



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I655193 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：106143212

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07D495/04 (2006.01)****A61K31/519 (2006.01)**

(30)優先權：2011/11/11 美國

61/559,023

2012/03/23 美國

61/615,092

2012/05/25 美國

61/651,878

2012/07/25 美國

61/675,513

(71)申請人：美商基利阿波羅有限責任公司(美國) GILEAD APOLLO, LLC (US)
美國

(72)發明人：哈瑞瑪 吉瑞狄恩 C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；瑪斯 卡格 E MASSE, CRAIG E. (US)；哈伍德 詹姆仕 HARWOOD, JAMES (US)；巴哈特 撒特許 BHAT, SATHESH (US)；葛林伍德 傑諾米 羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Expert Opin Ther Pat. 2009 Jul;19(7):943-56

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：16 共 436 頁

(54)名稱

A C C 抑制劑及彼等之用途

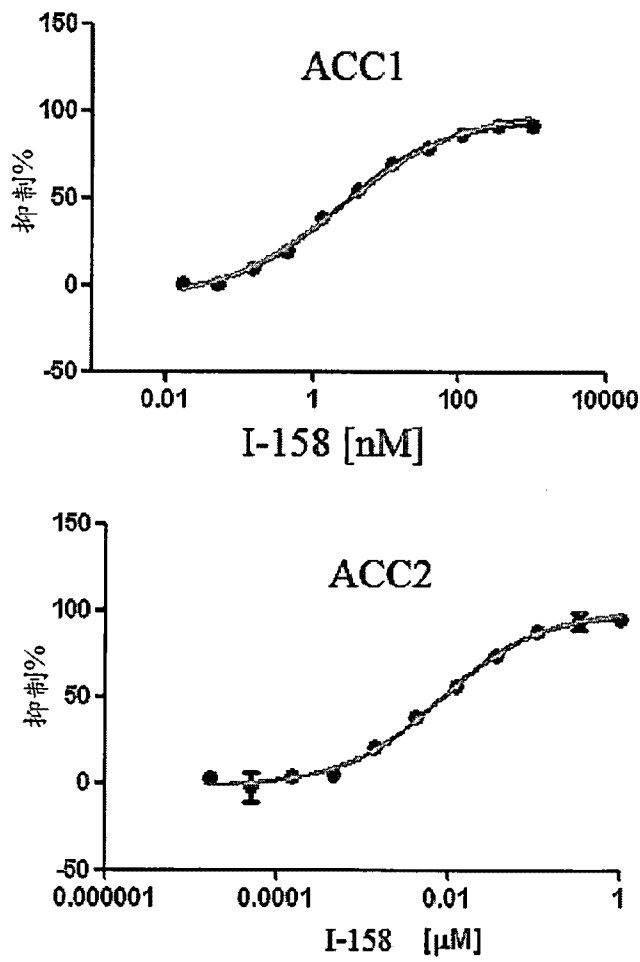
ACC INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供適用作乙醯基 CoA 羧化酶(ACC)抑制劑之化合物、其組合物及其使用方法。

The present invention provides compounds useful as inhibitors of Acetyl CoA Carboxylase (ACC), compositions thereof, and methods of using the same.

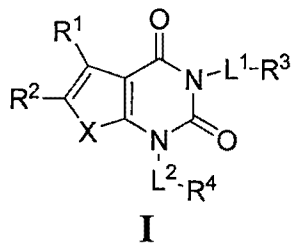
指定代表圖：



化合物I-158之ACC1及ACC2酶抑制曲線。

圖 1

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

ACC抑制劑及彼等之用途

ACC INHIBITORS AND USES THEREOF

[相關申請案之交叉引用]

本發明主張2011年11月11日申請之美國臨時專利申請案第61/559,023號、2012年3月23日申請之美國臨時申請案第61/615,092號、2012年5月25日申請之美國臨時專利申請案第61/651,878號及2012年7月25日申請之美國臨時專利申請案第61/675,513號的優先權，該等申請案之全文藉此以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

肥胖症為龐大群體之健康危機。由每個成人所損失之品質調整生命年數量測的肥胖症之健康負擔已超過吸菸，從而成為最嚴重的、可預防的死因。在美國，約34%之成人患有肥胖症，自1999年之31%及1960年至1980年之約15%上升。肥胖症增加所有年齡及所有種族之男性及女性因所有原因所致之死亡率。肥胖症亦導致社會貶低及歧視，此顯著降低生活品質。因肥胖症引起之慢性疾病使美國經濟每年在體重相關之醫療帳單方面花費超過1500億美元。此外，約一半肥胖群體及25%一般群體患有代謝症候群，亦即，與腹部肥胖症、高血壓、血漿三酸甘油酯增加、HDL膽固醇降低及胰島素抗性相關之病狀，其增加2型糖尿病(T2DM)、中風及冠狀動脈性心臟病之風險。
[Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005]。

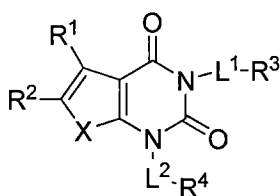
飲食及運動即使當結合當前藥物療法使用時，亦不會提供長期健康效益所需之可持續性減重。當前，在美國僅批准使用少數抗肥胖

症藥物，脂肪吸收抑制劑羅氏鮮(orlistat，Xenical®)、5-HT_{2C}拮抗劑羅卡西林(lorcaserin，Belviq®)及組合療法苯丁胺/托吡酯(phentermine/topiramate，Qsymia®)。令人遺憾的是，較差功效及不良胃腸副作用限制羅氏鮮的使用。手術可能有效，但限於具有極高身體質量指數(BMI)之患者，且較低手術處理量使此模態之影響限於每年約20萬患者。大多數在臨床開發中之肥胖症藥物經設計以在CNS中經中樞作用減少熱量攝取(例如減食慾藥及飽感劑)。然而，因CNS活性劑之中等功效及所觀測/潛在之副作用型態，FDA對其採取不利定位。

持續且漸增之肥胖症問題及當前缺乏治療其之安全且有效之藥物突出強調了對用以治療此病狀及其根本原因之新藥物的迫切需要。

【發明內容】

現已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物可有效作為乙醯基-CoA羧化酶(ACC)之抑制劑。該等化合物具有通式I：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療多種與調控脂肪酸之產生或氧化相關之疾病、病症或病狀。該等疾病、病症或病狀包括本文所述者。

本發明所提供之化合物亦適用於研究生物及病理現象中之ACC酶；研究存在於脂質生成組織中之細胞內信號轉導路徑；及在活體外

或活體內比較性評估脂肪酸含量之新ACC抑制劑或其他調控劑。

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物I-158對ACC1及ACC2之酶抑制曲線。

圖2描繪化合物I-97之熱移變分析之結果。

圖3描繪化合物I-1、I-158、I-174及索拉苯A之熱移變分析之結果。

圖4描繪化合物I-158、I-174及CP640186之 $[^{14}\text{C}]$ 乙酸鹽併入HepG2細胞分析之結果。

圖5描繪I-158及索拉苯A之LnCAP癌細胞存活力分析之結果。

圖6描繪在活體外化合物I-181對ACC1及ACC2之酶抑制曲線。

圖7描繪由 $[^{14}\text{C}]$ -乙酸鹽併入所量測的化合物I-181對Hep-G2細胞中之脂肪酸合成之抑制。

圖8描繪化合物I-181對大鼠中之脂肪酸合成之抑制，其展示ED₅₀小於0.3 mg/kg。

圖9描繪使用劑量為每公斤體重30毫克及100毫克之化合物I-181量測大鼠中CO₂產生量與O₂消耗量之比率的呼吸商(RQ)研究之結果。

圖10描繪使用劑量為每公斤體重3毫克、10毫克及30毫克之化合物I-181量測大鼠中CO₂產生量與O₂消耗量之比率的呼吸商(RQ)研究之結果。

圖11描繪高脂肪膳食誘發之肥胖症(DIO)增重實驗之結果，在該實驗中用3、10或30 mg/Kg之I-181處理大鼠。

圖12描繪胰島素含量降低實驗之結果，在該實驗中用3、10或30 mg/Kg之I-181處理在高脂肪膳食誘發之肥胖症(DIO)飲食狀態下之大鼠。

圖13描繪肝臟膽固醇及三酸甘油酯量測實驗之結果，在該實驗中用3、10或30 mg/Kg之I-181處理在高脂肪膳食誘發之肥胖症(DIO)

飲食狀態下之大鼠。

圖14描繪量測在投與化合物I-246之後在野生型及p53突變型肝細胞腫瘤株(HepG2及HepB3)中誘導細胞死亡之實驗的結果。

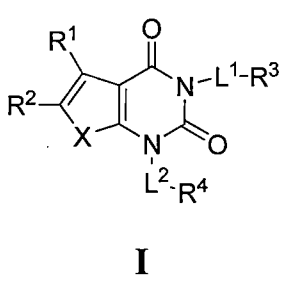
圖15描繪量測在投與化合物I-159或索拉苯A之後在雄激素敏感性人類前列腺腺癌(LNCaP)腫瘤株中之細胞死亡之實驗的結果。

圖16描繪量測在投與化合物I-278之後大鼠中之脂肪酸(FA)合成之實驗的結果。此等結果顯示FA合成隨劑量變化而降低。

【實施方式】

1. 本發明化合物之一般描述：

在某些實施例中，本發明提供ACC抑制劑。在一些實施例中，該等化合物包括式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為-O-、-S-或-NR-；

R¹為氫或C₁₋₄脂族，視情況經一或多個鹵素、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂RN(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)OR、-S(O)R或-SO₂R取代；

R²為鹵素、-R、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO₂R或Hy，

其中Hy係選自具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環稠環或雜環稠環、苯并稠環或5-6員雜芳基并稠環；

各R獨立地為氫、氖，或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族、3-8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10員雙環芳族碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；

L^1 及 L^2 各自獨立地為共價鍵或視情況經取代之1-6員直鍵或分支鍵二價烴鍵；

R^3 為氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)RN(R)₂、-C(O)N(R)S(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO₂R，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環；

R^4 為氫或視情況經取代之選自以下之環：3-8員單環飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員單環飽和或部分不飽和雜環，苯基，8-10員雙環芳基環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳基環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基環。

2. 化合物及定義：

本發明化合物包括上文一般描述之化合物且由本文所揭示之類

別、子類及種類進一步說明。除非另有指示，否則如本文所用之以下定義應適用。就本發明而言，根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版，Smith, M.B.及March, J.編，John Wiley & Sons, New York: 2001中，該等文獻之全部內容藉此以引用的方式併入。

如本文所用之術語「脂族」或「脂族基團」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文中亦稱作「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另有說明，否則脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環 C_3 - C_6 烴，其與分子之其餘部分具有單一連接點。適合之脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

術語「低碳烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。

術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或NR⁺(如在N-取代之吡咯啉基中))。

如本文所用之術語「不飽和」意謂某一部分具有一或多個不飽和單元。

如本文所用之術語「二價C₁₋₈(或C₁₋₆)飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義之直鏈或分支鏈二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

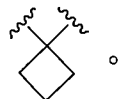
術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-(CH₂)_n，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合之取代基包括下文關於經取代之脂族基團所述之取代基。

術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵且一或多個氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合之取代基包括下文關於經取代之脂族基團所述之取代基。

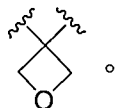
如本文所用之術語「伸環丙基」係指具有以下結構之二價環丙基：



如本文所用之術語「伸環丁基」係指具有以下結構之二價環丁基：



如本文所用之術語「氧雜環丁烷基」係指具有以下結構之二價氧雜環丁烷基：



術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

單獨使用或作為如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」

之較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環或雙環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族且其中該系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨使用或作為如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」之較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有總共5至10個環成員之單環及雙環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族且其中該系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團，其可帶有一或多個取代基。如本文所用之術語「芳基」之範疇內亦包括芳族環與一或多個非芳族環稠合之基團，諸如茛滿基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」係指如下基團：具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環陣列中共用之 π 電子；且除碳原子以外亦具有1至5個雜原子。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基及喹啉基。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳族環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基團或連接點在雜芳族環上。非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪

基、喹啉基、喹啉基、4*H*-喹啉基、呋啉基、吡啶基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-*b*]-1,4-噻吩-3(4*H*)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者均包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用之術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環基團」及「雜環(雜環)」可互換使用，且係指飽和或部分不飽和且除碳原子以外亦具有一或多個、較佳一至四個如上文所定義之雜原子的穩定5至7員單環或7-10員雙環雜環部分。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為一個實例，在具有0-3個選自氧、硫或氮之飽和或部分不飽和環中，氮可為N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或⁺NR(如在*N*-取代之吡咯啉基中)。

雜環可在任何雜原子或碳原子處連接於其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噻吩啉基、噻吩基、二噻烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呋基、噻氮呋基、噻氮呋基、嗎啉基及吡啶基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基團(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基團(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吡啶基、3*H*-吡啶基、吡啶基、吡啶基或四氫喹啉基，其中連接基團或連接點在雜環基環上。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用之術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參

鍵之環部分。術語「部分不飽和」欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」無論前置術語「視情況」與否，均意謂指定部分之一或多個氫經適合取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之各可取代位置處具有適合取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定群組之取代基取代時，每個位置處之取代基可相同或不同。本發明所預見之取代基組合較佳為形成穩定或化學上可行之化合物的組合。如本文所用之術語「穩定」係指化合物在經受其製備、偵測之條件且在某些具體實例中經受其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的之條件時，實質上不變化。

「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適合單價取代基獨立地為鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，其可經 R° 取代； $-CH=CHPh$ ，其可經 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經 R° 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$ ； $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-$

$S(O)_2NR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R^\circ$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 可如下文所定義經取代且獨立地為氫、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5-6\text{員雜芳基環})$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 R° 與其穿插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

R° (或由兩個獨立出現之 R° 與其穿插原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$ ，其中各 R^\bullet 未經取代或當前置「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。 R° 之飽和碳原子上之適合二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的適合二價取代基包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合於「視情況經取代」之基團之鄰位可取代碳的適合二價取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自

氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

R^* 之脂族基團上之適合取代基包括鹵素、 $-R^*$ 、 $-(\text{鹵基 } R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 R^* 未經取代或當前置「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團之可取代氮上的適合取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、

$-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 R^\dagger 獨立地為氫、可如下文所定義經取代之 C_{1-6} 脂族、未經取代之 $-OPh$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 R^\dagger 與其穿插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

R^\dagger 之脂族基團上之適合取代基獨立地為鹵素、 $-R^*$ 、 $-(\text{鹵基 } R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{鹵基 } R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 R^* 未經取代或當前置「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激性、過敏反應及其類似反應，且與合理效益/風險比相匹配之彼等

鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括來源於適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為由諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸之無機酸或由諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸之有機酸形成或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)而形成的胺基之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

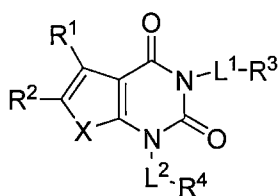
來源於適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨，及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之胺陽離子。

除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦欲包括該結構之所有異構體(例如對映異構體、非對映異構體及幾何(或構形)異構體)形

式；例如各不對稱中心之R及S組態，Z及E雙鍵異構體，及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構體、非對映異構體及幾何(或構形)異構體混合物在本發明之範疇內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子之化合物。舉例而言，具有包括以氘或氚置換氫或以¹³C或¹⁴C增濃之碳置換碳之本發明結構的化合物在本發明之範疇內。該等化合物適用作例如分析工具、生物分析中之探針或本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供化合物之彈頭部分R¹包含一或多個氘原子。

3. 例示性實施例之描述：

在某些實施例中，本發明提供ACC抑制劑。在一些實施例中，該等化合物包括式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為-O-、-S-或-NR-；

R¹為氫或C₁₋₄脂族，視情況經一或多個鹵素、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO₂R取代；

R²為鹵素、-R、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、

$-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 或Hy，

其中Hy係選自具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；

或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環稠環或雜環稠環、苯并稠環或5-6員雜芳基并稠環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族、3-8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10員雙環芳族碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；

L^1 及 L^2 各自獨立地為共價鍵或視情況經取代之1-6員直鏈或分支鏈二價烴鏈；或伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基；

R^3 為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OH)_2$ ，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環；且

R^4 為氫或視情況經取代之選自以下之環：3-8員單環飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員單環飽和或部分不飽和雜環，苯基，8-10員雙環芳基環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳基環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基環。

在某些實施例中，若 L^2 為共價鍵，則 R^4 不為氫。在某些實施例中，當 R^2 為未經取代之烷基時，基團 $-L^2-R^4$ 不為烷基。在某些實施例中，基團 $-L^1-R^3$ 合在一起不為未經取代之烷基。在某些實施例中，當 $-L^1-R^3$ 合在一起為未經取代之烷基時， R^1 不為基團 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{V}$ ，其中 V 為芳基或雜芳基環。

如上文一般定義， X 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}-$ 。在某些實施例中， X 為 $-\text{O}-$ 。在某些實施例中， X 為 $-\text{S}-$ 。在一些實施例中， X 為 $-\text{NR}-$ 。在某些實施例中， X 為 $-\text{NH}-$ 。

如上文一般定義， R^1 為氫或 C_{1-4} 脂族，視情況經一或多個鹵素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ 取代。在某些實施例中， R^1 為氫。在一些實施例中， R^1 為 C_{1-4} 脂族。在一些實施例中， R^1 為甲基。在一些實施例中， R^1 為三氟甲基。

如上文一般定義， R^2 為鹵素、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ 或 Hy ，其中 Hy 係選自具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環。在某些實施例中， R^2 為鹵素。在某些實施例中， R^2 為甲基。在某些實施例中， R^2 為三氟甲基。在某些實施例中， R^2 為氟。在某些實施例中， R^2 為氯。在某些實施例中， R^2 為溴。在某些實施例中， R^2 為碘。在某些實施例中， R^2 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些實施例中， R^2 為 Hy 。

如上文一般定義， Hy 係選自具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之

雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環。在一些實施例中，Hy為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中，Hy為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環。在一些實施例中，Hy為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環。在一些實施例中，Hy為噁唑基。

在一些實施例中， R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環。在一些實施例中， R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環稠環或雜環稠環、苯并稠環或5-6員雜芳基并稠環。

如上文一般定義， R^3 為氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)S(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO₂R、-B(OH)₂，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環。在某些實施例中， R^3 為-CN、-OR、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-SO₂R，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環。在一些實施例中， R^3 為-OR。在一些實施例中， R^3 為-C(O)OR。在一些實施例中， R^3 為苯基或四唑基。

如上文一般定義，各R獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族、3-8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10員雙環芳族碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環。

在某些實施例中，各R獨立地為氫或視情況經取代之選自C₁₋₆脂族、3-8員不飽和或部分不飽和單環碳環之基團。在一些實施例中，各R獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂族。

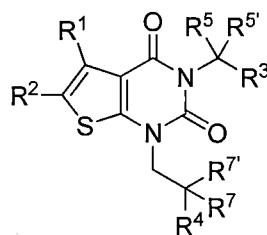
如上文一般定義，L¹及L²各自獨立地為共價鍵或視情況經取代之1-6員直鏈或分支鏈二價烴鏈，或伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基。在某些實施例中，L¹為C₁₋₃直鏈或分支鏈二價烴鏈。在一些實施例中，L¹為直鏈或分支鏈二價C₂烴鏈。在一些實施例中，L¹為直鏈或分支鏈二價C₃烴鏈。在一些實施例中，L¹為伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基。

在一些實施例中，L²為視情況經取代之C₁₋₃直鏈或分支鏈烴鏈。在一些實施例中，L²為視情況經取代之C₂直鏈烴鏈。在一些實施例中，L²為視情況經取代之C₃直鏈或分支鏈烴鏈。

如上文一般定義，R⁴為氫或視情況經取代之選自以下之環：3-8員單環飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員單環飽和或部分不飽和雜環，苯基，8-10員雙環芳基環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳基環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基環。

在某些實施例中，R⁴為氫。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之5-6員單環飽和或部分不飽和環。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之10員雙環芳基環。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳基環。在一些實施例中，R⁴為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基環。

在某些實施例中，本發明提供式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為氫或 C_{1-4} 脂族，視情況經一或多個鹵素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 取代；

R^2 為鹵素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 或Hy，其中Hy係選自具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環稠環或雜環稠環、苯并稠環或5-6員雜芳基并稠環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族、3-8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10員雙環芳族碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜

芳族環；

R^3 為氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環；

R^4 為視情況經取代之苯基或萘基環；

R^5 及 $R^{5'}$ 各自獨立地為 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ ；或 R^5 與 $R^{5'}$ 一起形成伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基；且

R^7 及 $R^{7'}$ 各自獨立地為氫、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ ；或 R^7 與 $R^{7'}$ 一起形成3-8員飽和或部分不飽和單環碳環，或具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環。

如上文一般定義， R^5 及 $R^{5'}$ 各自獨立地為 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ ；或 R^5 與 $R^{5'}$ 一起形成伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基。

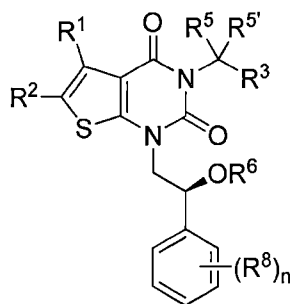
在一些實施例中， R^5 及 $R^{5'}$ 各自為 $-\text{R}$ ，其中 $-\text{R}$ 不為氫。在一些實施例中， R^5 及 $R^{5'}$ 各自為甲基。在一些實施例中， R^5 與 $R^{5'}$ 一起形成伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基。在一些實施例中， R^5 與 $R^{5'}$ 一起形成伸環丁基。

如上文一般定義， R^7 及 $R^{7'}$ 各自獨立地為氫、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ；或 R^7 與 $R^{7'}$ 一起形成3-8員飽和或部分不飽和單環碳環，或具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環。

在某些實施例中， R^7 及 $R^{7'}$ 中之一者為氫，且另一者為 $-OR$ 。在一些實施例中， R^7 及 $R^{7'}$ 中之一者為氫，且另一者為異丙氧基。在一些實施例中， R^7 與 $R^{7'}$ 一起形成3-6員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中， R^7 與 $R^{7'}$ 一起形成具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-6員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中， R^7 及 $R^{7'}$ 中之一者為氫，且另一者為 $-OR$ ，其中 R 在此情況下為含有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和雜環。在一些實施例中， R^7 及 $R^{7'}$ 中之一者為氫，且另一者為 $-OR$ ，其中 R 在此情況下為氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃。

在某些實施例中，本發明提供式II化合物，其中各變數單獨及以組合形式如上文關於式I之實施例所述，或描述於本文中之實施例中。

在某些實施例中，本發明提供式III化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為氫或 C_{1-4} 脂族，視情況經一或多個鹵素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 取代；

R^2 為鹵素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ；

或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之 4-7 員部分不飽和碳環稠環或雜環稠環、苯并稠環或 5-6 員雜芳基并稠環；

各 R 獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團： C_{1-6} 脂族、3-8 員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10 員雙環芳族碳環；具有 1-2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 4-8 員飽和或部分不飽和單環雜環，具有 1-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員單環雜芳族環，或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 8-10 員雙環雜芳族環；

R^3 為氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OH)_2$ ，或視情況經取代之選自苯基或具有 1-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員雜芳基之環；

R^5 及 $R^{5'}$ 各自獨立地為 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ；或 R^5 與 $R^{5'}$ 一起形成伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基；

R^6 為 $-R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-C(O)R$ ；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 或氬；且
 n 為0-5。

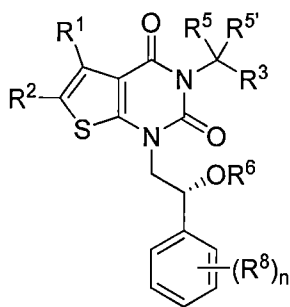
在某些實施例中，本發明提供式III化合物，其中各變數如上文關於式I或式II之實施例所述。

在某些實施例中， R^6 為氫。在某些實施例中， R^6 為異丙基。

如上文一般定義，在某些實施例中，各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 或氬。在某些實施例中，各 R^8 為鹵素。

如上文一般定義， n 為0-5。在某些實施例中， n 為0。在一些實施例中， n 為1-2。

在某些實施例中，本發明提供式IV化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為氫或 C_{1-4} 脂族，視情況經一或多個鹵素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 取代；

R^2 為鹵素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ；

或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之4-7員部分不飽和碳環稠環或

雜環稠環、苯并稠環或5-6員雜芳基并稠環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之選自以下之基團：C₁₋₆脂族、3-8員飽和或部分不飽和單環碳環、苯基、8-10員雙環芳族碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環，具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳族環，或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳族環；

R³為氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO₂R、-B(OH)₂，或視情況經取代之選自苯基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基之環；

R⁵及R^{5'}各自獨立地為-R、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R

或-SO₂R，或R⁵與R^{5'}一起形成伸環丙基、伸環丁基或氧雜環丁烷基；且

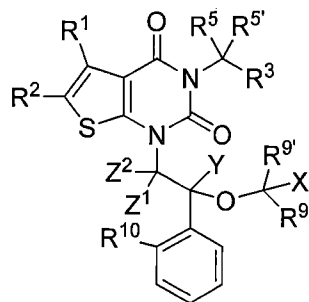
R⁶為-R、-C(O)N(R)₂或-C(O)R；

各R⁸係獨立地選自鹵素、-R、-OR、-SR、-N(R)₂或氬；且

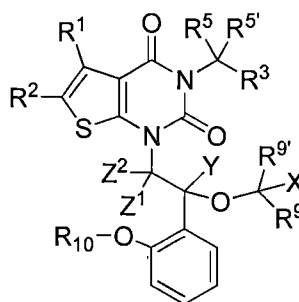
n為0-5。

在某些實施例中，本發明提供式IV化合物，其中各變數如上文關於式I或式II之實施例所述。

在某些實施例中，本發明提供式V-i或式V-ii化合物：



V-i



V-ii ,

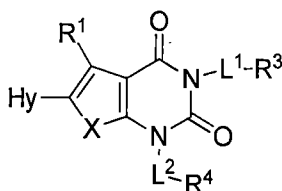
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 $R^{5'}$ 如上文關於式I之實施例所述；且

R^1 、 R^9 及 $R^{9'}$ 各自獨立地為 CH_3 或 CD_3 ；

X 、 Y 、 Z^1 及 Z^2 各自獨立地為H或D；且

R^{10} 為 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 CF_2H 、 CH_2CD_3 、 CD_2CH_3 或 CD_2CD_3 。

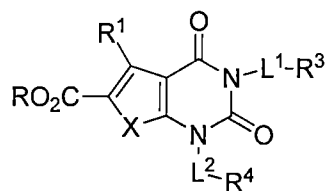
在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 R^2 為Hy，藉此形成式VI化合物：



VI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 及Hy各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

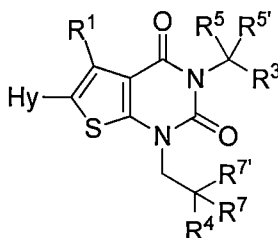
在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中 R^2 為 $-C(O)OR$ ，藉此形成式VII化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、L¹、L²、R、R¹、R³及R⁴各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

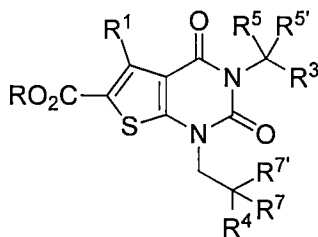
在某些實施例中，本發明提供式II化合物，其中R²為Hy，藉此形成式VIII化合物：



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹、R³、R⁴、R⁵、R^{5'}、R⁷、R^{7'}及Hy各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

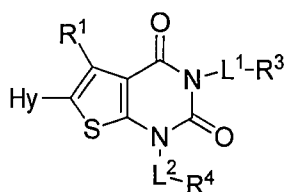
在某些實施例中，本發明提供式II化合物，其中R²為-C(O)OR，藉此形成式IX化合物：



IX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 及 $R^{7'}$ 各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

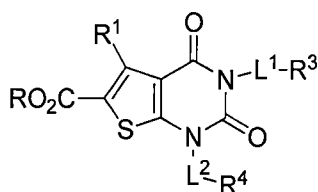
在某些實施例中，本發明提供式**VI**化合物，其中 X 為 S ，藉此形成式**X**化合物：



X

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 及 Hy 各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

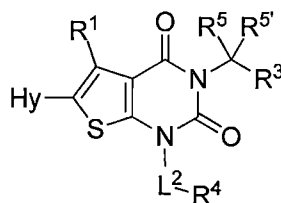
在某些實施例中，本發明提供式**VII**化合物，其中 X 為 S ，藉此形成式**XI**化合物：



XI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^1 、 L^2 、 R 、 R^1 、 R^3 及 R^4 各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

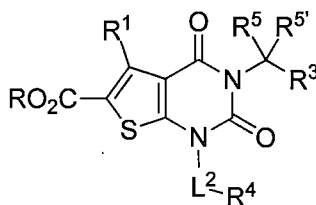
在某些實施例中，本發明提供式**X**化合物，其中 L^1 為 $-C(R^5)(R^{5'})-$ ，藉此形成式**XII**化合物：



XII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及Hy各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

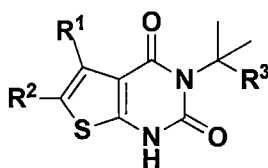
在某些實施例中，本發明提供式**XI**化合物，其中 L^1 為 $-C(R^5)(R^{5'})-$ ，藉此形成式**XIII**化合物：



XIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^2 、 R 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及 R^4 各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

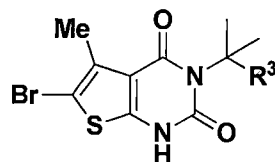
在某些實施例中，本發明提供式**XIV**化合物：



XIV

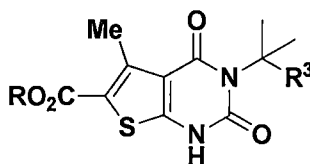
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各自單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

在某些實施例中，本發明提供式**XIV**化合物，其中 R^1 為甲基且 R^2 為溴，藉此形成式**XV**化合物：

**XV**

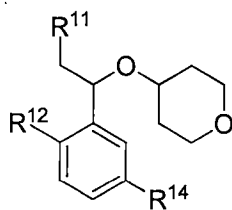
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

在某些實施例中，本發明提供式**XIV**化合物，其中 R^1 為甲基且 R^2 為 $-C(O)OR$ ，藉此形成式**XVI**化合物：

**XVI**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 單獨及以組合形式定義於上文且描述於本文中之實施例中。

在某些實施例中，本發明提供式**XVII**化合物：

**XVII**

其中：

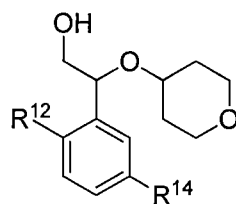
R^{11} 係選自由 $-OH$ 、鹵素及 $-OS(O)_2R$ 組成之群；

R^{12} 為 $-R^{13}$ 或 $-OR^{13}$ ；

R^{13} 為直鏈或分支鏈 C_{1-4} 脂族 ； 且

R^{14} 為氫或鹵素 。

在某些實施例中，本發明提供式 **XVII** 化合物，其中 R^{11} 為 $-OH$ ，藉此形成式 **XVIII** 化合物：



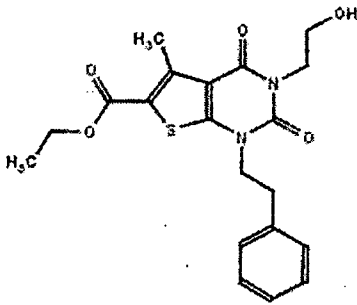
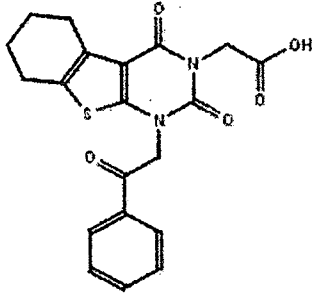
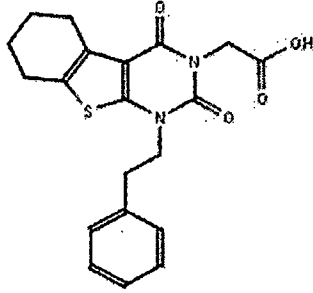
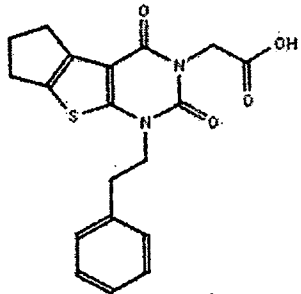
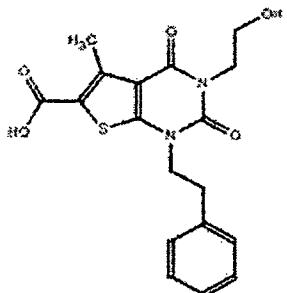
XVIII

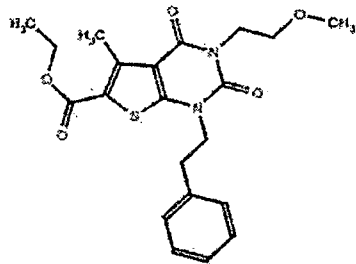
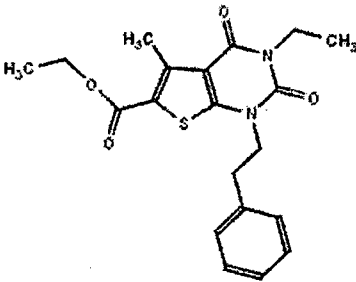
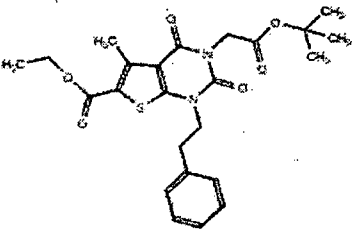
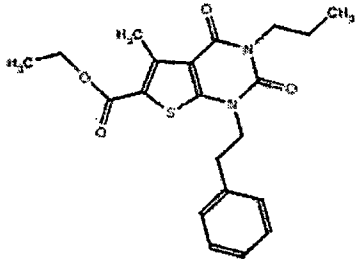
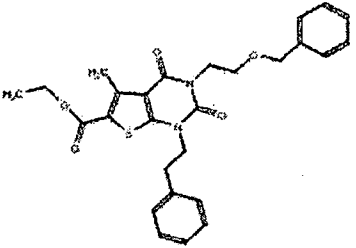
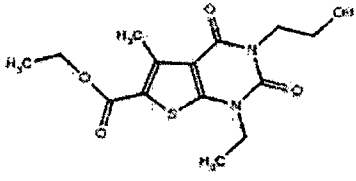
其中 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 各自單獨及以組合形式如上文關於式 **XVII** 所定義且描述於本文中之實施例中。

在某些實施例中，本發明提供式 **XVIII** 化合物，其中 R^{12} 係選自由甲基、乙基、甲氧基及乙氧基組成之群。

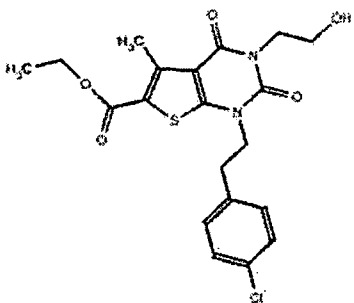
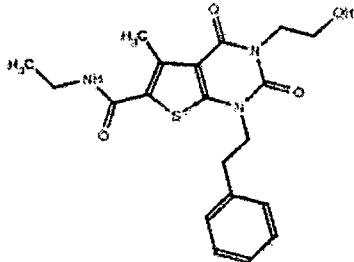
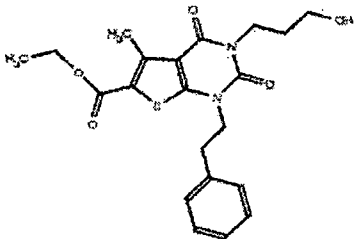
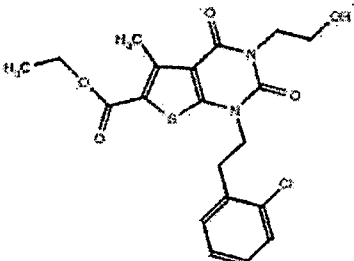
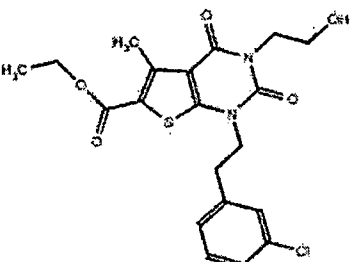
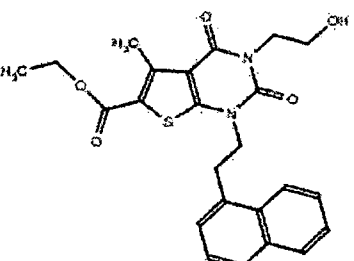
式 **I** 之例示性化合物闡述於下表 1 中：

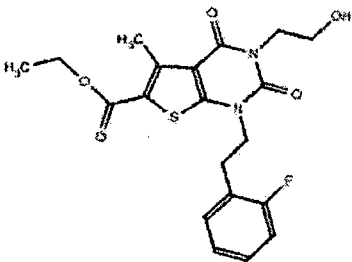
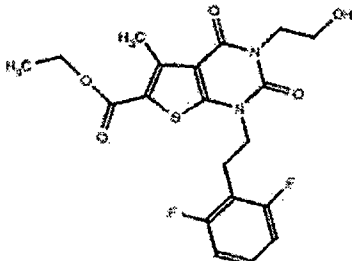
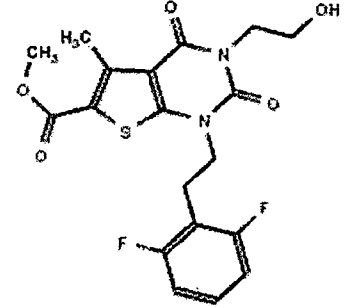
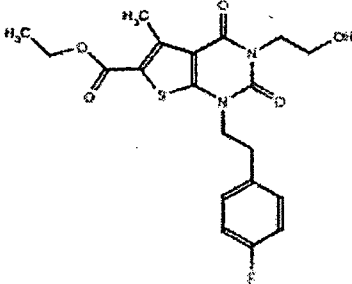
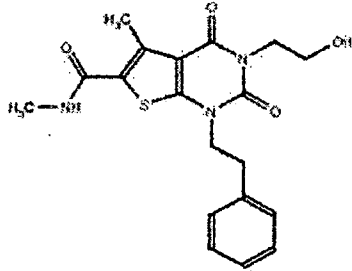
表1. 式I之例示性化合物

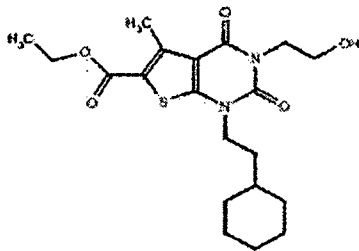
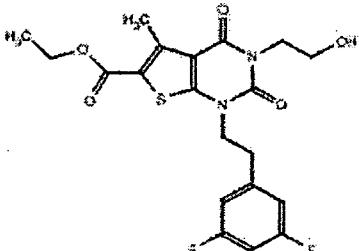
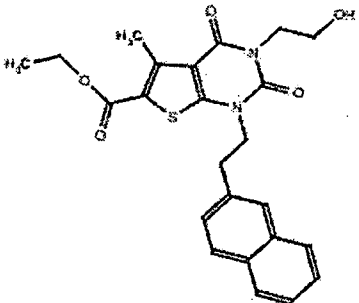
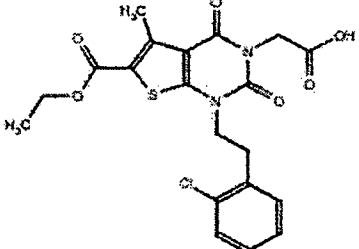
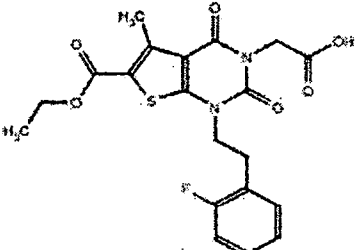
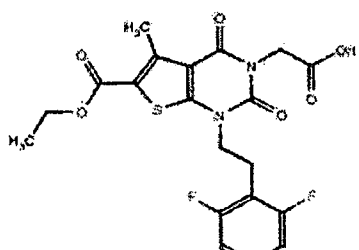
化合物ID	化合物結構	m/z
I-1		403 (M+1)
I-2		399 (M+1)
I-3		385 (M+1)
I-4		371 (M+1)
I-5		375 (M+1)

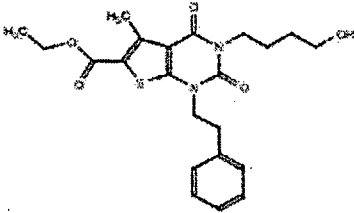
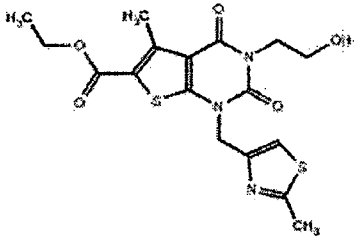
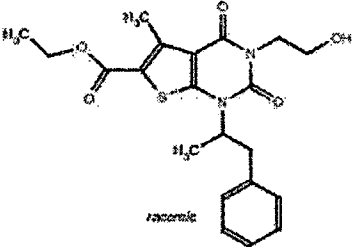
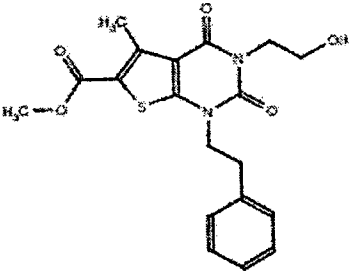
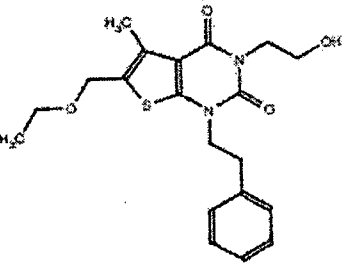
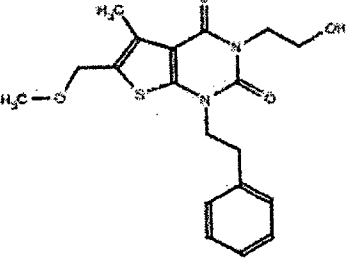
化合物ID	化合物結構	m/z
I-6		417 (M+1)
I-7		387 (M+1)
I-8		495 (M+Na)
I-9		401 (M+1)
I-10		493 (M+1)
I-11		327 (M+1)

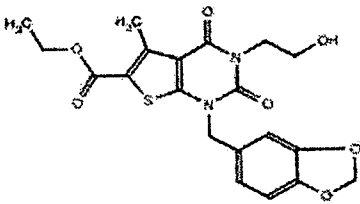
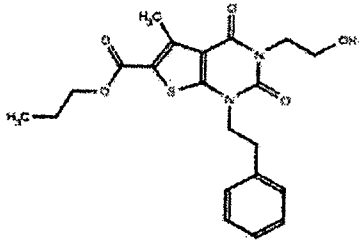
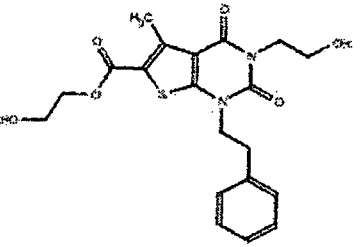
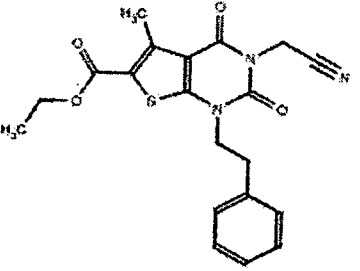
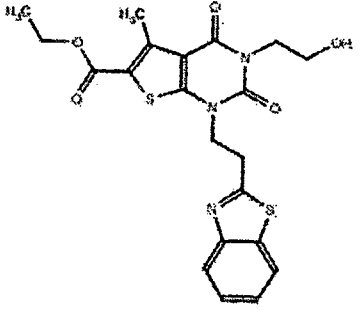
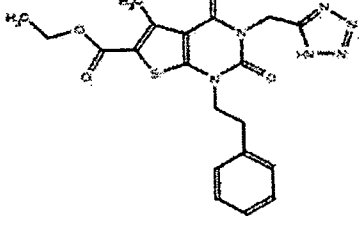
化合物ID	化合物結構	m/z
I-12		417 (M+1)
I-13		417 (M+1)
I-14		416 (M+1)
I-15		439 (M+1)
I-16		439 (M+1)

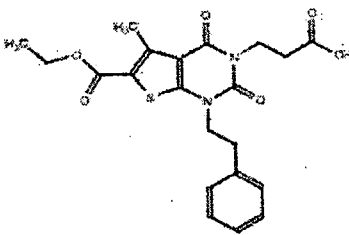
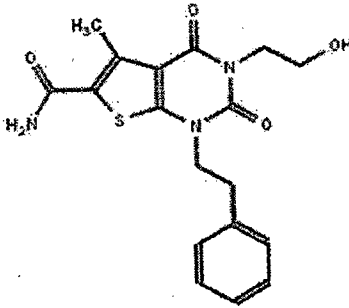
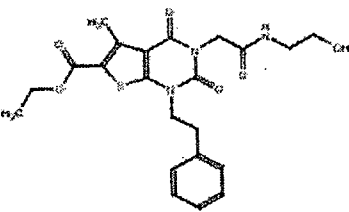
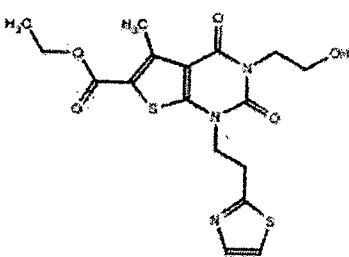
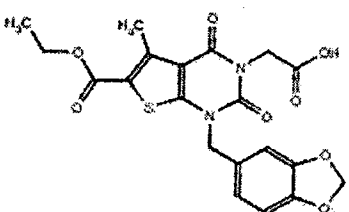
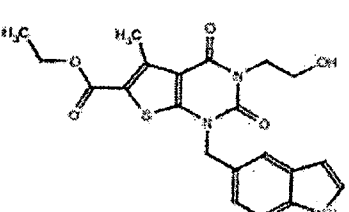
化合物ID	化合物結構	m/z
I-17		437 (M+1)
I-18		402 (M+1)
I-19		417 (M+1)
I-20		437 (M+1)
I-21		437 (M+1)
I-22		453 (M+1)

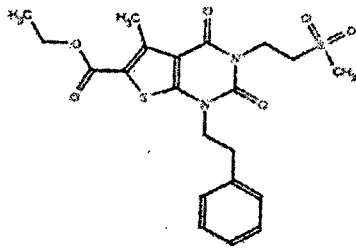
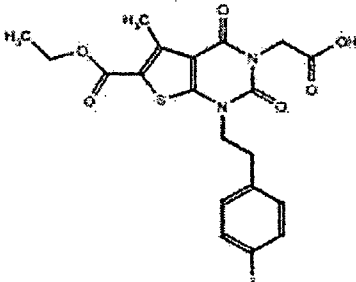
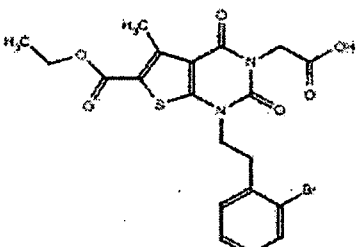
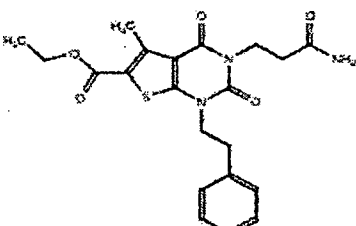
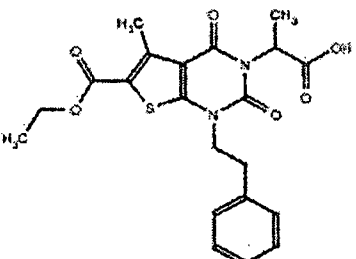
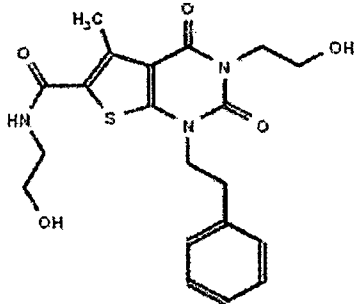
化合物ID	化合物結構	m/z
I-23		421 (M+1)
I-24		439 (M+1)
I-25		425 (M+1)
I-26		421 (M+1)
I-27		388 (M+1)

