		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).
432	 單一對映體，任意指定之立體化學	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
433	 單一對映體，任意指定之立體化學	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
434		622.0	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.76 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H),

435		518.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
436		506.1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
437		549.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).
438		559.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H)
439		475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m,

			1H), 4.61 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H)
440		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.06 (br.s, 1H), 4.64 (br.s, 2H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H).
441		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.54 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H)

【0400】

生物分析資料

細胞培養

【0401】 在用10%胎牛血清及100個單位/mL青黴素及鏈黴素補充之杜爾貝科修飾之伊格爾培養基(DMEM)中培養Vero細胞。使該等細胞每週傳代2至3次以維持近匯合(sub-confluent)密度。

【0402】

分析

HSV-1抗病毒分析

【0403】 將Vero細胞以每孔2.5 × 10^3個細胞之密度接種於96孔盤內並容許附著整夜。附著後，用50 uL感染培養基(用2%胎牛血清及100個單位/mL青黴素及鏈黴素補充之DMEM)置換該培養基。然後使用Tecan D300e數位分配器以使用8點3倍連續稀釋形式將化合物添加至該培養物。針對所有治療將DMSO濃度標準化為0.5%。添加化合物後，將含有80 $TCID_{50}$ HSV-1之50 uL感染培養基添加至該等細胞並在37℃下培養4天。培養後，將該等盤平衡至室溫，移除該等培養基，並將60份1:1稀釋之細胞滴度輝光及磷酸鹽緩衝之鹽水添加至該等細胞。培養5分鐘後，藉由使用Tecan Infinite M1000 Pro讀盤器量測亮度定量細胞存活率。

【0404】

HSV-2抗病毒分析

將Vero細胞以每孔1.0 × 10^4個細胞之密度接種於96孔盤內並容許附著整夜。附著後，用50 uL感染培養基(用2%胎牛血清及100個單位/mL青黴素及鏈黴素補充之DMEM)置換該培養基。然後使用Tecan D300e數位分配器以使用8點3倍稀釋之形式將化合物添加至培養物。針對所有治療將DMSO濃度標準化為0.5%。添加化合物後，將含有160 $TCID_{50}$ HSV-2 G毒株之50 uL感染培養基添加至該等細胞並在37℃下培養5天。培養後，添加10 μL/孔之WST-8顯色試劑並在37℃下將該等盤培養3小時。培養後，藉由使用Tecan Infinite M1000 Pro讀盤器量測460 nm及620 nm下之吸光度定量細胞存活率。

【0405】 表2a提供分組於下列範圍內之本發明之例示性化合物的分析資料：A指示EC_{50} < 100 nM；B指示EC_{50} ≥100至<1,000 nM；C指示EC_{50} ≥1,000至<5,000 nM；NA指示不可用。

表2a：本發明之例示性化合物之分析資料。

化合物編號	HSV-1	HSV-2
1	A	A
2	B	B
3	B	B
4	B	B
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	NA	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	B	NA
16	B	B
17	A	A
18	A	A
19	NA	C
20	NA	B
21	NA	B
22	A	A
23	NA	C
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	NA	A
28	C	C
29	C	NA
30	NA	A
31	NA	A
32	NA	B
33	B	NA
34	B	NA
35	A	A
36	A	A
37	NA	B
38	NA	C
39	B	NA
40	C	C

41	B	B
42	A	A
43	A	A
44	C	NA
45	C	C
46	B	NA
47	NA	B
48	NA	A
49	NA	B
50	NA	B
51	C	NA
52	C	C
53	B	NA
54	B	B
55	A	A
56	B	B
57	NA	C
58	NA	A
59	C	C
60	C	C
61	B	NA
62	C	NA
63	A	NA
64	NA	B
65	NA	B
66	A	NA
67	A	A
68	A	A
69	NA	A
70	NA	A
71	A	NA
72	NA	A
73	A	A
74	B	B
75	C	C
76	C	NA
77	B	B
78	B	B
79	A	A
80	A	A
81	NA	B
82	B	NA
83	A	NA

84	B	A
85	A	A
86	B	B
87	C	NA
88	B	C
89	C	C
90	B	B
91	B	NA
92	NA	A
93	A	NA
94	NA	C
95	B	B
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	C	NA
101	A	A
102	A	A
103	A	A
104	C	NA
105	A	A
106	A	NA
107	NA	A
108	NA	A
109	NA	A
110	A	A
111	A	NA
112	NA	A
113	C	C
114	NA	A
115	C	NA
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A
125	B	NA
126	A	A