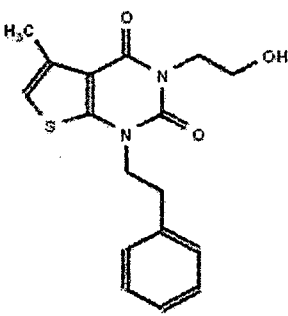
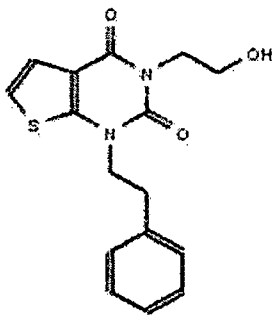
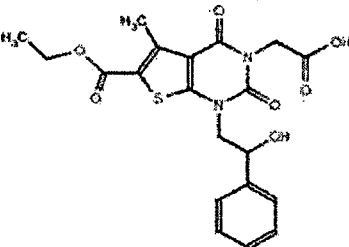
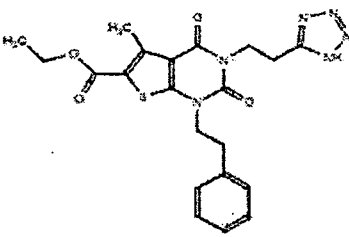
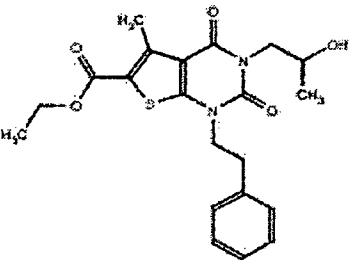
化合物ID	化合物結構	m/z
I-28		409 (M+1)
I-29		439 (M+1)
I-30		453 (M+1)
I-31		451 (M+1)
I-32		435 (M+1)
I-33		453 (M+1)

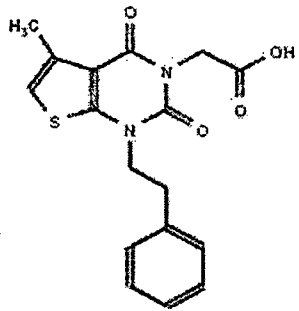
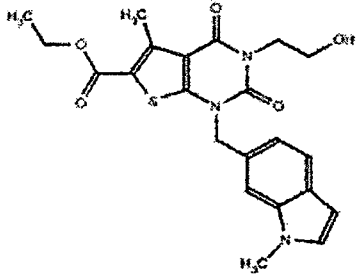
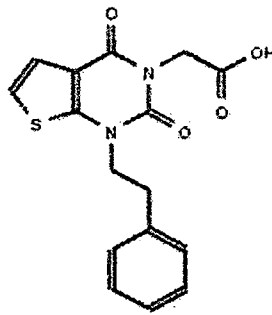
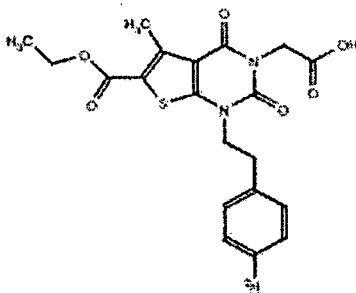
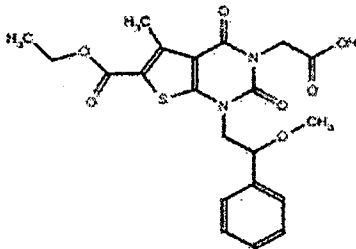
化合物ID	化合物結構	m/z
I-34		431 (M+1)
I-35		410 (M+1)
I-36		417 (M+1)
I-37		389 (M+1)
I-38		389 (M+1)
I-39		375 (M+1)

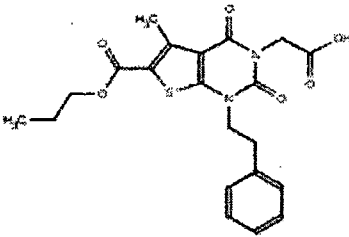
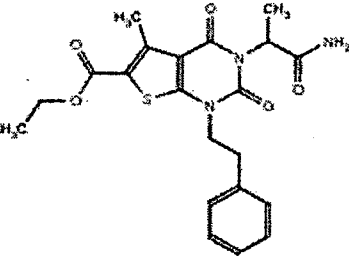
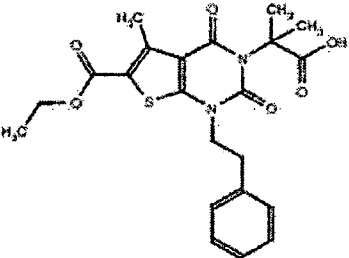
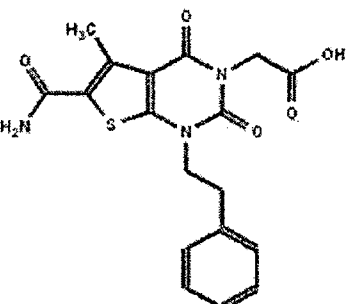
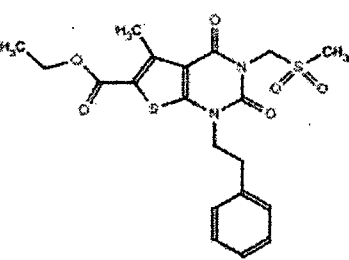
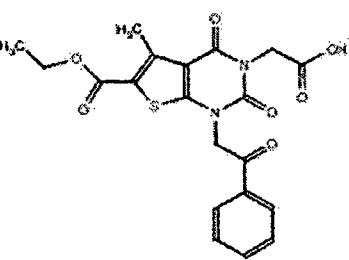
化合物ID	化合物結構	m/z
I-40		433 (M+1)
I-41		417 (M+1)
I-42		419 (M+1)
I-43		398 (M+1)
I-44		460 (M+1)
I-45		441 (M+1)

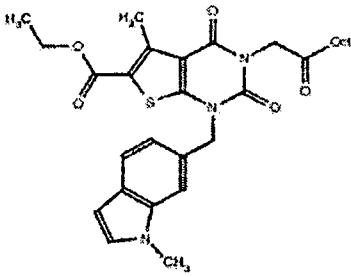
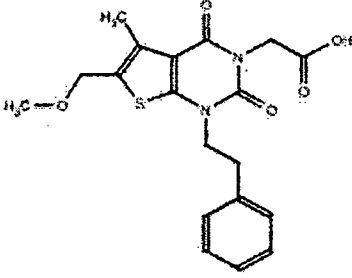
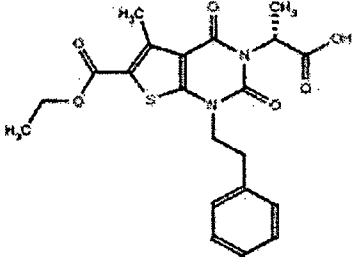
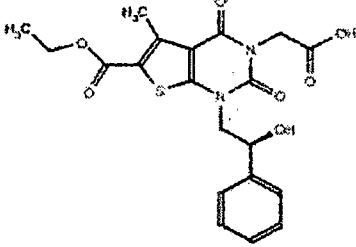
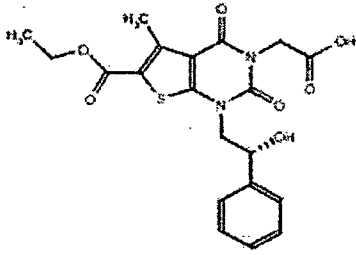
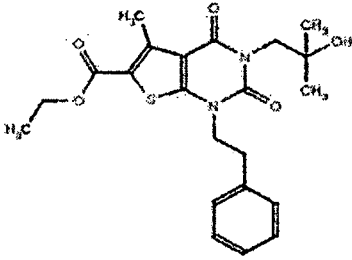
化合物ID	化合物結構	m/z
I-46		431 (M+1)
I-47		374 (M+1)
I-48		460 (M+1)
I-49		410 (M+1)
I-50		447 (M+1)
I-51		428 (M+1)

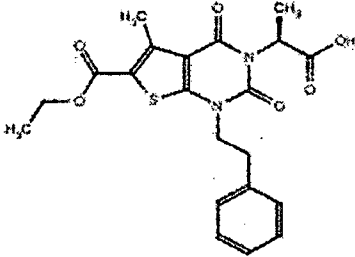
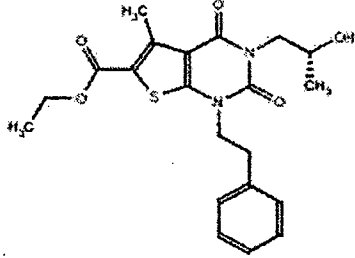
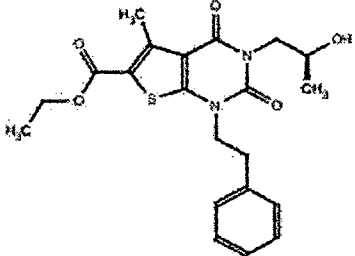
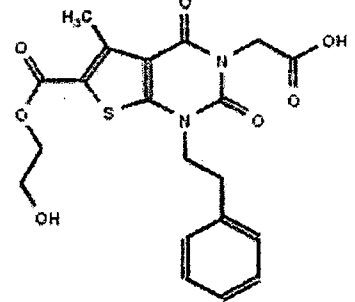
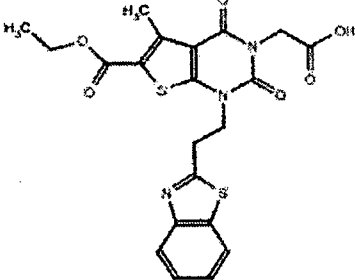
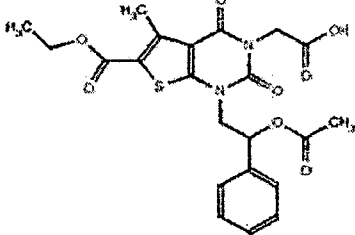
化合物ID	化合物結構	m/z
I-52		465 (M+1)
I-53		543 (M+1)
I-54		495 (M+1)
I-55		430 (M+1)
I-56		431 (M+1)
I-57		418 (M+1)

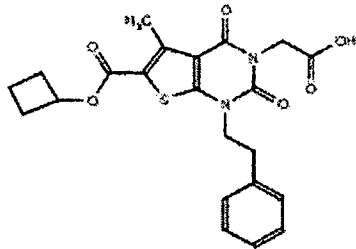
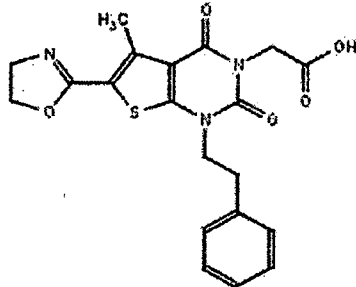
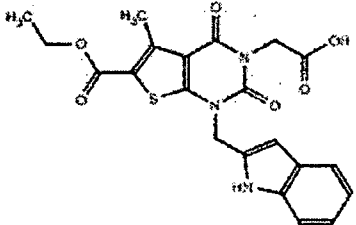
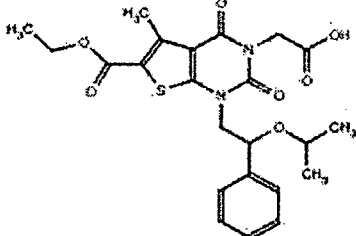
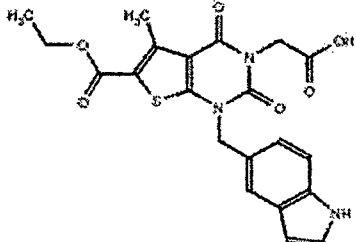
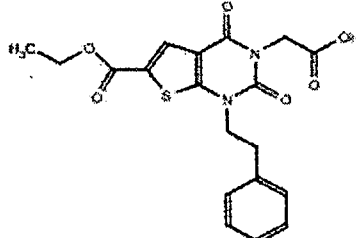
化合物ID	化合物結構	m/z
I-58		331 (M+1)
I-59		317 (M+1)
I-60		433 (M+1)
I-61		455 (M+1)
I-62		417 (M+1)

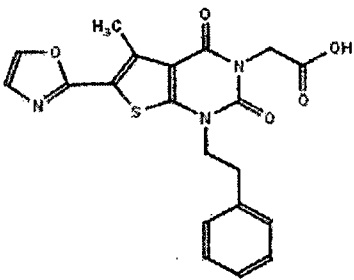
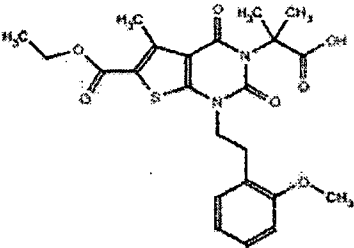
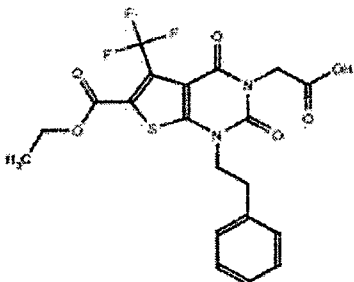
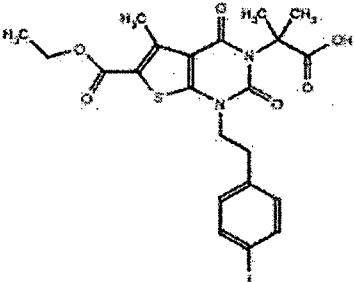
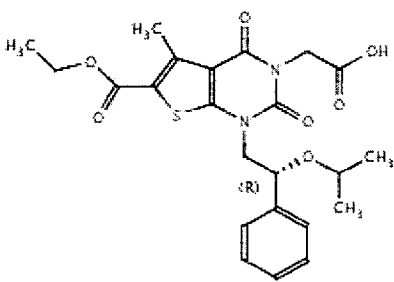
化合物ID	化合物結構	m/z
I-63		345 (M+1)
I-64		442 (M+1)
I-65		331 (M+1)
I-66		418 (M+1)
I-67		447 (M+1)

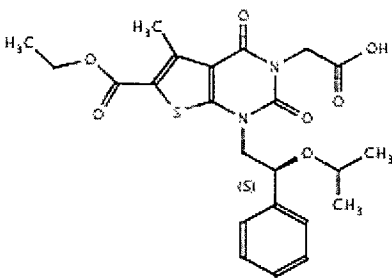
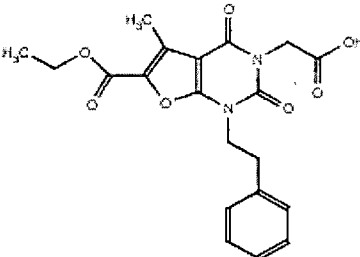
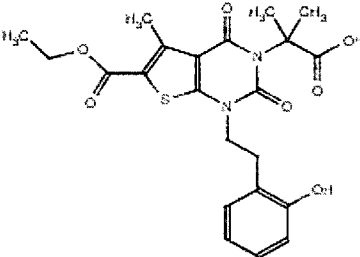
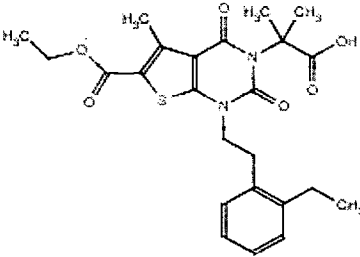
化合物ID	化合物結構	m/z
I-68		431 (M+1)
I-69		430 (M+1)
I-70		445 (M+1)
I-71		388 (M+1)
I-72		473 (M+Na)
I-73		431 (M+1)

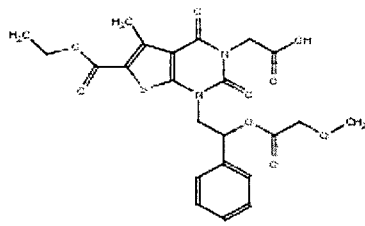
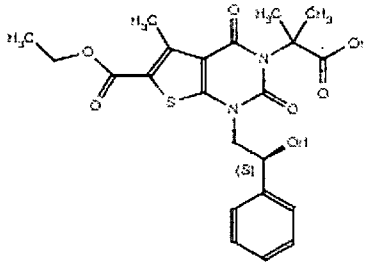
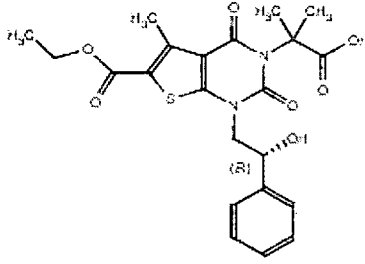
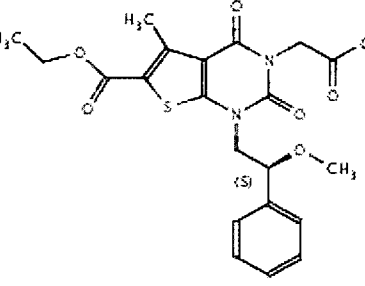
化合物ID	化合物結構	m/z
I-74		456 (M+1)
I-75		389 (M+1)
I-76		431 (M+1)
I-77		433 (M+1)
I-78		433 (M+1)
I-79		453 (M+Na)

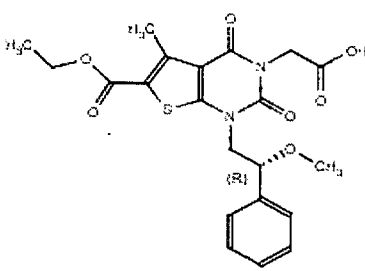
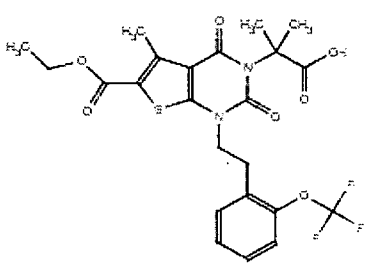
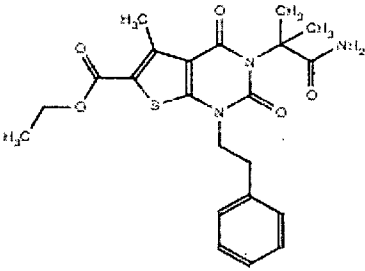
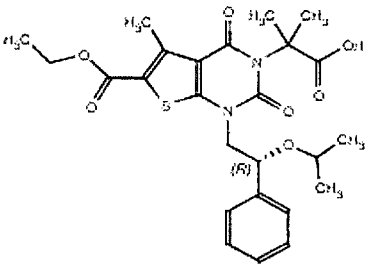
化合物ID	化合物結構	m/z
I-80		431 (M+1)
I-81		417 (M+1)
I-82		417 (M+1)
I-83		433 (M+1)
I-84		474 (M+1)
I-85		475 (M+1)

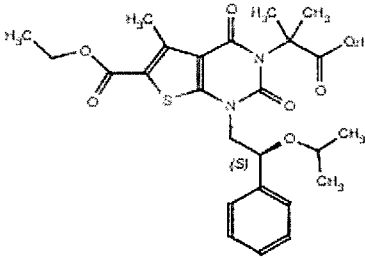
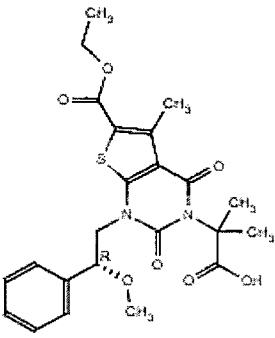
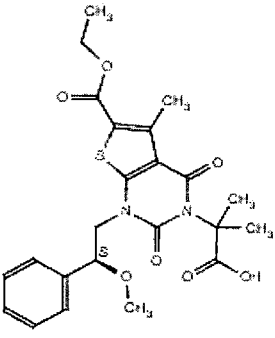
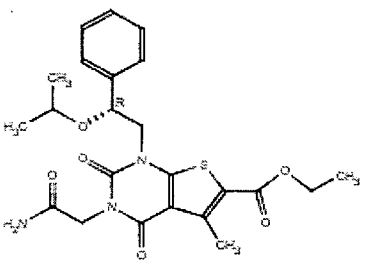
化合物ID	化合物結構	m/z
I-86		443 (M+1)
I-87		414 (M+1)
I-88		442 (M+1)
I-89		475 (M+1)
I-90		442 (M+1)
I-91		403 (M+1)

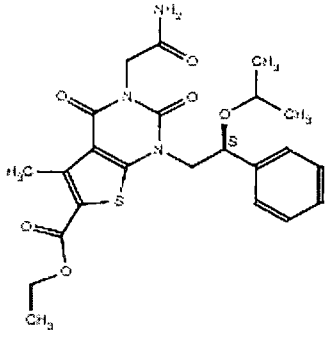
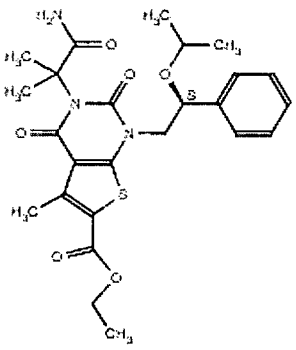
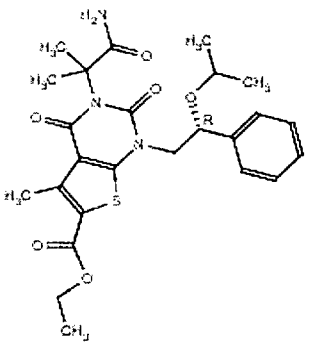
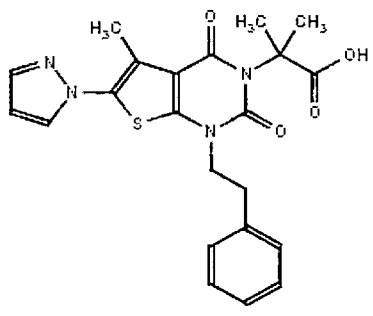
化合物ID	化合物結構	m/z
I-92		412 (M+1)
I-93		475 (M+1)
I-94		471 (M+1)
I-95		571 (M+1)
I-96		475 (M+1)

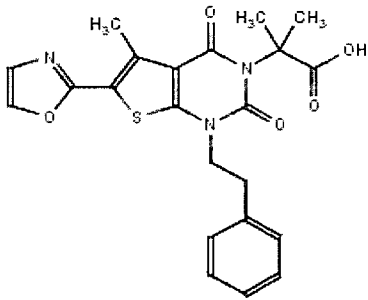
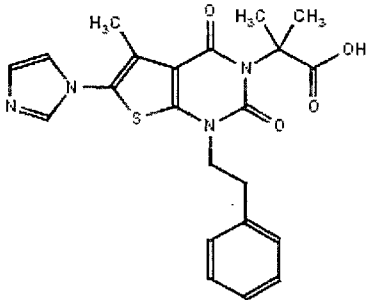
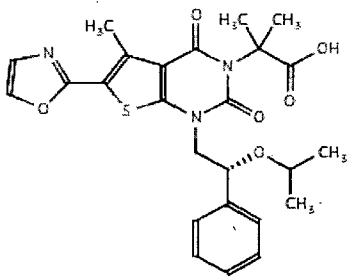
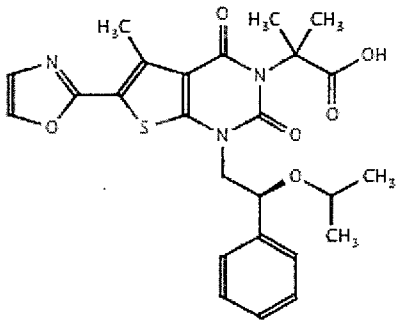
化合物ID	化合物結構	m/z
I-97		475 (M+1)
I-98		400 (M+1)
I-99		461 (M+1)
I-100		473 (M+1)

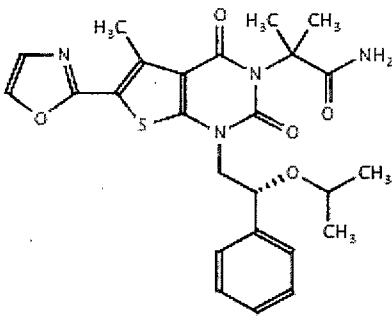
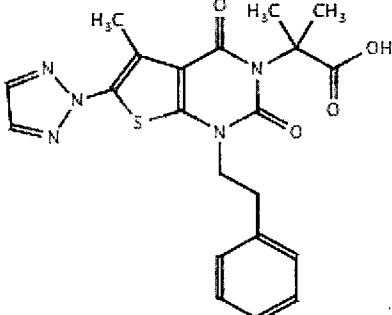
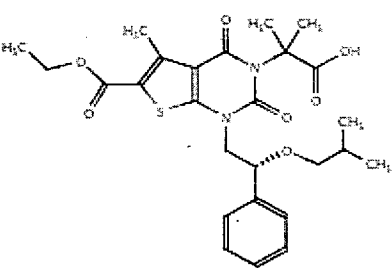
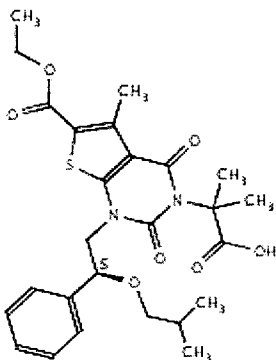
化合物ID	化合物結構	m/z
I-101		527 (M+Na)
I-102		461 (M+1)
I-103		461 (M+1)
I-104		447 (M+1)

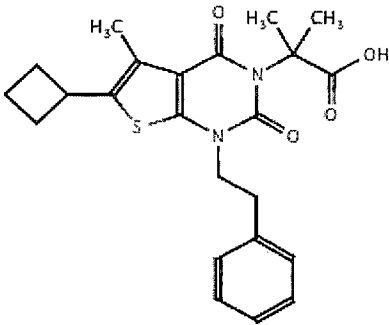
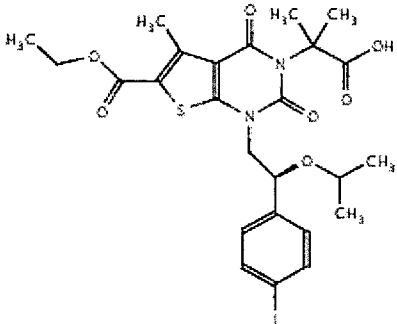
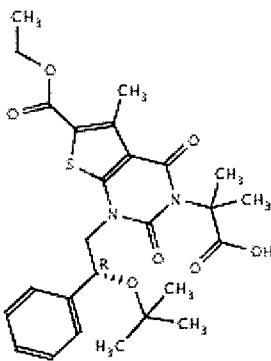
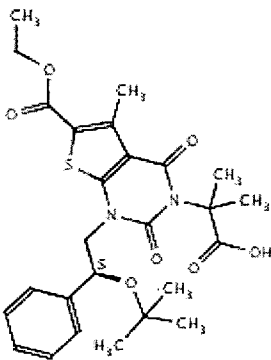
化合物ID	化合物結構	m/z
I-105		447 (M+1)
I-106		529 (M+1)
I-107		466 (M+Na)
I-108		503 (M+1)

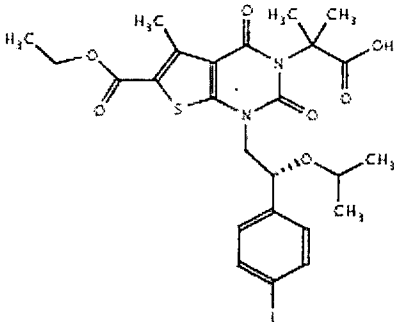
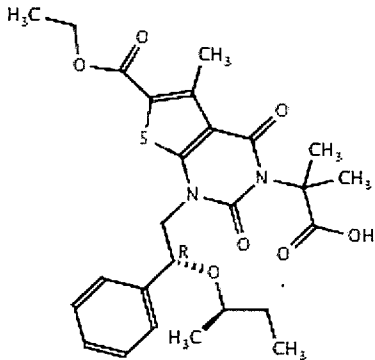
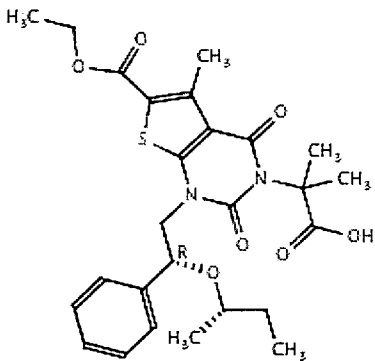
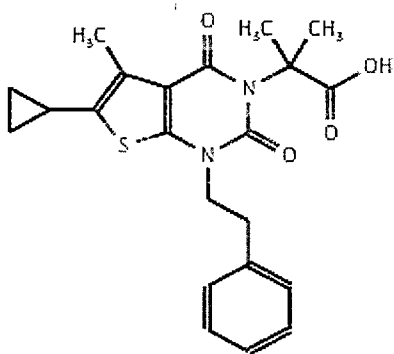
化合物ID	化合物結構	m/z
I-109		503 (M+1)
I-110		475 (M+1)
I-111		475 (M+1)
I-112		474 (M+1)

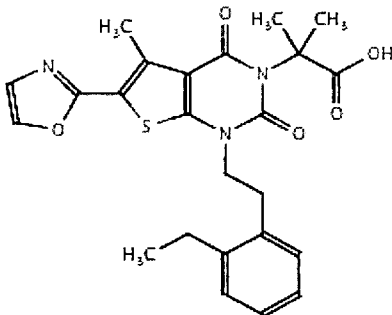
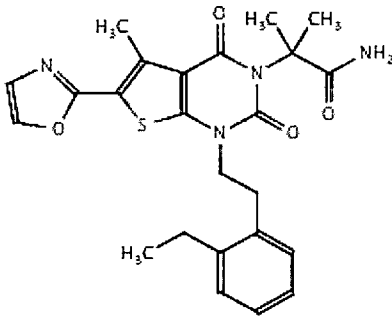
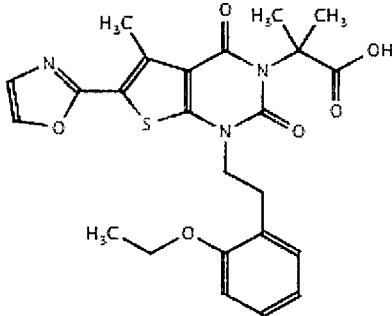
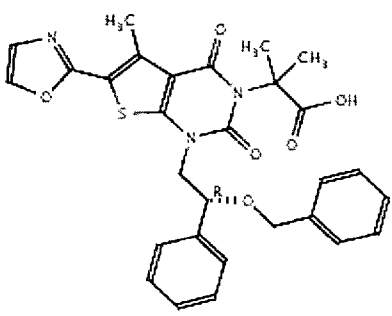
化合物ID	化合物結構	m/z
I-113		474 (M+1)
I-114		524 (M+Na)
I-115		524 (M+Na)
I-116		439 (M+1)

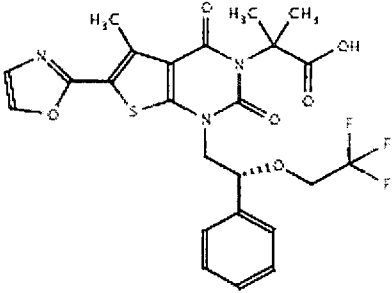
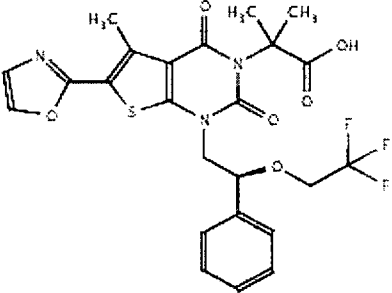
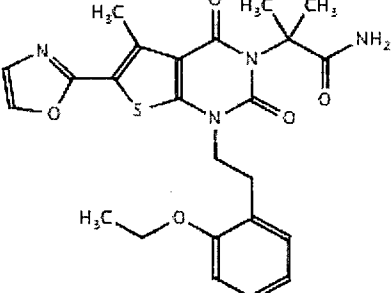
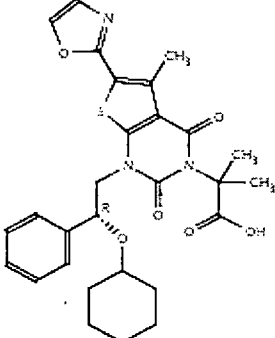
化合物ID	化合物結構	m/z
I-117		440 (M+1)
I-118		439 (M+1)
I-119		498 (M+1)
I-120		498 (M+1)

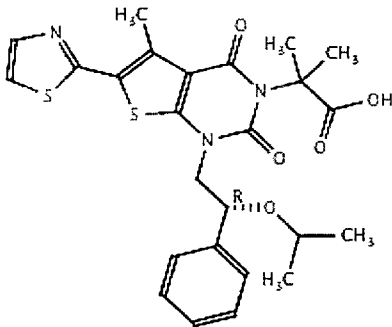
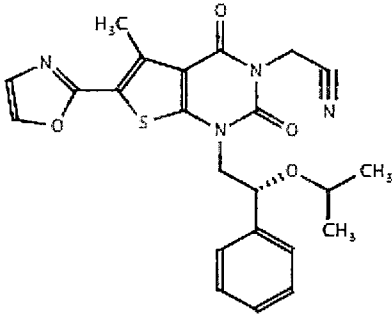
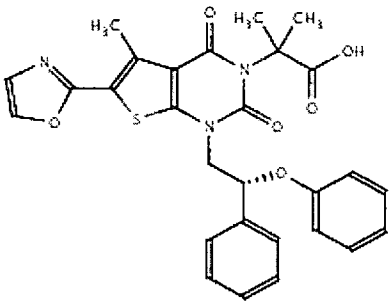
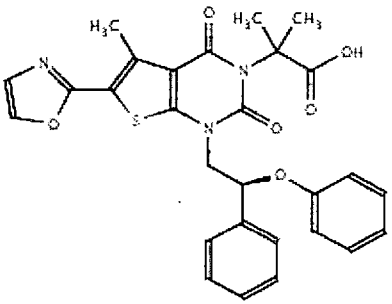
化合物ID	化合物結構	m/z
I-121		480 (M-NH2)
I-122		440 (M+1)
I-123		517 (M+1)
I-124		517 (M+1)

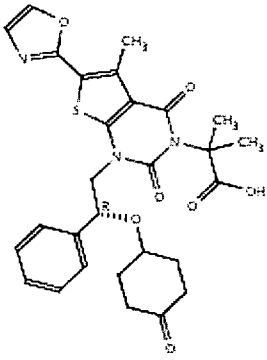
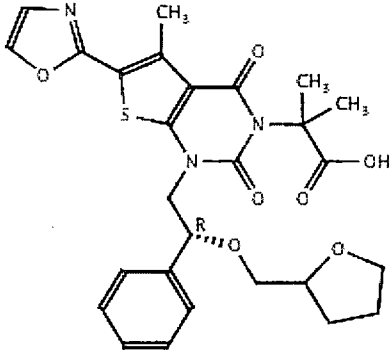
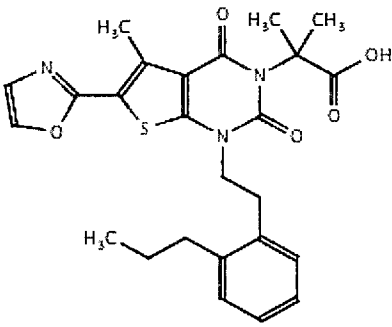
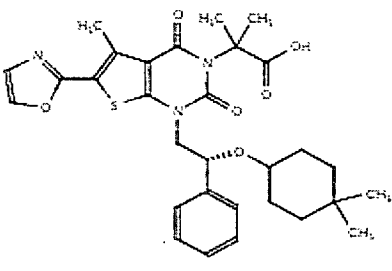
化合物ID	化合物結構	m/z
I-125		427 (M+1)
I-126		629 (M+1)
I-127		443 (M-C ₄ H ₉ O)
I-128		445 (M-C ₄ H ₉ O)

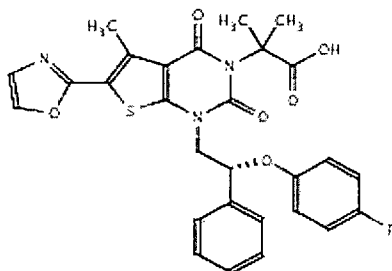
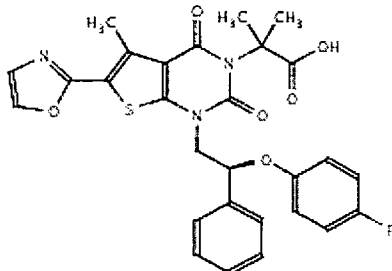
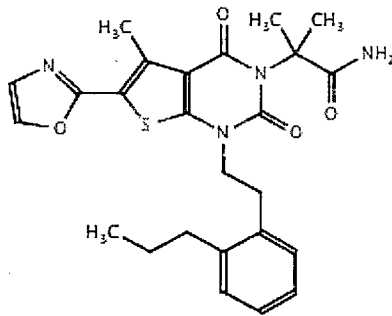
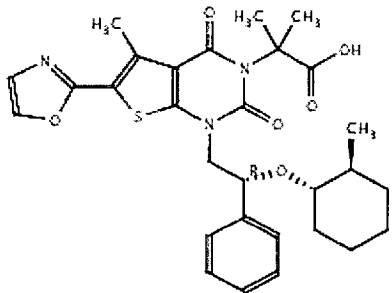
化合物ID	化合物結構	m/z
I-129		629 (M+1)
I-130		517 (M+1)
I-131		517 (M+1)
I-132		413 (M+1)

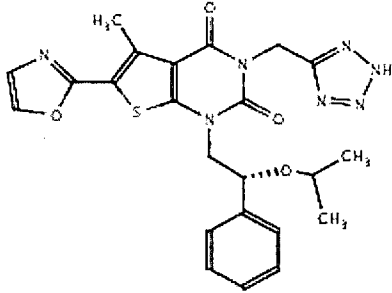
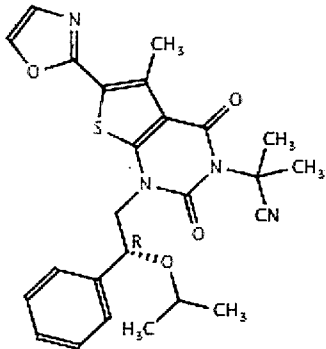
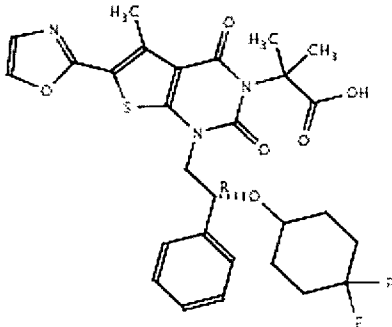
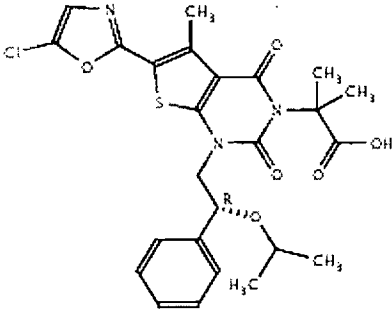
化合物ID	化合物結構	m/z
I-133		468 (M+1)
I-134		450 (M-NH2)
I-135		484 (M+1)
I-136		546 (M+1)

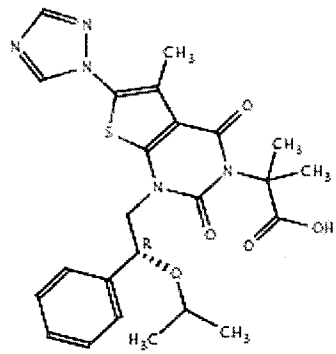
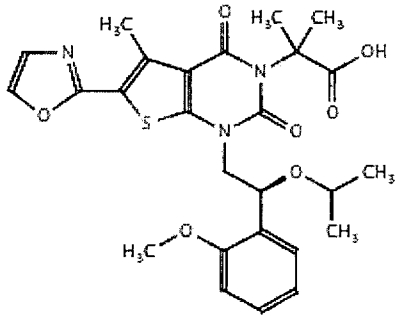
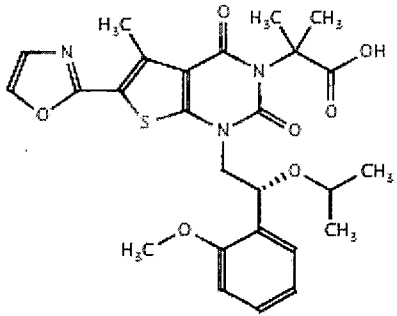
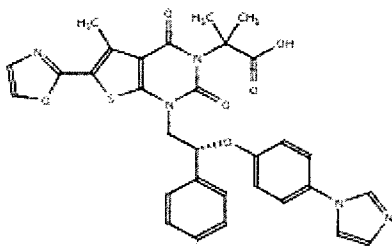
化合物ID	化合物結構	m/z
I-137		538 (M+1)
I-138		538 (M+1)
I-139		505 (M+Na)
I-140		538 (M+1)

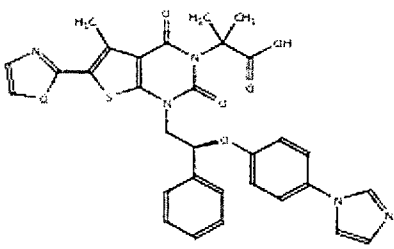
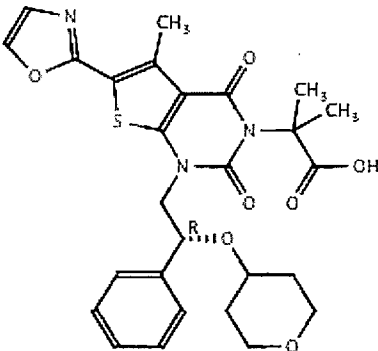
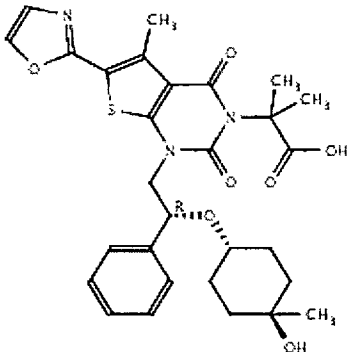
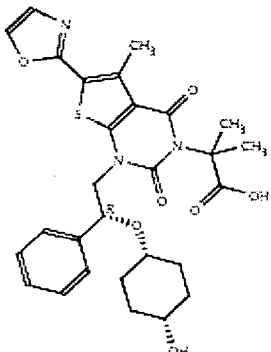
化合物ID	化合物結構	m/z
I-141		514 (M+1)
I-142		451 (M+1)
I-143		532 (M+1)
I-144		532 (M+1)

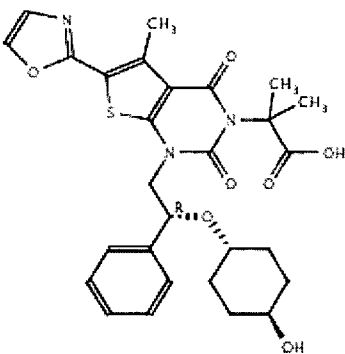
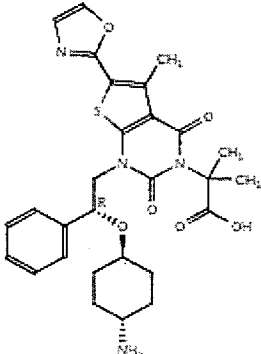
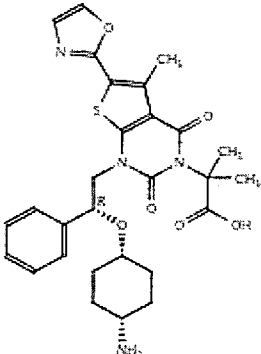
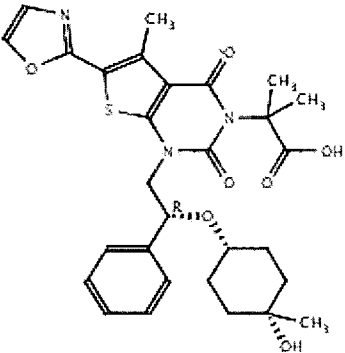
化合物ID	化合物結構	m/z
I-145		552 (M+1)
I-146		562 (M+Na)
I-147		482 (M+1)
I-148		566 (M+1)

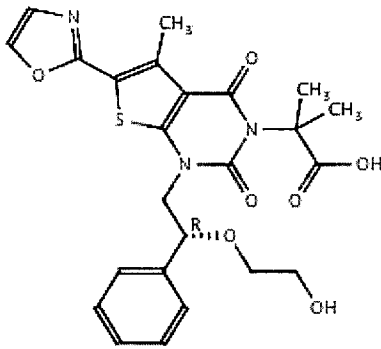
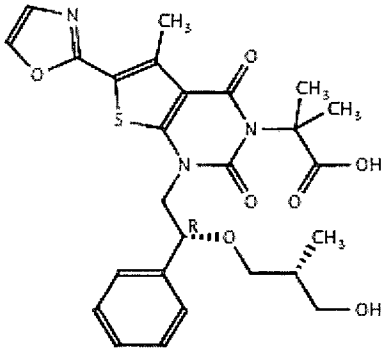
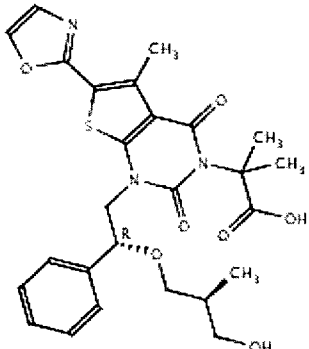
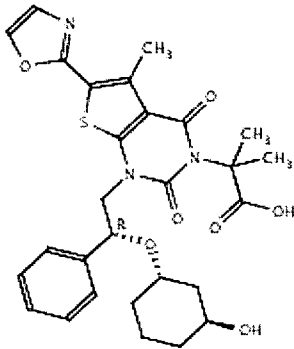
化合物ID	化合物結構	m/z
I-149		550 (M+1)
I-150		550 (M+1)
I-151		464 (M-NH2)
I-152		552 (M+1)

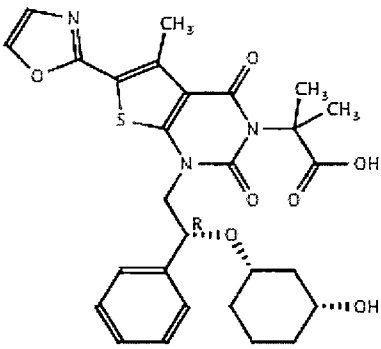
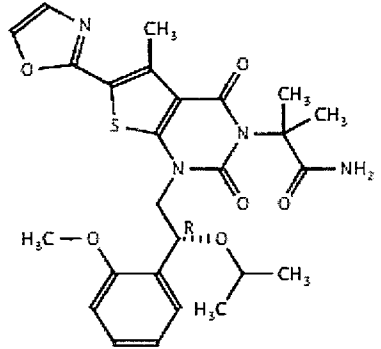
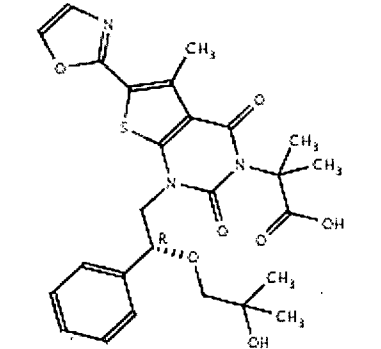
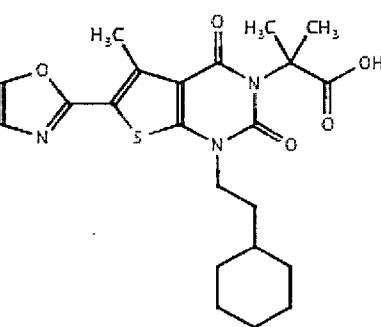
化合物ID	化合物結構	m/z
I-153		494 (M+1)
I-154		479 (M+1)
I-155		574 (M+1)
I-156		532 (M+1)

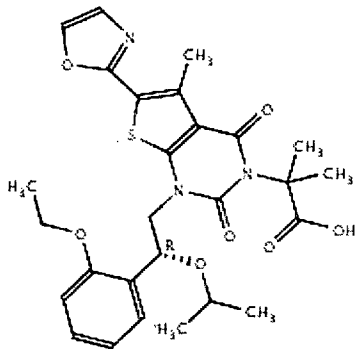
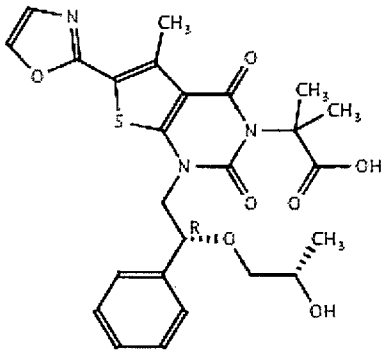
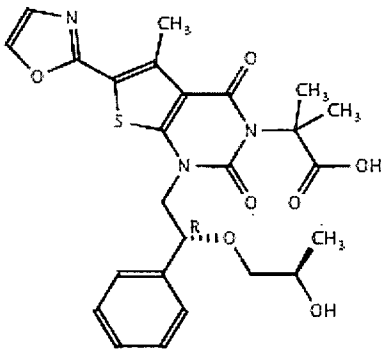
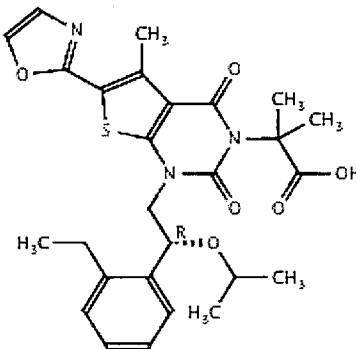
化合物ID	化合物結構	m/z
I-157		498 (M+1)
I-158		528 (M+1)
I-159		528 (M+1)
I-160		598 (M+1)