127	A	A
128	A	A
129	B	NA
130	A	A
131	B	B
132	B	A
133	A	A
134	B	NA
135	B	NA
136	B	NA
137	C	NA
138	A	A
139	B	NA
140	B	B
141	A	A
142	NA	B
143	NA	A
144	NA	B
145	NA	B
146	NA	B
147	NA	A
148	A	NA
149	B	NA
150	A	NA
151	NA	B
152	NA	C
153	NA	B
154	NA	A
155	A	A
156	A	A
157	B	A
158	B	NA
159	B	NA
160	B	NA
161	A	A
162	B	NA
163	B	B
164	A	A
165	C	NA
166	B	B
167	B	NA
168	B	NA
169	A	NA

170	A	NA
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	C	C
175	C	C
176	C	C
177	C	NA
178	C	C
179	C	NA
180	B	NA
181	A	B
182	A	A
183	B	NA
184	NA	A
185	NA	A
186	NA	B
187	NA	B
188	NA	B
189	NA	B
190	NA	B
191	NA	A
192	NA	A
193	A	A
194	A	A
195	NA	A
196	NA	A
197	NA	C
198	NA	A
199	NA	B
200	NA	B
201	NA	C
202	NA	A
203	NA	A
204	NA	C

205	NA	B
206	NA	A
207	NA	B
208	NA	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	NA	A
214	NA	A
215	NA	A
216	A	A
217	NA	A
218	NA	A
219	NA	B
220	NA	A
221	NA	A
222	NA	A
223	NA	A
224	NA	A
225	NA	A
226	NA	B
227	NA	B
228	A	A
229	NA	A
230	NA	B
231	NA	B
232	NA	B
233	NA	B
234	NA	A
235	A	A
236	NA	A

237	NA	A
238	NA	C
239	NA	A
240	NA	B
241	NA	C
242	A	A
243	A	A
244	NA	A
245	A	A
246	NA	A
247	NA	A
248	NA	A
249	NA	A
250	NA	A
251	A	A
252	NA	A
253	NA	A
254	NA	B
255	A	A
256	NA	A
257	NA	A
258	NA	A
259	A	A
260	NA	A
261	NA	B
262	NA	C
263	NA	B
264	NA	A
265	NA	A
266	NA	B
267	NA	B
268	NA	A

269	NA	B
270	NA	A
271	NA	C
272	NA	C
273	NA	B
274	A	A
275	NA	A
276	NA	A
277	A	A
278	NA	B
279	NA	B
280	NA	C
281	NA	B
282	NA	B
283	NA	B
284	NA	B
285	NA	A
286	NA	C
287	NA	A
288	NA	B
289	NA	C
290	NA	C
291	NA	A
292	NA	C
293	A	A
294	NA	B
295	NA	A
296	NA	B
297	NA	B
298	NA	A
299	NA	A
300	NA	B

301	NA	A
302	NA	B
303	NA	A
304	NA	A
305	A	A
306	NA	A
307	NA	B
308	NA	B
309	NA	A
310	A	A
311	NA	B
312	NA	C
313	NA	A
314	NA	A
315	NA	A
316	A	A
317	NA	a
318	A	A
319	NA	A
320	NA	A
321	NA	A
322	A	A
323	A	A
324	A	A
325	NA	A
326	NA	A
327	NA	A
328	NA	A
329	NA	A
330	NA	A
331	NA	A

332	NA	A
333	NA	A
334	NA	A
335	NA	C
336	NA	A
337	NA	A
338	B	B
339	A	A
340	NA	A
341	NA	A
342	A	A
343	A	A
344	NA	A
345	NA	B
346	NA	B
347	NA	B
348	NA	B
349	NA	A
350	NA	A
351	NA	A
352	NA	A
353	NA	A
354	NA	A
355	NA	A
356	NA	A
357	NA	C
358	NA	C
359	NA	C
360	NA	A
361	A	A
362	NA	A
363	A	A

364	NA	A
365	NA	A
366	NA	A
367	NA	A
368	NA	A
369	A	A
370	NA	A
371	NA	A
372	NA	A
373	NA	A
374	NA	A
375	NA	A
376	A	A
377	NA	A
378	NA	A
379	NA	A
380	NA	C
381	NA	B
382	NA	B
383	NA	B
384	NA	A
385	NA	B
386	NA	A
387	NA	A
388	NA	A
389	NA	A
390	NA	A
391	NA	A
392	NA	A
393	NA	A
394	NA	A
395	NA	A