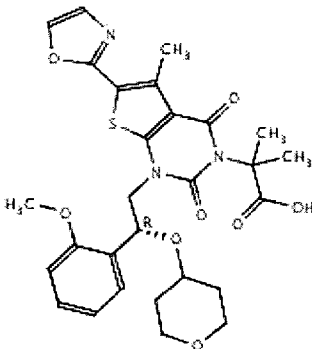
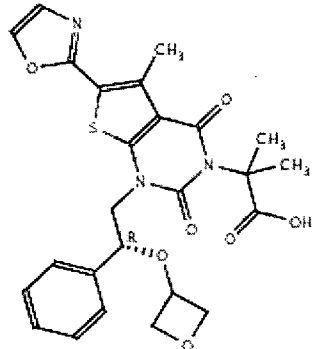
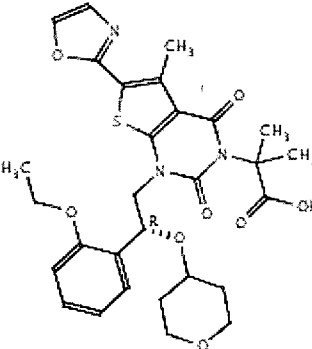
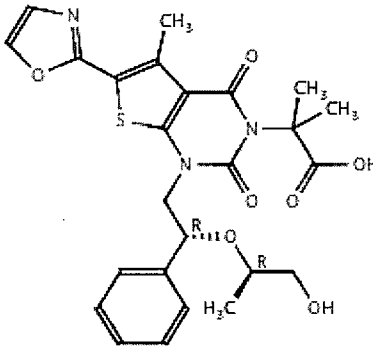
化合物ID	化合物結構	m/z
I-161		598 (M+1)
I-162		540 (M+1)
I-163		568 (M+1)
I-164		554 (M+1)

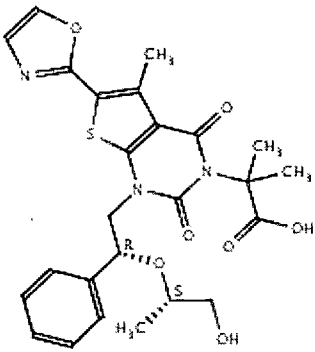
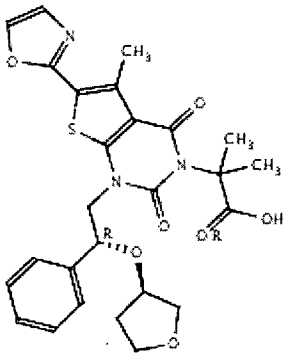
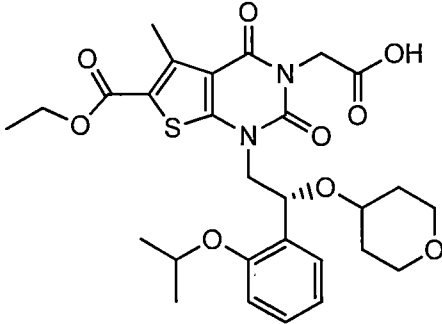
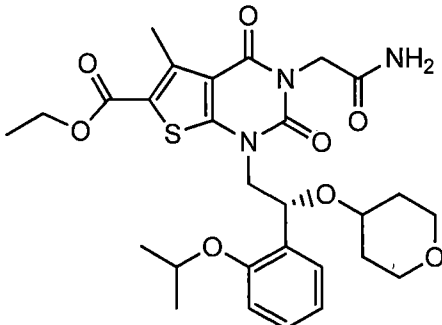
化合物ID	化合物結構	m/z
I-165		554 (M+1)
I-166		553 (M+1)
I-167		553 (M+1)
I-168		568 (M+1)

化合物ID	化合物結構	m/z
I-169		500 (M+1)
I-170		528 (M+1)
I-171		528 (M+1)
I-172		554 (M+1)

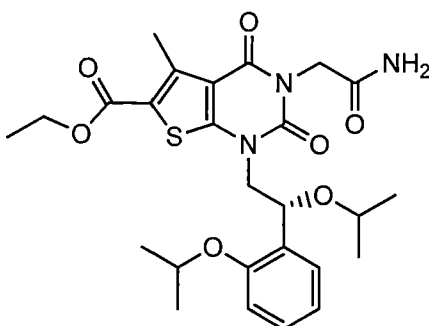
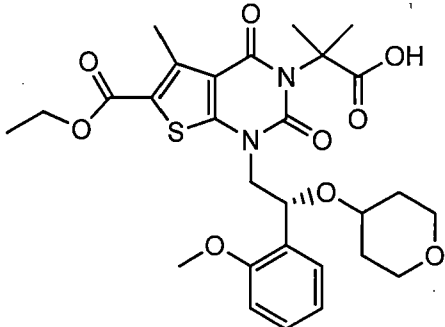
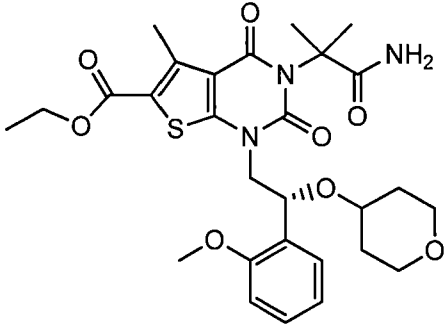
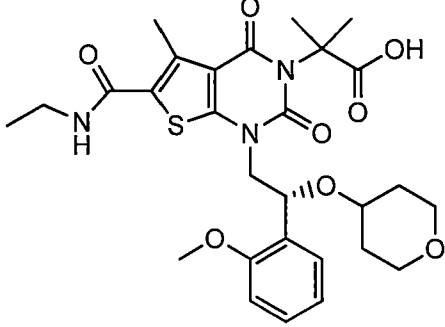
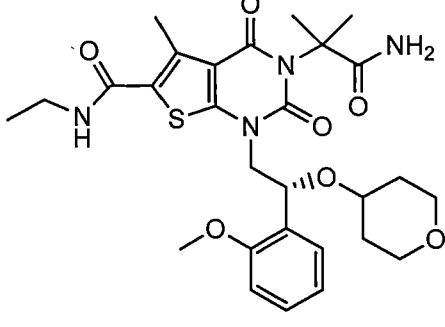
化合物ID	化合物結構	m/z
I-173		554 (M+1)
I-174		510 (M-NH2)
I-175		528 (M+1)
I-176		446 (M+1)

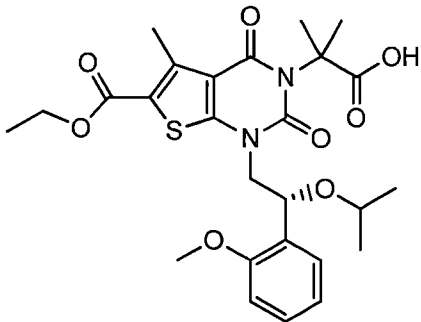
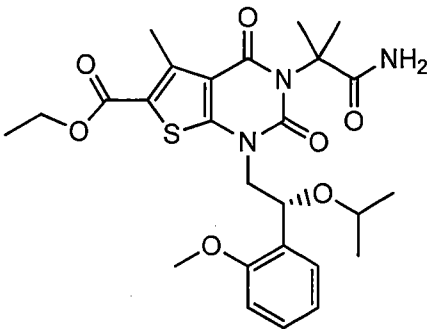
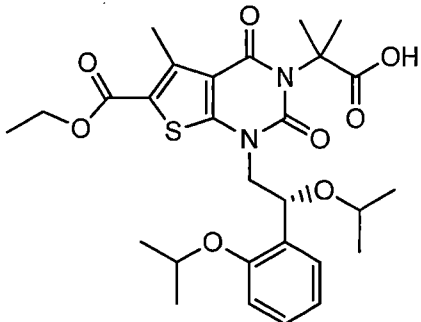
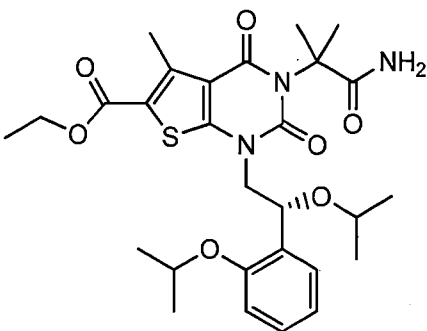
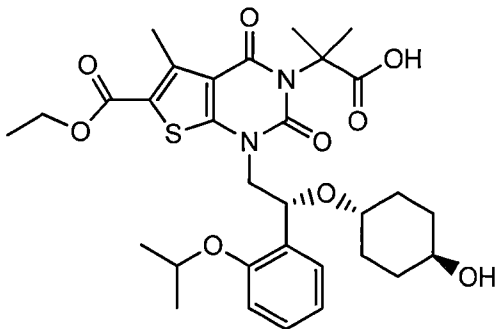
化合物ID	化合物結構	m/z
I-177		542 (M+1)
I-178		514 (M+1)
I-179		514 (M+1)
I-180		526 (M+1)

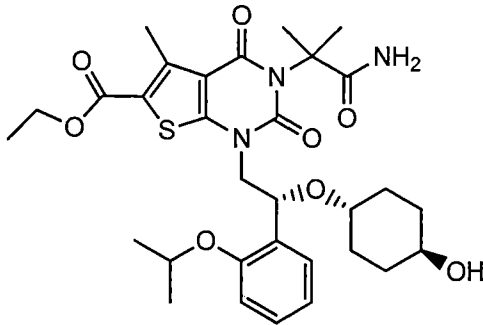
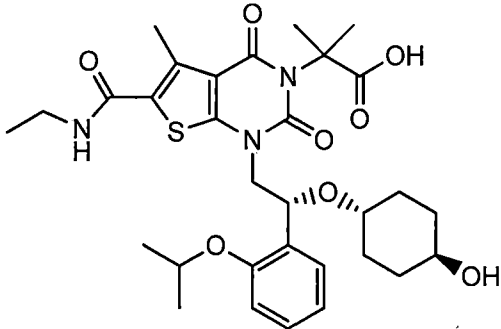
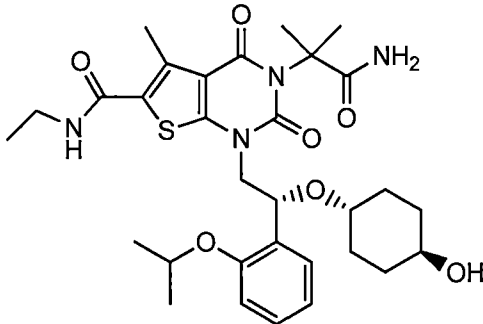
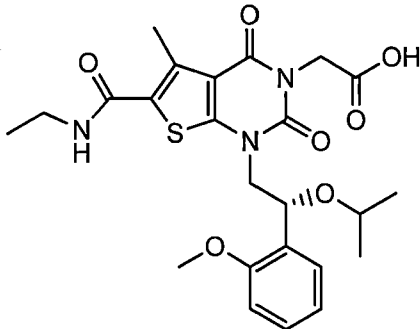
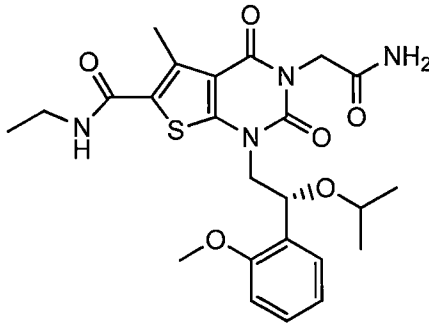
化合物ID	化合物結構	m/z
I-181		570 (M+1)
I-182		512 (M+1)
I-183		606 (M+Na)
I-184		514 (M+1)

化合物ID	化合物結構	m/z
I-185		514 (M+1)
I-186		526 (M+1)
I-187		
I-188		

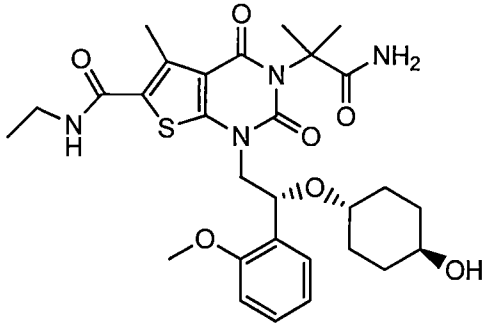
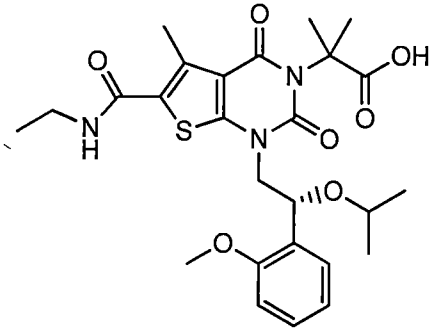
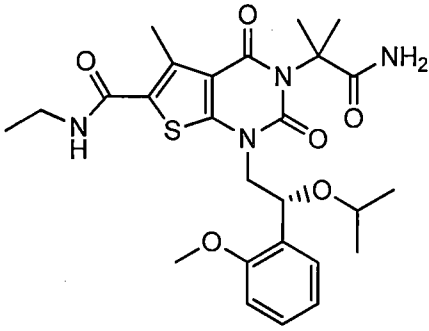
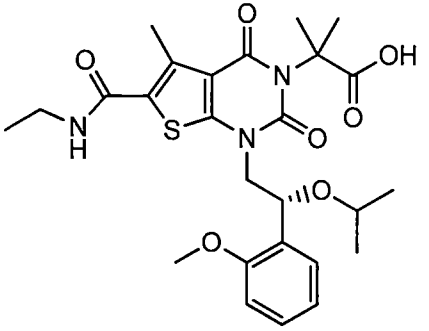
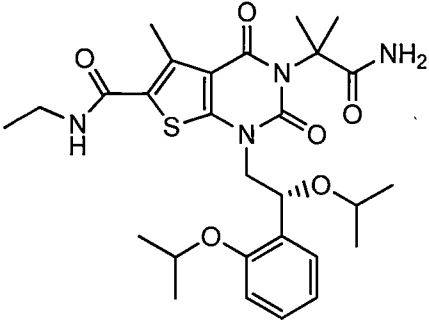
化合物ID	化合物結構	m/z
I-189		
I-190		
I-191		
I-192		
I-193		

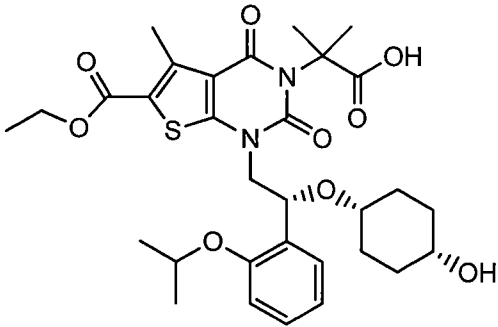
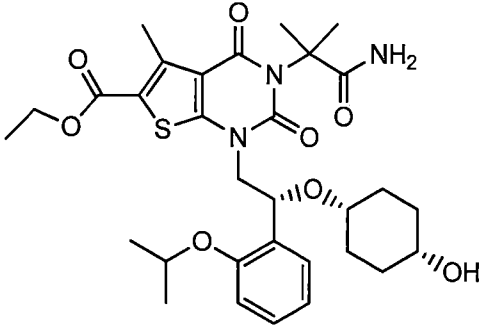
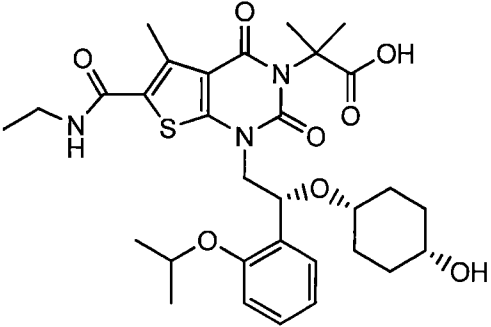
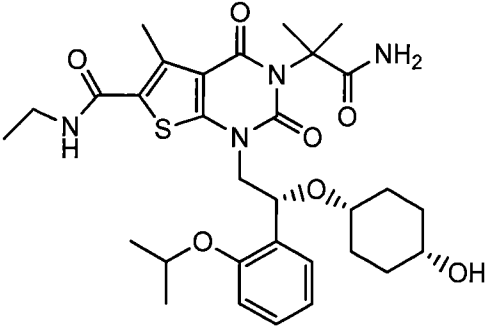
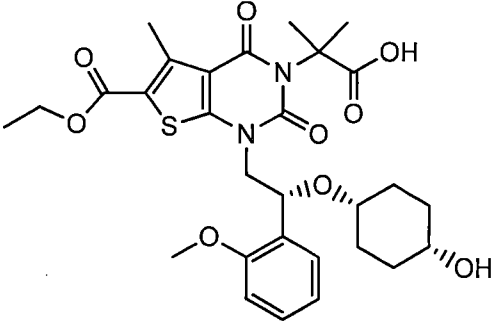
化合物ID	化合物結構	m/z
I-194		
I-195		
I-196		
I-197		
I-198		

化合物ID	化合物結構	m/z
I-199		
I-200		
I-201		
I-202		
I-203		

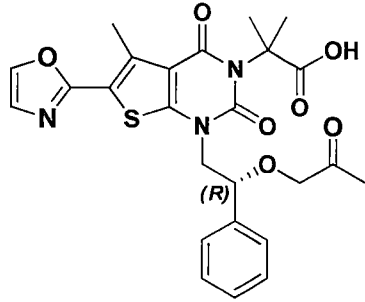
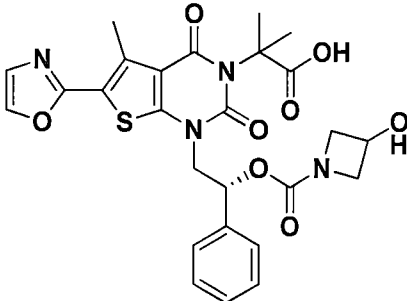
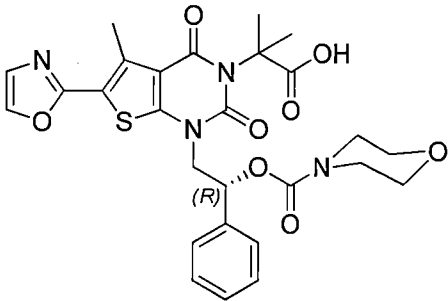
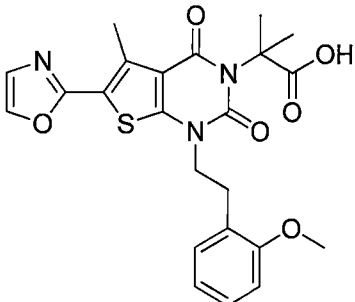
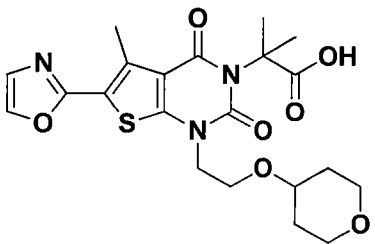
化合物ID	化合物結構	m/z
I-204		
I-205		
I-206		
I-207		
I-208		

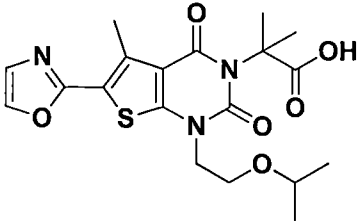
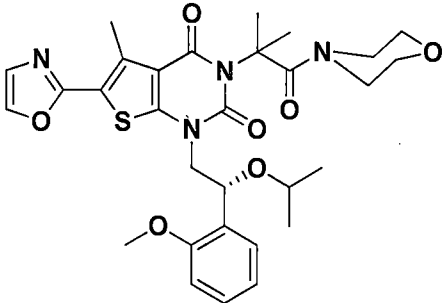
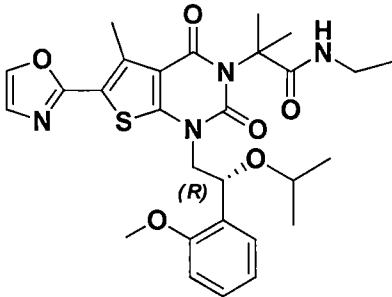
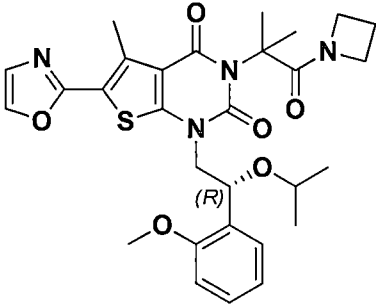
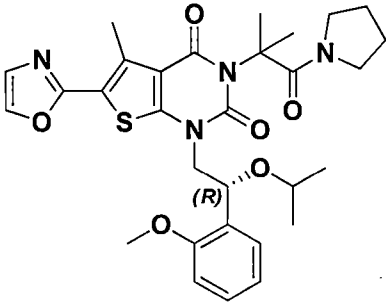
化合物ID	化合物結構	m/z
I-209		
I-210		
I-211		
I-212		
I-213		

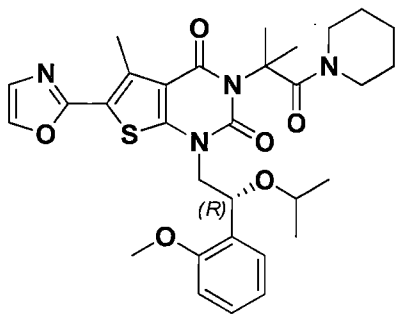
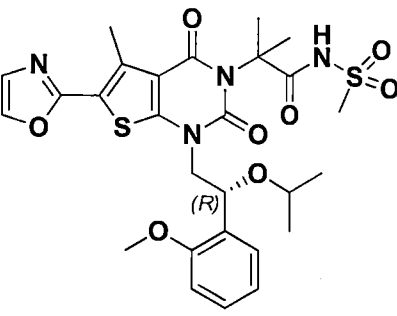
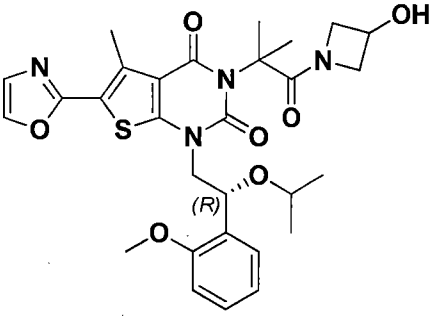
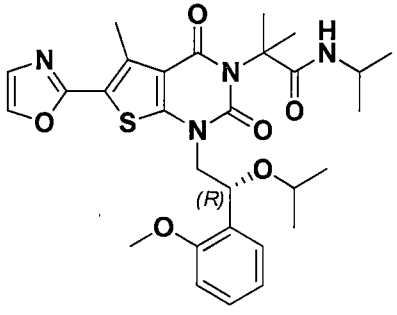
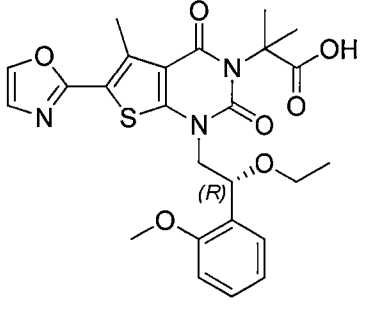
化合物ID	化合物結構	m/z
I-214		
I-215		
I-216		
I-217		
I-218		

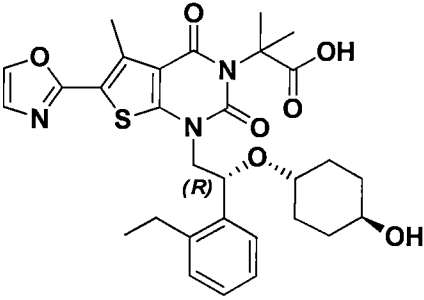
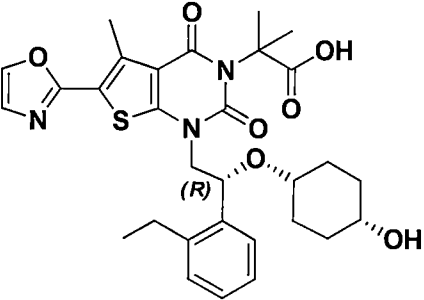
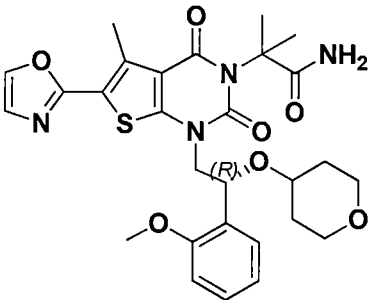
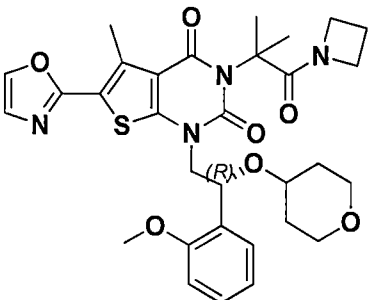
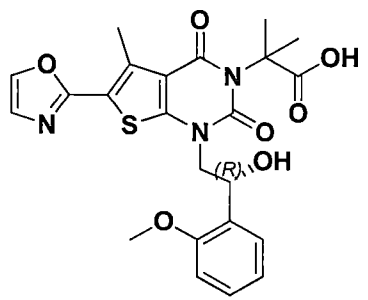
化合物ID	化合物結構	m/z
I-219		
I-220		
I-221		
I-222		
I-223		

化合物ID	化合物結構	m/z
I-224		
I-225		
I-226		
I-227		526 (M+H) ⁺
I-228		583 (M+H) ⁺

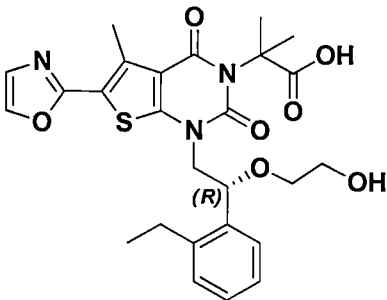
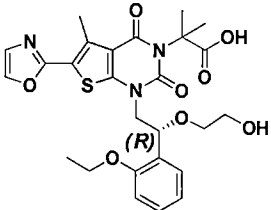
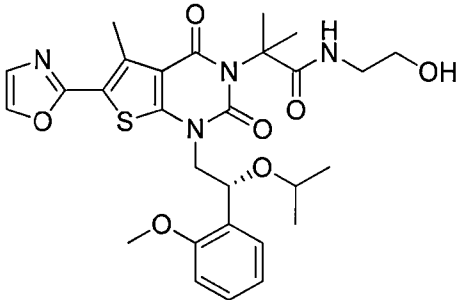
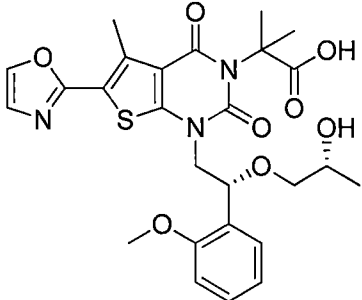
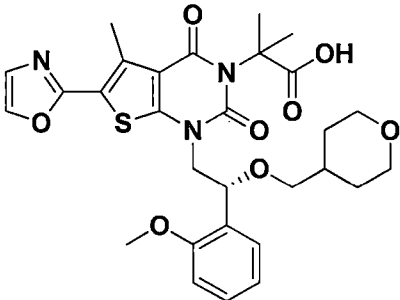
化合物ID	化合物結構	m/z
I-229		512 (M+H) ⁺
I-230		555 (M+H) ⁺
I-231		569 (M+H) ⁺
I-232		470 (M+H) ⁺
I-233		464 (M+H) ⁺

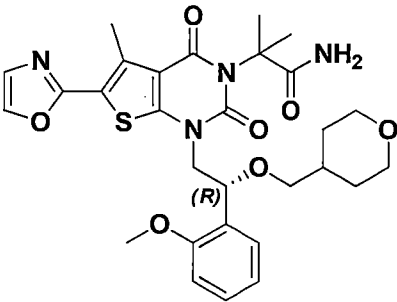
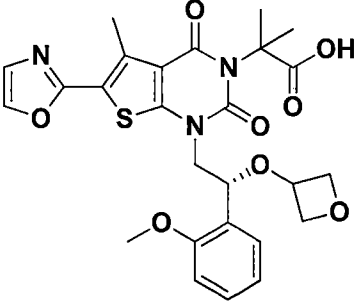
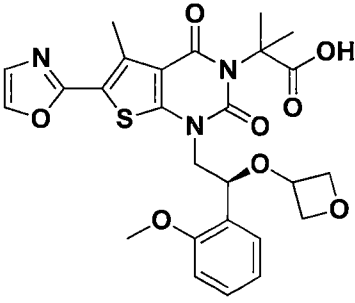
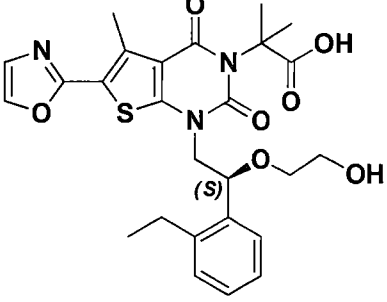
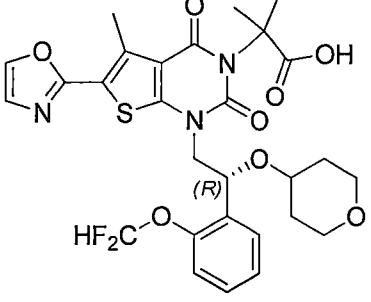
化合物ID	化合物結構	m/z
I-234		423 (M+H) ⁺
I-235		619 (M+Na) ⁺
I-236		577 (M+Na) ⁺
I-237		568 (M+H) ⁺
I-238		603 (M+Na) ⁺

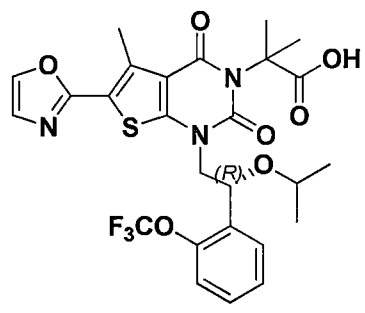
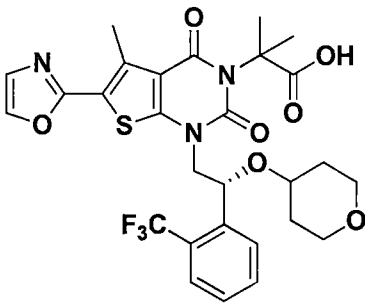
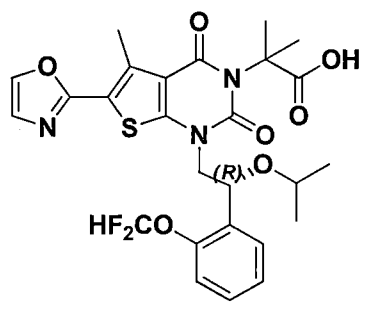
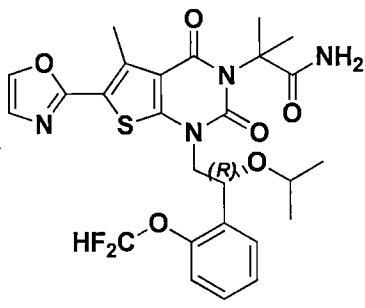
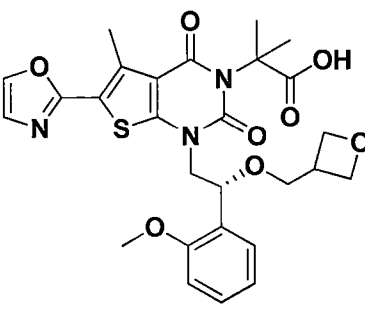
化合物ID	化合物結構	m/z
I-239		617 (M+Na) ⁺
I-240		605 (M+H) ⁺
I-241		605 (M+Na) ⁺
I-242		591 (M+Na) ⁺
I-243		514 (M+H) ⁺

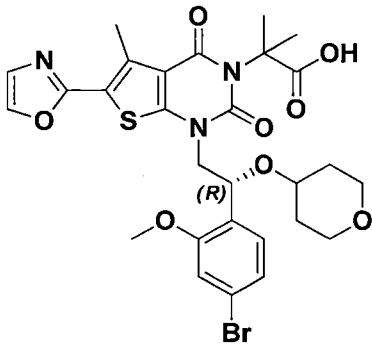
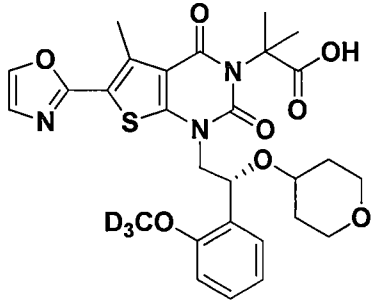
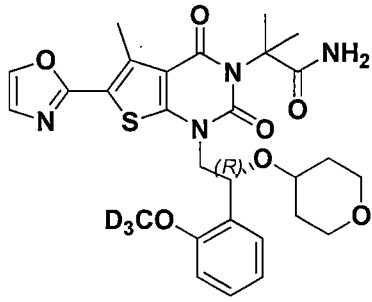
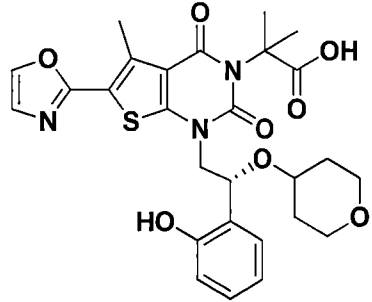
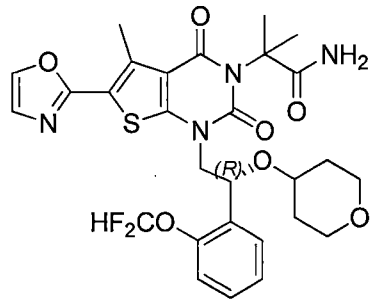
化合物ID	化合物結構	m/z
I-244		582 (M+H) ⁺
I-245		582 (M+H) ⁺
I-246		591 (M+Na) ⁺
I-247		609 (M+H) ⁺
I-248		586 (M+H) ⁺

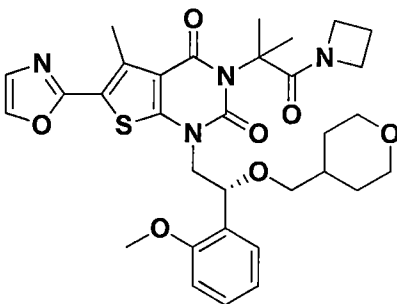
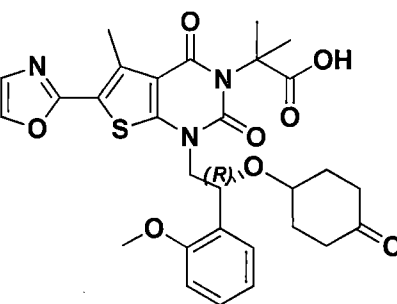
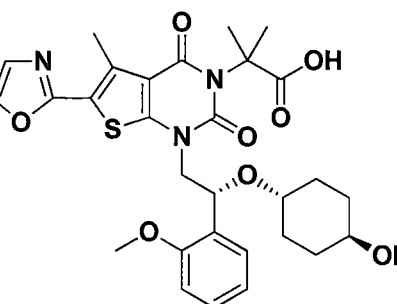
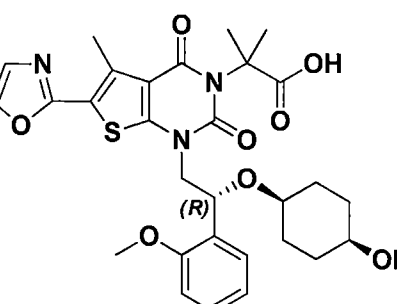
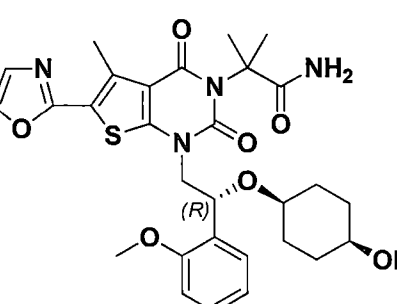
化合物ID	化合物結構	m/z
I-249		568 (M+H) ⁺
I-250		574 (M+H) ⁺
I-251		574 (M+H) ⁺
I-252		595 (M+Na) ⁺
I-253		613 (M+H) ⁺
I-254		530 (M+H) ⁺

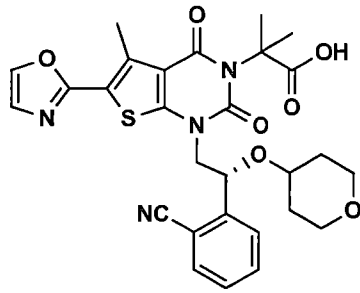
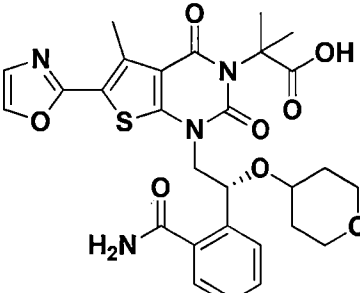
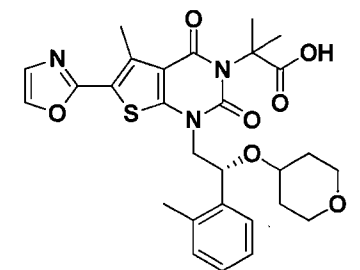
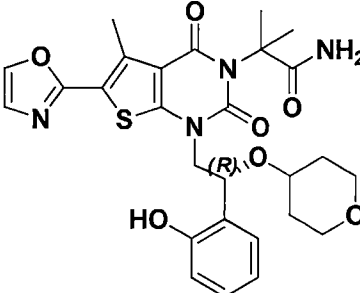
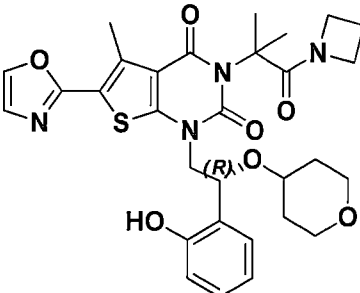
化合物ID	化合物結構	m/z
I-255		528 (M+H) ⁺
I-256		544 (M+H) ⁺
I-257		571 (M+H) ⁺
I-258		544 (M+H) ⁺
I-259		584 (M+H) ⁺

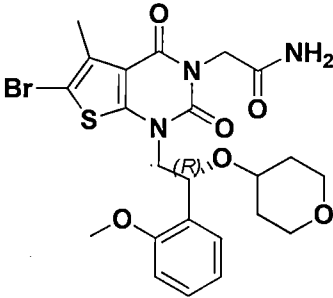
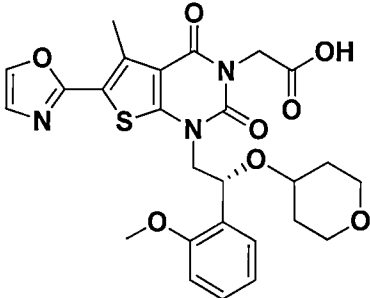
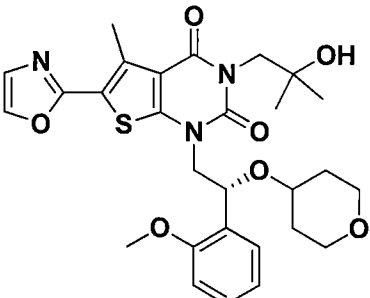
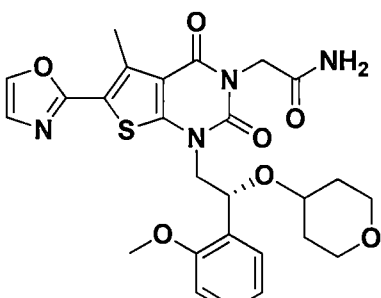
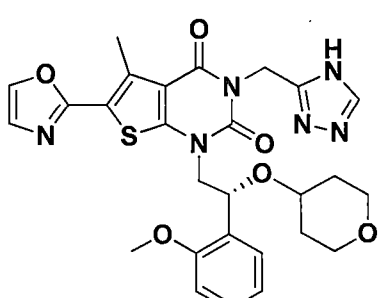
化合物ID	化合物結構	m/z
I-260		583 (M+H) ⁺
I-261		542 (M+H) ⁺
I-262		542 (M+H) ⁺
I-263		528 (M+H) ⁺
I-264		607 (M+H) ⁺

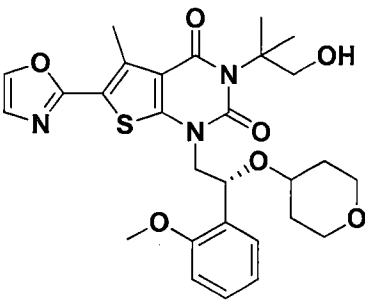
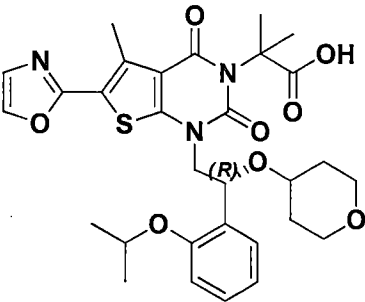
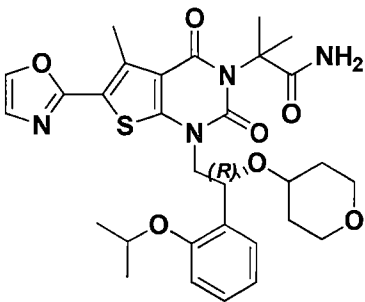
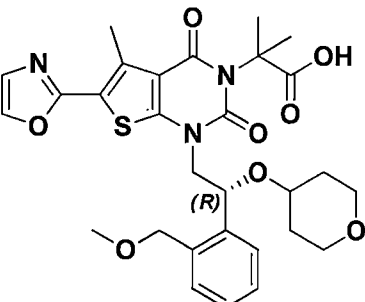
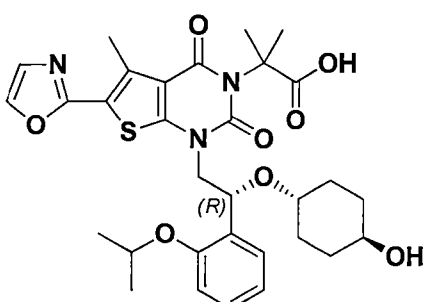
化合物ID	化合物結構	m/z
I-265		582 (M+H) ⁺
I-266		608 (M+H) ⁺
I-267		564 (M+H) ⁺
I-268		563 (M+H) ⁺
I-269		556 (M+H) ⁺

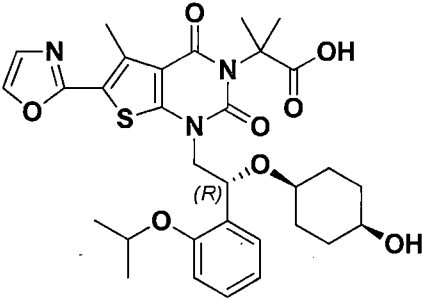
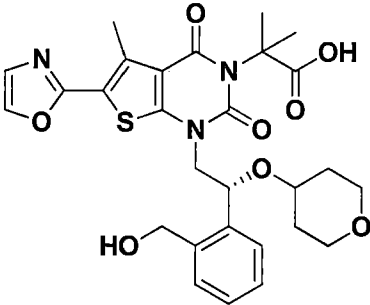
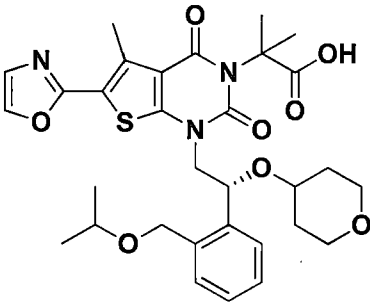
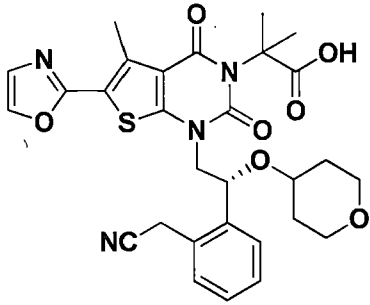
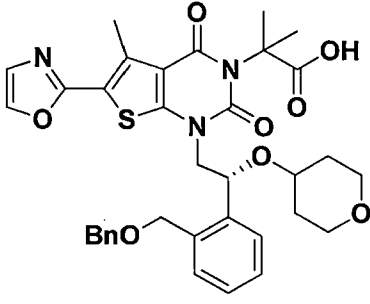
化合物ID	化合物結構	m/z
I-270		650 (M+H) ⁺
I-271		573 (M+H) ⁺
I-272		594 (M+Na) ⁺
I-273		556 (M+H) ⁺
I-274		627 (M+Na) ⁺

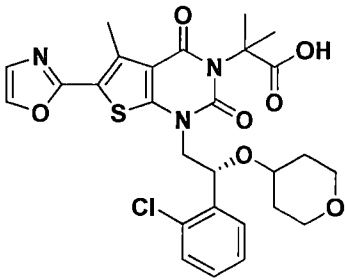
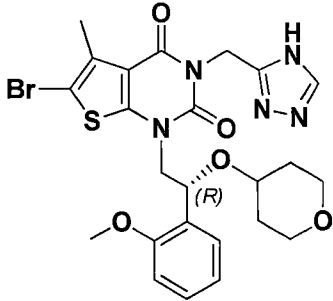
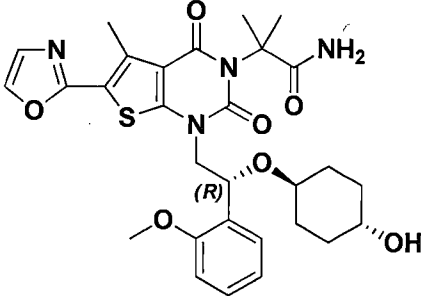
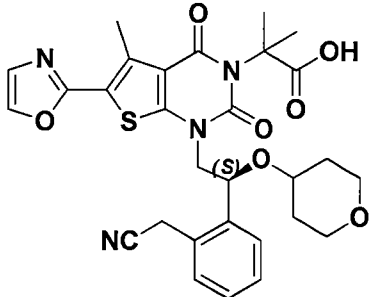
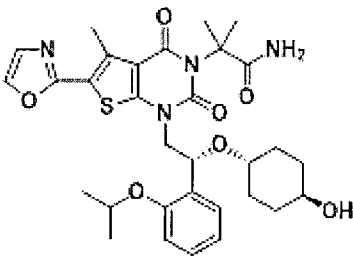
化合物ID	化合物結構	m/z
I-275		623 (M+H) ⁺
I-276		582 (M+H) ⁺
I-277		584 (M+H) ⁺
I-278		584 (M+H) ⁺
I-279		605 (M+Na) ⁺

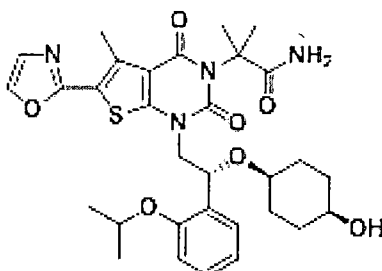
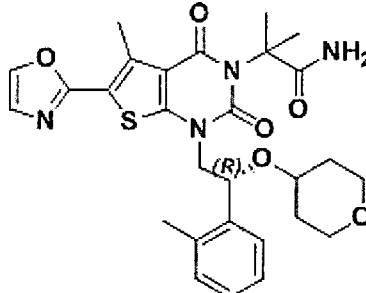
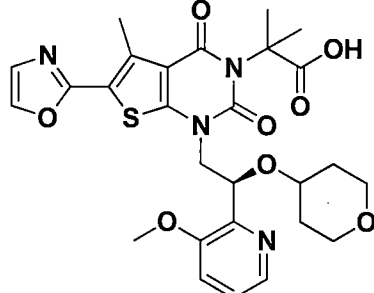
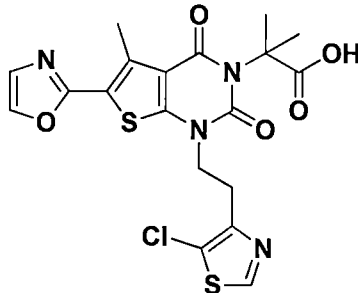
化合物ID	化合物結構	m/z
I-280		565 (M+H) ⁺
I-281		583 (M+H) ⁺
I-282		554 (M+H) ⁺
I-283		577 (M+Na) ⁺
I-284		595 (M+H) ⁺

化合物ID	化合物結構	m/z
I-285		554, 552 (M+H ⁺)
I-286		542 (M+H) ⁺
I-287		556 (M+H) ⁺
I-288		541 (M+H) ⁺
I-289		565 (M+H) ⁺

化合物ID	化合物結構	m/z
I-290		556 (M+H) ⁺
I-291		598 (M+H) ⁺
I-292		619 (M+Na) ⁺
I-293		606 (M+Na) ⁺
I-294		612 (M+H) ⁺

化合物ID	化合物結構	m/z
I-295		612 (M+H) ⁺
I-296		592 (M+Na) ⁺
I-297		634 (M+Na) ⁺
I-298		579 (M+H) ⁺
I-299		

化合物ID	化合物結構	m/z
I-300		574 (M+H) ⁺
I-301		576 (M+H) ⁺
I-302		605 (M+Na) ⁺
I-303		579 (M+H) ⁺
I-304		633 (M+Na) ⁺

化合物ID	化合物結構	m/z
I-305		633 (M+Na) ⁺
I-306		575 (M+Na) ⁺
I-307		593 (M+Na) ⁺
I-308		481 (M+H) ⁺

在某些實施例中，本發明提供選自上表1中所述者之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 使用、調配及投藥以及醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或酯鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中化合物之量為有效地以可量測程度抑制