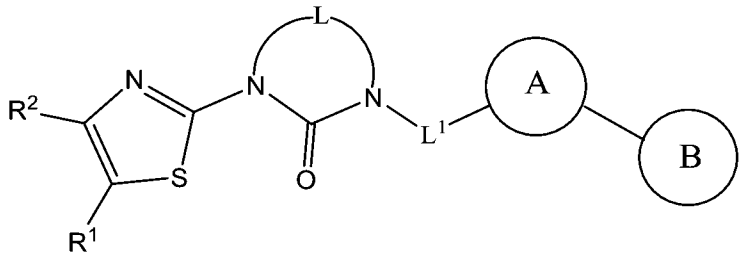
396	NA	A
397	NA	B
398	NA	B
399	NA	B
400	NA	A
401	NA	A
402	NA	B
403	NA	A
404	NA	A
405	NA	B
406	NA	A
407	NA	B
408	NA	A
409	NA	A
410	NA	A
411	NA	A
412	NA	B
413	NA	A
414	NA	A
415	NA	A
416	NA	A
417	A	A
418	NA	A
419	NA	A
420	NA	A
421	NA	A
422	NA	A
423	NA	A
424	NA	A
425	NA	A
426	NA	A
427	NA	A

428	NA	A
429	NA	A
430	NA	A
431	NA	A
432	NA	A
433	NA	A
434	A	A
435	NA	A
436	A	A
437	NA	A
438	NA	C
439	NA	A
440	NA	A
441	A	A

【發明申請專利範圍】

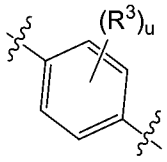
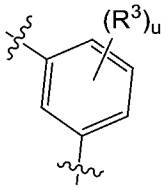
【請求項1】