生物樣本中或患者中之ACC的量。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量為有效地以可量測程度抑制生物樣本中或患者中之ACC的量。在某些實施例中，本發明組合物經調配以供投與需要該組合物之患者。在一些實施例中，本發明組合物經調配以供經口投與患者。

如本文所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白(protamine sulfate)、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠狀二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。

「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明化合物之任何無毒鹽、酯、酯鹽或其他衍生物，其在投與接受者時，能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。

如本文所用之術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為ACC抑制劑。

本發明組合物可經口、非經腸、由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式儲集器投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。組合物較佳經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸

浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油常規用作溶劑或懸浮介質。

就此而言，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物如同尤其呈聚氧乙烯化型式之醫藥學上可接受之天然油(諸如橄欖油或蓖麻油)般適用於製備可注射劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或類似分散劑，其通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，包括乳液及懸浮液。其他通常使用之界面活性劑(諸如Tweens、Spans)及其他通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於達成調配目的。

本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何口服可接受之劑型經口投與，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在供口服使用之錠劑的情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投藥，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液以供口服使用時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以供直腸投藥之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體而在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療

目標包括藉由局部施用而容易到達之區域或器官(包括眼、皮膚或下腸道之疾病)時。對於此等區域或器官中之每一者，易製備適合之局部調配物。

對下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(見上文)或以適合灌腸劑調配物實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合軟膏中。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分的適合洗劑或乳膏中。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇及水。

對於眼部使用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可在存在或不存在諸如氯苧烷銨(benzylalkonium chloride)之防腐劑的情況下調配成於pH值經調整之等張無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳調配成於pH值經調整之等張無菌鹽水中之溶液。或者，對於眼部使用，醫藥學上可接受之組合物可調配於諸如礦脂之軟膏中。

本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻用氣霧劑或吸入投與。該等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術來製備，且可採用苧醇或其他適合防腐劑、用以增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑而製備成於鹽水中之溶液。

本發明之醫藥學上可接受之組合物最佳經調配以供經口投與。該等調配物可與食物或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

可與載劑物質組合產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而變化。所提供之組合物較佳應經調配以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01-100毫克/公斤體重/日之劑量的抑制劑。

亦應瞭解，針對任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷以及所治療之特定疾病的嚴重性。組合物中本發明化合物之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物的用途

乙醯基-CoA羧化酶(ACC)催化乙醯基-CoA之ATP依賴性羧化以形成丙二醯基-CoA。以兩個半反應，亦即生物素羧化酶(BC)反應及羧基轉移酶(CT)反應進行之此反應為脂肪酸(FA)生物合成中之第一關鍵步驟且為路徑之速率限制反應。ACC催化反應之產物丙二醯基-CoA除了作為FA生物合成中之受質的作用以外，亦在藉由催化粒線體FA氧化中之第一關鍵步驟之酶-肉鹼棕櫚醯基轉移酶I (CPT-I)的別位抑制而控制粒線體FA吸收方面起重要調控作用。因此，丙二醯基-CoA為對例如在運動期間動物之飲食變化及營養需求改變作出反應而控制FA產生及利用的關鍵代謝信號，且因此在控制肝臟及骨骼肌中之碳水化合物與脂肪利用之間的轉換方面起關鍵作用[Harwood, 2005]。

在哺乳動物中，ACC以兩種組織特異性同功酶形式存在，亦即存在於脂質生成組織(肝臟、脂肪)中之ACC1及存在於氧化組織(肝臟、心臟、骨骼肌)中之ACC2。ACC1及ACC2係由獨立基因編碼，展現不同細胞分佈，且除了將ACC2指向粒線體膜之ACC2之N端延長序列(extension)以外共有75%之總體胺基酸序列一致性。缺乏此靶向序列之ACC1定位至細胞質。在合成脂肪酸之能力有限的心臟及骨骼肌

中，由ACC2形成之丙二醯基-CoA發揮調控FA氧化之功能。在肝臟中，在細胞質中藉由ACC1之作用而形成之丙二醯基-CoA用於FA合成及伸長，促使三酸甘油酯形成及VLDL產生，而在粒線體表面上由ACC2形成之丙二醯基-CoA用以調控FA氧化[Tong及Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006]。丙二醯基-CoA之此區域化產生合成接近性(synthesis proximity)[Abu-Elheiga等人, PNAS (USA) 102: 12011, 2005]與丙二醯基-CoA去羧酶之快速作用[Cheng等人, *J. Med. Chem.* 49:1517, 2006]之組合。

對ACC1及ACC2之酶活性的同時抑制提供抑制脂質生成組織(例如肝臟及脂肪)中重新產生FA之能力，同時刺激氧化組織(例如肝臟及骨骼肌)中之FA氧化，且因此提供以協同方式有利影響與肥胖症、糖尿病、胰島素抗性及代謝症候群相關之許多心血管危險因素的具吸引力模態。

多方證據強有力地支持以下概念：直接抑制作為重要治療目標之ACC活性來治療肥胖症、糖尿病、胰島素抗性及代謝症候群。

Abu-Elheiga等人[*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10207-10212, 2003]說明ACC2基因剔除小鼠展現骨骼肌及心肌丙二醯基-CoA減少、肌肉FA氧化增加、肝臟脂肪減少、總體脂肪減少、骨骼肌解偶合蛋白3(UCP3)升高(其指示能量消耗增加)、體重下降、血漿游離FA減少、血糖減少及組織肝糖減少，且免於患上飲食誘發之糖尿病及肥胖症。

Savage等人[*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006]使用ACC1及ACC2反義寡核苷酸來說明分離之大鼠肝細胞中及餵食高脂肪膳食之大鼠中之FA氧化受到刺激、及肝臟三酸甘油酯降低、胰島素敏感性改良、肝臟葡萄糖產生減少及高脂肪餵養大鼠中之UCP1 mRNA增加。ACC1與ACC2表現均受抑制之情況與ACC1或ACC2表現單獨受抑制之情況相

比，此等效應較高。

Harwood等人[J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003]說明同等抑制自大鼠、小鼠、猴及人類分離之ACC1及ACC2 (IC_{50} =約60 nM)而不抑制丙酮酸羧化酶或丙二酰基-CoA羧化酶之同功酶非選擇性ACC抑制劑CP-640186減少Hep-G2細胞中之FA合成、三酸甘油酯合成及分泌而不影響膽固醇合成，且減少apoB分泌而不影響apoA1分泌。CP-640186亦刺激C2C12細胞中及大鼠肌肉薄片中之FA氧化，且增加Hep-G2細胞中之CPT-I活性。在實驗動物中，CP-640186急劇降低餵食狀態與禁食狀態下脂質生成組織與氧化組織中之丙二酰基-CoA濃度，減少肝臟及脂肪組織FA合成，且增加全身FA氧化。在經CP-640186處理三週之蔗糖餵養大鼠中，CP-640186以時間及劑量依賴性方式減少肝臟、肌肉及脂肪三酸甘油酯，因選擇性脂肪減少使體重下降而不減少瘦體質，降低瘦素(leptin)含量，減輕由高蔗糖膳食產生之高胰島素血症而不改變血糖含量，且改良胰島素敏感性。

Saha等人[Diabetes 55:A288, 2006]說明由CP-640186在化合物投藥30分鐘內刺激胰島素抗性大鼠肌肉組織中之胰島素敏感性，且Furler等人[Diabetes 55:A333, 2006]之研究使用雙示蹤劑分析顯示用CP-640186急性(46分鐘)處理大鼠刺激FA清除而不減少葡萄糖清除。

ACC為脂肪酸合成中之速率限制酶，且其產物丙二酰基CoA充當脂肪酸氧化之重要調控劑。因此，ACC抑制劑減少重新脂質合成且促進現有脂肪氧化。此對脂質代謝之雙重作用提高ACC抑制劑相比其他機制將實質上更有效地減少過量脂肪的可能性。此外，ACC抑制劑因全身及組織特異性脂肪質量減少的結果將影響胰島素敏感性、血漿及組織三酸甘油酯以及空腹血糖，而無需多藥療法(poly-pharmacy)。

ACC抑制劑僅需到達周邊區室中之肝臟及肌肉。避開CNS將解決與靶向CNS受體之晚期肥胖症計劃相關之許多副作用。亦預期ACC抑

制劑具有優於現有代謝疾病藥劑之安全型態。舉例而言，ACC抑制劑不太可能引起威脅生命之低血糖症，其在使用胰島素模擬物、胰島素促泌素及胰島素降解抑制劑時常常可見。又，因為ACC抑制劑將減少全身脂肪質量，因此其將優於作為作用機制之一部分而增加全身脂肪質量之格列酮(glitazone)。

引起顯著減重且改良其他代謝終點之周邊作用劑充分符合US FDA對批准新肥胖症藥劑之要求。然而，若批准用於肥胖症在5-7年內繼續面臨挑戰，則ACC抑制劑可獲准用於家族性聯合型高脂質血症及非酒精性脂肪肝(NASH)。當前尚無上市ACC抑制劑，因此同功酶非選擇性ACC抑制劑將代表用於治療肥胖症及代謝症候群之第一類療法。

可在活體外或活體內分析在本發明中用作ACC抑制劑或治療肥胖症或代謝症候群之化合物的活性。可使用肥胖症或代謝症候群之動物模型，例如齧齒動物或靈長類動物模型來進行本發明化合物之功效的活體內評估。可使用例如自表現ACC之組織分離之細胞株來進行基於細胞之分析。另外，可進行生物化學分析或基於機制之分析，例如使用經純化蛋白質之轉錄分析、北方墨點法(Northern blot)、RT-PCR等。活體外分析包括測定細胞形態、蛋白質表現及/或細胞毒性、酶抑制活性及/或用本發明化合物處理細胞之後續功能性結果的分析。替代性活體外分析定量抑制劑結合於細胞內之蛋白質或核酸分子的能力。可藉由在結合之前對抑制劑進行放射性標記，分離抑制劑/靶分子複合物且測定所結合之放射性標記的量來量測抑制劑結合。或者，可藉由進行競爭實驗來測定抑制劑結合，在該實驗中將新抑制劑與結合於已知放射性配位體之經純化蛋白質或核酸一起培育。分析在本發明中用作ACC抑制劑之化合物的詳細條件闡述於下文之實例中。前述分析為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟練從業者可瞭解到可對

習知分析進行修改以開發獲得相同結果之等效分析。

如本文所用之術語「治療」係指逆轉、減輕、延遲如本文中所述之疾病或病症或其一或多種症狀之發作，或抑制其進程。在一些實施例中，可在已顯現一或多種症狀之後施以治療。在其他實施例中，可在無症狀之情況下施以治療。舉例而言，可在症狀發作之前(例如根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感性因素)對易感個體施以治療。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療以下疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與：代謝病症或病狀、癌症、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染(例如瘧疾)、自體免疫病症、神經退化病症或神經病症、精神分裂症、骨骼相關病症、肝病或心臟病症。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療與ACC相關之疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與(Tong等人「Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery」Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療代謝病症、疾病或病狀或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，代謝病症為肥胖症；代謝症候群；糖尿病或糖尿病相關病症，包括1型糖尿病(胰島素依賴性糖尿病，IDDM)及2型糖尿病(非胰島素依賴性糖尿病，NIDDM)；葡萄糖耐受性異常；胰島素抗性；高血糖症；糖尿病併發症，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、冠狀動脈性心臟病、中風、周邊血管疾病、腎病變、高血壓、神經病變及腎病變；肥胖症合併症，包括(但不限於)代謝症候群、血脂異常、高血壓、胰島素抗性、糖尿病(包括1型及2型糖尿

病)、冠狀動脈疾病及心臟衰竭。在一些實施例中，代謝病症、疾病或病狀為非酒精性脂肪肝疾病或肝臟胰島素抗性。

在一些實施例中，本發明提供一種治療本文所述之代謝病症、疾病或病狀之方法，其包含投與本發明化合物連同一或多種醫藥劑。可與本發明化合物組合使用之適合醫藥劑包括抗肥胖劑(包括食慾抑制劑)、抗糖尿病劑、抗高血糖劑、脂質降低劑及抗高血壓劑。

可與本發明化合物聯合使用之適合脂質降低劑包括(但不限於)膽汁酸螯合劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、醯基輔酶A-膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、CETP抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、PPAR- α 促效劑、FXR受體調節劑、LXR受體調節劑、脂蛋白合成抑制劑、腎素-血管收縮素系統抑制劑、PPAR- δ 部分促效劑、膽汁酸再吸收抑制劑、PPAR- γ 促效劑、三酸甘油酯合成抑制劑、微粒體三酸甘油酯傳遞抑制劑、轉錄調節劑、角鯊烯環氧酶抑制劑、低密度脂蛋白受體誘導劑、血小板凝集抑制劑、5-LO或FLAP抑制劑、菸酸及菸酸結合型鎂。

可與本發明化合物聯合使用之適合抗高血壓劑包括(但不限於)利尿劑、 β -腎上腺素激導性阻斷劑、鈣通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、內皮素拮抗劑(endothelin antagonist)、血管舒張劑、血管收縮素II受體拮抗劑、 α/β 腎上腺素激導性阻斷劑、 α_1 阻斷劑、 α_2 促效劑、醛固酮抑制劑、鹽皮質激素受體抑制劑、腎素抑制劑及血管生成素2結合劑(angiotensin 2 binding agent)。

可與本發明化合物聯合使用之適合抗糖尿病劑包括(但不限於)其他乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑、DGAT-1抑制劑、AZD7687、LCQ908、DGAT-2抑制劑、單醯基甘油O-醯基轉移酶抑制劑、PDE-10抑制劑、AMPK活化劑、磺醯脲(例如乙醯苯磺醯環己脲

(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、特泌胰(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、吡磺環己脲(glipizide)、優降糖(glyburide)、格列美脲(blimipiride)、甲磺吡脲(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、妥拉磺脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲(tolbutamide))、美格替耐(meglitinide)、 α -澱粉酶抑制劑(例如澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(treastatin)、AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制劑(例如糖祿(acarbose))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、帕地黴素-Q(pradimicin-Q)、薩保菌素(sarbostatin))、PPAR- γ 促效劑(例如巴格列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊沙列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone))、PPAR- α/γ 促效劑(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994)、雙胍(例如二甲雙胍(metformin)、丁雙胍(buformin))、GLP-1調節劑(腸促胰島素類似物-3(exendin-3)、腸促胰島素類似物-4)、利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide, Byetta)、他司魯肽(taspoglutide)、利西拉來(lixisenatide)、度拉魯肽(dulaglutide)、司美魯肽(semaglutide)、N,N-9924、TTP-054、PTP-1B抑制劑(曲度奎明(trodesquamine)、西替歐醛提取物(hyrtiosal extract))、SIRT-1抑制劑(例如白藜蘆醇(resveratrol)、GSK2245840、GSK184072)、DPP-IV抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))、胰島素促泌素、脂肪酸氧化抑制劑、A2拮抗劑、JNK抑制劑、葡萄糖激酶活化劑(例如TTP-399、TTP-355、TTP-547、

AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、胰島素、胰島素模擬物、肝糖磷酸化酶抑制劑(例如GSK1362885)、VPAC2受體促效劑、SGLT2抑制劑(達格列淨(dapagliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)、BI-10733、托格列淨(tofogliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、升糖素受體調節劑、GPR119調節劑(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21衍生物、TGR5 (GPBAR1)受體促效劑(例如INT777)、GPR40促效劑(例如TAK-875)、GPR120促效劑、菸鹼酸受體(HM74A)活化劑、SGLT1抑制劑(例如GSK1614235)、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制劑、果糖1,6-二磷酸酶抑制劑、醛糖還原酶抑制劑、鹽皮質激素受體抑制劑、TORC2抑制劑、CCR2抑制劑、CCR5抑制劑、PKC (例如PKC- α 、PKC- β 、PKC- γ)抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、絲胺酸棕櫚醯基轉移酶抑制劑、GPR81調節劑、GPR39調節劑、GPR43調節劑、GPR41調節劑、GPR105調節劑、Kv1.3抑制劑、視黃醇結合蛋白4抑制劑、糖皮質激素受體調節劑、生長抑素受體(somatostatin receptor)(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5)抑制劑、PDHK2抑制劑、PDHK4抑制劑、MAP4K4抑制劑、IL1- β 調節劑及RXR- α 調節劑。

適合抗肥胖劑包括(但不限於)11- β -羥基類固醇去氫酶1抑制劑、硬脂醯基-CoA去飽和酶(SCD-1)抑制劑、MCR-4促效劑、CCK-A促效劑、單胺再吸收抑制劑(例如諾美婷(sibutramine))、擬交感神經劑、 β -3-腎上腺素激導性受體促效劑、多巴胺受體促效劑(例如溴麥角環肽(bromocriptine))、黑素細胞刺激激素及其類似物、5-HT_{2c}促效劑(例如羅卡西林/Belviq)、黑色素濃集激素拮抗劑、瘦素、瘦素類似物、瘦素促效劑、甘丙胺素拮抗劑(galanin antagonist)、脂肪酶抑制劑(例如四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin)/羅氏鮮)、減食慾劑(例如鈴蟾素

促效劑(bombesin agonist))、NPY拮抗劑(例如韋利貝特(velneperit))、PYY₃₋₃₆ (及其類似物)、BRS3調節劑、類鴉片受體混合拮抗劑、擬甲狀腺素劑 (thyromimetic agent)、去氫表雄固酮(dehydroepiandrosterone)、糖皮質激素促效劑或拮抗劑、食慾激素受體拮抗劑(orexin antagonist)、GLP-1促效劑、睫狀神經營養因子(ciliary neurotrophic factor)(例如阿索開(Axokine))、人類刺鼠相關蛋白(AGRP)抑制劑、H3拮抗劑或反向促效劑、神經介素U促效劑(neuromedin U agonist)、MTP/ApoB抑制劑(例如腸道選擇性MTP抑制劑，諸如地洛他派(dirlotapide)、JTT130、烏司他派(Usistapide)、SLX4090)、MetAp2抑制劑(例如ZGN-433)、對升糖素、GIP及GLP1受體中之兩者或兩者以上具有混合調節活性之藥劑(例如MAR-701、ZP2929)、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、類鴉片拮抗劑(例如納曲酮(naltrexone))、CB1受體拮抗劑或反向促效劑、胃內激素(ghrelin)促效劑或拮抗劑、調酸素(oxyntomodulin)及其類似物、單胺吸收抑制劑(例如特索芬辛(tesofensine))，及組合藥劑(例如安非他酮(bupropion)+唑尼沙胺(zonisamide)(Empatic)、普蘭林肽(pramlintide)+美曲普汀(metreleptin)、丁胺苯丙酮(bupropion)+納曲酮(Contrave)、苯丁胺+托吡酯(Qsymia))。

在一些實施例中，與本發明化合物組合使用之抗肥胖劑係選自腸道選擇性MTP抑制劑(例如地洛他派、米瑞他匹(mitratapide)、英普他派(implitapide)、R56918)、CCK-A促效劑、5-HT_{2c}促效劑(例如羅卡西林/Belviq)、MCR4促效劑、脂肪酶抑制劑(例如新利司他(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆ (包括其類似物及聚乙二醇化類似物)、類鴉片拮抗劑(例如納曲酮)、油醯雌酮(oleoyl estrone)、奧尼匹肽(obinepitide)、普蘭林肽、特索芬辛、瘦素、溴麥角環肽、羅氏鮮、AOD-9604及諾美婷。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療LKB1或Kras相關疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，LKB1或Kras相關疾病係選自肝細胞癌、LKB1突變體癌、LKB1雜合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)所致之癌症、Kras突變體癌、珀茨-傑格斯症候群(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、考登氏病(Cowden's disease, CD)及結節性硬化(TS)(Makowski等人「Role of LKB1 in Lung Cancer Development」British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688)。在一些實施例中，LKB1或Kras相關疾病為Kras陽性/LKB1缺乏性肺腫瘤。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療癌症或減輕其嚴重性或抑制癌細胞生長或誘導癌細胞凋亡之任何量及任何投藥途徑來投與(Wang等人「Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis」Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306；Chajes等人「Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival」Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294；Beckers等人「Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells」Cancer Res. (2007) 8180-8187；Brusselmans等人「RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells」Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725；Brunet等人「BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer」Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163；Cairns等人「Regulation of Cancer Cell Metabolism」(2011) 11, 85-95；Chiaradonna等人「From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets」Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療黑素瘤或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，黑素瘤為具有活化之MAPK路徑之黑素瘤(Petti等人「AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway」Melanoma Research (2012) 22, 341-350)。

本發明化合物可特別用於三重陰性乳癌，此係因為腫瘤抑制蛋白BRCA1結合並穩定非活性形式之ACC，由此上調重新脂質合成，從而導致癌細胞增殖。Brunet等人「BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer」Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療脂肉瘤或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。已顯示脂肉瘤依賴於重新長鏈脂肪酸合成供生長，且由索拉苯A(soraphen A)抑制ACC會抑制脂質生成以及腫瘤細胞生長(Olsen等人「Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma」International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療肝病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，肝病係選自C型肝炎、肝細胞癌、家族性聯合型高脂質血症及非酒精性脂肪肝(NASH)、肝癌、膽管癌、血管肉瘤(angiosarcoma/hemangiosarcoma)及進行性家族性肝內膽汁鬱積。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療細菌感染或減輕其嚴重性或抑制細菌生長之任何量及任何投藥途徑來投與。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用

有效治療真菌感染或減輕其嚴重性或抑制真菌細胞生長之任何量及任何投藥途徑來投與(Shen等人「A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product」Molecular Cell (2004) 16, 881-891)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療細菌感染或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與(Tong, L.等人J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療病毒感染或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與(Munger等人Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186)。在一些實施例中，病毒感染為C型肝炎。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療神經疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與(Henderson等人Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480；Costantini等人Neurosci. (2008) 9增刊2:S16；Baranano等人Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用有效治療寄生蟲感染或減輕其嚴重性或抑制寄生蟲生長之任何量及任何投藥途徑來投與(例如瘧疾及弓形蟲病：Gornicki等人「Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites」International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896；Zuther等人「Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase」PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392)。

在一些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可使用

有效治療心臟病症或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與。在一些實施例中，心臟病症為心臟肥大。在一些實施例中，藉由經由抑制ACC使脂肪酸氧化增加而產生之心臟保護機制來治療心臟病症或減輕其嚴重性(Kolwicz等人「Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy」Circ. Res. (2012) ; DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

在某些實施例中，根據本發明之方法，化合物及組合物可用作除草劑。在一些實施例中，本發明提供一種用以抑制植物生長或存活之方法，其包含用本發明化合物處理植物。在本發明之一些實施例中，本發明化合物可用於藉由抑制ACC而抑制植物生長或存活。在一些實施例中，本發明之方法包含使用本發明化合物來抑制植物中之脂肪酸產生或增加植物中之脂肪酸氧化。

所需之確切量將隨個體之不同而變化，此視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定。本發明化合物較佳以劑量單位形式調配以使投藥簡易及劑量均勻。如本文所用之表述「劑量單位形式」係指適於待治療患者之藥劑的物理個別單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。用於任何特定患者或有機體之特定有效劑量將視多種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

視所治療感染之嚴重性而定，本發明之醫藥學上可接受之組合

物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、作為口服或鼻用噴霧或其類似方式投與人類及其他動物。在某些實施例中，本發明化合物可以每日每公斤個體體重約0.01毫克至約50毫克且較佳每公斤個體體重約1毫克至約25毫克之劑量，每日一或多次經口或非經腸投與，以獲得所要治療效果。

供經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物以外，液體劑型亦可含有此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苶醇、苯甲酸苶酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油常規用作溶劑或懸浮介質。就此而言，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸用於製備可注射劑。

可對可注射調配物進行滅菌，例如，藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長本發明化合物之作用，常常需要減緩自皮下或肌肉內注射液中吸收化合物。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率繼而可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來延遲非經腸投與之化合物形式的吸收。藉由形成化合物於可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中之微囊基質來製得可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

供經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在周圍溫度下為固體而在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

供經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之狀況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose/milk

sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。可使用包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。該等固體劑型可視情況含有乳白劑，且亦可具有在腸道之特定部分視情況以延遲方式僅釋放或優先釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。

活性化合物亦可與一或多種如上所述之賦形劑一起呈微囊封形式。可使用包衣及外殼，諸如腸溶包衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。在通常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之狀況下，劑型亦可包含緩衝劑。該等劑型可視情況含有乳白劑，且亦可具有在腸道之特定部分視情況以延遲方式僅釋放或優先釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

供局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑按要求混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋經皮貼片的使用，該等經皮貼片具有向身體以控制方式傳遞化合物之額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物之透皮量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來

控制速率。

根據一個實施例，本發明係關於一種抑制生物樣本中之ACC的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

在某些實施例中，本發明係關於一種調節生物樣本中之脂肪酸含量的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸之步驟。

如本文所用之術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

抑制生物樣本中之酶適用於達成熟習此項技術者已知之多種目的。該等目的之實例包括(但不限於)生物分析、基因表現研究及生物標靶鑑別。

本發明之另一實施例係關於一種抑制患者之ACC的方法，其包含投與該患者本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種在患者中抑制脂肪酸產生、刺激脂肪酸氧化或達成該兩者之方法，其包含投與該患者本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於一種在患者中抑制脂肪酸產生、刺激脂肪酸氧化或達成該兩者，從而減少肥胖或減輕代謝症候群症狀之方法，其包含投與該患者本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之由ACC介導之病症的方法，其包含投與該患者本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。該等病症在本文中詳細描述。

在一些實施例中，本發明之化合物及組合物可用於治療肥胖症或另一代謝病症之方法中。在某些實施例中，本發明之化合物及組合

物可用於治療哺乳動物之肥胖症或另一代謝病症。在某些實施例中，哺乳動物為人類患者。在某些實施例中，本發明之化合物及組合物可用於治療人類患者之肥胖症或另一代謝病症。

在一些實施例中，本發明提供一種治療肥胖症或另一代謝病症之方法，其包含將本發明之化合物或組合物投與患有肥胖症或另一代謝病症之患者。在某些實施例中，治療肥胖症或另一代謝病症之方法包含將本發明之化合物及組合物投與哺乳動物。在某些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，代謝病症為血脂異常或高脂質血症。在一些實施例中，肥胖症為普拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、巴德-畢德氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)、科恩症候群(Cohen syndrome)或MOMO症候群之症狀。在一些實施例中，肥胖症為投與另一藥物之副作用，該藥物包括(但不限於)胰島素、磺醯脲、噻唑啉二酮、抗精神病劑、抗抑鬱劑、類固醇、抗驚厥劑(包括苯妥英(phenytoin)及丙戊酸鹽(valproate))、苯噻啉(pizotifen)或激素避孕劑。

在某些實施例中，本發明提供一種治療癌症或另一增生性病變之方法，其包含將本發明之化合物或組合物投與患有癌症或另一增生性病變之患者。在某些實施例中，治療癌症或另一增生性病變之方法包含將本發明之化合物及組合物投與哺乳動物。在某些實施例中，哺乳動物為人類。

如本文所用之術語「抑制癌症」及「抑制癌細胞增殖」係指藉由細胞毒性、養分耗盡或誘導細胞凋亡而個別地或與其他癌細胞一起抑制癌細胞生長、分裂、成熟或存活，及/或促使癌細胞死亡。

所含癌性細胞之增殖受本文所述之化合物及組合物抑制且本文所述之方法所適用之組織的實例包括(但不限於)乳房、前列腺、腦、血液、骨髓、肝、胰臟、皮膚、腎、結腸、卵巢、肺、睪丸、陰莖、

甲狀腺、副甲狀腺、垂體、胸腺、視網膜、葡萄膜、結膜、脾、頭、頸、氣管、膽囊、直腸、唾液腺、腎上腺、喉、食道、淋巴結、汗腺、皮脂腺、肌肉、心臟及胃。

在一些實施例中，由本發明之化合物或組合物治療之癌症為黑素瘤、脂肉瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、白血病、腎癌、食道癌、腦癌、淋巴瘤或結腸癌。在某些實施例中，癌症為原發性積液淋巴瘤(PEL)。在某些較佳實施例中，由本發明之化合物或組合物欲治療之癌症為具有活化之MAPK路徑之癌症。在一些實施例中，具有活化之MAPK路徑之癌症為黑素瘤。在某些較佳實施例中，由本發明之化合物或組合物治療之癌症為與BRCA1突變相關之癌症。在一尤其較佳實施例中，由本發明之化合物或組合物治療之癌症為三重陰性乳癌。

在某些實施例中，可由本發明化合物治療之疾病為神經病症。在一些實施例中，神經病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、癲癇症、局部缺血、年齡相關之記憶障礙、輕度認知障礙、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's Ataxia)、GLUT1缺乏癲癇症、矮妖症(Leprechaunism)、拉布森-門登豪爾症候群(Rabson-Mendenhall Syndrome)、冠狀動脈繞道移植癡呆症(Coronary Arterial Bypass Graft dementia)、麻醉誘發之記憶損失、肌萎縮性側索硬化、神經膠質瘤或亨廷頓氏病(Huntington's Disease)。

在某些實施例中，可由本發明化合物治療之疾病為感染性疾病。在一些實施例中，感染性疾病為病毒感染。在一些實施例中，病毒感染為細胞巨大病毒感染或流感病毒感染。在一些實施例中，感染性疾病為真菌感染。在一些實施例中，感染性疾病為細菌感染。

視所治療之特定病狀或疾病而定，治療彼病狀通常所投與之其他治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所用之治療特定疾病或病狀通常所投與之其他治療劑稱作「適於所治療之疾病或

病狀」。

在某些實施例中，所提供之化合物或其組合物與另一ACC抑制劑或抗肥胖劑組合投與。在一些實施例中，所提供之化合物或其組合物與一或多種其他治療劑組合投與。該等治療劑包括(但不限於)諸如羅氏鮮(Xenical)、CNS刺激劑、Qsymia或Belviq之藥劑。

在某些實施例中，將所提供之化合物或其組合物與另一抗癌劑、細胞毒素或化學治療劑組合投與有需要之患者。

在某些實施例中，與本發明之化合物或組合物組合使用之抗癌劑或化學治療劑包括(但不限於)二甲雙胍、苯乙雙胍(phenformin)、丁雙胍、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、卡非佐米(carfilzomib)、沙林泊胺A(salinosporamide A)、視黃酸(retinoic acid)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosfamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、他氟泊苷(tafluposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、放線菌素(actinomycin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、戊柔比星(valrubicin)、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、普卡黴素(plicamycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、卡培

他濱(capecitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、埃博黴素(epothilone)、13-順式視黃酸、2-CdA、2-氯去氧腺苷、5-阿紮胞苷(5-Azacitidine)、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巰基嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鳥嘌呤、凱素(Abraxane)、Accutane®、放線菌素-D、Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地介白素(Aldesleukin)、阿侖單抗(Alemtuzumab)、ALIMTA、阿利維甲酸(Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式視黃酸(All-transretinoic Acid)、 α 干擾素、六甲蜜胺(Altretamine)、胺甲喋呤(Amethopterin)、胺磷汀(Amifostine)、胺魯米特(Aminoglutethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑(Anastrozole)、阿拉伯糖胞嘧啶(Arabinosylcytosine)、Ara-C、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、Arzerra™、天冬醯胺酶(Asparaginase)、ATRA、Avastin®、阿紮胞苷、BCG、BCNU、苯達莫司汀(Bendamustine)、貝伐單抗(Bevacizumab)、貝沙羅汀(Bexarotene)、BEXXAR®、比卡魯胺(Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博萊黴素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安、Busulfex®、C225、甲醯四氫葉酸鈣(Calcium Leucovorin)、Campath®、Camptosar®、喜樹鹼-11(Camptothecin-11)、卡培他濱、Carac™、卡鉑、卡莫司汀(Carmustine)、卡莫司汀粉片(Carmustine Wafer)、Casodex®、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine®、西妥昔單抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥、嗜橙菌因子(Citrovorum Factor)、克拉屈濱(Cladribine)、皮質酮(Cortisone)、Cosmegen®、CPT-11、Cytadren®、Cytosar-U®、Cytosan®、達卡巴嗪(Dacarbazine)、達珂(Dacogen)、放線菌素D(Dactinomycin)、達貝泊汀 α (Darbepoetin Alfa)、達沙替尼(Dasatinib)、柔紅黴素(Daunomycin)、鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride)、道諾黴

素脂質體(Daunorubicin Liposomal)、DaunoXome®、德善滅沙松(Decadron)、地西他濱(Decitabine)、Delta-Cortef®、Deltasone®、地尼介白素(Denileukin Diftitox)、DepoCyt™、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松(Dexamethasone Acetate)、地塞米松磷酸鈉(Dexamethasone Sodium Phosphate)、得舒喘(Dexasone)、右雷佐生(Dexrazoxane)、DHAD、DIC、迪德克(Diodex)、多烯紫杉醇、Doxil®、小紅莓、小紅莓脂質體(Doxorubicin Liposomal)、Droxia™、DTIC、DTIC-Dome®、Duralone®、Efudex®、Eligard™、Ellence™、Eloxatin™、Elspar®、Emcyt®、表柔比星、依泊汀α(Epoetin Alfa)、愛比妥昔(Erbitux)、埃羅替尼(Erlotinib)、歐文氏菌L-天冬醯胺酶(Erwinia L-asparaginase)、雌莫司汀(Estramustine)、胺磷汀(Ethyol)、Etopophos®、依託泊苷、磷酸依託泊苷(Etoposide Phosphate)、Eulexin®、依維莫司(Everolimus)、Evista®、依西美坦(Exemestane)、Fareston®、Faslodex®、Femara®、非格司亭(Filgrastim)、氟尿苷(Floxuridine)、Fludara®、氟達拉濱(Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶、氟尿嘧啶(乳膏)、氟羥甲甾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、醛葉酸(Folinic Acid)、FUDR®、氟維司群(Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗(Gemtuzumab)、奧唑米星(ozogamicin)、Gemzar Gleevec™、Gliadel®粉片、GM-CSF、戈舍瑞林(Goserelin)、顆粒球群落刺激因子、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、Halotestin®、Herceptin®、甲氟烯索(Hexadrol)、Hexalen®、六甲基三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、HMM、Hycamtin®、Hydrea®、Hydrocort Acetate®、氫皮質酮(Hydrocortisone)、氫皮質酮磷酸鈉(Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氫皮質酮丁二酸鈉(Hydrocortisone Sodium Succinate)、磷酸氫化可通(Hydrocortone

Phosphate)、羥基脲(Hydroxyurea)、伊莫單抗(Ibritumomab)、替伊莫單抗(Ibritumomab Tiuxetan)、Idamycin ®、Idarubicin Ifex ®、IFN- α 、異環磷醯胺、IL-11、IL-2、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)、咪唑甲醯胺(Imidazole Carboxamide)、干擾素 α 、干擾素 α -2b (PEG結合物)、介白素-2、介白素-11、Intron A® (干擾素 α -2b)、Iressa ®、伊立替康、異維甲酸(Isotretinoin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Ixempra™、Kidrolase ®、Lanacort ®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天冬醯胺酶、LCR、來那度胺(Lenalidomide)、來曲唑(Letrozole)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、瘤克寧(Leukeran)、Leukine™、亮丙瑞林(Leuprolide)、醛基長春鹼(Leurocristine)、Leustatin™、脂質體Ara-C、Liquid Pred ®、洛莫司汀(Lomustine)、L-PAM、L-沙可來新(L-Sarcolysin)、Lupron ®、Lupron Depot ®、Matulane ®、目滴舒(Maxidex)、二氯甲基二乙胺、鹽酸二氯甲基二乙胺(Mechlorethamine Hydrochloride)、Medralone ®、Medrol ®、Megace ®、甲地孕酮(Megestrol)、醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)、美法侖、巯基嘌呤、美司那(Mesna)、Mesnex™、甲胺喋呤、甲胺喋呤鈉(Methotrexate Sodium)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、Meticorten ®、絲裂黴素、絲裂黴素-C、米托蒽醌、M-Prednisol ®、MTC、MTX、Mustargen ®、莫司汀(Mustine)、Mutamycin ®、Myleran ®、Mylocel™、Mylotarg ®、Navelbine ®、奈拉濱(Nelarabine)、Neosar ®、Neulasta™、Neumega ®、Neupogen ®、Nexavar ®、Nilandron ®、尼羅替尼、尼魯米特(Nilutamide)、Nipent ®、氮芥(Nitrogen Mustard)、Novaldex ®、Novantrone ®、恩帕特(Nplate)、奧曲肽(Octreotide)、醋酸奧曲肽(Octreotide acetate)、奧伐單抗(Ofatumumab)、Oncospar ®、Oncovin ®、Ontak ®、Onxal™、奧普瑞介白素(Oprelvekin)、Orapred ®、Orasone ®、奧賽力鉑、太平洋紫杉醇、蛋白質結合型太

平洋紫杉醇(Paclitaxel Protein-bound)、帕米磷酸鹽(Pamidronate)、帕尼單抗(Panitumumab)、Panretin®、Paraplatin®、帕唑帕尼(Pazopanib)、Pediapred®、PEG干擾素、培門冬酶(Pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(Pegfilgrastim)、PEG-INTRON™、PEG-L-天冬醯胺酶、培美曲塞、噴司他汀(Pentostatin)、苯丙胺酸氮芥(Phenylalanine Mustard)、Platinol®、Platinol-AQ®、潑尼龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、Prelone®、丙卡巴肼(Procarbazine)、PROCRIT®、Proleukin®、具有卡莫司汀植入物之普利司盤20(Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant)、Purinethol®、雷洛昔芬(Raloxifene)、Revlimid®、Rheumatrex®、Rituxan®、利妥昔單抗(Rituximab)、Roferon-A® (干擾素 α -2a)、羅米司亭(Romiplostim)、Rubex®、鹽酸紅比黴素(Rubidomycin hydrochloride)、Sandostatin®、Sandostatin LAR®、沙格司亭(Sargramostim)、Solu-Cortef®、Solu-Medrol®、索拉非尼(Sorafenib)、SPRYCEL™、STI-571、鏈脲黴素(Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼、Sutent®、他莫西芬(Tamoxifen)、Tarceva®、Targretin®、Tasigna®、Taxol®、Taxotere®、Temodar®、替莫唑胺(Temozolomide)、西羅莫司脂化物(Temsirolimus)、替尼泊苷、TESPA、沙利竇邁(Thalidomide)、Thalomid®、TheraCys®、硫鳥嘌呤、Thioguanine Tabloid®、硫代磷醯胺(Thiophosphoamide)、Thioplex®、噻替派(Thiotepa)、TICE®、Toposar®、拓朴替康、托瑞米芬(Toremifene)、Torisel®、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、Treanda®、維甲酸(Tretinoin)、Trexall™、Trisenox®、TSPA、TYKERB®、VCR、Vectibix™、Velban®、Velcade®、VePesid®、Vesanoid®、Viadur™、Vidaza®、長春鹼、硫酸長春鹼(Vinblastine Sulfate)、Vincasar Pfs®、長春新鹼、長春瑞濱、酒石酸長春瑞濱(Vinorelbine tartrate)、

VLB、VM-26、伏林司他(Vorinostat)、福退癌(Votrient)、VP-16、Vumon®、Xeloda®、Zanosar®、Zevalin™、Zinecard®、Zoladex®、唑來膦酸(Zoledronic acid)、佐林(Zolinza)、Zometa®, 或任何上述物質之組合。

在某些實施例中，可將本發明化合物與選自二甲雙胍、苯乙雙胍或丁雙胍之雙胍一起投與有需要之患者。在某些實施例中，本發明化合物與雙胍之組合所投與之患者罹患癌症、肥胖症、肝病、糖尿病或上述兩者或兩者以上。

在某些實施例中，兩種或兩種以上治療劑之組合可與本發明化合物一起投與。在某些實施例中，三種或三種以上治療劑之組合可與本發明化合物一起投與。

本發明抑制劑亦可組合之藥劑的其他實例包括(但不限於)：維生素及營養補充物；癌症疫苗；用於嗜中性球減少症之治療(例如G-CSF、非格司亭、來格司亭(lenograstim))；用於血小板減少症之治療(例如輸血、紅細胞生成素(erythropoietin))；PI3激酶(PI3K)抑制劑；MEK抑制劑；AMPK活化劑；PCSK9抑制劑；SREBP位點1蛋白酶抑制劑；HMG CoA-還原酶抑制劑；止嘔劑(例如5-HT₃受體拮抗劑、多巴胺拮抗劑、NK1受體拮抗劑、組織胺受體拮抗劑、類大麻酚(cannabinoid)、苯并二氮呋或抗膽鹼激導性劑)；用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Exelon®；用於帕金森氏病之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)及金剛胺(amantadine)；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇(albuterol)及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、理

斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑及免疫抑制劑，諸如環孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗震顫麻痹劑(anti-Parkinsonian agent)；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及抑制素(statin)、纖維酸酯(fibrate)、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸螯合劑及菸酸；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；用於治療免疫缺乏病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白；及抗糖尿病劑，諸如雙胍(二甲雙胍、苯乙雙胍、丁雙胍)、噻唑啉二酮(羅格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺醯脲(甲苯磺丁脲、乙醯苯磺醯環己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、吡磺環己脲、優降糖、格列美脲(glimepiride)、甲磺吡脲)、美格替耐(瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(米格列醇、糖祿)、腸促胰島素(incretin)模擬物(艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯肽)、抑胃肽類似物、DPP-4抑制劑(維格列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)、澱粉素(amylin)類似物(普蘭林肽)，以及胰島素及胰島素類似物。

在某些實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物與反義藥劑、單株或多株抗體或siRNA治療劑組合投與。

彼等其他藥劑可作為多次給藥方案之一部分與含本發明化合物之組合物分開投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發

明化合物以單一組合物形式混合在一起。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一定時段內、通常彼此間隔五小時內給藥。

如本文所用之術語「組合」及相關術語係指同時或依序投與本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑以各別單位劑型同時或依序投與或以單一單位劑型一起投與。因此，本發明提供一種單一單位劑型，其包含式I化合物、另一治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

可與載劑物質組合產生單一劑型之本發明化合物與另一治療劑(在包含如上文所述之另一治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。本發明組合物應較佳經調配以便可投與每日每公斤體重0.01毫克至100毫克之劑量的本發明化合物。

在包含另一治療劑之彼等組合物中，彼另一治療劑與本發明化合物可起協同作用。因此，該等組合物中另一治療劑之量將小於僅利用彼治療劑之單一療法中所需之量。在該等組合物中，可投與每日每公斤體重0.01微克至100微克之劑量的另一治療劑。

存在於本發明組合物中之另一治療劑的量將不超過通常將在包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物中所投與之量。目前所揭示之組合物中另一治療劑之量較佳將在通常存在於包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%之範圍內。

本發明另外涉及一種農用組合物，其包含至少一種如上文所定義之式I化合物或其農業上可接受之鹽及液體或固體載劑。亦可含於本發明組合物中之適合載劑以及助劑及其他活性化合物定義於下文。

適合「農業上可接受之鹽」包括(但不限於)彼等陽離子之鹽或彼等酸之酸加成鹽，其陽離子及陰離子分別對式I化合物之殺真菌作用無不利影響。因此，適合陽離子尤其為鹼金屬離子，較佳為鈉及鉀離

子；鹼土金屬離子，較佳為鈣、鎂及鋇離子；及過渡金屬離子，較佳為錳、銅、鋅及鐵離子；以及銨離子，其必要時可帶有一至四個C₁-C₄烷基取代基及/或一個苯基或苄基取代基，較佳為二異丙基銨、四甲基銨、四丁基銨、三甲基苄基銨。其他農業上可接受之鹽包括磷離子；銻離子，較佳為三(C₁-C₄烷基)銻；及氧化銻離子，較佳為三(C₁-C₄烷基)氧化銻。適用酸加成鹽之陰離子主要為氯離子、溴離子、氟離子、硫酸氫根、硫酸根、磷酸二氫根、磷酸氫根、磷酸根、硝酸根、碳酸氫根、碳酸根、六氟矽酸根、六氟磷酸根、苯甲酸根以及C₁-C₄烷酸之陰離子，較佳為甲酸根、乙酸根、丙酸根及丁酸根。該等農業上可接受之酸加成鹽可藉由使帶有鹼性可離子化基團之式I化合物與相應陰離子之酸反應而形成，該酸較佳為鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸或硝酸。

本發明之式I化合物及組合物分別適合作殺真菌劑。其特點為對廣泛範圍之植物病原性真菌具有顯著有效性，該真菌包括土傳真菌，其尤其來源於以下綱：根腫菌綱(Plasmodiophoromycetes)、卵菌綱(Peronosporomycetes) (同義詞：遊走菌綱(Oomycetes))、壺菌綱(Chytridiomycetes)、接合菌綱(Zygomycetes)、子囊菌綱(Ascomycetes)、擔子菌綱(Basidiomycetes)及半知菌綱(Deuteromycetes)(同義詞：不完全菌綱(Fungi imperfecti))。一些殺真菌劑具有系統有效性且其可作為葉面殺真菌劑、拌種殺真菌劑及土壤殺真菌劑用於保護作物。此外，其適用於控制尤其出現在植物之木質部或根部中的有害真菌。

在一些實施例中，本發明之式I化合物及組合物在控制多種栽培植物上之植物病原性真菌方面尤其重要，該等栽培植物為諸如禾穀，例如小麥、黑麥、大麥、黑小麥、燕麥或稻穀；甜菜，例如糖用甜菜或飼用甜菜；水果，諸如梨果、核果或無核小果，例如蘋果、梨、

李、桃、杏、櫻桃、草莓、樹莓、黑莓或醋栗；豆科植物，諸如小扁豆、豌豆、紫苜蓿或大豆；油料植物，諸如油菜、芥菜、橄欖、向日葵、椰子、可可豆、蓖麻油植物、油棕櫚、花生或大豆；葫蘆科植物，諸如南瓜、黃瓜或甜瓜；纖維植物，諸如棉花、亞麻、大麻或黃麻；柑桔類水果，諸如橙、檸檬、葡萄柚或桔；蔬菜，諸如菠菜、萵苣、蘆筍、卷心菜、胡蘿蔔、洋蔥、番茄、馬鈴薯、葫蘆或紅辣椒；月桂科植物，諸如鱷梨、肉桂或樟腦；能源及原料植物，諸如玉米、大豆、油菜、甘蔗或油棕櫚；玉米；菸草；堅果；咖啡；茶葉；香蕉；藤本植物(鮮食葡萄(table grape)及葡萄汁用葡萄藤)；蛇麻子；草皮；天然橡膠植物或觀賞植物及林業植物，諸如花卉、灌木、闊葉樹或常青樹(例如針葉樹)；及植物繁殖材料(諸如種子)及此等植物之作物材料。

在一些實施例中，式I化合物及其組合物分別用於控制田間作物上之大量真菌，該等田間作物為諸如馬鈴薯、糖用甜菜、菸草、小麥、黑麥、大麥、燕麥、稻穀、玉米、棉花、大豆、油菜、豆莢、向日葵、咖啡或甘蔗；水果；藤本植物；觀賞植物；或蔬菜，諸如黃瓜、番茄、蠶豆或南瓜。

術語「植物繁殖材料」應理解為表示可用於植物繁殖之所有植物生殖部分，諸如種子及營養性植物材料，諸如插條及塊莖(例如馬鈴薯)。此包括植物之種子、根、果實、塊莖、球莖、根莖、嫩芽、幼枝及其他部分，包括秧苗及幼苗，其欲在萌芽後或自土壤出芽後被移植。此等幼苗亦可在移植之前藉由浸漬或澆灌進行整體或局部處理來加以保護。

在一些實施例中，用式I化合物及其組合物分別處理植物繁殖材料係用於控制禾穀(諸如小麥、黑麥、大麥及燕麥)、稻穀、玉米、棉花及大豆上之大量真菌。

術語「栽培植物」應理解為包括已藉由育種、突變誘發或遺傳工程改造而修飾之植物，包括(但不限於)市場上或開發中之農業生物技術產品。經遺傳修飾之植物為遺傳物質已藉由使用重組DNA技術以在天然環境下無法容易地藉由雜交育種、突變或天然重組獲得之方式進行修飾的植物。通常，已將一或多個基因整合至經遺傳修飾之植物的遺傳物質中，以改良該植物之某些特性。該等遺傳修飾亦包括(但不限於)藉由例如糖基化或聚合物加成(諸如異戊烯化、乙醯化或法呢基化部分或PEG部分)對蛋白質、寡肽或多肽進行靶向轉譯後修飾。

作為習知育種或遺傳工程改造方法之結果，已促使藉由例如育種、突變誘發或遺傳工程改造而修飾之植物耐受特定種類之除草劑的施用，該等除草劑為諸如羥苯基丙酮酸雙加氧酶(HPPD)抑制劑；乙醯乳酸合成酶(ALS)抑制劑，諸如磺酰脲(參見例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/26390、WO 97/41218、WO 98/02526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/14357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073)或咪唑啉酮(參見例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/26390、WO 97/41218、WO 98/002526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/014357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073)；烯醇丙酮莽草酸-3-磷酸合成酶(enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase, EPSPS)抑制劑，諸如草甘膦(glyphosate)(參見例如WO 92/00377)；羧酸合成酶(GS)抑制劑，諸如草丁膦(glufosinate)(參見例如EP-A 242 236、EP-A 242 246)或苯腈類(oxynil)除草劑(參見例如US 5,559,024)。藉由習知育種(突變誘發)方法已促使數種栽培植物耐受除草劑，例如 Clearfield® 夏季油菜(芥花(Canola)，BASF SE, Germany)耐受咪唑啉酮，例如甲氧咪草肼(imazamox)。已使用遺傳工程改造方法促使諸如大豆、棉花、玉米、甜菜及油菜之栽培植物耐受

諸如草甘膦及草丁膦之除草劑，其中一些植物以商標名 RoundupReady® (耐草甘膦，Monsanto，U.S.A.)及LibertyLink® (耐草丁膦，Bayer CropScience，Germany)可購得。

此外，亦涵蓋藉由使用重組DNA技術而能夠合成以下之植物：一或多種殺昆蟲蛋白質，尤其已知來自芽孢桿菌屬細菌，特定言之來自蘇雲金芽孢桿菌(*Bacillus thuringiensis*)之蛋白質，諸如 δ -內毒素，例如CryIA(b)、CryIA(c)、CryIF、CryIF(a2)、CryIIA(b)、CryIII A、CryIIIB(bi)或Cry θ c；營養期殺昆蟲蛋白質(VIP)，例如VIP1、VIP2、VIP3或VIP3A；細菌定殖線蟲(例如發光桿菌屬(*Photobacterium* spp.)或致病桿菌屬(*Xenorhabdus* spp.))之殺昆蟲蛋白質；由動物產生之毒素，諸如蠍毒素、蜘蛛毒素、黃蜂毒素或其他昆蟲特異性神經毒素；由真菌產生之毒素，諸如鏈黴菌毒素；植物凝集素，諸如豌豆或大麥凝集素；凝血素(agglutinin)；蛋白酶抑制劑，諸如胰蛋白酶抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、馬鈴薯塊莖儲藏蛋白(patatin)、血清朊抑素(cystatin)或木瓜蛋白酶抑制劑；核糖體不活化蛋白質(RIP)，諸如蓖麻毒素(ricin)、玉米RIP、相思子鹼(abrin)、絲瓜籽蛋白(luffin)、沙泊寧(saporin)或異株腹瀉毒蛋白(bryodin)；類固醇代謝酶，諸如3-羥基類固醇氧化酶、蛻皮素-IDP-糖基-轉移酶(ecdysteroid-IDP-glycosyl-transferase)、膽固醇氧化酶、蛻皮激素抑制劑或HMG-CoA還原酶；離子通道阻斷劑，諸如鈉或鈣通道阻斷劑；保幼激素酯酶；利尿激素受體(異株瀉根毒蛋白受體(helicokinin receptor))；芪合成酶、聯苳合成酶、殼糖酶或葡聚糖酶。在本發明之背景下，此等殺昆蟲蛋白質或毒素亦應明確地理解為前毒素、雜交蛋白質、經截短或以其他方式修飾之蛋白質。雜交蛋白質之特徵為蛋白質結構域之新組合(參見例如WO 02/015701)。該等毒素或能夠合成該等毒素之經遺傳修飾之植物的其他實例揭示於例如EP-A 374 753、WO 93/007278、WO

95/34656、EP-A 427 529、EP-A 451 878、WO 03/18810及WO 03/52073中。產生該等經遺傳修飾之植物的方法一般為熟習此項技術者所知且描述於例如上述公開案中。經遺傳修飾之植物中所含之此等殺昆蟲蛋白質賦予產生此等蛋白質之植物對來自節肢動物之所有分類群組之有害物，尤其對甲蟲(鞘翅目)、雙翅昆蟲(雙翅目)及蛾(鱗翅目)的耐受性及對線蟲(線蟲綱)的耐受性。能夠合成一或多種殺昆蟲蛋白質之經遺傳修飾之植物描述於例如上述公開案中，且其中一些植物可購得，諸如YieldGard® (產生CryIAb毒素之玉米栽培品種)、YieldGard® Plus (產生Cry1 Ab及Cry3Bb1毒素之玉米栽培品種)、Starlink® (產生Cry9c毒素之玉米栽培品種)、Her-culex® RW (產生Cry34Ab1、Cry35Ab1及草胺磷-N-乙醯轉移酶(Phosphinothricin-N-Acetyltransferase)[PAT]之玉米栽培品種)；NuCOTN® 33B (產生Cry1Ac毒素之棉花栽培品種)、Bollgard® I (產生CryIAc毒素之棉花栽培品種)、Bollgard® II (產生CryIAc及Cry2Ab2毒素之棉花栽培品種)；VIPCOT® (產生VIP毒素之棉花栽培品種)；NewLeaf® (產生Cry3A毒素之馬鈴薯栽培品種)；Bt-Xtra®、NatureGard®、KnockOut®、BiteGard®、Protecta®、Bt 11 (例如Agrisure® CB)及來自Syngenta Seeds SAS (France)之Bt176 (產生CryIAb毒素及PAT酶之玉米栽培品種)、來自Syngenta Seeds SAS (France)之MIR604 (產生經修飾型式之Cry3A毒素的玉米栽培種，參考WO 03/018810)、來自Monsanto Europe S.A. (Belgium)之MON 863 (產生Cry3Bb1毒素之玉米栽培品種)、來自Monsanto Europe S.A. (Belgium)之IPC 531 (產生經修飾型式之CryIAc毒素的棉花栽培品種)及來自Pioneer Overseas Corporation (Belgium)之1507 (產生Cry1 F毒素及PAT酶之玉米栽培品種)。

此外，亦涵蓋藉由使用重組DNA技術而能夠合成一或多種蛋白質之植物，該一或多種蛋白質用以增強彼等植物對細菌、病毒或真菌

病原體之抗性或耐受性。該等蛋白質之實例為所謂的「病原相關蛋白質」(PR蛋白質，參見例如EP-A 392225)、植物抗病基因(例如表現對來源於墨西哥野生馬鈴薯(*Solanum bulbocastanum*)之馬鈴薯晚疫病菌起作用之抗性基因的馬鈴薯栽培品種)或T4-溶菌酶(例如能夠合成對諸如梨火疫病病菌(*Erwinia amylovora*)之細菌具有增強抗性之此等蛋白質的馬鈴薯栽培品種)。產生該等經遺傳修飾之植物的方法一般為熟習此項技術者所知且描述於例如上述公開案中。

此外，亦涵蓋藉由使用重組DNA技術而能夠合成一或多種蛋白質之植物，該一或多種蛋白質用以增加生產力(例如生物質量生產、穀粒產量、澱粉含量、油含量或蛋白質含量)，增強對乾旱、鹽度或其他生長限制性環境因素之耐受性或對彼等植物之有害物及真菌、細菌或病毒病原體的耐受性。

此外，亦涵蓋藉由使用重組DNA技術而含有改進量之內含物質或新內含物質，特定言之改良人類或動物營養之物質的植物，例如產生促進健康之長鏈 ω -3脂肪酸或不飽和 ω -9脂肪酸之油料作物(例如Nexera®油菜，DOW Agro Sciences，Canada)。

此外，亦涵蓋藉由使用重組DNA技術而含有改進量之內含物質或新內含物質，特定言之改良原料生產之物質的植物，例如產生增加量之支鏈澱粉(amylopectin)的馬鈴薯(例如Amflora®馬鈴薯，BASF SE，Germany)。

式I化合物及其組合物分別尤其適用於控制以下植物疾病：

觀賞植物、蔬菜(例如油菜白銹病菌(*A. Candida*))及向日葵(例如婆羅門參白銹病菌(*A. tragopogonis*))上之白銹病菌屬(*Albugo* spp.)(白銹)；蔬菜、油菜(芸苔生鏈格孢(*A. brassicola*)或蘿菔黑斑病菌(*A. brassicae*))、糖用甜菜(細鏈格孢(*A. tenuis*))、水果、稻穀、大豆、馬鈴薯(例如茄鏈格孢(*A. solani*)或交鏈鏈格孢(*A. alternata*))、番茄(例如

茄鏈格孢或交鏈鏈格孢)及小麥上之鏈格孢屬(*Alternaria* spp.)(鏈格孢葉斑病)；糖用甜菜及蔬菜上之絲囊黴屬(*Aphanomyces* spp.)；禾穀及蔬菜上之殼二孢屬(*Ascochyta* spp.)，例如小麥上之小麥殼二孢(*A. tritici*)(炭疽病)及大麥上之大麥殼二孢(*A. hordei*)；離蠕孢屬(*Bipolaris* spp.)及德氏黴屬(*Drechslera* spp.)(有性型：旋孢腔菌屬(*Cochliobolus* spp.))，例如玉米上之南方葉枯病(玉米德氏黴(*D. maydis*))或北方葉枯病(玉米生離蠕孢(*B. zeicola*))，例如禾穀上之斑枯病(小麥根腐離蠕孢(*B. sorokiniana*))，及例如稻穀及草皮上之稻胡麻斑離蠕孢(*B. oryzae*)；禾穀上(例如小麥或大麥上)之白粉病菌(*Blumeria graminis*)(先前稱為白粉菌(*Erysiphe graminis*))(白粉病)；水果及漿果(例如草莓)、蔬菜(例如萵苣、胡蘿蔔、芹菜及卷心菜)、油菜、花卉、藤本植物、林業植物及小麥上之灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*)(有性型：灰黴病菌(*Botryotinia fuckeliana*)：灰黴病)；萵苣上之萵苣盤梗黴(*Bremia lactucae*)(霜黴病)；闊葉樹及常青樹上之青變真菌屬(*Ceratocystis* spp.)(同義詞：長喙殼菌屬(*Ophiostoma* spp.))(腐爛或枯萎)，例如榆樹上之榆枯萎病菌(*C. ulmi*)(荷蘭榆樹病)；玉米(例如灰色葉斑病：玉米尾孢(*C. zeaemaydis*))、稻穀、糖用甜菜(例如甜菜生尾孢(*C. beticola*))、甘蔗、蔬菜、咖啡、大豆(例如大豆尾孢(*C. sojina*)或菊池尾孢(*C. kikuchii*))及稻穀上之尾孢屬(*Cercospora* spp.)(尾孢屬葉斑病)；番茄(例如黃枝孢黴(*C. fulvum*)：葉黴病)及禾穀上之芽枝黴屬(*Cladosporium* spp.)，例如小麥上之禾黑芽枝黴(*C. herbarum*)(黑耳病)；禾穀上之黑麥麥角菌(*Claviceps purpurea*)(麥角病)；玉米(炭色旋孢腔菌(*C. carbonum*))、禾穀(例如禾旋孢腔菌(*C. sativus*))，無性型：小麥根腐離蠕孢(*B. sorokiniana*))及稻穀(例如宮部旋孢腔菌(*C. miyabeanus*))，無性型：稻長蠕孢(*H. oryzae*))上之旋孢腔菌屬(無性型：長蠕孢屬(*Helminthosporium* spp.)或離蠕孢屬)(葉斑

病)；棉花(例如棉刺盤孢(*C. gossypii*))、玉米(例如禾生刺盤孢(*C. graminicola*)：炭疽莖腐病)、無核小果、馬鈴薯(例如果腐刺盤孢(*C. coccodes*)：黑斑病)、蠶豆(例如豆刺盤孢(*C. lindemuthianum*))及大豆(例如平頭刺盤孢(*C. truncatum*)或盤長孢狀刺盤孢(*C. gloeosporioides*))上之刺盤孢屬(*Colletotrichum* spp.)(有性型：小叢殼屬(*Glomerella* spp.))(炭疽病)；伏革菌屬(*Corticium* spp.)，例如稻穀上之笹木伏革菌(*C. sasakii*)(紋枯病)；大豆及觀賞植物上之莖枯菌(*Corynespora cassicola*)(葉斑病)；環梗孢屬(*Cycloconium* spp.)，例如橄欖樹上之油橄欖環梗孢菌(*C. oleaginum*)；果樹、藤本植物(例如黑星菌(*C. liriodendri*)，有性型：新叢赤殼屬黑星菌(*Neonectria liriodendri*)：黑腳病)及觀賞植物上之三七根腐病原菌屬(*Cylindrocarpon* spp.)(例如果樹潰瘍或幼藤本植物下傾，有性型：叢赤殼屬(*Nectria* spp.)或新叢赤殼屬(*Neonectria* spp.))；大豆上之白紋羽束絲菌(*Dematophora necatrix*)(有性型：白紋羽菌(*Rosellinia necatrix*))(根部及莖幹腐爛)；腐皮殼屬(*Diaporthe* spp.)，例如大豆上之大豆北方莖潰瘍病菌(*D. phaseolorum*)(立枯病)；玉米、禾穀(諸如大麥(例如大麥網斑德氏黴(*D. teres*)，網斑病)及小麥(例如小麥德氏黴(*D. tritici-repentis*)：褐斑病))、稻穀及草皮上之德氏黴屬(同義詞：長蠕孢屬，有性型：核腔菌屬(*Pyrenophora* spp.))；藤本植物上之埃斯卡病(*Esca*)(枯梢病、乾枯病)，由斑點嗜蘭孢孔菌(*Formitiporia punctata*)(同義詞：針層孔菌(*Phellinus punctata*))、地中海嗜蘭孢孔菌(*F. mediterranea*)、生防菌(*Phaeomoniella chlamydospora*)(早先稱為厚垣鏃孢(*Phaeoacremonium chlamydosporum*))、黑斑病病原菌(*Phaeoacremonium aleophilum*)及/或葡萄座腔菌(*Botryosphaeria obtusa*)引起；仁果(瘡痂病菌(*E. pyri*))、無核小果(樹莓炭疽病菌(*E. veneta*)：炭疽病)及藤本植物(葡萄痂囊腔菌(*E. ampelina*)：炭疽病)上

之痂囊腔菌屬 (*Elsinoe* spp.)；稻穀上之稻黑腫病菌 (*Entyloma oryzae*)(葉黑穗病)；小麥上之附球孢菌屬 (*Epicoccum* spp.)(黑黴病)；糖用甜菜(甜菜白粉菌(*E. betae*))、蔬菜(例如豇豆白粉病菌(*E. pisi*))上之白粉菌屬 (*Erysiphe* spp.)(白粉病)，諸如葫蘆(例如葫蘆白粉病菌(*E. cichoracearum*))、卷心菜、油菜(例如油菜白粉病菌(*E. cruciferarum*))；果樹、藤本植物及觀賞樹木上之頂枯病 (*Eutypa lata*)(潰瘍或枯梢病，無性型：殼囊孢菌(*Cytosporina lata*))，同義詞：百筋花盤針孢菌(*Libertella blepharis*))；玉米(例如大斑病突臍蠕孢(*E. turcicum*))上之突臍蠕孢屬 (*Exserohilum* spp.)(同義詞：長蠕孢屬)；多種植物上之鐮刀菌屬 (*Fusarium* spp.)(有性型：赤黴菌屬 (*Gibberella* spp.))(枯萎、根部或莖幹腐爛)，諸如禾穀(例如小麥或大麥)上之禾穀鐮刀菌(*F. graminearum*)或黃色鐮刀菌(*F. culmorum*)(根腐病、痂或頭枯病)、番茄上之尖孢鐮刀菌(*F. oxysporum*)、大豆上之茄病鐮刀菌(*F. solani*)及玉米上之輪枝鐮刀菌(*F. verticillioides*)；禾穀(例如小麥或大麥)及玉米上之禾頂囊殼(*Gaeumannomyces graminis*)(全蝕病)；禾穀(例如玉蜀黍赤黴(*G. zeae*))及稻穀(例如藤倉赤毒菌(*G. fujikuroi*))：惡苗病)上之赤黴菌屬 (*Gibberella* spp.)；藤本植物、仁果及其他植物上之炭疽病菌 (*Glomerella cingulata*)及棉花上之棉黑斑病菌 (*G. gossypii*)；稻穀上之葛蘭氏染色複合症(Grain-staining complex)；藤本植物上之葡萄球座菌(*Guignardia bidwellii*)(黑腐病)；薔薇科植物及檜柏上之膠銹菌屬 (*Gymnosporangium* spp.)，例如梨上之圓柏膠銹菌(銹病)；玉米、禾穀及稻穀上之長蠕孢屬(同義詞：德氏黴屬，有性型：旋孢腔菌屬)；銹菌屬 (*Hemileia* spp.)，例如咖啡上之咖啡駝孢銹菌(*H. vastatrix*)(咖啡葉銹病)；藤本植物上之葡萄褐斑病菌(*Isariopsis clavispora*)(同義詞：葡萄葉斑菌(*Cladosporium vitis*))；大豆及棉花上之菜豆殼球孢菌(*Macrophomina phaseolina*)(同義詞：菜豆疫病菌

(*phaseoli*))(根部及莖幹腐爛)；禾穀(例如小麥或大麥)上之雪黴葉枯病菌(*Microdochium nivale*)(同義詞：雪黴鐮刀菌(*Fusarium nivale*))(雪黴葉枯病)；大豆上之白粉病菌(*Microsphaera diffusa*)(白粉病)；鏈核盤菌屬(*Monilinia* spp.)，例如核果及其他薔薇科植物上之核果鏈核盤菌(*M. laxa*)、果生鏈核盤菌(*M. fructicola*)及果產鏈核盤菌(*M. fructigena*)(花朵及桑芽枯病、褐腐病)；禾穀、香蕉、無核小果及落花生上之球腔菌屬(*Mycosphaerella* spp.)，諸如小麥上之禾生球腔菌(*M. graminicola*)(無性型：小麥殼針孢(*Septoria tritici*)，殼針孢屬斑病)或香蕉上之斐濟球腔菌(*M. fijiensis*)(黑色香蕉葉斑病)；卷心菜(例如芸苔霜黴(*P. brassicae*))、油菜(例如寄生霜黴(*P. parasitica*)、洋蔥(例如毀壞霜黴(*P. destructor*)、菸草(菸草霜黴(*P. tabacina*))及大豆(例如東北霜黴(*P. manshurica*))上之霜黴屬(*Peronospora* spp.)(霜黴病)；大豆上之豆薯層銹菌(*Phakopsora pachyrhizi*)及層銹層假尾孢菌(*P. meibomiae*)(大豆銹病)；瓶黴菌屬(*Phialophora* spp.)，例如藤本植物(例如半知點黴菌(*P. tracheiphila*)及四孢藻菌(*P. tetraspora*))及大豆(例如大豆莖褐腐病菌(*P. gregata*)：莖腐病)上；油菜及卷心菜上之莖點黴菌(*Phoma lingam*)(根部及莖幹腐爛)及糖用甜菜上之甜菜莖點黴(*P. betae*)(根腐病、葉斑病及立枯病)；向日葵、藤本植物(例如葡萄擬莖點黴(*P. viticola*)：外皮及葉斑病)及大豆(例如莖腐病：菜豆擬莖點黴(*P. phaseoli*)，有性型：大豆北方莖潰瘍病菌(*Diaporthe phaseolorum*))上之擬莖點黴屬(*Phomopsis* spp.)；玉米上之玉米褐斑病菌(*Physoderma maydis*)(褐斑病)；多種植物上之疫黴屬(*Phytophthora* spp.)(枯萎、根部、葉子、果實及莖幹)，諸如紅辣椒及葫蘆(例如辣椒疫黴(*P. capsici*)、大豆(例如大雄疫黴(*P. megasperma*)，同義詞：大豆疫黴(*P. sojae*))、馬鈴薯及番茄(例如致病疫黴(*P. infestans*)：晚疫病)及闊葉樹(例如櫟樹疫黴(*P. ramorum*)：櫟樹猝死)；卷心菜、油菜、蘿

葡及其他植物上之芸薹根腫菌(*Plasmodiophora brassicae*)(根腫病)；單軸黴屬(*Plasmopara* spp.)，例如藤本植物上之葡萄生單軸黴(*P. viticola*)(葡萄霜黴病)及向日葵上之霍爾斯單軸黴(*P. halstedii*)；薔薇科植物、蛇麻子、仁果及無核小果上之叉絲單囊殼屬(*Podosphaera* spp.)(白粉病)，例如蘋果上之白叉絲單囊殼(*P. leucotricha*)；例如禾穀(諸如大麥及小麥(禾穀多黏菌(*P. graminis*))及糖用甜菜(甜菜多黏菌(*P. betae*))上之多黏菌屬(*Polymyxa* spp.)及藉此傳播之病毒性疾病；禾穀(例如小麥或大麥)上之基腐病菌(*Pseudocercospora herpotrichoides*)(輪紋病，有性型：基腐病菌有性態(*Tapesia yallundae*))；多種植物上之假霜黴(*Pseudoperonospora*)(霜黴病)，例如葫蘆上之古巴假霜黴(*P. cubensis*)或蛇麻子上之葎草假霜黴(*P. humili*)；藤本植物上之葡萄角斑葉焦病菌(*Pseudopezizicola tracheiphila*)(紅火病或博萊納腐病(*rotbrenner*)，無性型：瓶黴屬)；多種植物上之柄銹菌屬(*Puccinia* spp.)(銹病)，例如禾穀(諸如小麥、大麥或黑麥)上之小麥柄銹菌(*P. triticina*)(褐銹病或葉銹病)、條形柄銹菌(*P. striiformis*)(條銹病或黃銹病)、大麥柄銹菌(*P. hordei*)(矮銹病)、稗柄銹菌(*P. graminis*)(莖銹病或黑銹病)或隱匿柄銹菌(*P. recondita*)(褐銹病或葉銹病)，及蘆筍(例如天冬柄銹菌(*P. asparagi*))；小麥上之小麥黃斑枯葉菌(*Pyrenophora tritici-repentis*)(無性型：小麥德氏黴(*Drechslera tritici-repentis*))(褐斑病)或大麥上之大麥網斑病菌(*P. ferres*)(網斑病)；梨孢黴屬(*Pyricularia* spp.)，例如稻穀上之稻梨孢黴(*P. oryzae*)(有性型：稻瘟菌(*Magnaporthe grisea*))，稻瘟病)及草皮及禾穀上之灰梨孢黴(*P. grisea*)；草皮、稻穀、玉米、小麥、棉花、油菜、向日葵、大豆、糖用甜菜、蔬菜及多種其他植物上之腐黴菌屬(*Pythium* spp.)(立枯病)(例如終極腐黴(*P. ultimum*)或瓜果腐黴(*P. aphanidermatum*))；柱隔孢屬(*Ramularia* spp.)，例如大麥上之大麥柱

隔孢(*R. collo-cygni*)(柱隔孢屬葉斑病、生理葉斑病)及糖用甜菜上之甜菜生柱隔孢(*R. beticola*)；棉花、稻穀、馬鈴薯、草皮、玉米、油菜、馬鈴薯、糖用甜菜、蔬菜及多種其他植物上之絲核菌屬(*Rhizoctonia* spp.)，例如大豆上之立枯絲核菌(*R. solani*)(根部及莖幹腐爛)、稻穀上之立枯絲核菌(紋枯病)或小麥或大麥上之禾穀絲核菌(*R. cerealis*)(絲核菌屬春枯病)；草莓、胡蘿蔔、卷心菜、藤本植物及番茄上之葡枝根黴(*Rhizopus stolonifer*)(黑黴病、軟腐病)；大麥、黑麥及黑小麥上之雲紋病菌(*Rhynchosporium secalis*)(雲紋病)；稻穀上之稻葉鞘腐敗病菌(*Sarocladium oryzae*)及稻帶枝黴病菌(*S. attenuatum*)(鞘腐病)；蔬菜及田間作物上之核盤菌屬(*Sclerotinia* spp.)(莖腐病或白黴病)，諸如油菜、向日葵(例如向日葵核盤菌(*S. sclerotiorum*))及大豆(例如齊整核盤菌(*S. rolfsii*)或向日葵核盤菌)；多種植物上之殼針孢屬(*Septoria* spp.)，例如大豆上之大豆褐紋殼針孢(*S. glycines*)(褐斑病)、小麥上之小麥殼針孢(*S. tritici*)(殼針孢屬斑病)及禾穀上之穎枯殼針孢(*S. nodorum*)(同義詞：穎枯殼多孢(*Stagonospora nodorum*))(殼多孢屬斑病)；藤本植物上之葡萄白粉菌(*Uncinula necator*)(同義詞：白粉菌(*Erysiphe necator*))(白粉病，無性型：葡萄粉孢(*Oidium tuckeri*))；玉米(例如大斑病毛球腔菌(*S. turcicum*))，同義詞：大斑病長蠕孢(*Helminthosporium turcicum*))及草皮上之毛球腔菌屬(*Setosphaeria* spp.)(葉枯病)；玉米(例如絲軸黑粉菌(*S. miliana*)：絲黑穗病)、高粱及甘蔗上之軸黑粉菌屬(*Sphacelotheca* spp.)(黑穗病)；葫蘆上之黃瓜白粉病菌(*Sphaerotheca fuliginea*)(白粉病)；馬鈴薯上之馬鈴薯粉癭病菌(*Spongospora subterranea*)(粉痂病)及藉此傳播之病毒性疾病；禾穀上之殼多孢屬(*Stagonospora* spp.)，例如小麥上之穎枯殼針孢(殼多孢屬斑病，有性型：穎枯球腔菌(*Leptosphaeria nodorum*)[同義詞：小麥葉枯病菌(*Phaeosphaeria*

nodorum)]；馬鈴薯上之馬鈴薯癌腫病菌 (*Synchytrium endobioticum*)(馬鈴薯癌腫病)；外囊菌屬(*Taphrina* spp.)，例如桃上之畸形外囊菌(*T. deformans*)(縮葉病)及李上之李外囊菌(*T. pruni*)(李縮葉病)；菸草、仁果、蔬菜、大豆及棉花上之根串珠黴屬(*Thielaviopsis* spp.)(黑根腐病)，例如菸草根串珠黴(*T. basicola*)(同義詞：根腐病原菌(*Chalara elegans*))；禾穀上之腥黑粉菌屬(*Tilletia* spp.)(常見黑穗病或腥黑粉病)，諸如小麥上之小麥網腥黑粉菌(*T. tritici*)(同義詞：網腥黑穗病菌(*T. caries*)，小麥腥黑穗病)及小麥矮化腥黑粉菌(*T. controversa*)(矮化腥黑穗病)；大麥或小麥上之小麥雪腐病菌(*Typhula incarnata*)(灰雪腐病)；條黑粉菌屬(*Urocystis* spp.)，例如黑麥上之隱條黑粉菌(*U. occulta*)(莖黑粉病)；蔬菜上之單孢銹菌屬(*Uromyces* spp.)(銹病)，諸如蠶豆(例如疣頂單孢銹菌(*U. appendiculatus*)，同義詞：蠶豆單孢銹菌(*U. phaseoli*))及糖用甜菜(例如甜菜單孢銹菌(*U. betae*))；禾穀(例如裸黑粉菌(*U. nuda*)及燕麥散黑粉菌(*U. avenae*))、玉米(例如玉米黑粉菌(*U. maydis*)：玉米黑粉病)及甘蔗上之黑粉菌屬(*Ustilago* spp.)(散黑粉病)；蘋果(例如蘋果黑星菌(*V. inaequalis*))及梨上之黑星菌屬(*Venturia* spp.)(痂)；及諸如水果及觀賞植物、藤本植物、無核小果、蔬菜及田間作物之多種植物上之輪枝孢菌屬(*Verticillium* spp.)(枯萎)，例如草莓、油菜、馬鈴薯及番茄上之大麗輪枝孢菌(*V. dahliae*)。

式I化合物及其組合物分別亦適用於在保護儲存產品或收穫物時或在保護材料時控制有害真菌。術語「保護材料」應理解為表示保護工業材料及非生活材料(non-living material)，諸如黏著劑、膠料、木材、紙張及紙板、紡織品、皮革、油漆分散液、塑膠、冷卻潤滑劑、纖維或織物，以防有害微生物(諸如真菌及細菌)侵襲及破壞。關於保護木材及其他材料，以下有害真菌尤其值得關注：子囊菌綱，諸如蛇

口殼屬(*Ophiostoma* spp.)、長喙殼屬(*Ceratocystis* spp.)、出芽短梗黴(*Aureobasidium pullulans*)、核莖點屬(*Sclerophoma* spp.)、毛殼菌屬(*Chaetomium* spp.)、腐質黴屬(*Humicola* spp.)、彼得殼屬(*Petriella* spp.)、針葉莧屬(*Trichurus* spp.)；擔子菌綱，諸如粉孢革菌屬(*Coniophora* spp.)、革蓋菌屬(*Coriolus* spp.)、黏褶菌屬(*Gloeophyllum* spp.)、香菇屬(*Lentinus* spp.)、側耳屬(*Pleurotus* spp.)、茯苓屬(*Poria* spp.)、龍介蟲屬(*Serpula* spp.)及乾酪菌屬(*Tyromyces* spp.)；半知菌綱，諸如麴菌屬(*Aspergillus* spp.)、芽枝黴屬、青黴菌屬(*Penicillium* spp.)、木黴屬(*Trichorma* spp.)、交鏈孢屬(*Alternaria* spp.)、擬青黴屬(*Paecilomyces* spp.)；及接合菌綱，諸如毛黴菌屬(*Mucor* spp.)，且另外，在保護儲存產品及收穫物時，以下酵母真菌值得注意：念珠菌屬(*Candida* spp.)及釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)。

式I化合物及其組合物分別可用於改良植物健康狀況。本發明亦關於一種改良植物健康狀況之方法，此係藉由用有效量之式I化合物或其組合物分別處理植物、其繁殖材料及/或植物正在生長或欲生長之地點而達成。

術語「植物健康狀況」應理解為表示由若干單獨或彼此組合之指標決定的植物及/或其產品之狀況，該等指標為諸如產量(例如生物質量增加及/或有價值成分之含量增加)、植物活力(例如植物生長改良及/或葉片較綠(「綠化效應」))、品質(例如某些成分之含量及組成改良)及對非生物脅迫及/或生物脅迫之耐受性。上文關於植物健康狀況所鑑別之指標可相互依存或可互為因果。

式I化合物可以不同晶體變體存在，其生物活性可不同。該等晶體變體同樣為本發明之主題。

式I化合物按原樣或以組合物形式使用，以藉由用殺真菌有效量之活性物質處理真菌或植物、植物繁殖材料(諸如種子)、土壤、表

面、材料或空間而免受真菌攻擊。可在真菌感染植物、植物繁殖材料(諸如種子)、土壤、表面、材料或空間之前與之後進行施用。

可在種植或移植之時或之前用按原樣之式I化合物或包含至少一種式I化合物之組合物預防性處理植物繁殖材料。

本發明亦關於包含溶劑或固體載劑及至少一種式I化合物之農用化學組合物，及用於控制有害真菌之用途。

農用化學組合物包含殺真菌有效量之化合物I及/或II。術語「有效量」表示組合物或式I化合物足以控制栽培植物上或保護材料時之有害真菌且不會對所處理之植物造成實質性損害時之用量。此種用量可在寬範圍內變化，且視多種因素而定，諸如所控制之真菌種類、所處理之栽培植物或材料、氣候條件及所用之特定式I化合物。

式I化合物及其鹽可轉變為慣用類型之農用化學組合物，例如溶液、乳液、懸浮液、撒粉、粉劑、糊劑及顆粒。組合物類型視特定預定目的而定；在各種狀況下，應確保本發明化合物之精細且均勻的分佈。

組合物類型之實例為懸浮液(SC、OD、FS)、可乳化濃縮物(EC)、乳液(EW、EO、ES)、糊劑、片劑、可濕性粉劑或撒粉(WP、SP、SS、WS、DP、DS)或顆粒(GR、FG、GG、MG)(其可具水溶性或可濕性)，以及用於處理諸如種子之植物繁殖材料的凝膠調配物(GF)。

組合物類型(例如SC、OD、FS、EC、WG、SG、WP、SP、SS、WS、GF)通常在稀釋後使用。諸如DP、DS、GR、FG、GG及MG之組合物類型通常未經稀釋即使用。

組合物係依已知方式製備(參考US 3,060,084，EP-A 707 445 (關於液體濃縮物)，Browning: 「Agglomeration」，Chemical Engineering, 1967年12月4日，147-48，Perry's Chemical Engineer's

Handbook, 第4版, McGraw-Hill, New York, 1963, 第8-57頁及以下各頁, WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance等人: Weed Control Handbook (第8版, Blackwell Scientific, Oxford, 1989), 及 Mollet, H.及 Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001)。

農用化學組合物亦可包含農用化學組合物中慣用之助劑。所用助劑分別視特定施用形式及活性物質而定。

合適助劑之實例為溶劑、固體載劑、分散劑或乳化劑(諸如其他增溶劑、保護性膠體、界面活性劑及黏著劑)、有機及無機增稠劑、殺細菌劑、防凍劑、消泡劑、(適當時)著色劑及增黏劑或黏合劑(例如用於種子處理調配物)。合適之溶劑為水; 有機溶劑, 諸如中等沸點至高沸點之礦物油餾份, 諸如煤油或柴油, 此外為煤焦油及源於植物或動物之油, 脂族烴、環烴及芳族烴(例如甲苯、二甲苯、石蠟、四氫萘、烷基化萘或其衍生物), 醇類(諸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇及環己醇)、二醇類, 酮類(諸如環己酮及 γ -丁內酯), 脂肪酸二甲醯胺、脂肪酸及脂肪酸酯, 及強極性溶劑, 例如胺(諸如N-甲基吡咯啉酮)。

固體載劑為礦物土, 諸如矽酸鹽、矽膠、滑石、高嶺土、石灰石、石灰、白堊、紅玄武土(bole)、黃土、黏土、白雲石、矽藻土、硫酸鈣、硫酸鎂、氧化鎂; 粉狀合成材料; 肥料, 諸如硫酸銨、磷酸銨、硝酸銨、尿素; 及源於植物之產品, 諸如穀粉、樹皮粉、木粉及堅果殼粉、纖維素粉; 及其他固體載劑。

適合之界面活性劑(佐劑、濕潤劑、增黏劑、分散劑或乳化劑)為鹼金屬, 鹼土金屬, 及芳族磺酸(諸如木質素磺酸(Borresperse®型, Borregard, Norway)、酚磺酸、萘磺酸(Morwet®型, Akzo Nobel,

U.S.A.)、二丁基萘磺酸(Nekal®型，BASF，Germany))之銨鹽，及脂肪酸、烷基磺酸鹽、烷基芳基磺酸鹽、烷基硫酸鹽、月桂基醚硫酸鹽、脂肪醇硫酸鹽及硫酸化己酸鹽、硫酸化庚酸鹽及硫酸化十八烷酸鹽、硫酸化脂肪醇二醇醚，此外為萘或萘磺酸與苯酚及甲醛之縮合物、聚氧乙烯辛基苯基醚、乙氧基化異辛基苯酚、辛基苯酚、壬基苯酚、烷基苯基聚乙二醇醚、三丁基苯基聚乙二醇醚、三硬脂醯基苯基聚乙二醇醚、烷基芳基聚醚醇、醇與脂肪醇/環氧乙烷之縮合物、乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯烷基醚、乙氧基化聚氧丙烯、月桂醇聚乙二醇醚縮醛、山梨糖醇酯、木質素亞硫酸鹽廢液及蛋白質、變性蛋白質、多醣(例如甲基纖維素)、經疏水性改質之澱粉、聚乙烯醇(Mowiol®型，Clariant，Switzerland)、聚羧酸鹽(Sokolan®型，BASF，Germany)、聚烷氧基化物、聚乙烯胺(Lupasol®型，BASF，Germany)、聚乙烯吡咯啉酮及其共聚物。

增稠劑(亦即賦予組合物改變之流動性，亦即在靜態條件下具高黏度且在攪動期間具低黏度之化合物)之實例為多醣及有機與無機黏土，諸如三仙膠(Xanthan gum) (Kelzan®，CP Kelco，U.S.A.)、Rhodopol® 23 (Rhodia, France)、Veegum® (R.T. Vanderbilt, U.S.A.)或Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, USA)。

可添加殺細菌劑以保存組合物且使其穩定。適合殺細菌劑之實例為基於雙氯酚(dichlorophene)及苧醇半縮甲醛之殺細菌劑(來自ICI之Proxel®或來自Thor Chemie之Acticide® RS及來自Rohm & Haas之Kathon® MK)；及異噻唑啉酮衍生物，諸如烷基異噻唑啉酮及苯并異噻唑啉酮(來自Thor Chemie之Acticide® MBS)。

適合防凍劑之實例為乙二醇、丙二醇、脲及甘油。

消泡劑之實例為聚矽氧乳液(諸如Silikon® SRE, Wacker, Germany或Rhodorsil®, Rhodia, France)、長鏈醇、脂肪酸、脂肪酸鹽、含氟有

機化合物及其混合物。

適合之著色劑為低水溶性顏料及水溶性染料。所提及之實例及名稱為若丹明B (rhodamin B)、C. I.顏料紅112、C. I.溶劑紅1、顏料藍15:4、顏料藍15:3、顏料藍15:2、顏料藍15:1、顏料藍80、顏料黃1、顏料黃13、顏料紅112、顏料紅48:2、顏料紅48:1、顏料紅57:1、顏料紅53:1、顏料橙43、顏料橙34、顏料橙5、顏料綠36、顏料綠7、顏料白6、顏料棕25、鹼性紫10、鹼性紫49、酸性紅51、酸性紅52、酸性紅14、酸性藍9、酸性黃23、鹼性紅10、鹼性紅108。

增黏劑或黏合劑之實例為聚乙炔吡咯啉酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇及纖維素醚(Tylose®, Shin-Etsu, Japan)。

粉劑、撒佈用材料及撒粉可藉由混合或共同研磨式I化合物及(適當時)其他活性物質與至少一種固體載劑來製備。

顆粒，例如經塗佈顆粒、經浸漬顆粒及均質顆粒可藉由使活性物質黏合於固體載劑來製備。固體載劑之實例為礦物土，諸如矽膠、矽酸鹽、滑石、高嶺土、美國活性白土(attaclay)、石灰石、石灰、白堊、紅玄武土、黃土、黏土、白雲石、矽藻土、硫酸鈣、硫酸鎂、氧化鎂、粉狀合成材料；肥料，諸如硫酸銨、磷酸銨、硝酸銨、尿素；及源於植物之產品，諸如穀粉、樹皮粉、木粉及堅果殼粉、纖維素粉；及其他固體載劑。

組合物類型之實例包括(但不限於)：1.供以水稀釋之組合物類型，i)水溶性濃縮物(SL、LS)：將10重量份之本發明式I化合物溶解於90重量份之水或水溶性溶劑中。作為一個替代方案，添加濕潤劑或其他助劑。以水稀釋時活性物質溶解。以此方式，獲得活性物質含量為10重量%之組合物。ii)可分散濃縮物(DC)：伴隨添加10重量份分散劑(例如聚乙炔吡咯啉酮)，將20重量份之本發明式I化合物溶解於70重量份環己酮中。以水稀釋得到分散液。活性物質含量為20重量%。iii)可

乳化濃縮物(EC)：伴隨添加十二烷基苯磺酸鈣及乙氧基化蓖麻油(各者為5重量份)，將15重量份之本發明式I化合物溶解於75重量份二甲苯中。以水稀釋得到乳液。組合物之活性物質含量為15重量%。iv)乳液(EW、EO、ES)：伴隨添加十二烷基苯磺酸鈣及乙氧基化蓖麻油(各者為5重量份)，將25重量份之本發明式I化合物溶解於35重量份二甲苯中。藉助於乳化機(Ultraturrax)將此混合物引入30重量份水中且製成均質乳液。以水稀釋得到乳液。組合物之活性物質含量為25重量%。v)懸浮液(SC、OD、FS)：在攪動式球磨機中，伴隨添加10重量份分散劑及濕潤劑及70重量份水或有機溶劑，粉碎20重量份之本發明式I化合物，得到精細活性物質懸浮液。以水稀釋得到活性物質之穩定懸浮液。組合物中之活性物質含量為20重量%。vi)水可分散顆粒及水溶性顆粒(WG、SG)：伴隨添加50重量份分散劑及濕潤劑，精細研磨50重量份之本發明式I化合物，且藉助於工業級設備(例如擠壓機、噴霧塔、流化床)製成水可分散顆粒或水溶性顆粒。以水稀釋得到活性物質之穩定分散液或溶液。組合物之活性物質含量為50重量%。vii)水可分散粉劑及水溶性粉劑(WP、SP、SS、WS)：伴隨添加25重量份分散劑、濕潤劑及矽膠，在轉子定子研磨機中研磨75重量份之本發明式I化合物。以水稀釋得到活性物質之穩定分散液或溶液。組合物之活性物質含量為75重量%。viii)凝膠(GF)：在攪動式球磨機中，伴隨添加10重量份分散劑、1重量份膠凝劑濕潤劑及70重量份水或有機溶劑，粉碎20重量份之本發明式I化合物，得到活性物質之精細懸浮液。以水稀釋得到活性物質之穩定懸浮液，藉以獲得具有20% (w/w) 活性物質之組合物。

2.未經稀釋即施用之組合物類型：ix)可粉化粉劑(DP、DS)：精細研磨5重量份之本發明式I化合物且與95重量份之細粉狀高嶺土均勻混合。此舉得到活性物質含量為5重量%之可粉化組合物。x)顆粒

(GR、FG、GG、MG)：精細研磨0.5重量份之本發明式I化合物且與99.5重量份載劑締合。當前方法為擠壓、噴霧乾燥或流化床。此舉得到活性物質含量為0.5重量%之未經稀釋即施用之顆粒。xi)ULV溶液(UL)：將10重量份之本發明式I化合物溶解於90重量份有機溶劑(例如二甲苯)中。此舉得到活性物質含量為10重量%之未經稀釋即施用之組合物。

農用化學組合物一般包含0.01重量%至95重量%、較佳0.1重量%至90重量%、最佳0.5重量%至90重量%之活性物質。所用活性物質之純度為90%至100%、較佳95%至100%(根據NMR光譜)。

水溶性濃縮物(LS)、可流動濃縮物(FS)、乾式處理用粉劑(DS)、漿液處理用水可分散粉劑(WS)、水溶性粉劑(SS)、乳液(ES)、可乳化濃縮物(EC)及凝膠(GF)通常用於達成處理植物繁殖材料(尤其種子)之目的。此等組合物可在稀釋後或未經稀釋即施用於植物繁殖材料，尤其種子。所述組合物在2至10倍稀釋後得到的即用型製劑中之活性物質濃度為0.01重量%至60重量%、較佳0.1重量%至40重量%。可在播種之前或播種期間進行施用。分別施用或處理農用化學化合物及其組合物於植物繁殖材料(尤其種子)上之方法在此項技術中為已知的，且包括繁殖材料之敷裹、包覆包衣、丸化、撒粉、浸泡及溝內(in-furrow)施用方法。在一較佳實施例中，藉由不會誘導萌芽之方法，例如藉由拌種、丸化、包覆包衣及撒粉將化合物或其組合物分別施用於植物繁殖材料上。

在一較佳實施例中，使用懸浮液型(FS)組合物進行種子處理。FS組合物通常可包含1至800 g/l活性物質、1至200 g/l界面活性劑、0至200 g/l防凍劑、0至400 g/l黏合劑、0至200 g/l顏料及至多1公升之溶劑(較佳為水)。

活性物質可按原樣使用或以其組合物形式使用，例如以可直接

噴施溶液、粉劑、懸浮液、分散液、乳液、分散液、糊劑、可粉化產品、撒佈用材料或顆粒之形式藉助於噴施、霧化、撒粉、撒佈、刷拭、浸漬或澆灌來使用。施用形式完全視預定目的而定；意欲確保在各種狀況下本發明之活性物質儘可能最精細地分佈。水性施用形式可自乳液濃縮物、糊劑或可濕性粉劑(可噴施粉劑、油分散液)藉由添加水來製備。為製備乳液、糊劑或油分散液，按原樣或溶解於油或溶劑中之物質可藉助於濕潤劑、增黏劑、分散劑或乳化劑於水中均質化。或者，可製備由活性物質、濕潤劑、增黏劑、分散劑或乳化劑及(適當時)溶劑或油構成之濃縮物，且該等濃縮物適於以水稀釋。

即用型製劑中之活性物質濃度可在相對較寬範圍內變化。濃度一般為0.0001重量%至10重量%、較佳0.001重量%至1重量%之活性物質。

活性物質亦可在超低容量製程(ultra-low-volume process, ULV)中成功地使用，可施用包含超過95重量%之活性物質的組合物，或甚至施用無添加劑之活性物質。

當用於植物保護時，視所要效果之種類而定，活性物質之施用量為每公頃0.001至2公斤，較佳為每公頃0.005至2公斤，更佳為每公頃0.05至0.9公斤，尤其每公頃0.1至0.75公斤。

在例如藉由對種子進行撒粉、包覆包衣或浸潤來處理諸如種子之植物繁殖材料時，一般所需活性物質之量為每100公斤植物繁殖材料(較佳為種子)0.1至1000公克，較佳為1至1000公克，更佳為1至100公克且最佳為5至100公克。

當用於保護材料或儲存產品時，活性物質之施用量視施用區域之種類及所要效果而定。在保護材料時常規施用之量為例如每立方公尺所處理材料0.001公克至2公斤、較佳0.005公克至1公斤之活性物質。

可向活性物質或包含活性物質之組合物中添加各種類型之油、濕潤劑、佐劑、除草劑、殺細菌劑、其他殺真菌劑及/或殺有害生物劑，適當時直至在即將使用前才添加(槽混)。此等試劑可與本發明組合物以1:100至100:1、較佳1:10至10:1之重量比混合。

可使用之佐劑尤其為有機改質型聚矽氧烷，諸如Break Thru S 240®；烷氧基化醇，諸如Atplus 245®、Atplus MBA 1303®、Plurafac LF 300®及Lutensol ON 30®；EO/PO嵌段聚合物，例如Pluronic RPE 2035®及Genapol B®；乙氧基化醇，諸如Lutensol XP 80®；及磺基丁二酸二辛酯鈉鹽(dioctyl sulfosuccinate sodium)，諸如Leophen RA®。

本發明組合物以作為殺真菌劑之使用形式亦可與其他活性物質一起，例如與除草劑、殺昆蟲劑、生長調控劑、殺真菌劑一起或者與肥料一起以預混物形式存在，或適當時直至在即將使用前才混合(槽混)。

將呈作為殺真菌劑之使用形式的式I化合物或包含式I化合物之組合物與其他殺真菌劑混合在許多狀況下會擴大所獲得活性之殺真菌範圍或防止殺真菌劑抗性發展。此外，在許多狀況下，獲得協同效應。

可與本發明化合物聯合使用之活性物質的以下清單欲說明可能之組合，但不限於此：

A) 嗜毬果傘素類(strobilurin)：亞托敏(azoxystrobin)、醚菌胺(dimoxystrobin)、烯肟菌酯(enestroburin)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、克收欣(kresoxim-methyl)、苯氧菌胺(metominostrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、啖氧菌酯(picoxystrobin)、百克敏(pyraclostrobin)、吡菌苯威(pyribencarb)、三氟敏(trifloxystrobin)、2-(2-(6-(3-氯-2-甲基-苯氧基)-5-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基)-2-甲氧基亞胺基-N-甲基-乙醯胺、3-甲氧基-2-(2-(N-(4-甲氧基-苯基)-環丙烷-伸亞胺醯基硫基甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯、(2-氯-5-[1-(3-甲基苄氧基亞胺基)乙基]苄基)胺基

甲酸甲酯及2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-亞烯丙基胺氧基甲基)-苯基)-2-甲氧基亞胺基-N-甲基-乙醯胺；

B) 羧醯胺及羧醯苯胺類：本達樂(benalaxyl)、右本達樂(benalaxyl-M)、麥銹靈(benodanil)、比阿酚(bixafen)、白克列(boscalid)、萎銹靈(carboxin)、甲呋醯胺(fenfuram)、環醯菌胺(fenhexamid)、福多寧(flutolanil)、福拉比(furametpyr)、異吡啉(isopyrazam)、異噻菌胺(isotianil)、苯霜靈(kiralaxyl)、滅普寧(mepronil)、滅達樂(metalaxyl)、右滅達樂(metalaxyl-M/mefenoxam)、呋醯胺(ofurace)、歐殺斯(oxadixyl)、嘉保信(oxycarboxin)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、先正達(sedaxane)、克枯爛(tecloftalam)、賽氟滅(thifluzamide)、汰敵寧(tiadinil)、2-胺基-4-甲基-噻唑-5-甲醯苯胺、2-氯-N-(1,1,3-三甲基-茛滿-4-基)-菸鹼醯胺、N-(3',4',5'-三氟聯苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺、N-(4'-三氟甲基硫代聯苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺、N-(2-(1,3-二甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲醯胺及N-(2-(1,3,3-三甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲醯胺；羧嗎啉類(carboxylic morpholide)：達滅芬(dimethomorph)、氟嗎啉(flumorph)、吡嗎啉(pyrimorph)；苯甲酸醯胺類：氟醯菌胺(flumetover)、氟吡菌胺(fluopicolide)、氟吡菌醯胺(fluopyram)、苯醯菌胺(zoxamide)、N-(3-乙基-3,5,5-三甲基-環己基)-3-甲醯胺基-2-羥基-苄醯胺；其他羧醯胺類：加普胺(carpropamid)、雙環胺(dicyclomet)、雙炔醯菌胺(mandiproamid)、土黴素(oxytetracyclin)、矽噻菌胺(silthiofarm)及N-(6-甲氧基-吡啶-3-基)環丙烷甲酸醯胺；