一種式II化合物，

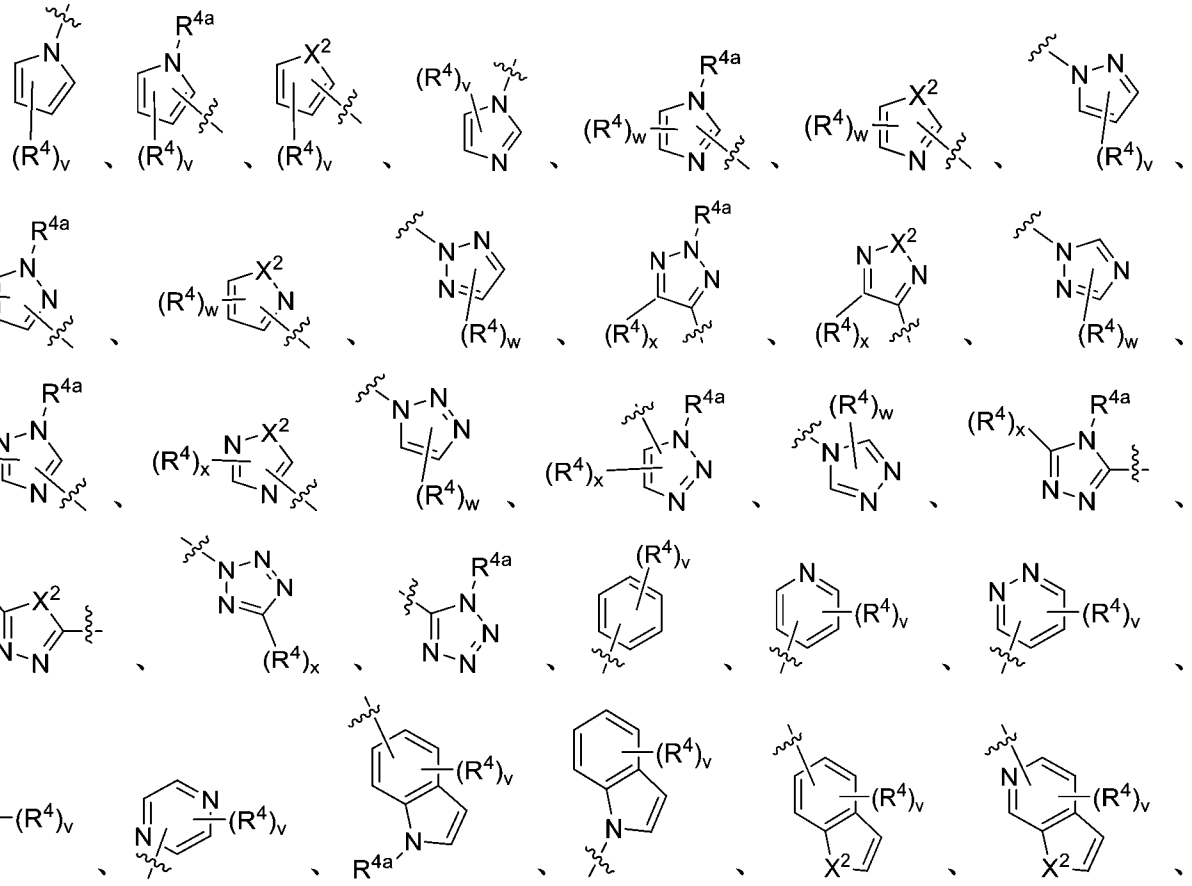


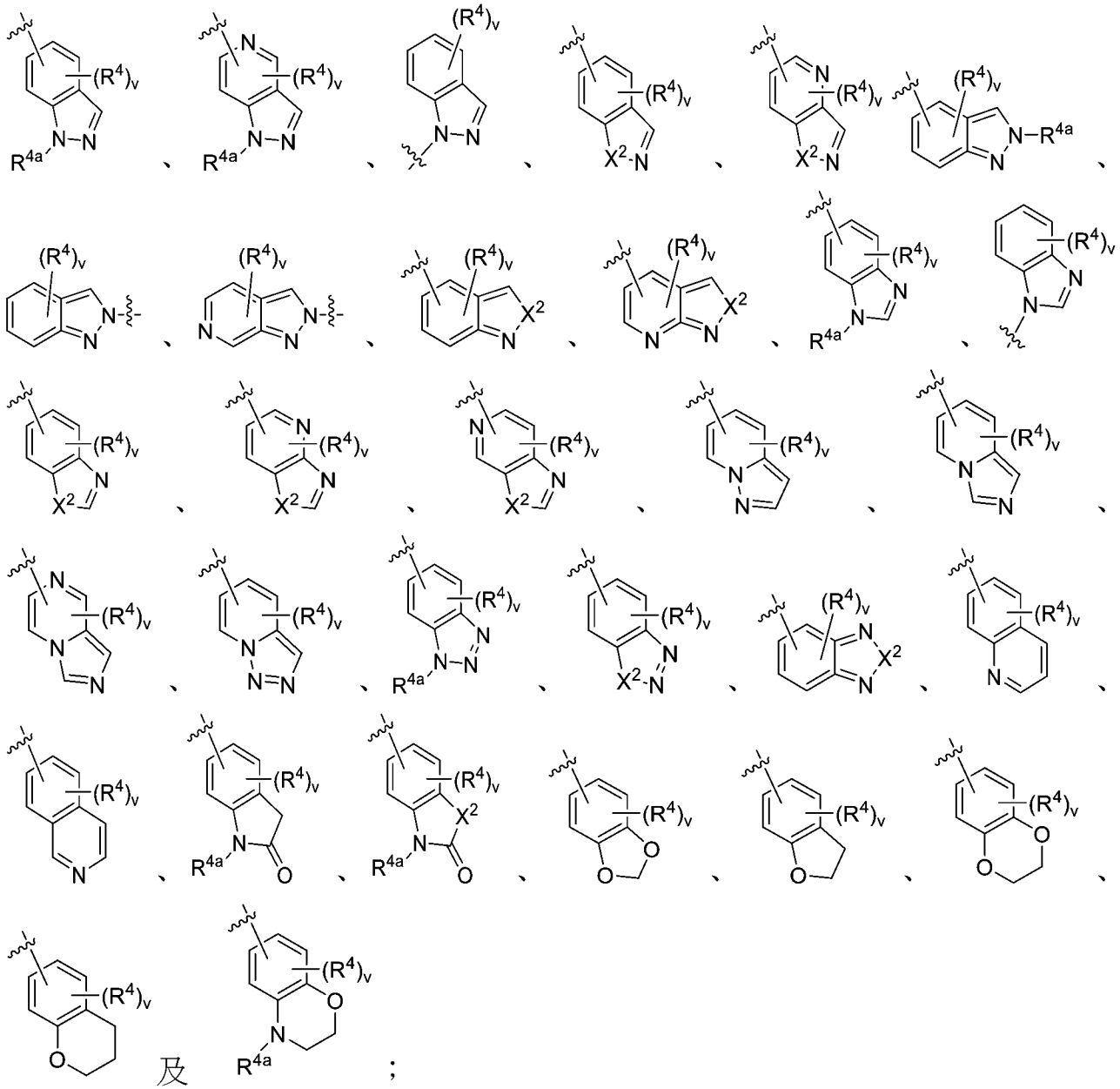
式II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係  或  ；

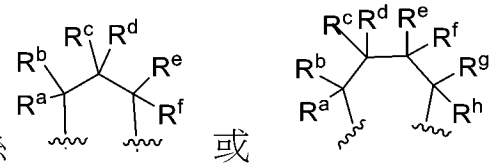
B 係選自由以下組成之群：



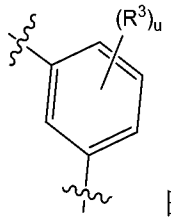


X^2及X^4係獨立地選自由O及S組成之群；

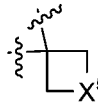
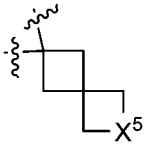
X^5係CH_2、CF_2、O、S或NR^y，