C) 唑及三唑類：阿紮康唑(azaconazole)、比多農(bitertanol)、溴克座(bromuconazole)、環克座(cyproconazole)、待克利(difenoconazole)、達克利(diniconazole)、右達克利(diniconazole-M)、

依普座(epoxiconazole)、芬克座(fenbuconazole)、氟喹唑(fluquinconazole)、護矽得(flusilazole)、護汰芬(flutriafol)、菲克利(hexaconazole)、易胺座(imibenconazole)、依普克唑(ipconazole)、滅特座(metconazole)、邁克尼(myclobutanil)、噁咪唑(oxpoconazole)、巴克素(paclobutrazole)、平克座(penconazole)、普克利(propiconazole)、丙硫菌唑(prothioconazole)、矽氟唑(simeconazole)、得克利(tebuconazole)、四克利(tetraconazole)、三泰芬(triadimefon)、三泰隆(triadimenol)、滅菌唑(triticonazole)、烯效唑(uniconazole)、1-(4-氯-苯基)-2-([1,2,4]三唑-1-基)-環庚醇；咪唑類：賽座滅(cyazofamid)、依滅列(imazalil)、稻瘟酯(pefurazoate)、撲克拉(prochloraz)、賽福座(triflumizole)；苯并咪唑類：免賴得(benomyl)、貝芬替(carbendazim)、麥穗寧(fuberidazole)、腐絕(thiabendazole)；其他：噻唑菌胺(ethaboxam)、依得利(etridiazole)、惡黴靈(hymexazole)及2-(4-氯-苯基)-N-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基]-2-丙-2-炔氧基-乙醯胺；

D) 雜環化合物吡啶類：扶吉胺(fluazinam)、比芬諾(pyrifenox)、3-[5-(4-氯-苯基)-2,3-二甲基-異噁唑啉-3-基]-吡啶、3-[5-(4-甲基-苯基)-2,3-二甲基-異噁唑啉-3-基]-吡啶、2,3,5,6-四氯-4-甲烷磺醯基-吡啶、3,4,5-三氯吡啶-2,6-二甲腈、N-(1-(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-乙基)-2,4-二氯菸鹼醯胺、N-[(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-2,4-二氯-菸鹼醯胺；嘧啶類：布瑞莫(bupirimate)、賽普洛(cyprodinil)、二氟林(diflumetorim)、芬瑞莫(fenarimol)、富米綜(ferimzone)、滅派林(mepanipyrim)、氯啶(nitrapyrin)、尼瑞莫(nuarimol)、派美尼(pyrimethanil)；吡嗪類：賽福寧(triforine)；吡咯類：拌種咯(fenpiclonil)、護汰寧(fludioxonil)；嗎啉類：阿迪嗎啉(aldimorph)、嗎菌靈(dodemorph)、醋酸嗎菌靈(dodemorph-acetate)、芬普福

(fenpropimorph)、三得芬(tridemorph)；吡啶類：苯銹啉(fenpropidin)；二甲醯亞胺類：唑呋草(fluoroimid)、依普同(iprodione)、撲滅寧(procymidone)、免克寧(vinclozolin)；非芳族5員雜環：凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟噻菌淨(flutianil)、辛噻酮(octhilinone)、撲殺熱(probenazole)、5-胺基-2-異丙基-3-側氧基-4-鄰甲苯基-2,3-二氫-吡啶-1-硫代甲酸S-烯丙酯；其他：阿拉酸式苯-S-甲基(acibenzolar-S-methyl)、吡啶磺菌胺(amisulbrom)、敵菌靈(anilazin)、保米黴素(blasticidin-S)、四氯丹(captafol)、蓋普丹(captan)、滅蟎猛(chinomethionat)、邁隆(dazomet)、咪菌威(debacarb)、達滅淨(diclomezine)、野燕枯(difenzoquat)、野燕枯硫酸二甲酯(difenzoquat-methylsulfate)、氰菌胺(fenoxanil)、福爾培(Folpet)、歐索林酸(oxolinic acid)、粉病靈(piperalin)、丙氧喹啉(proquinazid)、百快隆(pyroquilon)、快諾芬(quinoxyfen)、咪唑嗪(triazoxide)、三賽唑(tricyclazole)、2-丁氧基-6-碘-3-丙基吡啶-4-酮、5-氯-1-(4,6-二甲氧基-嘓啶-2-基)-2-甲基-1H-苯并咪唑、5-氯-7-(4-甲基吡啶-1-基)-6-(2,4,6-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘓啶及5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘓啶-7-基胺；

E) 胺基甲酸酯類硫代胺基甲酸酯及二硫代胺基甲酸酯：福美鐵(ferbam)、鋅錳乃浦(mancozeb)、錳乃浦(maneb)、威百畝(metam)、磺菌威(methasulphocarb)、免得爛(metiram)、甲基鋅乃浦(propineb)、得恩地(thiram)、鋅乃浦(zineb)、益穗(ziram)；胺基甲酸酯：苯噻菌胺(benthiavalicarb)、乙黴威(diethofencarb)、縝黴威(iprovalicarb)、霜黴威(propamocarb)、鹽酸霜黴威(propamocarb hydrochlorid)、霜黴滅(valiphenal)及N-(1-(1-(4-氟基-苯基)乙烷磺基)-丁-2-基)胺基甲酸-(4-氟苯基)酯；

F) 其他活性物質-胍類：胍、多寧(dodine)、無多寧鹼(dodine

free base)、雙胍鹽(guazatine)、雙胍醋酸鹽(guazatine-acetate)、雙胍辛胺(iminoctadine)、雙胍辛胺三乙酸酯(iminoctadine-triacetate)、雙胍三辛烷基苯磺酸鹽(iminoctadine-tris(albesilate))；抗生素類：嘉賜黴素(kasugamycin)、水合鹽酸嘉賜黴素(kasugamycin hydrochloride-hydrate)、鏈黴素(streptomycin)、保粒黴素(polyoxine)、有效黴素A(validamycin A)；硝基苯基衍生物：百蟎克(binapacryl)、消蟎通(dinobuton)、白粉克(dinocap)、酞菌酯(nitrthal-isopropyl)、四氯硝基苯(tecnazen)；有機金屬化合物：薯瘟錫鹽(fentin salt)，諸如三苯醋錫(fentin-acetate)、三苯氯錫(fentin chloride)或三苯羥錫(fentin hydroxide)；含硫雜環基化合物：腈硫醌(dithianon)、稻瘟靈(isoprothiolane)；有機磷化合物：護粒松(edifenphos)、福賽得(fosetyl)、乙磷鋁(fosetyl-aluminum)、丙基喜樂松(iprobenfos)、亞磷酸及其鹽、白粉松(pyrazophos)、脫克松(tolclofos-methyl)；有機氯化物：四氯異苯腈(chlorothalonil)、益發靈(dichlofluanid)、二氯酚(dichlorophen)、磺菌胺(flusulfamide)、六氯苯、賓克隆(pencycuron)、五氯酚(pentachlorophenole)及其鹽、熱必斯(phthalide)、五氯硝基苯(quintozene)、甲基多保淨(thiophanate-methyl)、甲基益發靈(tolylfluanid)、N-(4-氯-2-硝基-苯基)-N-乙基-4-甲基-苯磺醯胺；無機活性物質：波爾多混合物(Bordeaux mixture)、乙酸銅、氫氧化銅、氧氯化銅、鹼性硫酸銅、硫；聯苯、溴硝丙二醇(bronopol)、環氟菌胺(cyflufenamid)、克絕(cymoxanil)、二苯胺(diphenylamin)、滅芬農(metrafenone)、滅粉黴素(mildiomycin)、快得寧(oxincopper)、調環酸鈣(prohexadione-calcium)、螺噁茂胺(spiroxamine)、甲基益發靈、N-(環丙基甲氧基亞胺基)-(6-二氟-甲氧基-2,3-二氟-苯基)-甲基)-2-苯基乙醯胺、N'-(4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯

氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(2-甲基-5-三氟甲基-4-(3-三甲基矽烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(5-二氟甲基-2-甲基-4-(3-三甲基矽烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙醯基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-醯胺、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙醯基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-羧酸甲基-(R)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基-醯胺、乙酸6-第三丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯及甲氧基-乙酸6-第三丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯；

G) 生長調控劑脫落酸(abscisic acid)、先甲草胺(amidochlor)、環丙嘧啶醇(ancymidol)、6-苄基胺基嘌呤、芸苔素內酯(brassinolide)、比達寧(butralin)、克美素(chlormequat)(矮壯素(chlormequat chloride))、氯化膽鹼(choline chloride)、環丙酸醯胺(cyclanilide)、亞拉生長素(daminozide)、調呋酸(dikegulac)、獲菱得(dimethipin)、2,6-二甲基嘌呤(2,6-dimethylpuridine)、益收生長素(ethephon)、氟節胺(flumetralin)、呋嘧醇(flurprimidol)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、福芬素(forchlorfenuron)、赤黴酸(gibberellic acid)、依納素(inabenfid)、吲哚-3-乙酸、順丁烯二醯肼、氟磺醯草胺(mefluidide)、壯棉素(mepiquat)(縮節胺(mepiquat chloride))、萘乙酸、N-6-苄基腺嘌呤、巴克素(paclobutrazol)、調環酸(prohexadione)(調環酸鈣)、茉莉酸丙酯(prohydrojasmon)、噻苯隆(thidiazuron)、抑芽唑(triapenthenol)、三硫磷酸三丁酯、2,3,5-三碘苯甲酸、抗倒酯(trinexapac-ethyl)及烯效唑；

H) 除草劑乙醯胺類：乙草胺(acetochlor)、甲草胺(alachlor)、去草胺(butachlor)、二甲草胺(dimethachlor)、噻吩草胺(dimethenamid)、氟噻草胺(flufenacet)、苯噻醯草胺(mefenacet)、異丙甲草胺(metolachlor)、吡草胺(metazachlor)、萘丙醯草胺(napropamide)、萘

丙胺(naproanilide)、烯草胺(pethoxamid)、丙草胺(pretilachlor)、毒草胺(propachlor)、甲氧噻草胺(thenylchlor)；胺基酸衍生物：雙丙胺膦(bilanafos)、草甘膦、草丁膦、殺草硫膦(sulfosate)；芳氧基苯氧基丙酸酯類：炔草酯(clodinafop)、丁基賽伏草(cyhalofop-butyl)、噁唑禾草靈(fenoxaprop)、吡氟禾草靈(flauazifop)、合氯氟(haloxyfop)、噁唑膦草胺(metamifop)、普拔草(propaquizafop)、快伏草(quizalofop)、喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl)；聯吡啶類：敵草快(diquat)、巴拉割(paraquat)；(硫代)胺基甲酸酯類：亞速爛(asulam)、蘇達滅(butylate)、卡草胺(carbetamide)、甜菜安(desmedipham)、哌草丹(dimepiperate)、撲草滅(eptam, EPTC)、戊草丹(esprocarb)、得草滅(molinate)、坪草丹(orbencarb)、甜菜寧(phenmedipham)、苜草丹(prosulfocarb)、稗草畏(pyributicarb)、殺丹(thiobencarb)、野麥畏(triallate)；環己烷二酮類：丁苯草酮(butroxydim)、克草同(clethodim)、環殺草(cycloxydim)、環苯草酮(profoxydim)、西殺草(sethoxydim)、得殺草(tepraloxym)、苯草酮(tralkoxydim)；二硝基苯胺類：乙丁氟靈(benfluralin)、乙丁烯氟靈(ethalfluralin)、安磺靈(oryzalin)、二甲戊樂靈(pendimethalin)、苯胺靈(prodiamine)、氟樂靈(trifluralin)；二苯基醚類：氟鎖草醚(acifluorfen)、苯草醚(aclonifen)、必芬諾(bifenox)、禾草靈(diclofop)、氟乳醚(ethoxyfen)、氟磺胺草醚(fomesafen)、乳氟禾草靈(lactofen)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen)；羥基苄腈類：溴苯腈(bomoxynil)、敵草腈(dichlobenil)、碘苯腈(ioxynil)；咪唑啉酮類：咪草酸(imazamethabenz)、甲氧咪草菸、甲咪唑菸酸(imazapic)、滅草菸(imazapyr)、滅草喹(imazaquin)、咪草菸(imazethapyr)；苯氧基乙酸類：稗草胺(clomeprop)、2,4-二氯苯氧基乙酸(2,4-D)、2,4-DB、滴丙酸(dichlorprop)、MCPA、酚硫殺(MCPA-thioethyl)、MCPB、甲氯丙

酸(Mecoprop)；吡嗪類：氯草敏(chloridazon)、氟噻嗪草酯(flufenpyr-ethyl)、氟噻草酯(fluthiacet)、氟草敏(norflurazon)、噻草特(pyridate)；吡啶類：氯胺吡啶酸(aminopyralid)、克草立特(clopyralid)、吡氟草胺(diflufenican)、氟硫草定(dithiopyr)、氟啶草酮(fluridone)、氟草菸(fluroxypyr)、胺氯吡啶酸(picloram)、氟吡醯草胺(picolinafen)、噻草啶(thiazopyr)；磺醯脲類：醯嘧磺隆(amidosulfuron)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、氯嘧黃隆(chlorimuron-ethyl)、氯磺隆(chlorsulfuron)、醚磺隆(cinosulfuron)、環丙嘧磺隆(cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、嘧啶磺隆(flazasulfuron)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氟啶嘧磺隆(flupyrasulfuron)、甲醯胺磺隆(foramsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、碘甲磺隆(iodosulfuron)、甲磺胺磺隆(mesosulfuron)、甲磺隆(metsulfuron-methyl)、菸嘧磺隆(nicosulfuron)、環氧嘧磺隆(oxasulfuron)、氟嘧磺隆(primisulfuron)、氟磺隆(prosulfuron)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、嘧嘧磺隆(rimsulfuron)、嘧磺隆(sulfometuron)、磺嘧磺隆(sulfosulfuron)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆(tribenuron)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、1-((2-氯-6-丙基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)磺醯基)-3-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)脲；三嗪類：莠滅淨(amectryn)、莠去津(atrazine)、氰草津(cyanazine)、排草淨(dimethametryn)、乙嗪草酮(ethiozin)、環嗪酮(hexazinone)、苯嗪草酮(metamitron)、嗪草酮(metribuzin)、撲草淨(prometryn)、西瑪津(simazine)、特丁津(terbuthylazine)、去草淨(terbutryn)、三唑侖(triaziflam)；脲類：綠麥隆(chlorotoluron)、殺草隆(daimuron)、敵草隆(diuron)、伏草隆

(fluometuron)、異丙隆(isoproturon)、利穀隆(linuron)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、丁噻隆(tebuthiuron)；其他乙醯乳酸合成酶抑制劑：雙草醚鈉(bispyribac-sodium)、氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、雙氯磺草胺(diclosulam)、雙氟磺草胺(florasulam)、氟酮磺隆(flucarbazone)、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、嘧苯胺磺隆(ortho-sulfamuron)、五氟磺草胺(penoxsulam)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、丙酯草醚(pyribambenz-propyl)、嘧啉肟草醚(pyribenzoxim)、環酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac-methyl)、嘧啉硫蕃(pyrimisulfan)、嘧硫草醚(pyrithiobac)、派羅克殺草磺(pyroxasulfone)、甲氧磺草胺(pyroxsulam)；其他：胺唑草酮(amicarbazone)、胺基三唑(aminotriazole)、莎稗磷(anilofos)、氟丁醯草胺(beflubutamid)、草除靈乙酯(benazolin)、醯苯草酮(bencarbazone)、呋草黃(benfluresate)、吡草酮(benzofenap)、苯達松(bentazone)、苯雙噻隆(benzobicyclon)、除草定(bromacil)、溴丁醯草胺(bromobutide)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、苯酮唑(cafenstrole)、三唑酮草酯(carfentrazone)、吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、敵草索(chlorthal)、環庚草醚(cinmethylin)、異噁草酮(clomazone)、苄草隆(cumyluron)、環磺醯胺(cyprosulfamide)、麥草畏(dicamba)、野燕枯、二氟吡隆(diflufenzopyr)、稗內臍蠕孢菌(Drechslera monoceras)、草多索(endothal)、乙呋草磺(ethofumesate)、乙氧苯草胺(etobenzanid)、四唑醯草胺(fentrazamide)、氟胺草酯(flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、氟胺草唑(flupoxam)、氟咯草酮(flurochloridone)、呋草酮(flurtamone)、茚草酮(indanofan)、異噁草胺(isoxaben)、異噁唑草酮(isoxaflutole)、環草定(lenacil)、敵稗(propanil)、戊炔草胺(propyzamide)、二氯喹啉酸(quinclorac)、喹草酸(quinmerac)、甲基磺草酮(mesotrione)、甲基肼

酸 (methyl arsonic acid)、萘草胺 (naptalam)、丙炔噁草酮 (oxadiargyl)、噁草酮 (oxadiazon)、噁嗪草酮 (oxaziclomefone)、環戊噁草酮 (pentoxazone)、唑啞草酯 (pinoxaden)、雙唑草腈 (pyraclonil)、吡草醚 (pyraflufen-ethyl)、吡磺夫特 (pyrasulfotole)、苜草唑 (pyrazoxyfen)、比拉唑諾 (pyrazolynate)、滅藻醌 (quinoclamine)、沙夫芬西 (saflufenacil)、磺草酮 (sulcotrione)、甲磺草胺 (sulfentrazone)、特草定 (terbacil)、替呋曲酮 (tefuryltrione)、替莫曲酮 (tembotrione)、噻吩卡巴腈 (thiencarbazone)、拓普美腈 (topramezone)、4-羥基-3-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-6-三氟甲基-吡啶-3-羰基]-雙環[3.2.1]辛-3-烯-2-酮、(3-[2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二側氧基-4-三氟甲基-3,6-二氫-2H-嘧啶-1-基)-苯氧基]-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯、6-胺基-5-氯-2-環丙基-嘧啶-4-甲酸甲酯、6-氯-3-(2-環丙基-6-甲基-苯氧基)-噻嗪-4-酚、4-胺基-3-氯-6-(4-氯-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸、4-胺基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯及4-胺基-3-氯-6-(4-氯-3-二甲基胺基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯；

I) 殺昆蟲劑-有機(硫代)磷酸酯類：歐殺松 (acephate)、亞滅松 (azamethiphos)、穀速松 (azinphos-methyl)、陶斯松 (chlorpyrifos)、甲基陶斯松 (chlorpyrifos-methyl)、克芬松 (chlorfenvinphos)、大利松 (diazinon)、二氯松 (dichlorvos)、雙特松 (dicrotophos)、大滅松 (dimethoate)、二硫松 (disulfoton)、愛殺松 (ethion)、撲滅松 (fenitrothion)、芬殺松 (fenthion)、加福松 (isoxathion)、馬拉松 (malathion)、達馬松 (methamidophos)、滅大松 (methidathion)、甲基巴拉松 (methyl-parathion)、美文松 (mevinphos)、亞素靈 (monocrotophos)、滅多松 (oxydemeton-methyl)、巴拉奧克松 (paraoxon)、巴拉松 (parathion)、賽達松 (phenthoate)、裕必松 (phosalone)、益滅松 (phosmet)、福賜米松 (phosphamidon)、福瑞松

(phorate)、巴賽松(phoxim)、亞特松(pirimiphos-methyl)、布飛松(profenofos)、普硫松(prothiofos)、殺普松(sulprophos)、樂本松(tetrachlorvinphos)、託福松(terbufos)、三落松(triazophos)、三氯松(trichlorfon)；胺基甲酸酯類：棉鈴威(alanycarb)、得滅克(aldicarb)、免敵克(bendiocarb)、免夫克(benfuracarb)、加保利(carbaryl)、加保扶(carbofuran)、丁基加保扶(carbosulfan)、芬諾克(fenoxycarb)、呋線威(furathiocarb)、滅賜克(methiocarb)、納乃得(methomyl)、歐殺滅(oxamyl)、比加普(pirimicarb)、安丹(propoxur)、硫敵克(thiodicarb)、啞蚜威(triazamate)；擬除蟲菊酯類(pyrethroid)：雅列寧(allethrin)、畢芬寧(bifenthrin)、賽扶寧(cyfluthrin)、賽洛寧(cyhalothrin)、賽酚寧(cyphenothrin)、賽滅寧(cypermethrin)、亞滅寧(alpha-cypermethrin)、 β -賽滅寧(beta-cypermethrin)、 ζ -賽滅寧(zeta-cypermethrin)、第滅寧(deltamethrin)、益化利(esfenvalerate)、依芬寧(etofenprox)、芬普寧(fenpropathrin)、芬化利(fenvalerate)、依普寧(imiprothrin)、 λ -賽洛寧(lambda-cyhalothrin)、百滅寧(permethrin)、普亞列寧(prallethrin)、除蟲菊素I及II(pyrethrin I and II)、異列滅寧(resmethrin)、矽護芬(silafluofen)、福化利(tau-fluvalinate)、七氟菊酯(tefluthrin)、治滅寧(tetramethrin)、泰滅寧(tralomethrin)、拜富寧(transfluthrin)、丙氟菊酯(profluthrin)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)；昆蟲生長調控劑：a)甲殼素合成抑制劑：苧醯脲類：克福隆(chlorfluazuron)、賽滅淨(cyamazin)、二福隆(diflubenzuron)、氟環脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、祿芬隆(lufenuron)、諾伐隆(novaluron)、得福隆(teflubenzuron)、三福隆(triflumuron)；布芬淨(buprofezin)、苯蟲醚(diofenolan)、合賽多(hexythiazox)、依殺蟎(etoxazole)、克芬蟎(clofentazine)；b)蛻皮激素拮抗劑：合芬隆(halofenozide)、滅芬諾(methoxyfenozide)、得芬諾(tebufenozide)、印

棟素 (azadirachtin) ; c) 保幼激素類似物 (juvenoid) : 百利普芬 (pyriproxyfen)、美賜平 (methoprene)、芬諾克 (fenoxycarb) ; d) 脂質生物合成抑制劑 : 賜派芬 (spirodiclofen)、螺甲蟬酯 (spiromesifen)、螺蟲乙酯 (spirotetramat) ; 菸鹼樣受體促效劑/拮抗劑化合物 : 可尼丁 (clothianidin)、呋蟲胺 (dinotefuran)、益達胺 (imidacloprid)、噻蟲嗪 (thiamethoxam)、烯啶蟲胺 (nitenpyram)、啉蟲脒 (acetamiprid)、噻蟲啉 (thiacloprid)、1-(2-氯-噻唑-5-基甲基)-2-硝基亞胺基-3,5-二甲基-[1,3,5] 三嗪烷 (triazinane) ; GABA 拮抗劑化合物 : 安殺番 (endosulfan)、乙蟲清 (ethiprole)、氟蟲腓 (fipronil)、凡尼普羅 (vaniliprole)、吡氟普羅 (pyrafluprole)、吡普羅 (pyriprole)、5-胺基-1-(2,6-二氯-4-甲基-苯基)-4-胺亞磺醯基-1H-吡唑-3-硫代甲酸醯胺 ; 巨環內酯殺昆蟲劑 : 阿巴汀 (abamectin)、因滅汀 (emamectin)、密滅汀 (milbemectin)、雷皮菌素 (lepimectin)、賜諾殺 (spinosad)、斯平托蘭 (spinetoram) ; 粒線體電子傳遞抑制劑 (METI) I 殺蟎劑 : 芬殺蟎 (fenazaquin)、畢達本 (pyridaben)、得芬瑞 (tebufenpyrad)、脫芬瑞 (tolfenpyrad)、氟芬內林 (flufenerim) ; METI II 及 III 化合物 : 亞醯蟎 (acequinocyl)、福瑞姆 (fluacyprim)、愛美松 (hydramethylnon) ; 解偶合劑 : 克凡派 (chlorfenapyr) ; 氧化磷酸化抑制劑 : 錫蟎丹 (cyhexatin)、汰芬諾克 (diafenthiuron)、芬布錫 (fenbutatin oxide)、毆蟎多 (propargite) ; 蛻皮干擾化合物 (moulting disruptor compound) : 賽滅淨 (cryomazine) ; 混合功能氧化酶抑制劑 : 協力精 (piperonyl butoxide) ; 鈉通道阻斷劑 : 因得克 (indoxacarb)、氰氟蟲脞 (metaflumizone) ; 其他 : 苯氯噻嗪 (benclothiaz)、畢芬載 (bifenazate)、培丹 (cartap)、氟尼胺 (flonicamid)、啉蟲丙醚 (pyridalyl)、派滅淨 (pymetrozine)、硫、硫賜安 (thiocyclam)、氟蟲醯胺 (flubendiamide)、氯蟲醯胺 (chlorantraniliprole)、氰蟲醯胺 (cyazypyr) (HGW86)、噻啉吡芬

(cyenopyrafen)、吡氟硫磷(flupyrzofos)、丁氟蟎酯(cyflumetofen)、安米氟美(amidoflumet)、菸鹼硫磷(imicyafos)、雙三氟蟲脒(bistrifluron)及柏亞羅(pyrifluquinazon)。

此外，本發明係關於農用化學組合物，其包含以下之混合物：至少一種式I化合物(組分1)；及如上文所述之至少一種適用於植物保護之其他活性物質，例如選自群組A)至I)之活性物質(組分2)，尤其一種其他殺真菌劑，例如一或多種來自群組A)至F)之殺真菌劑；及(必要時)一種適合溶劑或固體載劑。因為彼等混合物中有許多在相同施用量下對有害真菌顯示較高效率，所以其尤其受關注。此外，以式I化合物與如上文所述之至少一種來自群組A)至F)之殺真菌劑的混合物對抗有害真菌相較於以個別式I化合物或來自群組A)至F)之個別殺真菌劑對抗彼等真菌更有效。藉由將式I化合物與至少一種來自群組A)至I)之活性物質一起施用，可獲得協同效應，亦即高於個別效應之簡單相加(協同混合物)。

根據本發明，將式I化合物與至少一種其他活性物質一起施用應理解為表示殺真菌有效量之至少一種式I化合物與至少一種其他活性物質同時出現在作用場所(亦即待控制之有害真菌或其生境，諸如受感染之植物、植物繁殖材料(尤其種子)、表面、材料或土壤；以及欲免受真菌攻擊之植物、植物繁殖材料(尤其種子)、土壤、表面、材料或空間)。此可藉由同時聯合(例如以槽混物形式)或獨立施用或依序施用式I化合物及至少一種其他活性物質而達成，在依序施用時選擇個別施用之間的時間間隔以確保在施用其他活性物質時首先施用之活性物質仍足量出現在作用場所。施用順序對於本發明之操作並不重要。

在二元混合物中，亦即包含一種化合物I (組分1)及一種其他活性物質(組分2)(例如一種來自群組A)至I)之活性物質)之本發明組合物中，組分1與組分2之重量比一般視所用活性物質之特性而定，其通常

在1:100至100:1之範圍內，時常在1:50至50:1之範圍內，較佳在1:20至20:1之範圍內，更佳在1:10至10:1之範圍內，且尤其在1:3至3:1之範圍內。

在三元混合物中，亦即包含一種化合物I (組分1)及第一其他活性物質(組分2)及第二其他活性物質(組分3)(例如兩種來自群組A)至I)之活性物質)之本發明組合物中，組分1與組分2之重量比視所用活性物質之特性而定，其較佳在1:50至50:1之範圍內且尤其在1:10至10:1之範圍內，且組分1與組分3之重量比較佳在1:50至50:1之範圍內且尤其在1:10至10:1之範圍內。

組分可個別地使用或以彼此已部分或完全混合之形式使用以製備本發明組合物。亦可將該等組分封裝且進一步作為諸如分裝部分之套組的組合型組合物使用。

在本發明之一個實施例中，套組可包括一或多種(包括所有)可用於製備本發明農用化學組合物之組分。舉例而言，套組可包括一或多種殺真菌劑組分及/或佐劑組分及/或殺昆蟲劑組分及/或生長調控劑組分及/或除草劑。一或多種組分可已組合在一起或經預調配。在套組中提供兩種以上組分之彼等實施例中，組分可已組合在一起且按原樣封裝於諸如小瓶、瓶、罐、囊、袋或小罐之單一容器中。在其他實施例中，套組之兩種或兩種以上組份可經獨立封裝，亦即未經預調配。因此，套組可包括一或多個各別容器，諸如小瓶、罐、瓶、囊、袋或小罐，各容器含有農用化學組合物之各別組分。在兩種形式中，套組之一種組分可與其他組分分開施用或一起施用，或作為本發明之組合型組合物的組分來製備本發明組合物。

使用者通常用預配藥裝置(predosage device)、背負式噴霧器、噴霧槽或噴灑機施用本發明組合物。此處，農用化學組合物係用水及/或緩衝液配製成所要施用濃度，適當時可添加其他助劑，且由此獲得

本發明之即用型噴液或農用化學組合物。在一些實施例中，每公頃農業上可用之區域施用50至500公升即用型噴液。在一些實施例中，每公頃施用100至400公升即用型噴液。在一些實施例中，本發明提供一種用於溫室施用本發明之即用型組合物的套組。

根據一個實施例，本發明組合物之個別組分，諸如套組之部分或二元或三元混合物之部分，可由使用者本人在噴霧槽中混合且適當時可添加其他助劑(槽混)。在另一實施例中，本發明組合物之個別組分或部分預混合之組分，例如包含式I化合物及/或來自群組A)至I)之活性物質的組分，可由使用者在噴霧槽中混合且適當時可添加其他助劑及添加劑(槽混)。

在另一實施例中，本發明組合物之個別組分或部分預混合之組分，例如包含式I化合物及/或來自群組A)至I)之活性物質的組分，可聯合(例如在槽混後)或相繼施用。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組A)之嗜毬果傘素類且尤其選自亞托敏、醚菌胺、氟嘧菌酯、克收欣、肟醚菌胺、啉氧菌酯、百克敏及三氟敏之活性物質(組分2)。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組B)之羧醯胺類的活性物質(組分2)。在一些實施例中，羧醯胺類係選自由以下組成之群：比阿酚、白克列、先正達、環醯菌胺、滅達樂、異吡啉、右滅達樂、呋醯胺、達滅芬、氟嗎啉、氟吡菌胺(吡考苯胺(picobenzamid))、苯醯菌胺、加普胺、雙炔醯菌胺(mandipropamid)及N-(3',4',5'-三氟聯苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組C)之唑類的活性物質(組分2)。在一些實施例

中，唑類係選自由以下組成之群：環克座、待克利、依普座、氟唑唑、護矽得、護汰芬、滅特座、邁克尼、平克座、普克利、丙硫菌唑、三泰芬、三泰隆、得克利、四克利、滅菌唑、撲克拉、賽座滅、免賴得、貝芬替及噻唑菌胺。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組D)之雜環化合物的活性物質(組分2)。在一些實施例中，群組D)之雜環化合物係選自由以下組成之群：扶吉胺、賽普洛、芬瑞莫、滅派林、派美尼、賽福寧、護汰寧、嗎菌靈、芬普福、三得芬、苯銹啖、依普同、免克寧、凡殺同、咪唑菌酮、撲殺熱、丙氧喹啉、阿拉酸式苯-S-甲基、四氯丹、福爾培、氰菌胺、快諾芬及5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組E)之胺基甲酸酯類的活性物質(組分2)。在一些實施例中，胺基甲酸酯類係選自由鋅錳乃浦、免得爛、甲基鋅乃浦、得恩地、顯黴威、苯噻菌胺及霜黴威組成之群。

在一些實施例中，本發明提供一種混合物，其包含式I化合物(組分1)及至少一種選自群組F)中所提供之殺真菌劑的活性物質(組分2)。在一些實施例中，群組F)之殺真菌劑係選自由以下組成之群：腈硫醌、薯瘟錫鹽(諸如三苯醋錫)、福賽得、乙磷鋁、H₃PO₃及其鹽、四氯異苯腈、益發靈、甲基多保淨、乙酸銅、氫氧化銅、氧氯化銅、硫酸銅、硫、克絕、滅芬農及螺噁茂胺。

稱作組分2之活性物質、其製備及其對抗有害真菌之活性在此項技術中為已知的。在一些實施例中，此等物質可購得。由IUPAC命名法描述之化合物、其製備及其殺真菌活性在此項技術中亦為已知的(參考Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941;

EP-A 532 022 ; EP-A 1 028 125 ; EP-A 1 035 122 ; EP-A 1 201 648 ; EP-A 1 122 244 ; JP 2002316902 ; DE 19650197 ; DE 10021412 ; DE 102005009458 ; US 3,296,272 ; US 3,325,503 ; WO 98/46608 ; WO 99/14187 ; WO 99/24413 ; WO 99/27783 ; WO 00/29404 ; WO 00/46148 ; WO 00/65913 ; WO 01/54501 ; WO 01/56358 ; WO 02/22583 ; WO 02/40431 ; WO 03/10149 ; WO 03/1 1853 ; WO 03/14103 ; WO 03/16286 ; WO 03/53145 ; WO 03/61388 ; WO 03/66609 ; WO 03/74491 ; WO 04/49804 ; WO 04/83193 ; WO 05/120234 ; WO 05/123689 ; WO 05/123690 ; WO 05/63721 ; WO 05/87772 ; WO 05/87773 ; WO 06/15866 ; WO 06/87325 ; WO 06/87343 ; WO 07/82098 ; WO 07/90624)。

藉由常用方式，例如藉由針對式I化合物之組合物所提供之方式，可將活性物質之混合物製備成除活性成分以外亦包含至少一種惰性成分之組合物。

關於該等組合物之常用成分，提及針對含有式I化合物之組合物所提供之說明。

本發明之活性物質之混合物如同式I化合物般適合作殺真菌劑。在一些實施例中，本發明之混合物及組合物適用於保護植物免受廣泛範圍之植物病原性真菌侵害。在一些實施例中，植物病原性真菌來自以下綱：子囊菌綱、擔子菌綱、半知菌綱及卵菌綱(同義詞：遊走菌綱)。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦適用於治療人類及動物之疾病，尤其作為抗黴菌劑用於治療癌症及用於治療病毒感染。術語「抗黴菌劑」不同於術語「殺真菌劑」，係指用於對抗動物病原性真菌(zoopathogenic fungi)或人類病原性真菌，亦即用於對抗動物、尤其哺乳動物(包括人類)及鳥禽體內之真菌的藥物。

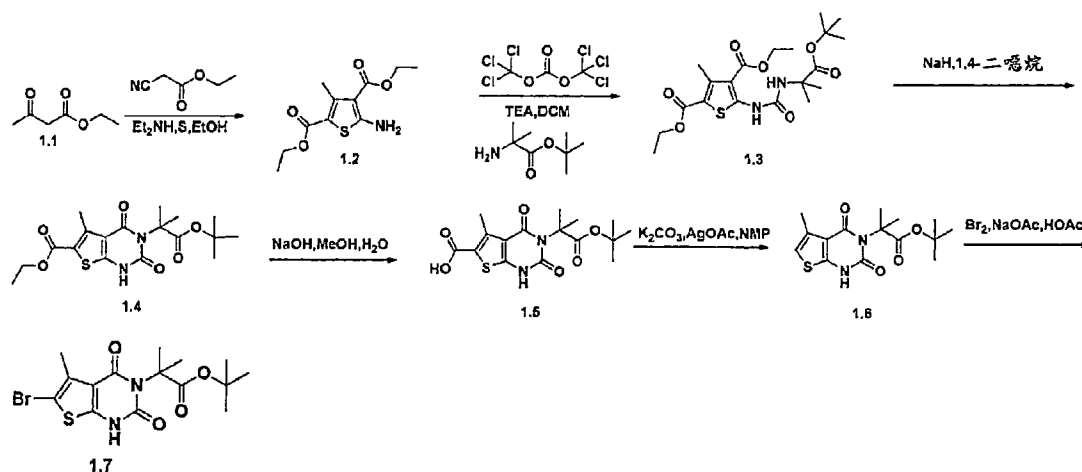
在一些實施例中，本發明提供提供一種藥物，其包含至少一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

在一些實施例中，本發明係關於式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備抗黴菌藥物；亦即用於製備用以治療及/或預防人類病原性真菌及/或動物病原性真菌感染之藥物。

範例

如下文實例中所述，在某些例示性實施例中，化合物係根據以下一般程序製備。應瞭解，儘管一般方法描述某些本發明化合物之合成，但以下一般方法及一般技術者已知之其他方法可應用於如本文所述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

實例1：中間物1.7.



合成化合物1.2. 向2000 mL圓底燒瓶中置放3-側氧基丁酸乙酯(320 g, 2.46 mol, 1.00當量)、硫(80 g, 1.00當量)及2-氰基乙酸乙酯(280 g, 2.48 mol, 1.00當量)於乙醇(600 mL)中之溶液。此後在攪拌下於45°C下經30分鐘逐滴添加嗎啉(235 g, 1.00當量)。在60°C下攪拌所得溶液5小時。濾除固體。用3000 mL H₂O稀釋溶液。藉由過濾收集固體，且用1 L EtOH (30%)洗滌濾餅。純化得到380 g (60%)呈黃色固

體狀之5-胺基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯。

合成化合物1.3. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之2000 mL三頸圓底燒瓶中置放5-胺基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯(200 g, 777.28 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(1000 mL)。此後在0°C下添加碳酸雙三氯甲酯(76.9 g, 259.14 mmol, 0.33當量)。此後在攪拌下於0°C下經2小時逐滴添加TEA (314 g, 3.10 mol, 3.99當量)。在0°C下攪拌所得溶液3小時。在0°C下向其中添加2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯(152 g, 776.70 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加1 L水淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。使粗產物自比率為1:10之EA/PE中再結晶，得到105 g (31%)呈黃色固體狀之**1.3**。

合成化合物1.4. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之1 L三頸圓底燒瓶中置放**1.3** (42 g, 94.91 mmol, 1.00當量)及1,4-二噁烷(400 mL)。此後在10°C下添加氫化鈉(5.7 g, 142.50 mmol, 1.50當量)。在110°C下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加500 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。使粗產物自比率為1:10之EA/PE中再結晶。純化得到24.4 g (65%)呈白色固體狀之**1.4**。

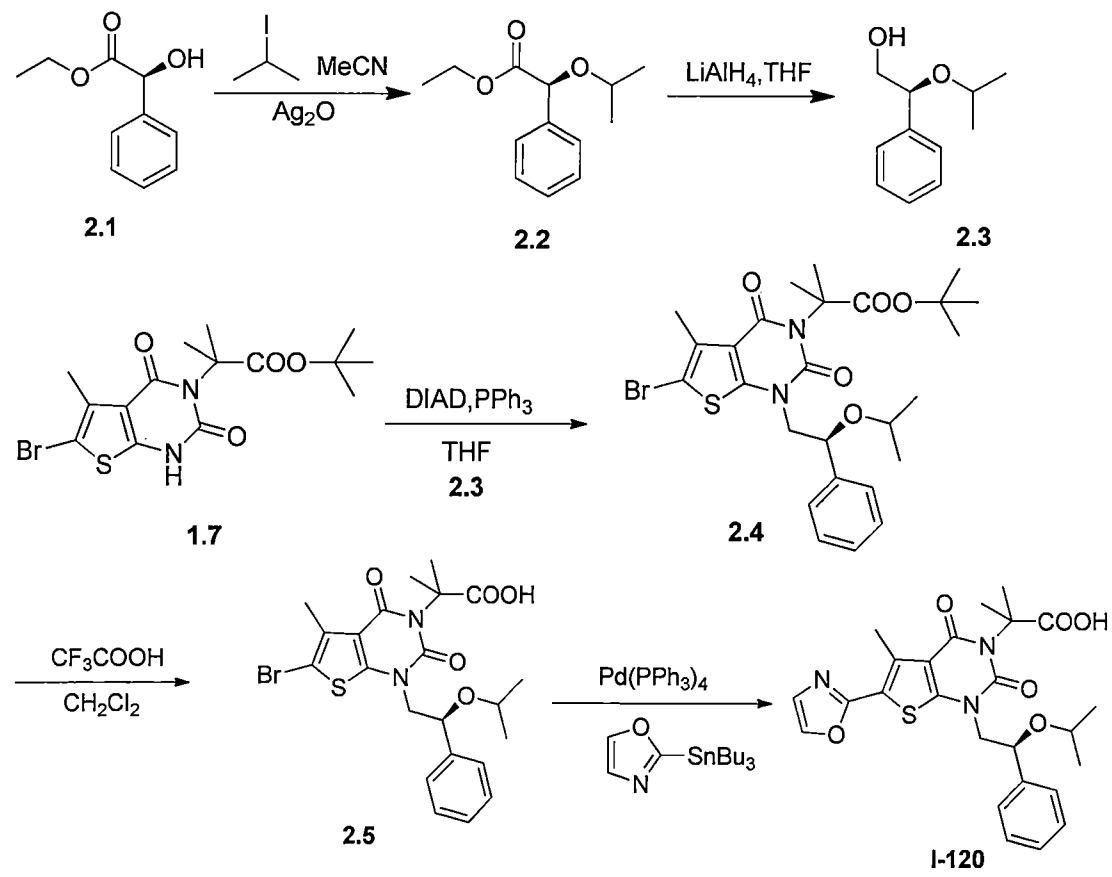
合成化合物1.5. 向500 mL三頸圓底燒瓶中置放**1.5** (24.4 g, 61.54 mmol, 1.00當量)、氫氧化鈉(12.2 g, 305.00 mmol, 4.96當量)、水(20 mL)及甲醇(250 mL)。在50°C下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物。用氯化氫(10%)將溶液之pH值調整至2。用3×300 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，得到19.4 g (86%)呈白色固體狀之**1.5**。

合成化合物1.6. 向1 L三頸圓底燒瓶中饋入**1.5** (19.4 g, 52.66 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(8.7 g, 62.95 mmol, 1.20當量)、

CH₃COOAg (10.5 g)及NMP (400 mL)。在110℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加1 L水淬滅反應物。用5×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到15.3 g (90%)呈白色固體狀之**1.6**。

合成化合物**1.7**。向1000 mL三頸圓底燒瓶中置放**1.6** (15.3 g，47.16 mmol，1.00當量)、CH₃COONa (8.5 g，103.66 mmol，2.20當量)及乙酸(300 mL)。此後在攪拌下逐滴添加Br₂ (8.3 g，51.94 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，在真空下濃縮且用500 mL H₂O洗滌，得到17 g (89%)呈白色固體狀之**1.7**。

實例2：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-120)。



合成化合物**2.2**. 向500 mL圓底燒瓶中饋入**2.1** (15 g, 83.24 mmol, 1.00當量)、丙-1-炔(200 mL)、 Ag_2O (52 g, 225.11 mmol, 2.70當量)及2-碘丙烷(60 g, 352.96 mmol, 4.24當量)。在40℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用EA/PE (1:50)之矽膠管柱上。純化得到3.2 g呈黃色油狀之(粗)**2.2**。

合成化合物**2.3**. 向100 mL三頸圓底燒瓶中饋入四氫呋喃(10 mL)及**2.2** (300 mg, 1.35 mmol, 1.00當量)。此後在0℃下分數份添加 LiAlH_4 (51 mg, 1.34 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加20 mL NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到210 mg (86%)呈黃色油狀之**2.3**。

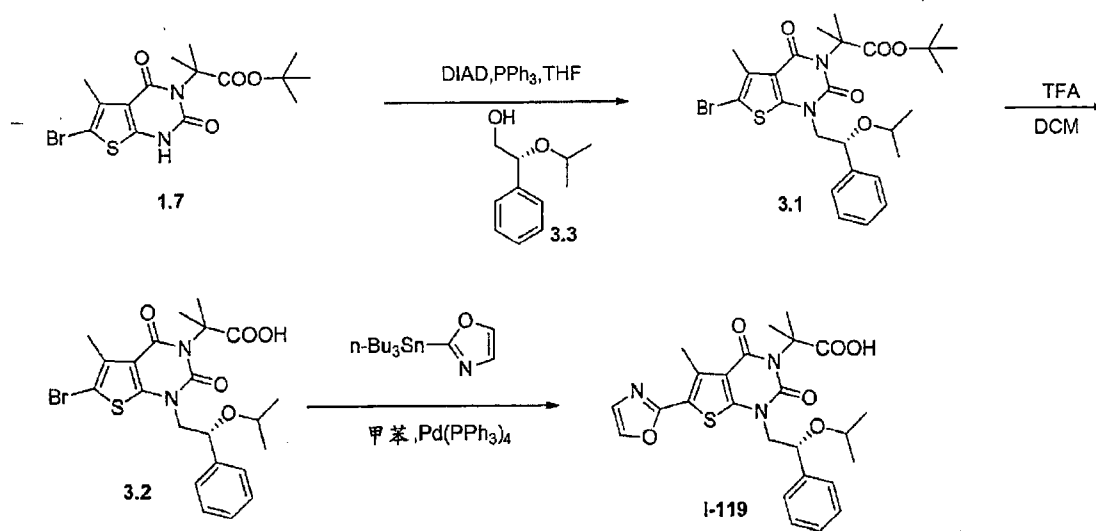
合成化合物**2.4**. 在氮氣氛圍下，向100 mL三頸圓底燒瓶中饋入四氫呋喃(10 mL)、**2.3** (500 mg, 1.24 mmol, 1.00當量)、 PPh_3 (650 mg, 2.48 mmol, 2.00當量)、DIAD (362 mg, 1.79 mmol, 1.44當量)及**2.3** (268 mg, 1.49 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到0.430 g (61%)呈無色油狀之**2.4**。

合成化合物**2.5**. 向25 mL圓底燒瓶中饋入二氯甲烷(5 mL)、**2.4** (428 mg, 0.76 mmol, 1.00當量)及 CF_3COOH (2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到0.282 g (73%)呈無色油狀之**2.4**。

合成化合物**I-120**. 在氮氣氛圍下，向100 mL三頸圓底燒瓶中饋入甲苯(10 mL)、**2.5** (282 mg, 0.55 mmol, 1.00當量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

(200 mg, 0.17 mmol, 0.31當量)及2-(三丙基錫烷基)-1,3-噁唑(238 mg, 0.75 mmol, 1.36當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(300 mg): 管柱: SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μ m; 移動相: 水(含0.05% NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內7.0% CH_3CN 升至46.0%); 偵測器: 254/220 nm。獲得0.193 g (70%)呈白色固體狀之化合物**I-120**。MS (ES): m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 0.97 (m, 6H), 1.77 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)。

實例3: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-119)。



以類似於實例2之方式合成化合物**I-119**，但其中使用(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇而非(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇。獲得呈黃色固體狀之化合物**I-119**，總產率11%。MS (ES): m/z 498

(M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.97 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.77 (d, *J*=6.3 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (d, *J*=0.9 Hz, 1H)。

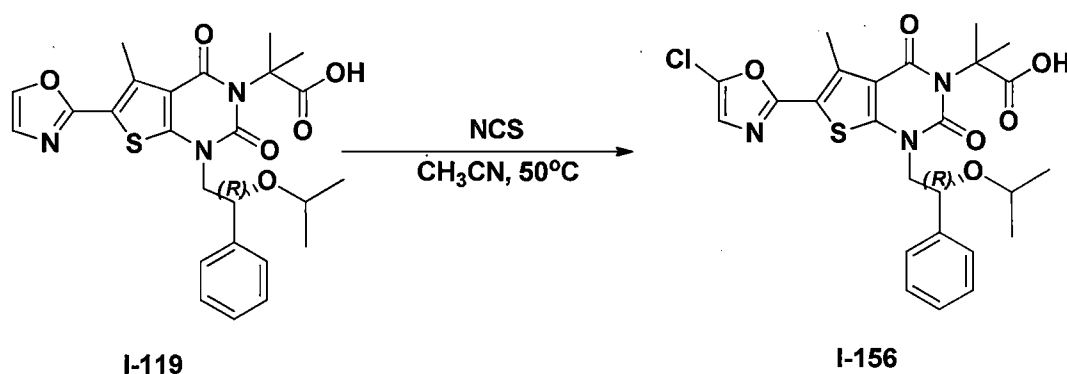
實例4. 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙醯胺(I-121)。



向25 mL圓底燒瓶中饋入二氯甲烷(10 mL)、化合物I-119 (70 mg, 0.14 mmol, 1.00當量)、DCC (39 mg, 0.19 mmol, 1.34當量)、4-二甲基氨基吡啶(19 mg, 0.16 mmol, 1.11當量)及NH₄Cl (20 mg, 0.37 mmol, 2.66當量)。在40℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用5×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=15:1)純化殘餘物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)再純化由此獲得之產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在13分鐘內6.0% CH₃CN升至48.0%)；偵測器：254/220 nm。獲得0.030 g (43%)呈白色固體狀之化合物I-121。MS (ES): *m/z* 497 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD,