L係 或 ；

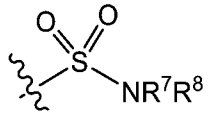
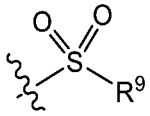
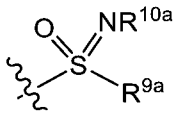
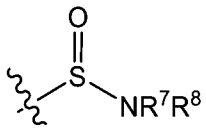
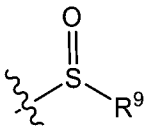


L^1係鍵；或當 係 時，L^1係-CH_2-；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及R^h係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、CN、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4}烷基、-C(O)NR^nR^m、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基，及C_{1-4}烷氧基；或兩個R基團連同其等連接之碳原子一起形成C_{3-6}單環烷基、  、  或  基團；

R^n及R^m每次出現係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^y係氫、C_{1-4}烷基或乙醯基；

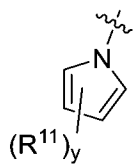
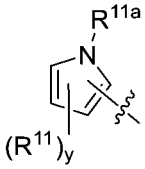
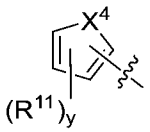
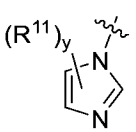
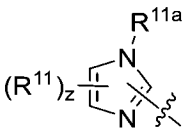
R^1係  、  、  、  、  或  ；

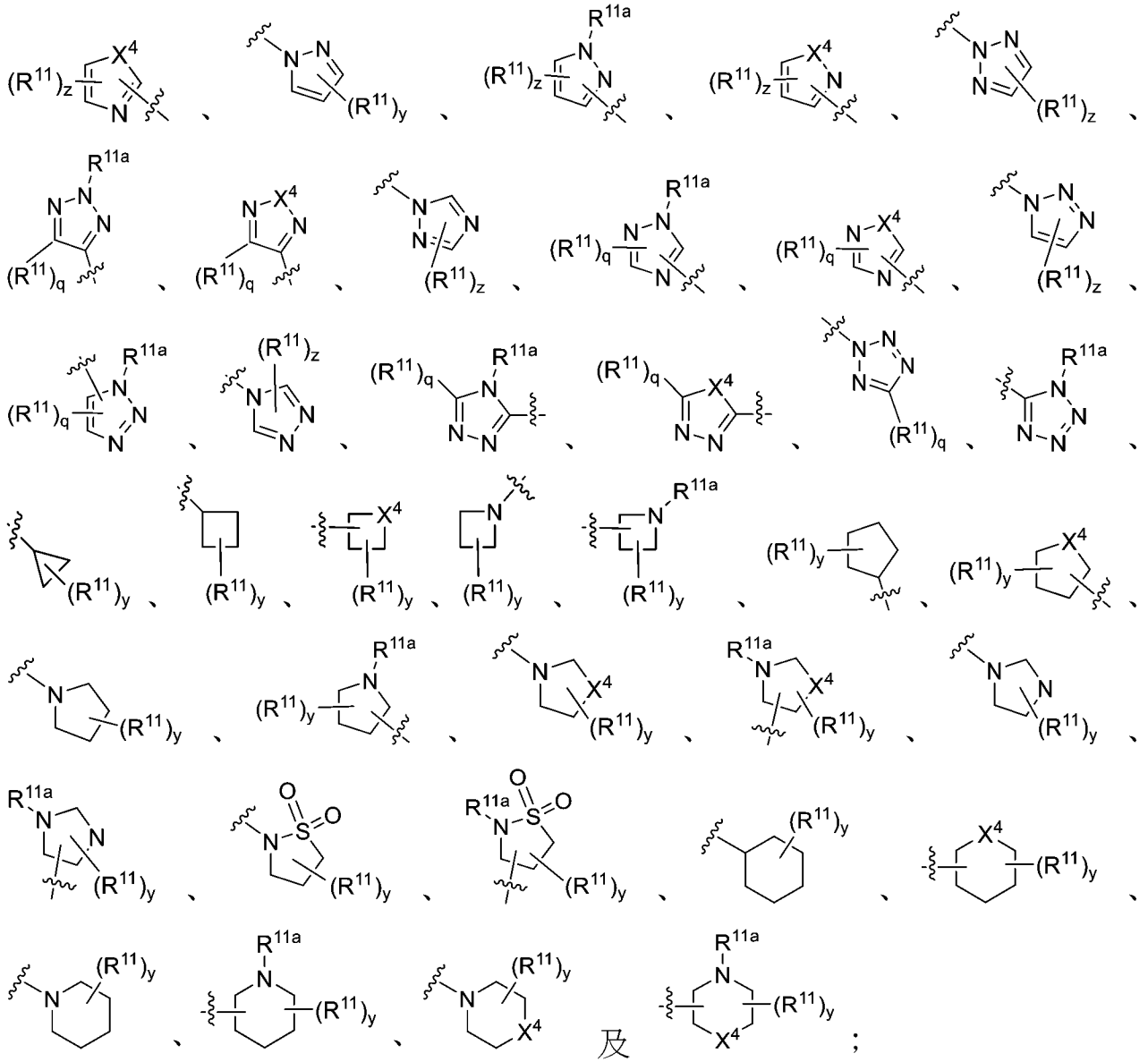
R^2係氫、鹵基、CN、OH、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羥基C_{1-4}烷基，或鹵基C_{1-4}烷氧基；