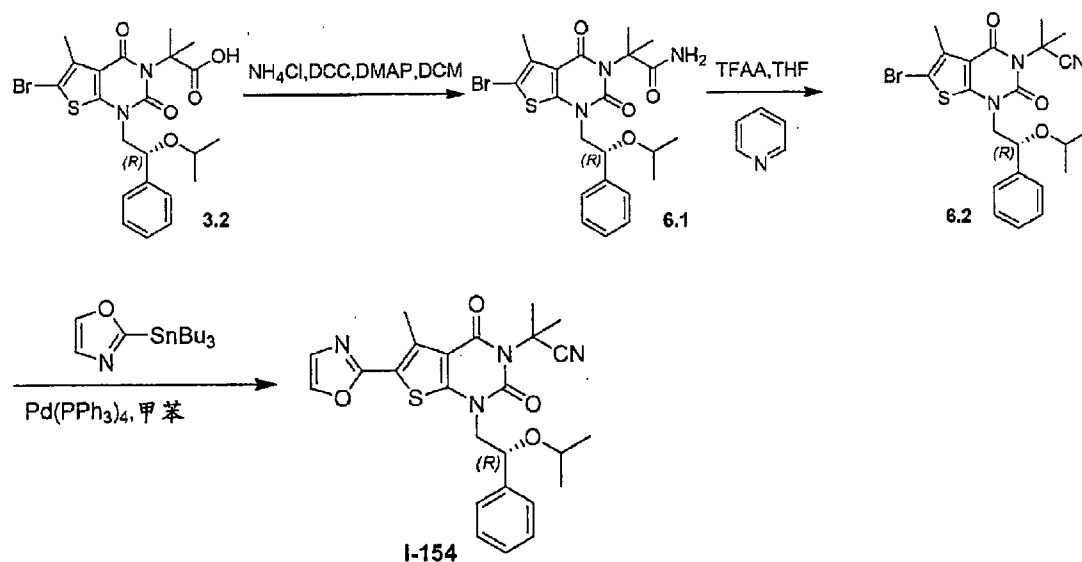
300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.79 (d, $J=5.1$ Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)。

實例 5：合成 2-[6-(5-氯-1,3-噁唑-2-基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-156**)。



向經氮氣保護之 50 mL 圓底燒瓶中置放 CH_3CN (10 mL)、化合物 **I-119** (60 mg, 0.12 mmol, 1.00 當量) 及 NCS (32 mg, 0.24 mmol, 1.99 當量)。在 50°C 下於油浴中攪拌所得溶液 3 天且由 LCMS 監測。在真空中濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型 HPLC (Waters) 純化粗產物 (60 mg)：管柱：Xbridge Prep C18, 5 μm , 19×50 mm；移動相：水(含 50 mmol NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在 10 分鐘內 10% CH_3CN 升至 35%，在 1.5 分鐘內升至 95%，在 1.5 分鐘內降至 10%)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得 0.010 g (16%) 呈白色固體狀之 **I-156**。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.00 (dd, 6H), 1.82 (d, $J=8.0$ Hz, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=1\text{H}$), 4.18 (dd, 1H), 4.93 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz)。

實例6：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙腈(I-154)。



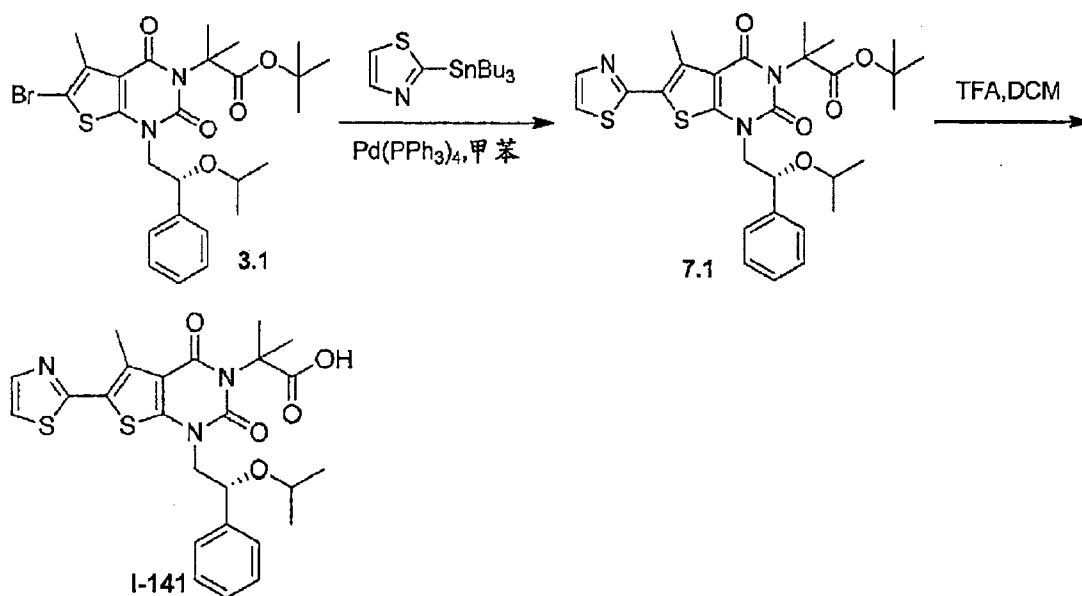
合成化合物 6.1. 以類似於化合物 I-121 (實例4)之方式製備化合物 6.1。分離得到100 mg (42%)呈白色固體狀之 6.1。

合成化合物 6.2. 向25 mL圓底燒瓶中饋入 6.1 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(5 mL)及吡啶(78 mg, 0.99 mmol, 5.01當量)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加TFAA (103 mg, 0.49 mmol, 2.49當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時，接著在真空下濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:3)進行製備型TLC純化殘餘物。純化得到90 mg (93%)呈白色固體狀之 6.2。

合成化合物 I-154. 向25 mL圓底燒瓶中置放 6.2 (100 mg, 0.20 mmol, 1.00當量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0.05 mmol, 0.26當量)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(153 mg, 0.43 mmol, 2.17當量)及甲苯(5 mL)。在110℃下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)進行製備型TLC純化殘餘物。純化得到5.2 mg (6%)化合物

I-154。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.00-1.06 (m, 6H), 2.09-2.10 (d, 6H), 2.84-2.89 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.30-7.32 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H), 8.01 (s, 1H)。 MS (ES): m/z 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 7：合成 2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-141**)。

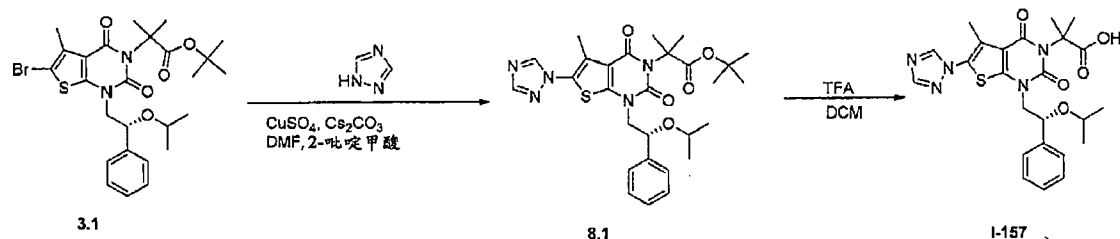


合成化合物 7.1。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之 25 mL 圓底燒瓶中添加 **3.1** (210 mg, 0.37 mmol, 1.00 當量)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噻唑(208 mg, 0.56 mmol, 1.50 當量)、甲苯(5 mL)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmol, 0.47 當量)。在 110°C 下攪拌所得溶液隔夜。冷卻反應混合物至室溫。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到 137 mg (65%) 呈白色固體狀之 **7.1**。

合成化合物 I-141。向 10 mL 圓底燒瓶中饋入化合物 **7.1** (137 mg, 0.24 mmol, 1.00 當量)、三氟乙酸(2 mL)及二氯甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製

備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(130 mg)：管柱：Xbridge Prep Phenyl 5 μm ，19×150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在11.5分鐘內6.0% CH_3CN 升至50.0%)；偵測器：220/254 nm。獲得43.9 mg (36%)呈白色固體狀之化合物**I-141**。MS (ES): m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.82-1.84 (d, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.47-7.49 (d, 2H), 7.66-7.66 (d, 1H), 7.83-7.84 (d, 1H)。

實例 8：合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-157)。

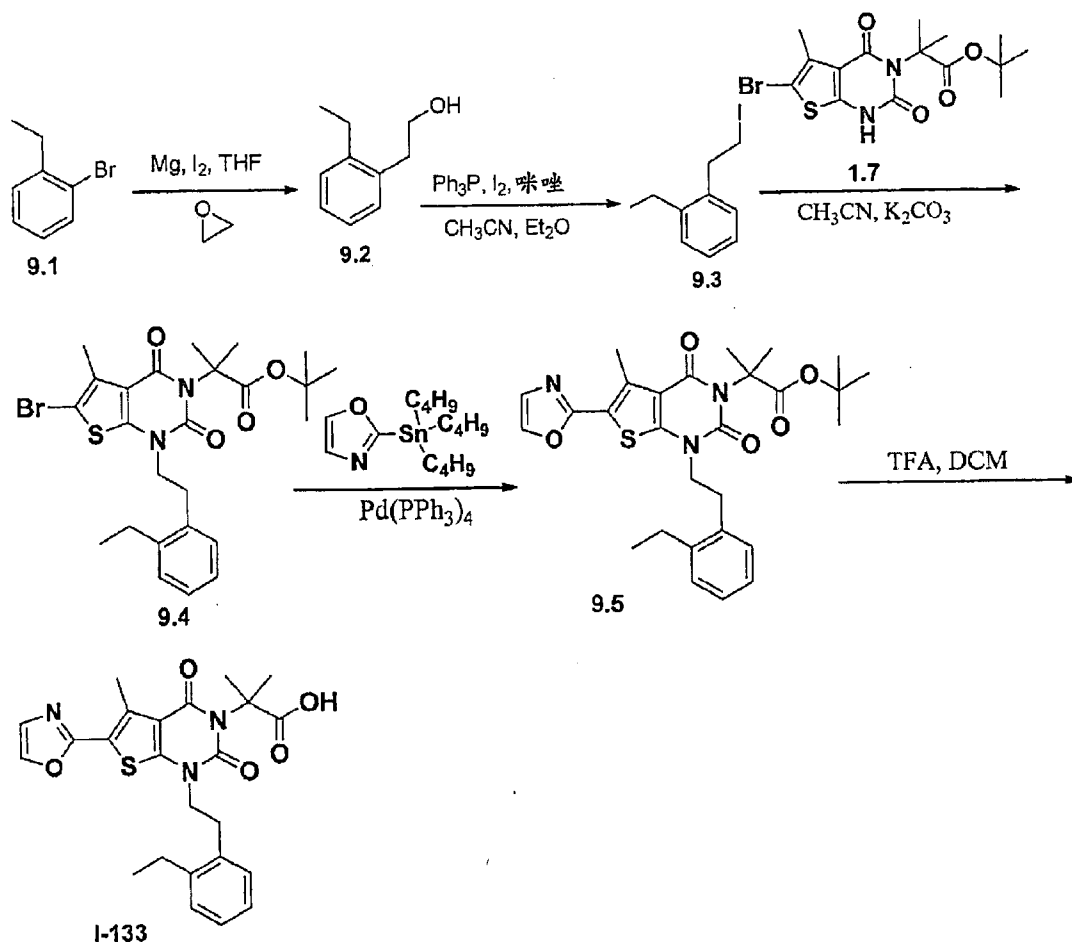


合成化合物8.1. 向8 mL密封管中饋入1H-1,2,4-三唑(100 mg，1.45 mmol，8.19當量)、**3.1** (100 mg，0.18 mmol，1.00當量)、吡啶-2-甲酸(70 mg，0.57 mmol，3.22當量)、 CuSO_4 (5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(100 mg，1.37 mmol，7.74當量)及 Cs_2CO_3 (70 mg，3.22當量)。在170℃下用微波輻射照射反應混合物30分鐘。接著藉由添加20 mL NH_4Cl (飽和)淬滅反應物。用2×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到30 mg (31%)呈白色固體狀之**8.1**。

合成化合物I-157. 向50 mL圓底燒瓶中饋入**8.1** (57 mg，0.10 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)。在30℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二

氯甲烷/甲醇(50:1)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行製備型 HPLC (Waters)純化粗產物(60 mg): 管柱: SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μ m; 移動相: 水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內5.0% CH_3CN 升至50.0%, 在2分鐘內升至95.0%, 在2分鐘內降至5.0%); 偵測器: UV 254/220 nm。純化得到9.9 mg (19%)呈白色固體狀之化合物 **I-157**。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1.06 (m, 6H), 1.82 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。MS (ES): 498 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例9: 合成2-[1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (**I-133**)。



合成化合物**9.2**. 向經 N_2 保護之250 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(100 mL)、 Mg (1.0 g, 41.67 mmol, 2.14當量)及 I_2 (0.010 g)。接著逐

滴添加1-溴-2-乙基苯(3.6 g, 19.45 mmol, 1.00當量)於THF (15 mL)中之溶液。加熱所得混合物至回流，維持1小時。接著將其冷卻至0°C，且添加環氧乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.83 g (63%)呈無色油狀之2-(2-乙基苯基)乙-1-醇。

合成化合物9.3. 向50 mL圓底燒瓶中置放乙醚(10 mL)、CH₃CN (5 mL)及2-(2-乙基苯基)乙-1-醇(900 mg, 5.99 mmol, 1.00當量)。接著在0°C下添加咪唑(570 mg, 8.38 mmol, 1.40當量)、PPh₃ (2.20 g, 8.39 mmol, 1.40當量)及I₂ (1.98 g, 7.80 mmol, 1.30當量)。在室溫下攪拌所得溶液6小時。接著藉由添加10 mL飽和Na₂SO₃溶液淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到1.16 g (74%)呈無色油狀之1-乙基-2-(2-碘乙基)苯。

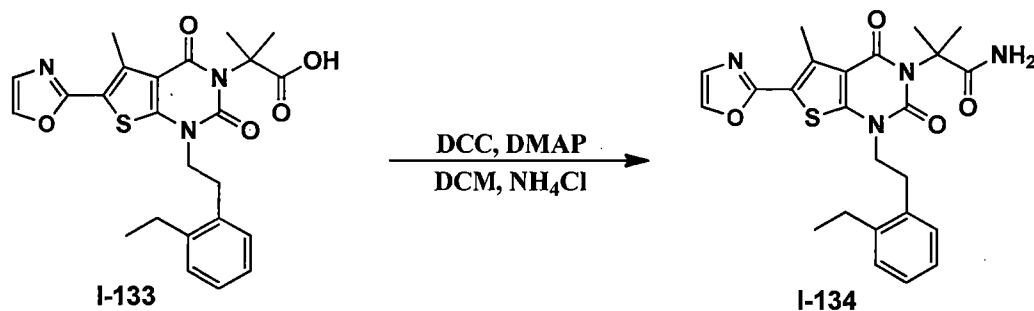
合成化合物9.4. 向50 mL圓底燒瓶中饋入9.3 (200 mg, 0.50 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(205 mg, 1.48 mmol, 2.99當量)、乙腈(20 mL)及1-乙基-2-(2-碘乙基)苯(258 mg, 0.99 mmol, 2.00當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。純化得到220 mg (83%)呈白色固體狀之化合物9.4。

合成化合物9.5. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL圓底燒瓶中饋入9.4 (220 mg, 0.41 mmol, 1.00當量)、甲苯(20 mL)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(280 mg, 0.78 mmol, 1.90當量)及肆(三苯基膦)鈀(67 mg, 0.06 mmol, 0.14當量)。在110°C下於油浴

中攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:25)之矽膠管柱上。純化得到180 mg (84%)呈白色固體狀之**9.5**。

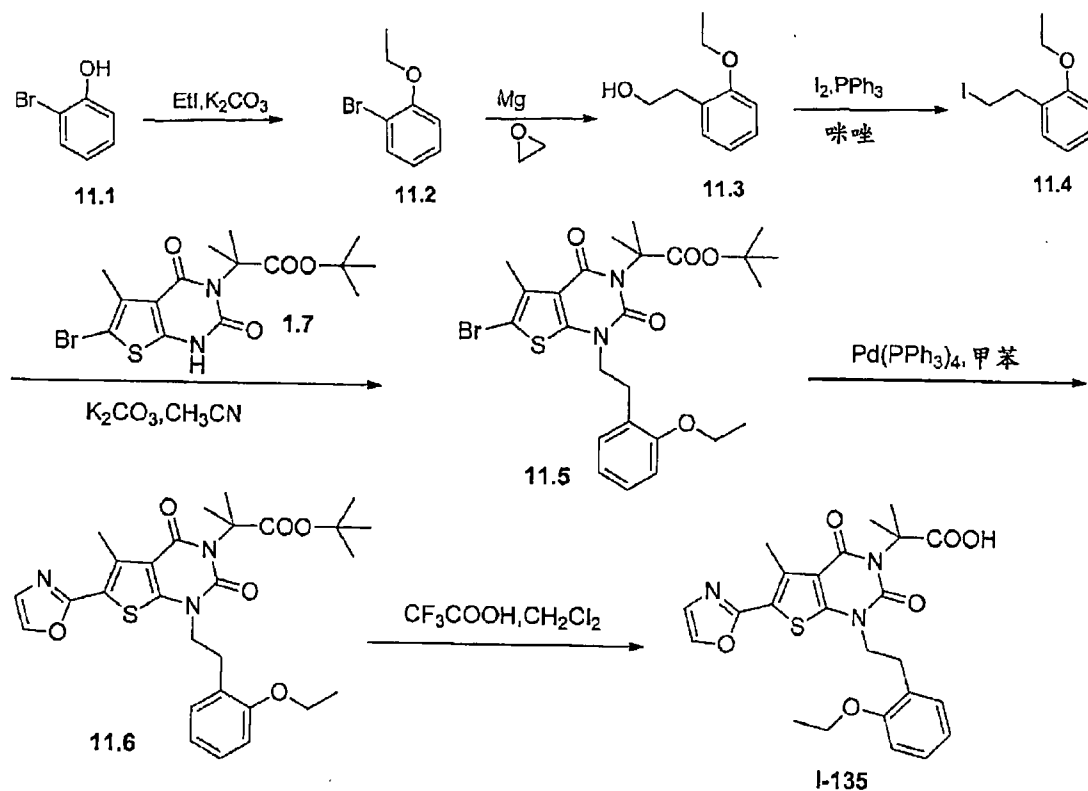
合成化合物I-133. 向50 mL圓底燒瓶中置放化合物**9.5** (180 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到130 mg (81%)呈白色固體狀之化合物**I-133**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19 (t, *J*=7.5, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.50 (q, *J*=1.8, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.03 (t, *J*=7.8, 2H), 4.04 (t, *J*=7.8, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。MS (ES): *m/z* 468 (M+H)⁺, 509 (M+CH₃CN)⁺。

實例10：合成2-[1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-134**)。



以類似於化合物**I-121** (實例4)之方式自**I-133**製備化合物**I-134**。分離得到37.4 mg (42%)呈白色固體狀之化合物**I-134**。MS (ES): *m/z* 467 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.20 (t, *J*=7.8 Hz, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 5H), 3.01 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實例11：合成2-[1-[2-(2-乙氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-135)。



合成化合物 11.2. 向 500 mL 圓底燒瓶中置放 CH_3COCH_3 (200 mL)、2-溴苯酚(10.38 g, 60.00 mmol, 1.00當量)、碘乙烷(28.08 g, 180.04 mmol, 3.00當量)及碳酸鉀(33.12 g, 239.64 mmol, 3.99當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)之矽膠管柱上。純化得到 11.48 g (95%) 呈無色油狀之 1-溴-2-乙氧基苯。

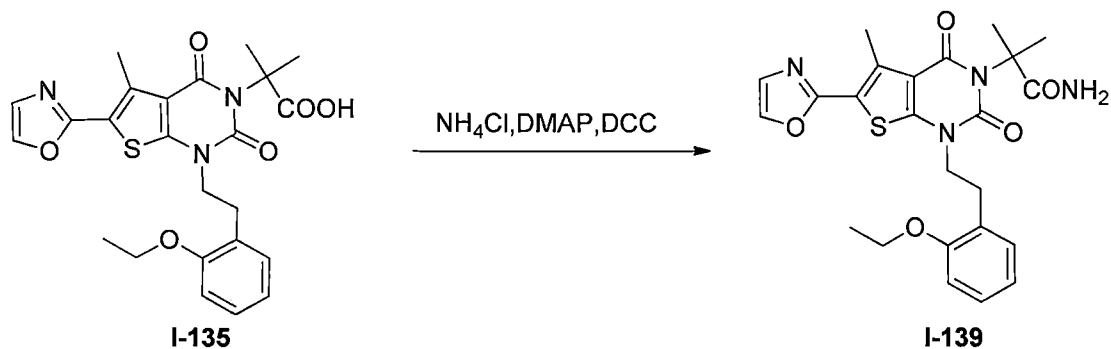
合成化合物 11.3. 向維持於氮氣惰性氛圍下之 250 mL 三頸圓底燒瓶中置放 Mg (1.0 g, 41.67 mmol, 2.09當量)及 I_2 (10 mg)。接著逐滴添加 1-溴-2-乙氧基苯(4.0 g, 19.89 mmol, 1.00當量)於 25 mL THF 中之溶液，且加熱所得混合物至回流，維持 0.5 小時。反應完成後，冷

卻所得混合物至0℃，接著一次性添加環氧乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著藉由添加50 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到2.14 g (65%)呈黃色油狀之2-(2-乙氧基苯基)乙-1-醇。

合成化合物11.4. 向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(20 mL)及2-(2-乙氧基苯基)乙-1-醇(1.33 g, 8.00 mmol, 1.00當量)。在水/冰浴中冷卻溶液至0℃。接著添加PPh₃ (2.72 g, 10.37 mmol, 1.30當量)、咪唑(707 mg, 10.40 mmol, 1.30當量)及I₂ (2.44 g, 9.61 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL NaHSO₃ (水溶液)淬滅反應物。分離有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(0:100)之矽膠管柱上。純化得到1.34 g (61%)呈無色油狀之1-乙氧基-2-(2-碘乙基)苯。

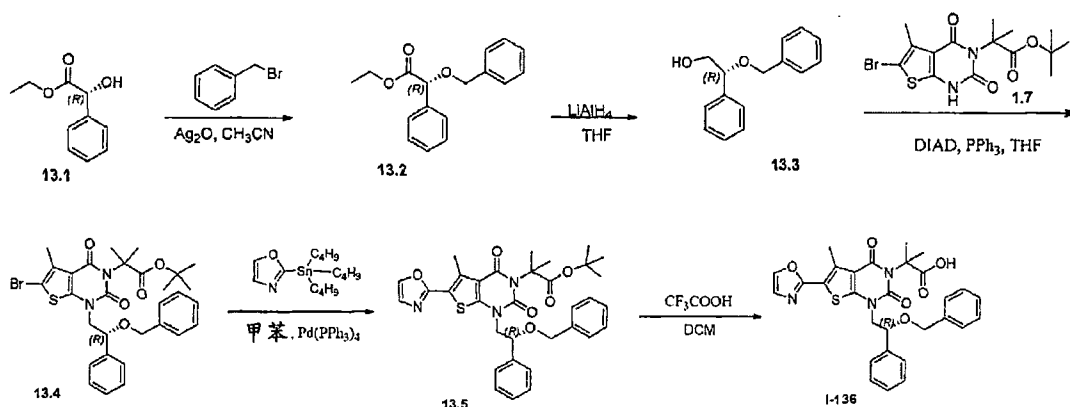
合成化合物I-135. 以類似於實例9之方式自11.4及1.7製備化合物I-135。分離得到白色固體，兩個步驟之總產率為50%。MS (ES): *m/z* 484 (M+H)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.38 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=0.6 Hz, 1H)。

實例12：合成2-[1-[2-(2-乙氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-139)。



以類似於實例10之方式自化合物**I-135**製備化合物**I-139**。分離得到白色固體，產率67%。MS (ES): m/z 505 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實例13：合成2-[1-[(2R)-2-(苄氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-136**)。



合成化合物**13.2**。向500 mL圓底燒瓶中置放**13.1** (5.2 g, 28.86 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (250 mL)中之溶液、(溴甲基)苯(14.7 g, 85.95 mmol, 2.98當量)、Ag₂O (10 g, 43.29 mmol, 1.50當量)。在40℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。

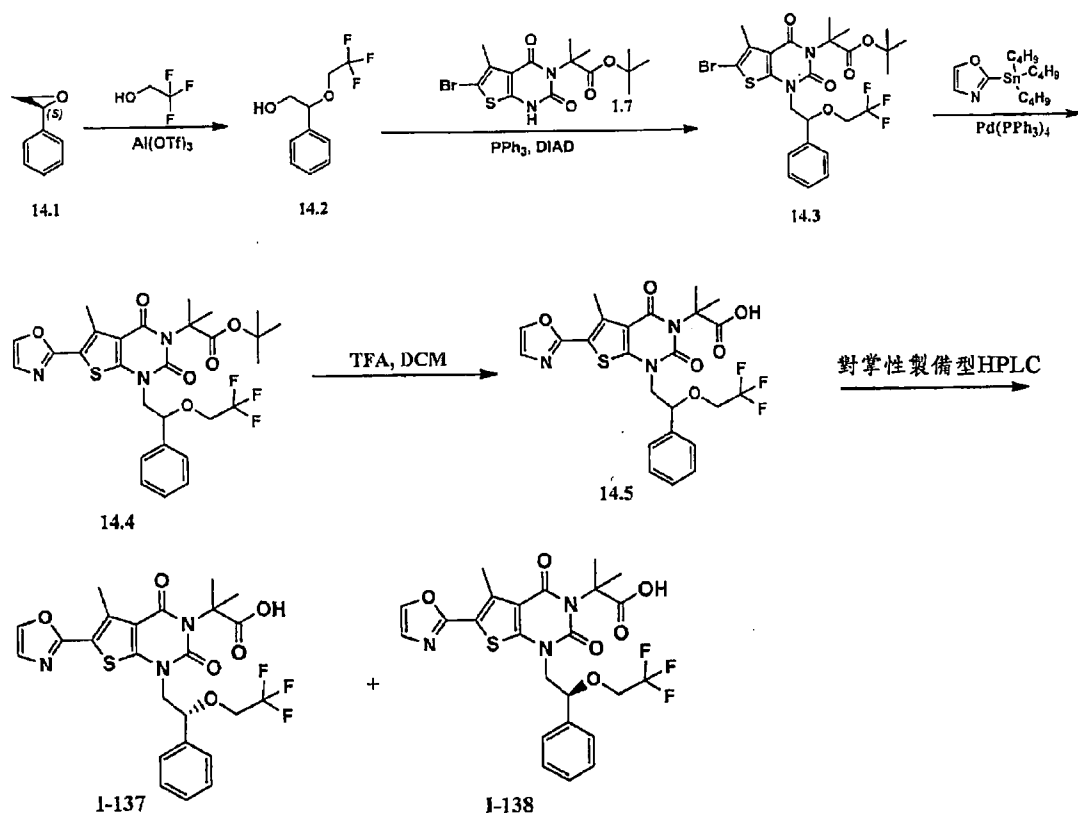
將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到 6.38 g 呈黃色油狀之(粗) **13.2**。

合成化合物13.3. 向500 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(200 mL)及 **13.2** (6.38 g, 23.60 mmol, 1.00當量)。接著在0°C下緩慢添加LiAlH (898 mg, 23.66 mmol, 1.00當量)。在0°C下於冰/鹽浴中攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加2 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.80 g (33%)呈黃色油狀之**13.3**。

合成化合物13.4. 向維持於氮氣惰性氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(10 mL)、中間物**1.7** (175 mg, 0.43 mmol, 1.00當量)、DIAD (133 mg, 0.66 mmol, 1.52當量)、PPh₃ (173 mg, 0.66 mmol, 1.52當量)及**13.3** (150 mg, 0.66 mmol, 1.51當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到0.422 g呈黃色油狀之(粗)化合物**13.4**。

合成化合物I-136. 以類似於實例9之方式自**13.4**及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑製備化合物**I-136**。分離得到白色固體，兩個步驟之產率為24%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.64 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.18 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.80 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.1 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=3.0 Hz, 3H), 7.42 (m, 6H), 8.24 (d, *J*=0.6 Hz, 1H)。

實例14：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]丙酸(**I-137**)及**實例15：**(*S*)-2-甲基-2-(5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)丙酸(**I-138**)。



合成化合物**14.2**. 向25 mL圓底燒瓶中置放(2S)-2-苯基環氧乙烷(1 g, 8.32 mmol, 1.00當量)、2,2,2-三氟乙-1-醇(5 mL)及三氟甲烷磺酸雙[(三氟甲烷)磺醯氧基]鋁烷(alumanyl)酯(197 mg, 0.42 mmol, 0.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到410 mg (22%)呈無色油狀之2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙-1-醇。

合成化合物**14.3**. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之25 mL圓底燒瓶中置放**1.7** (300 mg, 0.74 mmol, 1.00當量)、PPh₃ (390 mg, 1.49 mmol, 2.00當量)、2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙-1-醇(310 mg, 1.41 mmol, 1.89當量)、DIAD (300 mg, 1.48 mmol, 1.99當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到260 mg (58%)呈白色固體狀之**14.3**。

合成化合物14.4. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL圓底燒瓶中置放**14.3** (260 mg, 0.43 mmol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0.06 mmol, 0.14當量)及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(231 mg, 0.65 mmol, 1.43當量)於甲苯(10 mL)中之溶液。在110°C下於油浴中攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到150 mg (59%)呈白色固體狀之**14.4**。

合成化合物14.5. 向50 mL圓底燒瓶中置放**14.4** (150 mg, 0.25 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。純化得到70 mg (52%)呈白色固體狀之**14.5**。

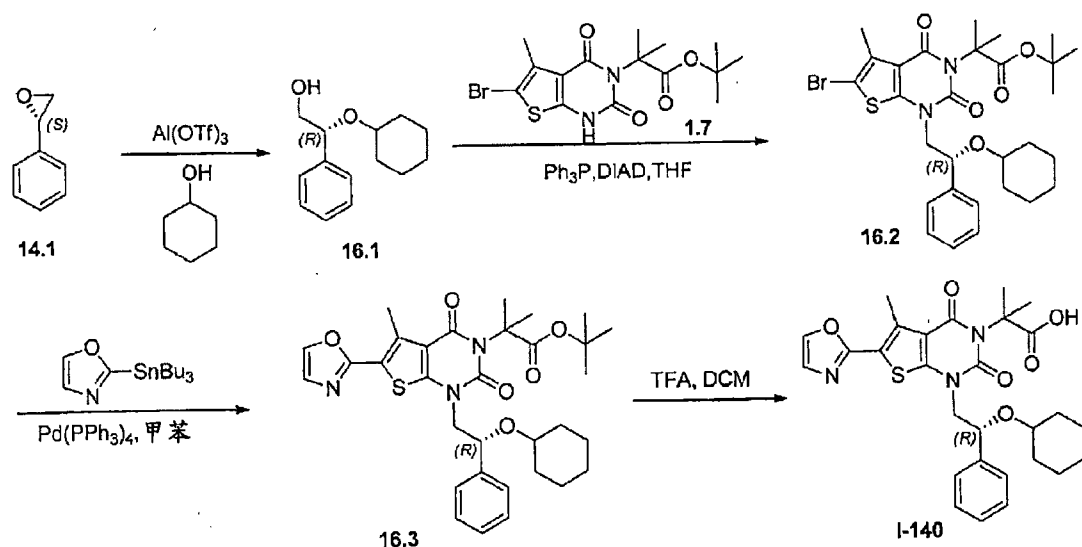
合成化合物I-137及I-138. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化前一步驟之產物的對映異構體(64 mg): 管柱: Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm; 移動相: 己烷及乙醇(在25分鐘內保持於15.0%乙醇下); 偵測器: 220/254 nm。獲得6.8 mg (灰白色固體狀)化合物**I-137**及20 mg (灰白色固體狀)化合物**I-138**。

化合物 I-137之分析數據: MS (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 579 (M+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, $J=10.8, 6.9, 1\text{H}$), 4.23 (dd, $J=11.1, 2.7, 1\text{H}$), 5.05 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

化合物 I-138之分析數據: MS (ES): m/z 538 (M+H)⁺, 560 (M+Na)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (dd, $J=10.8, 6.9, 1\text{H}$), 4.23 (dd, $J=11.1, 2.7, 1\text{H}$), 5.05 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

實例 16: 合成2-[1-[(2R)-2-(環己氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-

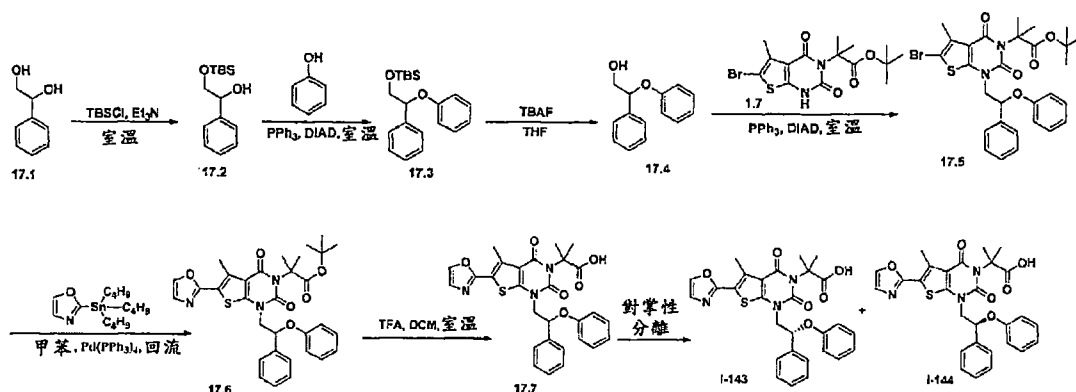
(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-140)。



合成化合物**16.1**. 向50 mL圓底燒瓶中置放 Al(OTf)_3 (237 mg, 0.50 mmol, 0.05當量)、環己醇(7 mL)。此後在攪拌下逐滴添加(2S)-2-苯基環氧乙烷(1.2 g, 9.99 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。用水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。此得到1 g (45%)呈黃色固體狀之(2R)-2-(環己氧基)-2-苯基乙-1-醇。

合成化合物**I-140**. 以類似於**14.5**之方式自**16.1**及**1.7**製備化合物**I-140**。分離得到白色半固體，自**1.7**所得之產率為16%。MS: (ES): m/z 538 ($\text{M}+\text{H}^+$), 579 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17-1.61 (m, 10H), 1.84 (d, $J=6.8$, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 8.00 (s, 1H)。

實例17：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2S)-2-苯氧基-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-143)及實例18：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2S)-2-苯氧基-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-144)。



合成化合物17.2. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放1-苯基乙烷-1,2-二醇(10 g, 72.38 mmol, 1.00當量)、TBSCl (22 g, 145.97 mmol, 2.00當量)及三乙胺(14.7 g, 145.27 mmol, 2.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌溶液隔夜。次日，將其用150 mL H₂O稀釋，且用3×80 mL乙酸乙酯萃取混合物。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上。純化得到17 g (93%)呈白色油狀之2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-苯基乙-1-醇。

合成化合物17.3. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL圓底燒瓶中置放17.2 (20 mg, 0.08 mmol, 1.00當量)、苯酚(15 mg, 0.16 mmol, 2.00當量)、四氫呋喃(3 mL)、DIAD (32 mg, 0.16 mmol, 2.00當量)及PPh₃ (41 mg, 0.16 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於

使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此得到15 mg (58%)呈白色固體狀之第三丁基二甲基(2-苯氧基-2-苯基乙氧基)矽烷。

合成化合物17.4. 向50 mL圓底燒瓶中置放**17.3** (1.16 g, 3.53 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。接著在0°C下添加TBAF (1.8 g, 6.88 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用PE/EA (10/1)之矽膠管柱上。純化得到480 mg (63%)呈白色固體狀之**17.4**。

合成化合物17.7. 以類似於**14.5**之方式自**17.4**及**1.7**製備化合物**17.7**。分離得到粗產物，三個步驟之產率為32%。

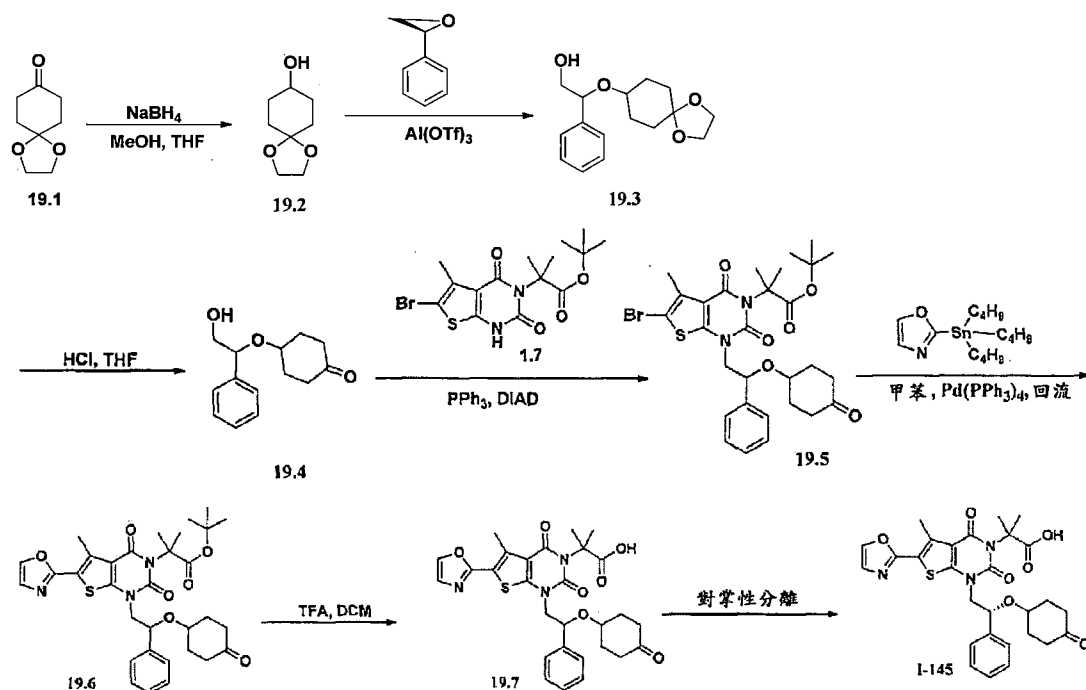
合成化合物I-143及I-144. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(110 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(經5分鐘保持於15.0%乙醇下)；偵測器：UV 220/254 nm。此純化得到6.6 mg (9%)呈白色固體狀之化合物**I-143**及15.9 mg (21%)呈白色固體狀之化合物**I-144**。

化合物**I-143**之分析數據：MS (ES): m/z 532 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H)。

化合物**I-144**之分析數據：MS (ES): m/z 532 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H)。

實例19：合成(R)-2-甲基-2-(5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-

1-(2-((4-側氧基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-1,2-二氫嚙吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)丙酸(I-145)。



合成化合物 19.2. 向 500 mL 三頸圓底燒瓶中置放 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(20 g, 128.06 mmol, 1.00當量)、甲醇(250 mL)及 NaBH₄ (7.3 g, 198.23 mmol, 1.55當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。接著藉由添加 150 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用 2×300 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到 19.6 g (97%) 呈無色油狀之 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇。

合成化合物 19.3. 向 50 mL 圓底燒瓶中置放 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(10 g, 63.21 mmol, 3.80當量)、(2S)-2-苯基環氧乙烷(2 g, 16.65 mmol, 1.00當量)及 Al(OTf)₃ (197 mg, 0.42 mmol, 0.02當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到 2.7 g 呈無色油狀之(粗) 19.3。

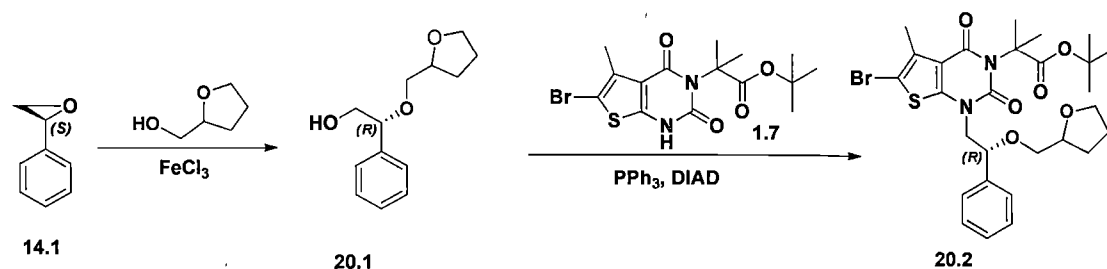
合成化合物**19.4**。向50 mL圓底燒瓶中置放**19.3** (2.7 g, 9.70 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(15 mL)及氯化氫(18%)(15 mL)。在70℃下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加30 mL碳酸鈉(水溶液)淬滅反應物。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.6 g (70%)呈無色油狀之**19.4**。

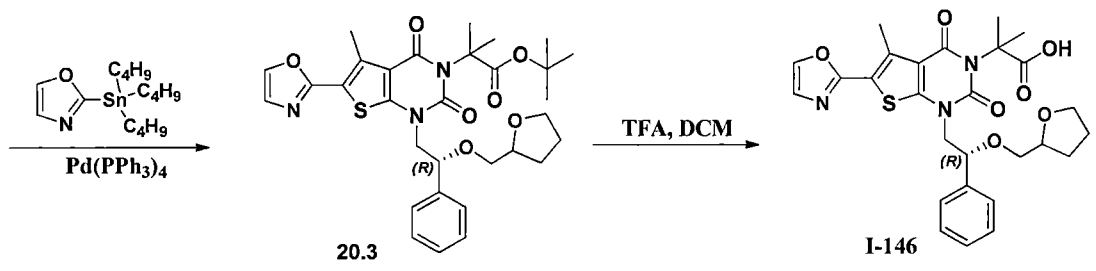
合成化合物**19.7**。以類似於**14.5**之方式自**19.4**及**1.7**製備化合物**19.7**。分離得到淡黃色固體，三個步驟之產率為21%。

合成化合物**I-145**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(58 mg)：管柱：Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm；移動相：己烷及乙醇(在25.0%乙醇下保持25分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得20.1 mg白色固體產物。MS (ES): m/z 552 (M+H)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 7H), 1.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

實例20：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-(氧雜環戊烷-2-基甲氧基)-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-146**)。

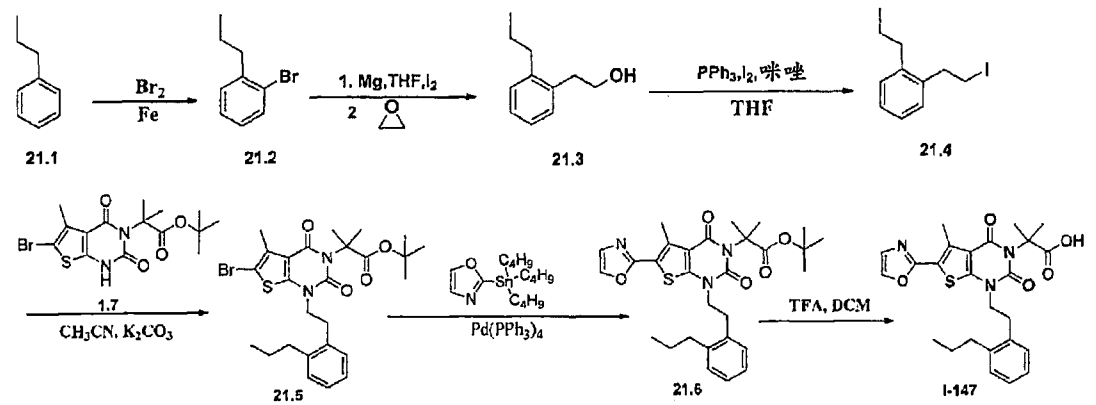




合成化合物**20.1**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL圓底燒瓶中置放(2R)-2-苯基環氧乙烷(1 g, 8.32 mmol, 1.00當量)、氧雜環戊烷-2-基甲醇(5 mL)及 FeCl_3 (68 mg, 0.42 mmol, 0.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×10 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上。純化得到360 mg (19%)呈白色油狀之**20.1**。

合成化合物**I-146**。以類似於**14.5**之方式自**20.1**及**1.7**製備化合物**I-146**。MS (ES): m/z 562 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 6H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68-1.47 (m, 1H)。

實例21：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[2-(2-丙基苯基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-147**)。



合成化合物**21.2**。向250 mL圓底燒瓶中置放丙苯(20 g, 166.40

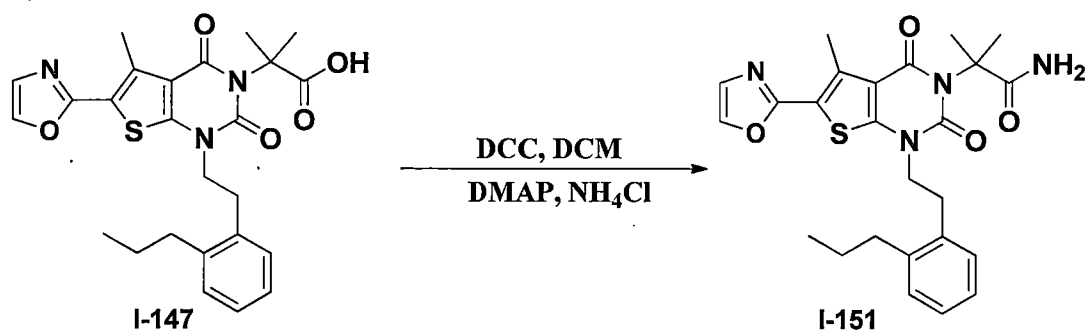
mmol, 1.00當量)及Fe (10 g, 178.57 mmol, 1.07當量)。此後在攪拌下逐滴添加Br₂ (26.6 g, 166.45 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加100 mL NaHSO₃ (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取混合物, 且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。純化得到29.4 g呈黃色油狀之(粗) 1-溴-2-丙基苯。

合成化合物21.3. 向維持於氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放I₂ (10 mg, 0.04 mmol)及Mg (500 mg, 20.83 mmol, 2.07當量)。接著將溶解於四氫呋喃(50 mL)中之1-溴-2-丙基苯(2.0 g, 10.05 mmol, 1.00當量)逐滴添加至燒瓶中, 且加熱混合物至回流。反應完成後, 冷卻所得混合物至0℃, 接著一次性添加環氧乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加5 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到0.24 g (15%)呈無色油狀之2-(2-丙基苯基)乙-1-醇。

合成化合物21.4. 向50 mL圓底燒瓶中置放2-(2-丙基苯基)乙-1-醇(240 mg, 1.46 mmol, 1.00當量)、PPh₃ (498 mg, 1.90 mmol, 1.30當量)、I₂ (446 mg)、咪唑(129 mg)及二氯甲烷(20 mL)。在30℃下攪拌所得溶液16小時。接著藉由添加100 mL NaHSO₃ (水溶液)淬滅反應物。用2×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)之矽膠管柱上。純化得到200 mg (50%)呈無色油狀之1-(2-碘乙基)-2-丙基苯。

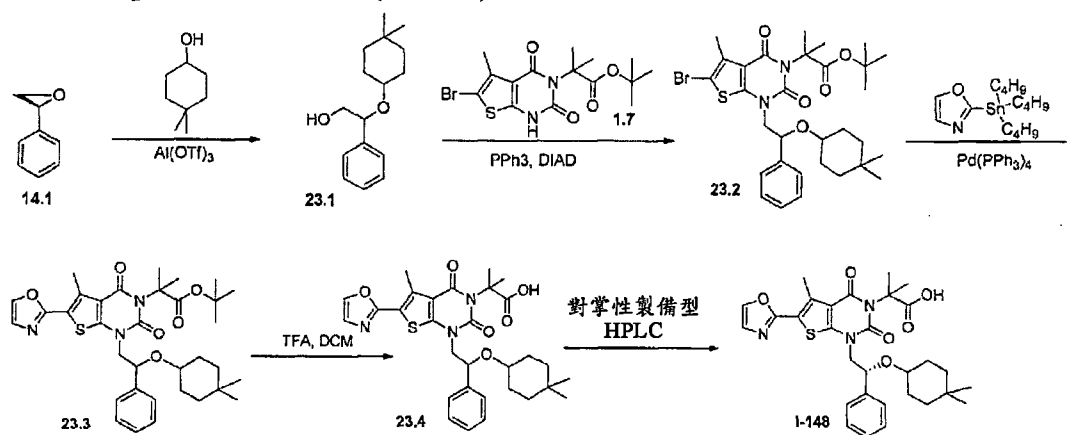
合成化合物I-147. 以類似於實例9之方式自21.4及1.7製備化合物I-147。分離得到白色固體, 三個步驟之產率為45%。MS (ES): *m/z* 538 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 1.30 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。

實例22. 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[2-(2-丙基苯基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙醯胺(I-151)。



以類似於化合物I-121 (實例4)之方式製備化合物I-151。分離得到白色固體，產率11%。MS (ES): m/z 464 ($M-NH_2$)⁺。¹H (CD₃OD, 400 MHz): 1.05 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.11 (t, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.19 (ArH, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