R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、視需要經羥基C_{1-3}烷基取代之C_{2-4}炔基、視需要經鹵基或氰基取代之環丙基，及R^{4b}，限制條件為僅一個R^4基團可為R^{4b}；

R^{4a}係氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基及羥基C_{1-4}烷基；

R^{4b}係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、



R^7及R^8係獨立地選自由以下組成之群：氫、OH、乙醯基、C_{1-10}烷基、鹵基C_{1-10}烷基、羥基C_{1-10}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-10}烷基、C_{3-6}單環烷基、苯基、吡啶基或吲哚基；或R^7及R^8連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基，其中該氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基係視需要經鹵基、CN或OH取代；

R^{7a}及R^{8a}係獨立地選自由以下組成之群：氫、C_{1-4}烷基及C_{3-6}單環烷基，或R^{7a}及R^{8a}連同其等連接之N原子一起形成氮丙啶基、氮雜環丁烷

基、吡咯啶基，或哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基；

R^9及R^{9a}係獨立地選自由C_{1-4}烷基及鹵基C_{1-4}烷基組成之群；

R^{10}及R^{10a}係獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

R^{11}係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基，及C_{3-6}單環烷基；

R^{11a}係氫、C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基，及羥基C_{1-4}烷基；

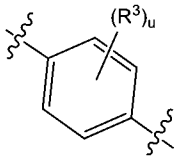
q及x係獨立地選自由0及1組成之群；

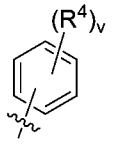
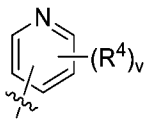
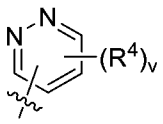
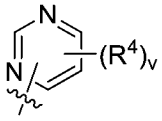
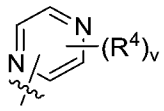
w及z係獨立地選自由0、1及2組成之群；及

v及y係獨立地選自由0、1、2及3組成之群。

【請求項2】

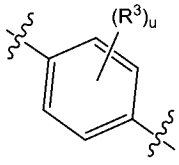
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

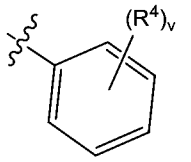
A係  ；及

B係選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

【請求項3】

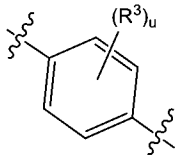
如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係  ；及

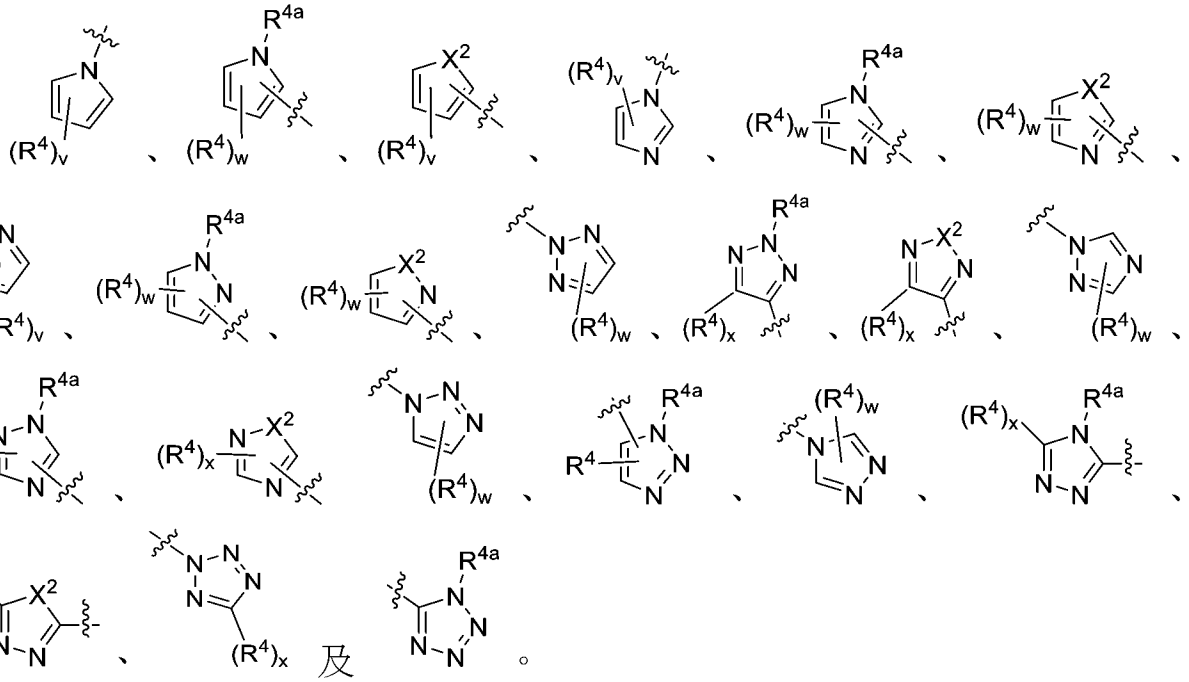
B係  。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

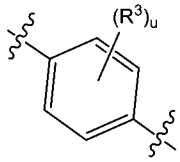
A 係  ；及

B 係選自由以下組成之群：

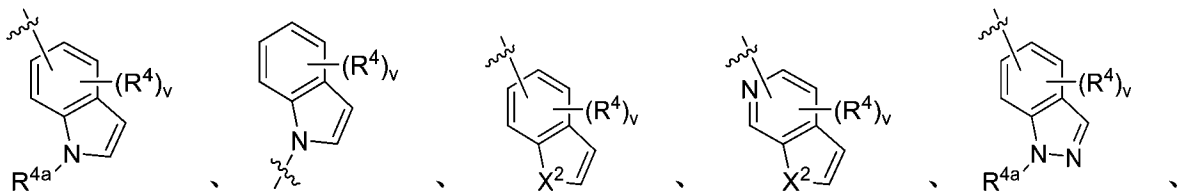


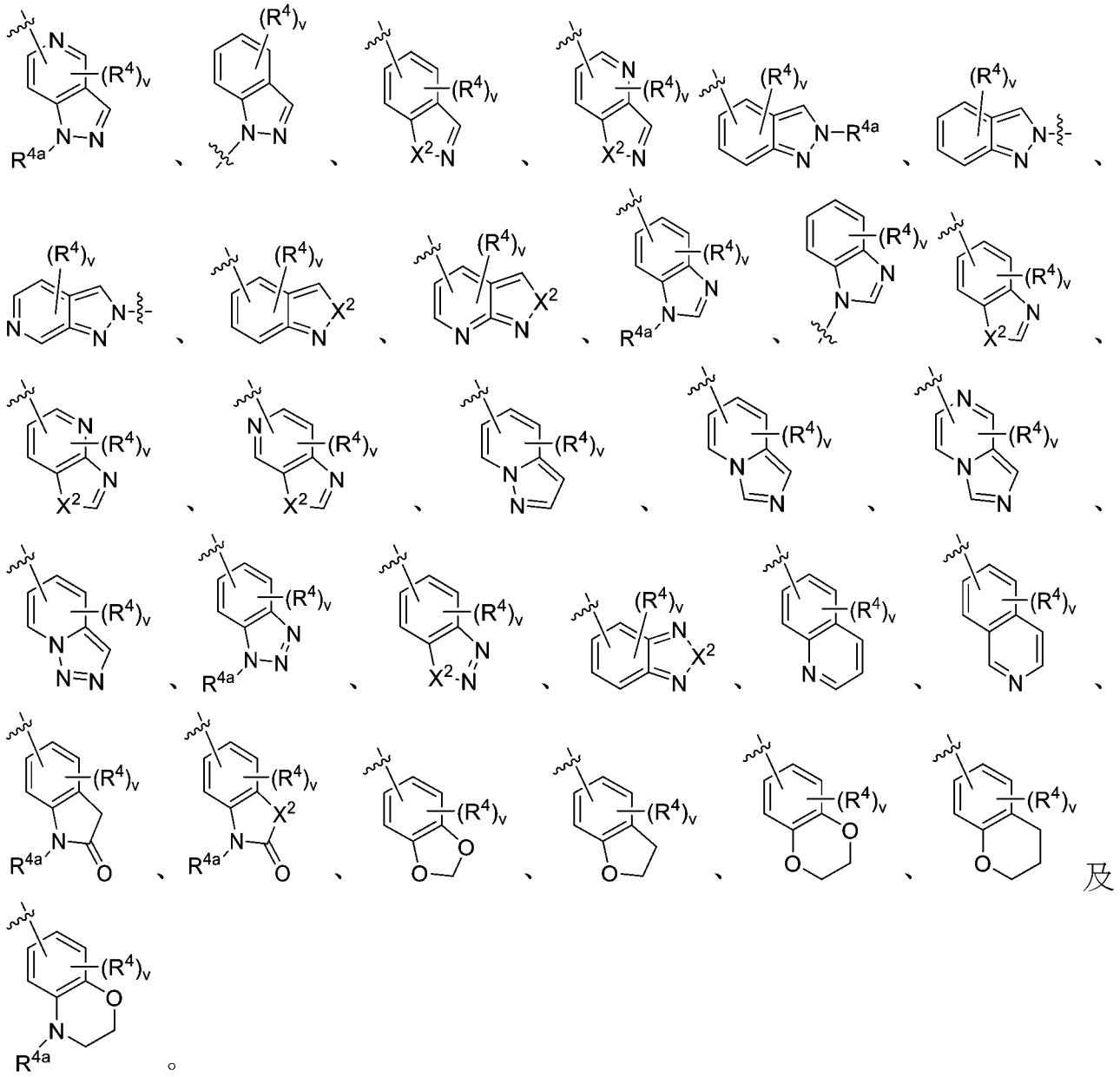
【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係  ；及

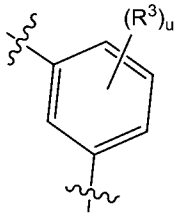
B 係選自由以下組成之群：

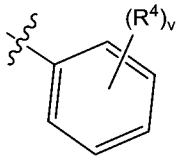




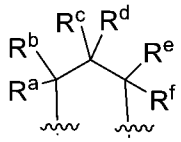
【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

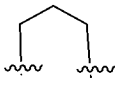
A 係  ；及

B 係  。

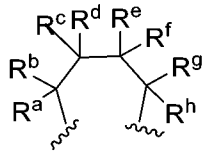
【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：L係  。

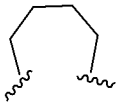
【請求項8】

如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：L係  。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：L係  。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：L係  。

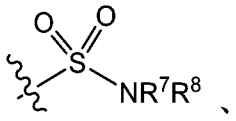
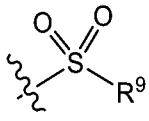
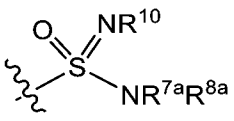
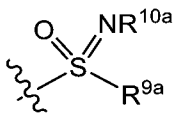
【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^2係H、Cl、F、CH_3或CF_3。

【請求項12】

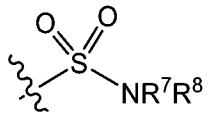
如請求項11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^2係CH_3。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係  、  、  或  。

【請求項14】

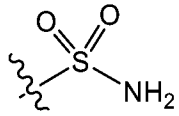
如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

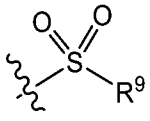
【請求項15】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



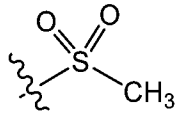
。

【請求項16】

如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係  。

【請求項17】

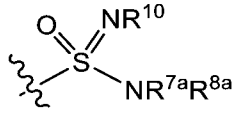
如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

【請求項18】

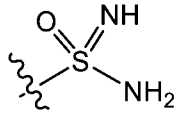
如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

【請求項19】

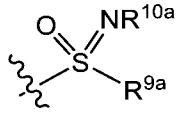
如請求項18之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

【請求項20】

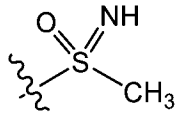
如請求項13之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^1係



。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^3每次出現為鹵基，及u係0、1、2或3。

【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：u係0。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^4每次出現係獨立地選自由以下組成之群：鹵基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基及環丙基。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：R^4每次出現均獨立地選自鹵基。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項27】

一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項28】

一種用於治療或預防有需要之個體中HSV感染之方法，該方法包括：對該個體投與治療有效量之如請求項26之醫藥組合物。

【請求項29】

如請求項27或28之方法，其中感染係HSV-1感染。

【請求項30】

如請求項27或28之方法，其中感染係HSV-2感染。

【請求項31】

如請求項1至25中任一項之化合物，其用作藥劑。