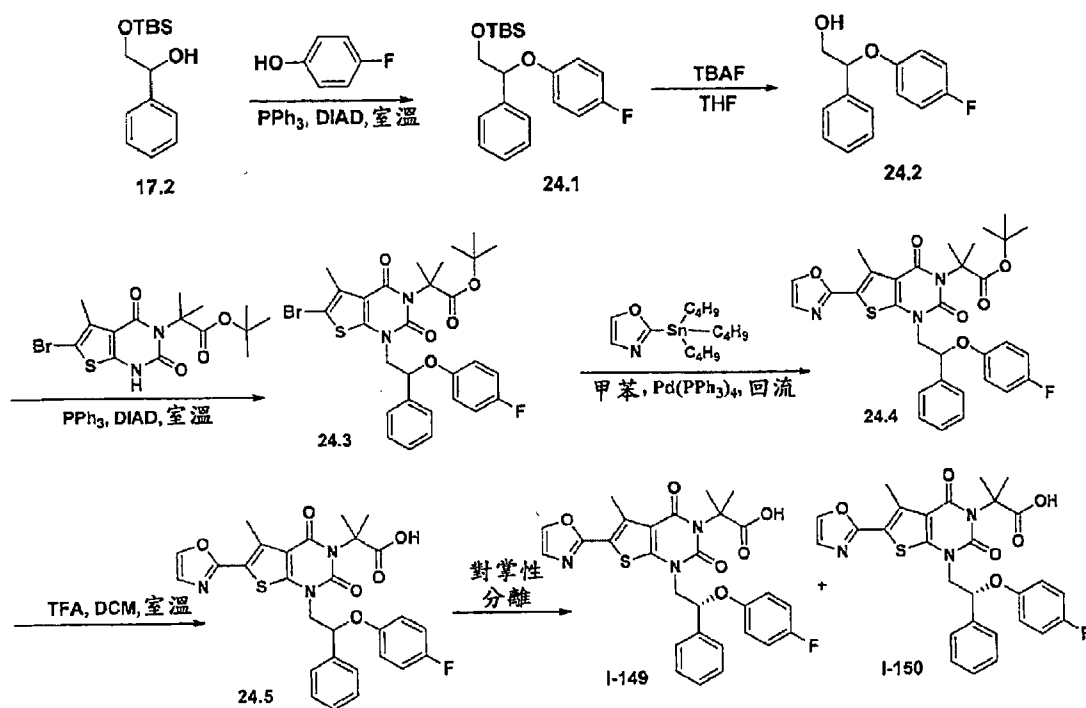
實例23. 合成2-[1-[(2R)-2-[(4,4-二甲基環己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-148)。



合成化合物23.4. 以類似於化合物14.5之方式，用4,4-二甲基環己醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇來製備化合物23.4。分離得到白色固體，自1.7所得之產率為34%。

純化化合物**I-148**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗物質**23.4**：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm ；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(0.1% TFA)(在5.0%乙醇(0.1% TFA)下保持8分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。純化得到73 mg (36.5%)呈白色固體狀之化合物**I-148**。MS (ES): m/z 566 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0.62 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.81 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 8.01 (s, 1H)。

實例24：合成(R)-2-(1-(2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-149**)及實例25：合成(S)-2-(1-(2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-150**)。



合成化合物**24.2**。以類似於化合物**17.4**之方式，用4-氟苯酚替代苯酚來製備2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙-1-醇(**24.2**)。分離得到無色油狀物，產率(粗)為約31%。

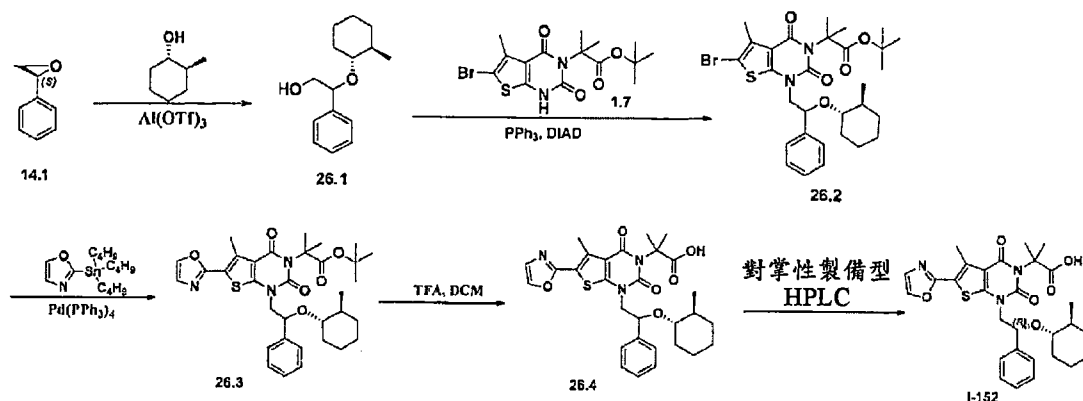
合成化合物**24.5**。以類似於化合物**14.5**之方式製備**24.5**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之產率為28%。

純化化合物**I-149**及化合物**I-150**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**24.5**之對映異構體(140 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(在15.0%乙醇下保持30分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得48.1 mg白色固體產物。

化合物**I-149**之分析數據：MS (ES): m/z 550 ($M+H$)⁺, 591 ($M+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.79 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 4.20 (dd, $J=14.7, 8.7$, 1H), 4.36 (dd, $J=14.7, 3.9$, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H), 7.99 (s, 1H)。

化合物**I-150**之分析數據：MS (ES): m/z 550 ($M+H$)⁺, 591 ($M+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6H), 2.8 (s, 3H), 4.20 (dd, $J=14.7, 8.7$, 1H), 4.36 (dd, $J=14.7, 3.9$, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 4H), 7.29-7.53 (m, 6H), 7.99 (s, 1H)。

實例26：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-[(1S,2S)-2-甲基環己基]氧基]-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-152**)。

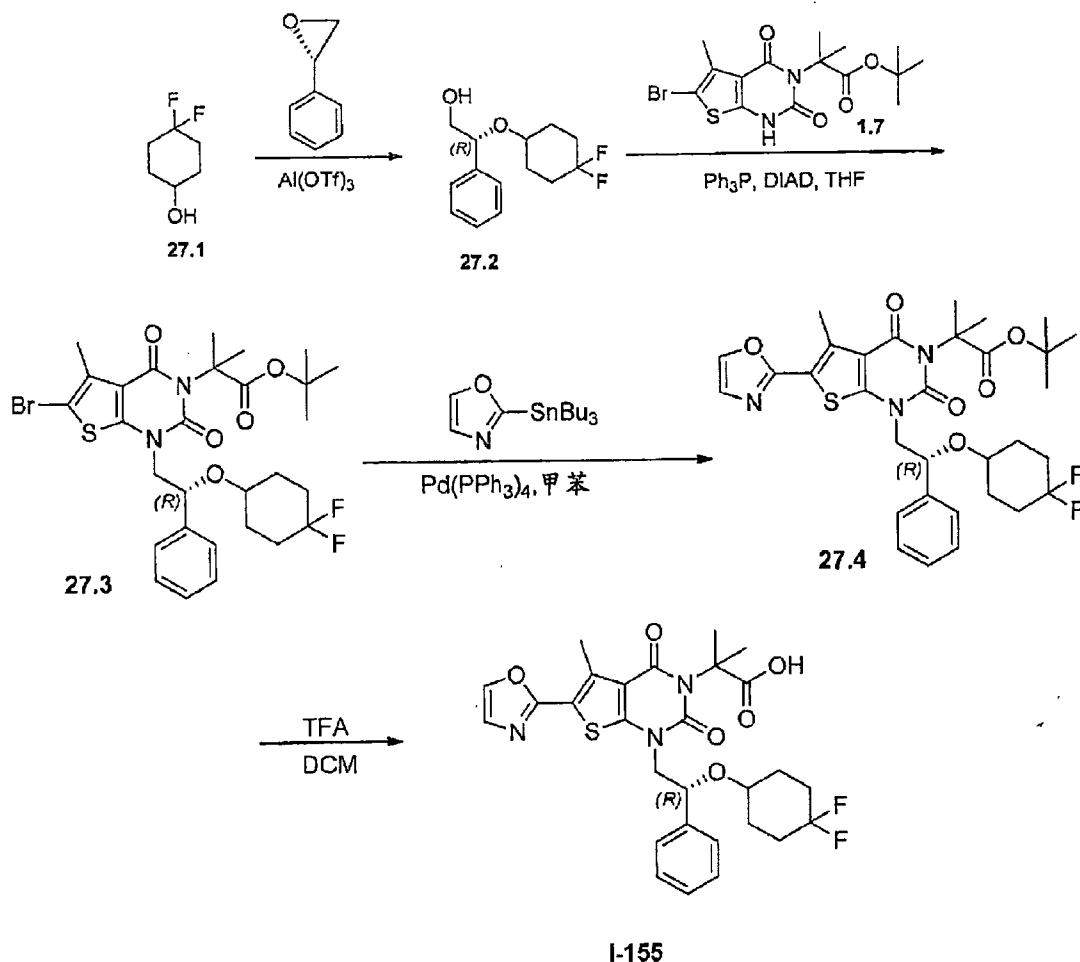


合成化合物**26.1**。以類似於**14.2**之方式，用甲基環己-1-醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇來製備**26.1**。分離得到無色油狀物，產率18%。

合成化合物**26.4**。以類似於**14.5**之方式製備**26.4**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之產率為約34%。

純化化合物**I-152**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**26.4**之對映異構體(110 mg)：管柱：Chiralpak IC， 2×25 cm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：己烷(0.2% TEA)及乙醇(0.2% TEA)(在2.0%乙醇(0.2% TEA)下保持20分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。純化得到58.7 mg (53%)呈白色固體狀之化合物**I-152**。MS (ES): m/z 552 ($\text{M}+\text{H}^+$), 615 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}^+$)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.76 (d, $J=6.3$, 2H), 0.86 (d, $J=6.6$ 2H), 1.07 (m, 2H), 1.50 (m, 5H), 1.81 (s, 6H), 2.00 (d, $J=14.1$, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 6H), 8.00 (s, 1H)。

實例27：合成2-[1-[(2R)-2-[(4,4-二氟環己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-155**)。

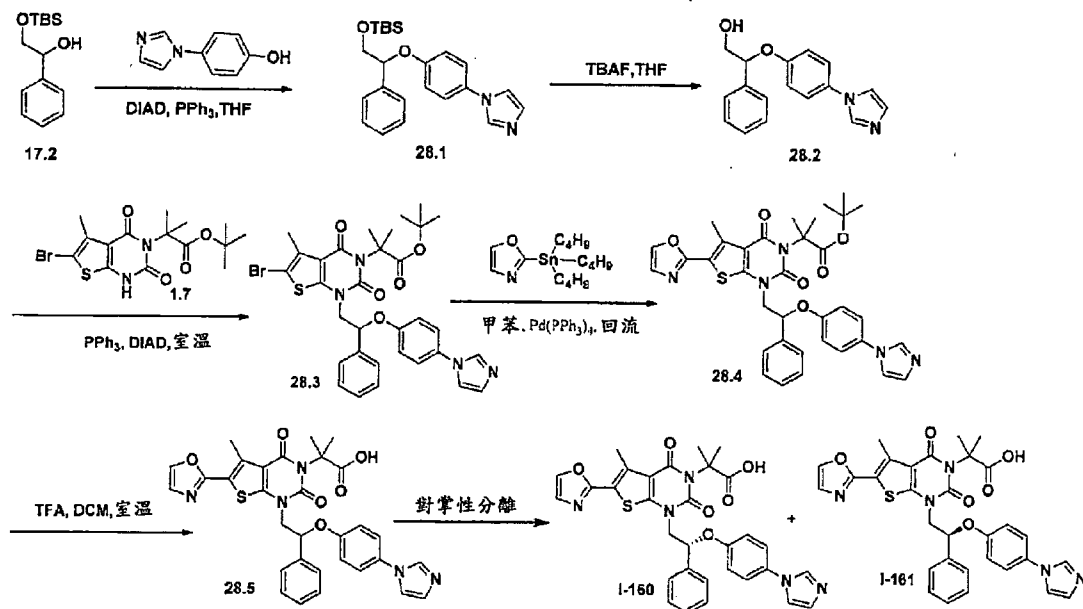


合成化合物**27.2**。以類似於**14.2**之方式，用4,4-二氟環己-1-醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇來製備化合物**27.2**。分離得到黃色油狀物，產率18%。

合成化合物**I-155**。以類似於化合物**14.5**之方式製備化合物**I-155**。分離得到無色油狀物，自**1.7**所得之總產率為2%。MS (ES): m/z 574 ($M+H$)⁺, 596 ($M+Na$)⁺, 637 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 1.54-1.74 (m, 8H), 1.77 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.90 (s, 1H)。

實例28：合成2-[1-[(2R)-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-

d] 嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-160)及實例29：合成2-[1-[(2S)-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-161)。



合成化合物28.2。以類似於17.4之方式，用4-(1H-咪唑-1-基)苯酚替代苯酚來製備2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]-2-苯基乙-1-醇(28.2)。分離得到白色固體，自17.2所得之產率為25%。

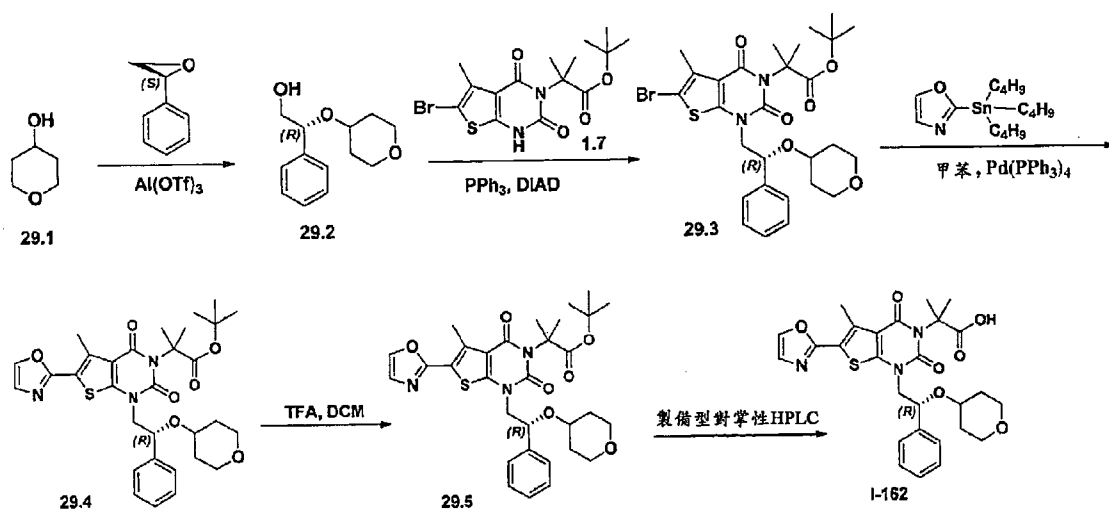
合成化合物28.5。以類似於14.5之方式，用28.2替代14.2來製備化合物28.5。分離得到白色固體，自1.7所得之產率為約32%。

純化化合物I-160及I-161。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離28.5之對映異構體(148 mg, 0.25 mmol)：管柱：Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(0.1% TFA)(在30%乙醇下保持70分鐘)；偵測器：220/254 nm。收集滯留時間為49.5分鐘之溶離份，且在真空中濃縮，得到0.019 g (26%)呈白色固體狀之I-160。收集滯留時間為42.0分鐘之溶離份，且在真空中濃縮，得到0.023 g呈白色固體狀之I-161。

化合物**I-160**之分析數據：MS (ES): m/z 598 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.76 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.44 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

化合物**I-161**之分析數據：MS (ES): m/z 598 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.76 (d, $J=1.8$ Hz, 6H), 2.74 (s, 3H), 4.26 (dd, $J=9.0$ Hz, 15.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=3.9$ Hz, 14.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=3.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27-7.52 (m, 8H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)。

實例29：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-162**)。

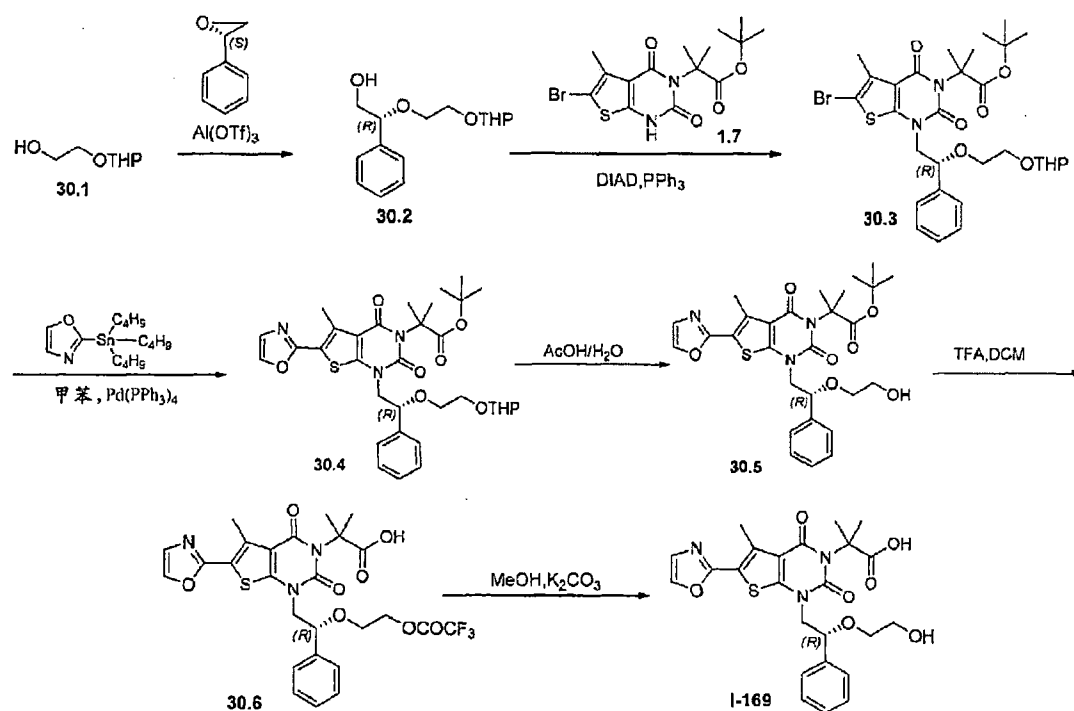


合成化合物**29.2**。以類似於**14.2**之方式，用氧雜環己烷-4-純替代2,2,2-三氟乙-1-醇來製備(2R)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-苯基乙-1-醇(**29.2**)。分離得到無色油狀物，產率21%。

合成化合物**29.5**。以類似於**14.5**之方式，用**29.2**替代**14.2**來製備**29.5**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之產率為80%。

純化化合物**I-162**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)再純化**29.5** (150 mg, 0.28 mmol, 1.00當量)：管柱：Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(含0.1% TFA；在13分鐘內保持於30%乙醇下)；偵測器：220/254 nm。收集滯留時間為8.5分鐘之溶離份。此溶離份得到0.050 g呈白色固體狀之**I-162**。MS (ES): m/z 540 ($M+H$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.20 (m, 2H), 1.70 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 3.21-3.50 (m, 5H), 3.82 (s, 1H), 4.17 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)。

實例 30：2-[1-[(2R)-2-(2-羥基乙氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-169**)。



合成化合物**30.2**。以類似於合成化合物**14.2**之方式自2-((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)乙醇製備化合物**30.2**。分離得到無色油狀物，產率5%。

合成化合物**30.4**。以類似於化合物**14.4**之方式製備化合物**30.4**。分離得到黃色固體，自化合物**30.2**及**1.7**所得之總產率為40%。

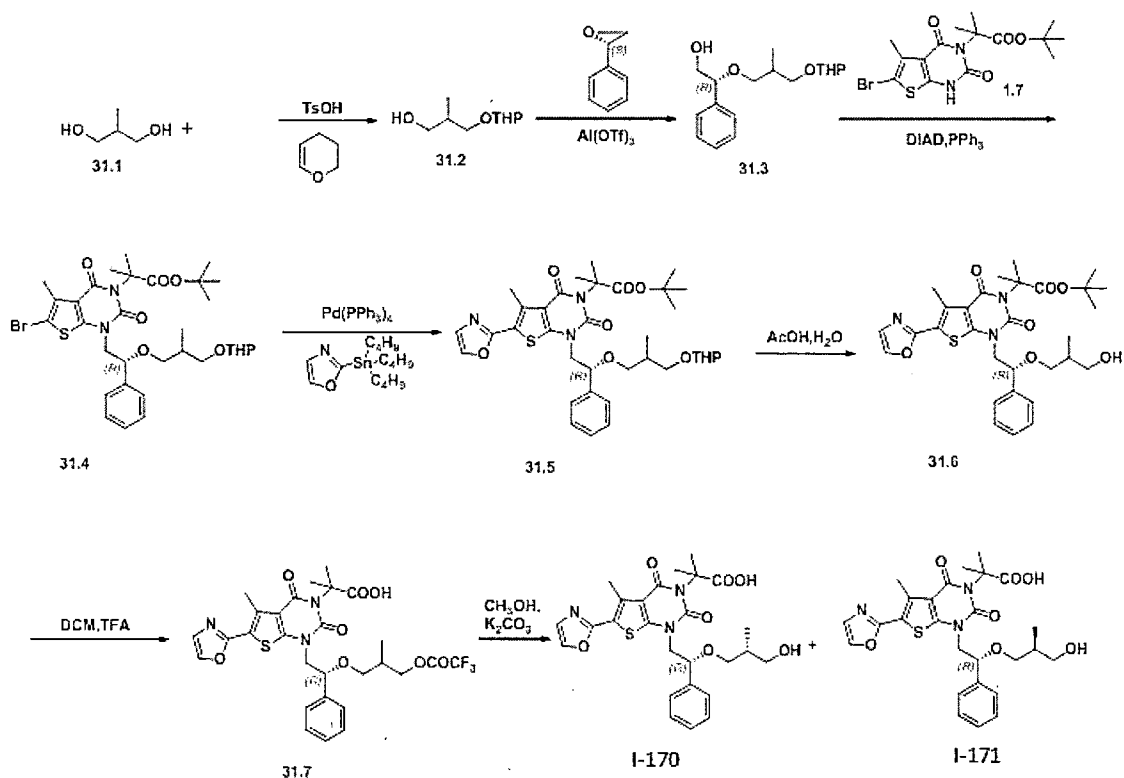
合成化合物**30.5**。向25 mL圓底燒瓶中置放**30.4** (150 mg, 0.27 mmol, 1.00當量)、AcOH (4 mL)及水(1 mL)。在35°C下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用PE/EA (2:1)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(100 mg)：管柱：CHIRALPAK AD-H SFC, 5×25 cm, 5 μm；移動相：己烷(0.2% TEA)及乙醇(0.2% TEA)(在10%乙醇(0.2% TEA)下保持17分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。收集滯留時間為12.9分鐘之溶離份。濃縮得到25 mg (17%)呈白色固體狀之**30.5**。

合成化合物**30.6**。向25 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(5 mL)、**30.5** (20 mg, 0.04 mmol, 1.00當量)及CF₃COOH (1.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物。純化得到0.020 g呈無色油狀之(粗) **30.6**。

合成化合物**I-169**。向25 mL圓底燒瓶中置放甲醇(5 mL)、**30.6** (20 mg, 0.03 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(30 mg, 0.22 mmol, 6.46當量)。在室溫下攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(30 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(50 mM NH₄CO₃)及CH₃CN (在10分鐘內5.0% CH₃CN升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254/220 nm。此程序得到0.013 g (77%)呈白色固體狀之化合物**I-169**。MS (ES): m/z 500 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.80 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.39-3.49 (m, 3H), 3.59 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.97

(s, 1H)。

實例 31： 合成 2-(1-((R)-2-((R)-3-羥基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-170)及實例 32： 合成 2-(1-((R)-2-((S)-3-羥基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-171)。



合成化合物 31.2. 向 50 mL 三頸圓底燒瓶中置放 2-甲基丙烷-1,3-二醇 (20 g, 221.92 mmol, 1.00 當量) 及 4-甲基苯-1-磺酸 (11 mg, 0.06 mmol)。接著在 0℃ 下添加 3,4-二氫-2H-嘖喃 (5 g, 59.44 mmol, 0.27 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 之矽膠管柱上。純化得到 6.9 g (18%) 呈淡黃色液體狀之 2-甲基-3-(氧雜環己烷-2-基氧基)丙-1-醇。

合成化合物 31.3. 以類似於合成化合物 14.2 之方式自 31.2 製備化

合物**31.3**。分離得到無色油狀物，產率5%。

合成化合物**31.7**。以類似於化合物**30.6**之方式製備化合物**31.7**。分離得到無色油狀物，自**31.3**及**1.7**所得之總產率為30%。

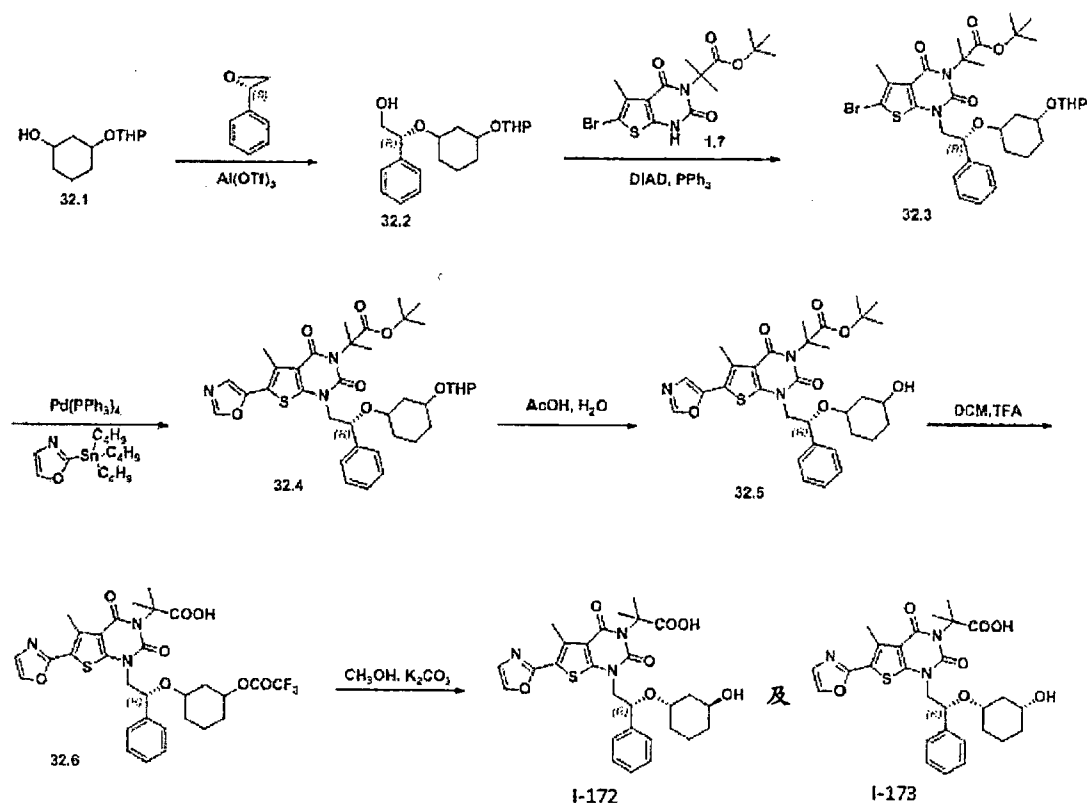
合成化合物**I-170**及**I-171**。向50 mL圓底燒瓶中置放甲醇(5 mL)、化合物**31.7** (100 mg, 0.16 mmol, 1.00 當量)及甲烷過氧酸鉀(potassium methaneperoxoate potassium)(50 mg, 0.36 mmol, 2.24 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(100 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，5 μ m，19×150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在2分鐘內10% CH_3CN 升至27%，在15分鐘內保持於27%下，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10%)；偵測器：UV 254/220 nm。純化得到0.024 g (57%)呈白色固體狀之化合物**I-170** (t_R =10.28 分鐘)及0.023 g (57%)亦呈白色固體狀之化合物**I-171** (t_R =11.62分鐘)。

化合物**I-170**之分析數據：MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H)。

化合物**I-171**之分析數據：MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 0.74-0.81 (m, 3H), 1.81 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.98 (s, 1H)。

實例32：合成2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-羥基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫嚟吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-172**)及實例33：2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-羥基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二

氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-173)。



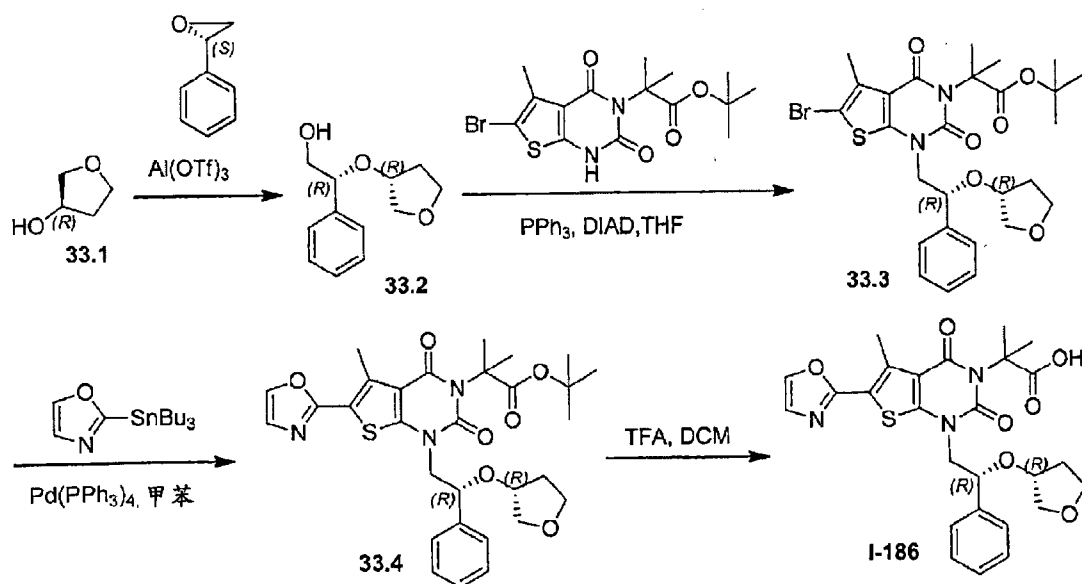
合成化合物32.6。以類似於合成化合物30.6之方式自32.1及1.7製備化合物32.6。分離得到無色油狀物，自1.7所得之總產率為14%（自32.1所得之總產率為1%）。

合成化合物I-172及I-173。向50 mL圓底燒瓶中置放甲醇(5 mL)、化合物32.6 (100 mg, 0.15 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(80 mg, 0.58 mmol, 3.76當量)。在室溫下攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(100 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內17.0% CH_3CN 升至40.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至17.0%)；偵測器：UV 254 nm、220 nm。純化得到17.2 mg (42%)呈白色固體狀之化合物I-172及16.1 mg (40%)亦呈白色固體狀之化合物I-173。

化合物**I-172**之分析數據：MS (ES): m/z 554 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.88 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=6.8, 14.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=7.6, 15.2$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

化合物**I-173**之分析數據：MS (ES): m/z 554 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.20 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.33 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H)。

實例33：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-[(3R)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-186**)。

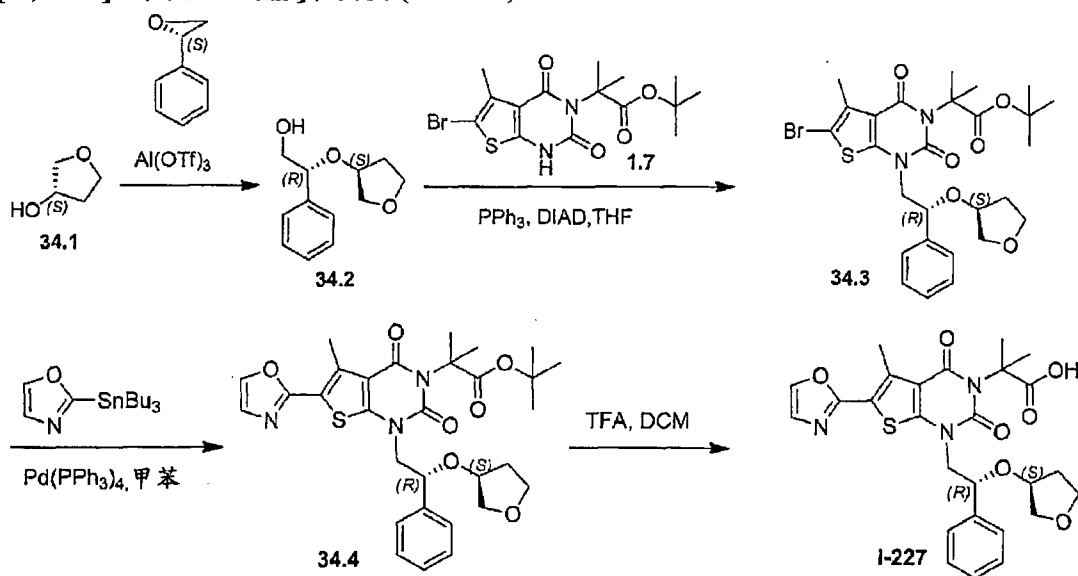


合成化合物**33.4**。以類似於合成化合物**14.4**之方式自**33.1**製備化

合物**33.4**。分離得到白色固體，自**33.1**所得之總產率為6%。

合成化合物**I-186**。向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(5 mL)、化合物**33.4** (120 mg, 0.21 mmol, 1.00當量)及三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)再純化由此獲得之產物(100 mg)：管柱：C18矽膠；移動相：在25分鐘內乙腈：水=0:100增至乙腈：水=100:0；偵測器：UV 254 nm。純化得到72.7 mg (67%)呈白色固體狀之化合物**I-186**。MS (ES): m/z 526 ($M+H$)⁺, 548 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.59-1.60 (m, 6H), δ 1.64-1.67 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 8.19 (s, 1H)。

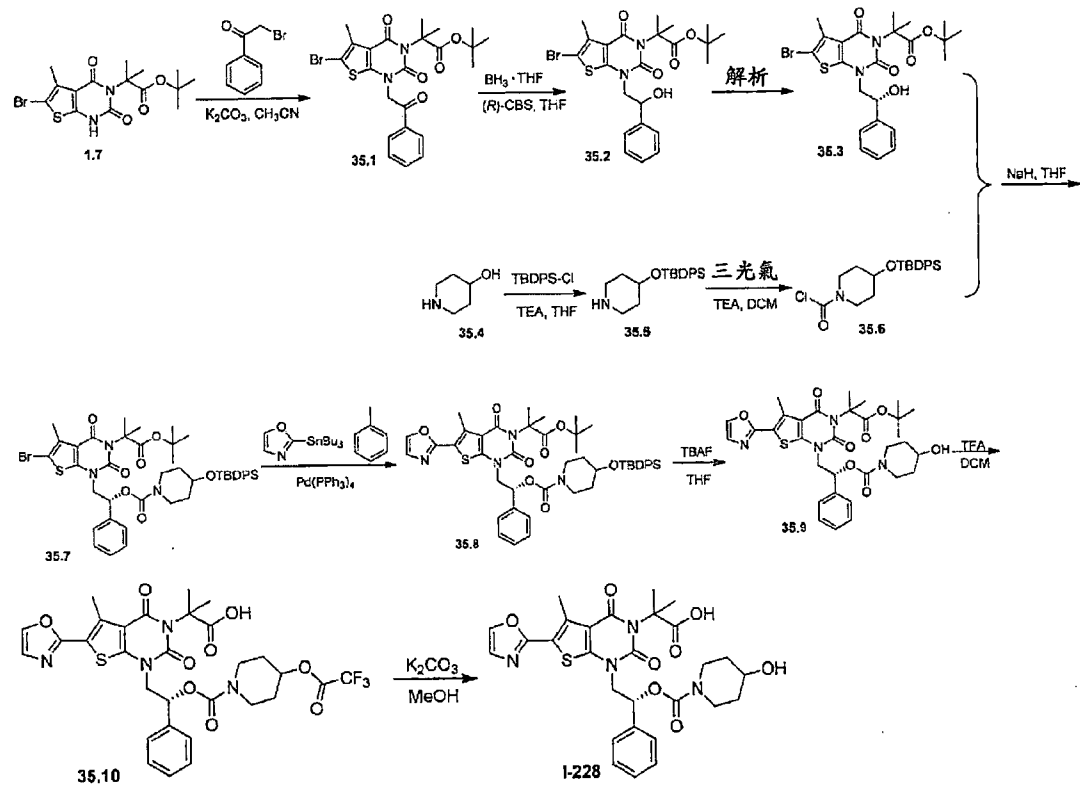
實例34：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-[(3S)-氧雜環戊烷-3-基氧基]-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]丙酸(**I-227**)。



合成化合物**34.4**。以類似於合成化合物**33.4**之方式合成化合物**34.4**。分離得到白色固體，自**34.1**所得之總產率為12%。

合成化合物**I-227**. 向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(5 mL)、**34.4** (170 mg, 0.29 mmol, 1.00當量)及三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)再純化由此獲得之產物(120 mg): 管柱: C18矽膠; 移動相: 在29分鐘內乙腈: 水=0:100增至乙腈: 水=100:0; 偵測器, UV 254 nm。純化得到53.3 mg (35%)呈白色固體狀之化合物**I-227**。MS (ES): m/z 526 ($M+H$)⁺, 548 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.59-1.60 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43 (t, J =7.6, 2H), 7.51 (d, J =7.2, 2H), 7.98 (s, 1H)。

實例35: 合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基哌啶-1-基)羧氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-228**)。



合成化合物35.5. 向250 mL圓底燒瓶中置放哌啶-4-醇(4 g, 39.55 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液、TEA (12 g, 118.59 mmol, 3.00當量)及第三丁基(氯)二苯基矽烷(16 g, 58.21 mmol, 1.47當量)。在室溫下攪拌所得溶液16小時。濾除固體。經無水硫酸鈉乾燥濾液且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到1.1 g (8%)呈無色油狀之4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]哌啶。

合成化合物35.6. 向50 mL圓底燒瓶中置放4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]哌啶(1.00 g, 2.95 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液、三乙胺(780 mg, 7.71 mmol, 2.62當量)、碳酸雙三氯甲酯(2.07 g, 6.98 mmol, 2.37當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨之將其用40 mL DCM稀釋且用3×15 mL水及2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機溶液且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上。純化得到1.15 g (97%)呈淡黃色油狀之**35.6**。

合成化合物35.1. 向中間物**1.7** (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.54 g, 11.14 mmol, 3.00當量)及2-溴-1-苯基乙-1-酮(770 mg, 3.87 mmol, 1.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。用2×40 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.8 g (93%)呈白色固體狀之**35.1**。

合成化合物35.2. 向50 mL圓底燒瓶中置放**35.1** (1.5 g, 2.88 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液及(*R*)-CBS (239 mg, 0.86 mmol, 0.30當量)。此後在攪拌下經8小時逐滴添加BH₃-THF (4

mL, 1.50當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加15 mL NH_4Cl (飽和)淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層。用2×30 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。乾燥並濃縮混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到1.4 g (93%)呈白色固體狀之**35.2**。

合成化合物35.3. 藉由在以下條件下進行製備型SFC分離化合物**35.2**之對映異構體(1.4 g, 2.67 mmol, 1.00當量): 管柱: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5×25 cm, 5 μm ; 移動相: CO_2 (80%)、甲醇(20%); 偵測器: UV 254 nm。純化得到0.98 g呈白色固體狀之**35.3**。

合成化合物35.7. 在0°C下於 N_2 下, 向**35.3** (300 mg, 0.57 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(69 mg, 1.73 mmol, 3.00當量, 60%)。攪拌混合物30分鐘, 接著添加**35.6** (238 mg, 0.59 mmol, 1.50當量)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層。用2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:6)之矽膠管柱上。純化得到360 mg (71%)呈白色固體狀之**35.7**。

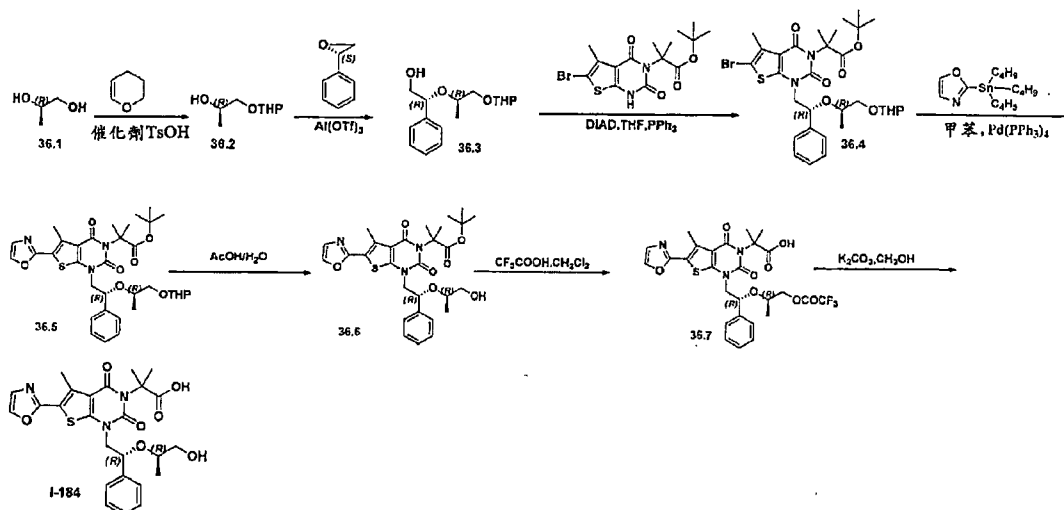
合成化合物35.8. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之25 mL圓底燒瓶中置放**35.7** (140 mg, 0.16 mmol, 1.00當量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0.02 mmol, 0.15當量)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(85 mg, 0.24 mmol, 1.51當量)及甲苯(5 mL)。在110°C下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:40)之矽膠管柱上。純化得到100 mg (72%)呈無色油狀之**35.8**。

合成化合物**35.9**。向50 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(5 mL)及**35.8** (100 mg, 0.11 mmol, 1.00當量)。此後分數份添加TBAF (33 mg, 0.13 mmol, 1.11當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加0.5 mL水淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到50 mg (69%)呈黃色油狀之**35.9**。

合成化合物**35.10**。向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(5 mL)、**35.9** (50 mg, 0.08 mmol, 1.00當量)及三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。純化得到40 mg呈無色油狀之(粗)**35.10**。

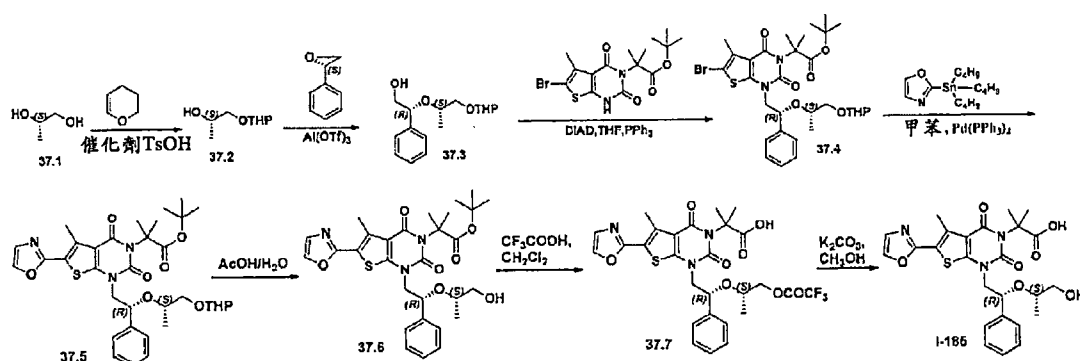
合成化合物**I-228**。向50 mL圓底燒瓶中置放**35.10** (40 mg, 0.06 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(21 mg, 0.15 mmol, 2.58當量)及甲醇(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濾除固體。用TFA將濾液之pH值調整至6。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。純化得到22.7 mg (66%)呈白色固體狀之化合物**I-228**。MS (ES): m/z 583 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05-1.40 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 3.50-4.16 (m, 4H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

實例36：合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-1-羥基丙-2-基]氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-184**)。



以類似於實例31之方式製備化合物**I-184**。純化：用二氯甲烷/甲醇(40:1)展開(develop)薄層層析。分離得到白色固體，自**36.1**所得之總產率為0.17%。MS (ES): m/z 514 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.75-1.78 (d, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 7.24-7.50 (m, 6H), 7.94 (s, 1H)。

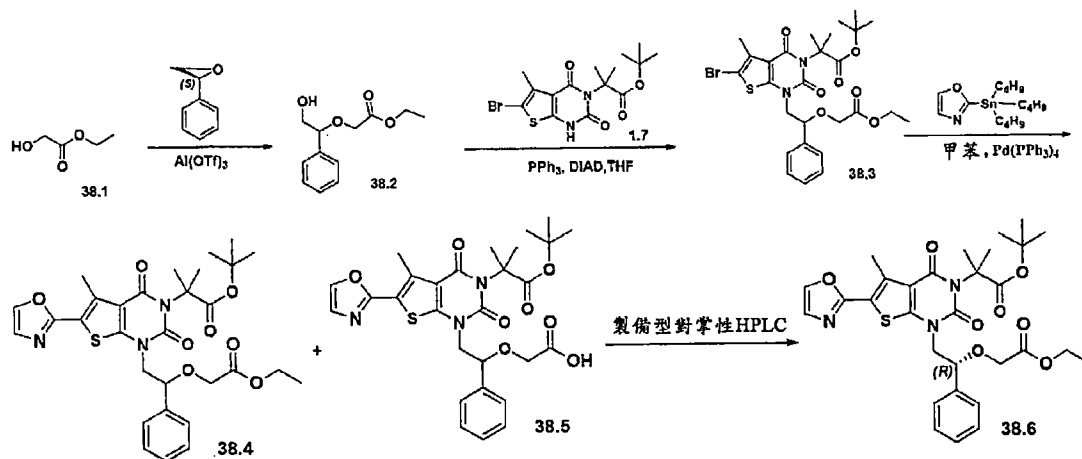
實例37：合成2-[1-[(2R)-2-[(2S)-1-羥基丙-2-基]氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-185**)。



以類似於實例31之方式合成化合物**I-185**。分離得到白色固體，自**37.1**所得之總產率為0.061%。MS (ES): m/z 514 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD): δ 0.94 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H)。

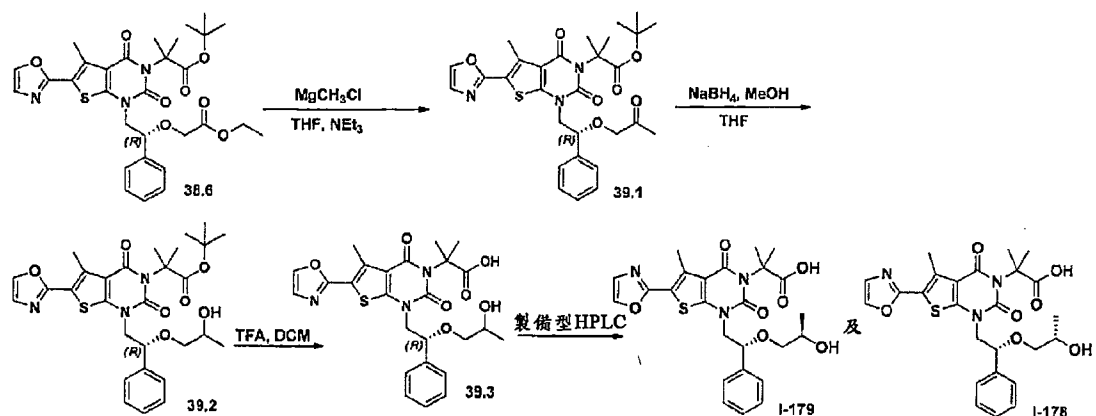
實例38：合成中間物38.6.



合成化合物38.4。以類似於合成化合物14.4之方式自38.1製備化合物38.4。分離得到白色固體，自1.7所得之總產率為16% (自38.1所得之總產率為1.1%)。亦分離得到副產物38.5。

合成化合物38.6。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離38.4之對映異構體(240 mg)：管柱：Chiralpak IC(SFC)，2×25 cm，5 μ m；移動相：己烷及乙醇(在25.0%乙醇下保持25分鐘)；偵測器：UV 220/254。獲得160 mg白色固體產物。

實例39：合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基丙氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-179)及實例40：2-[1-[(2R)-2-[(2S)-2-羥基丙氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-178)。



合成化合物39.1. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**38.6** (160 mg, 0.27 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)及 Et_3N (54.1 mg, 0.54 mmol, 2.00當量)。此後分數份添加氯(甲基)鎂(0.26 mL, 3 M)。在 -50°C 下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL NH_4Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用 2×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到40 mg (26%)呈白色固體狀之**39.1**。

合成化合物39.2. 向25 mL圓底燒瓶中置放**39.1** (40 mg, 0.07 mmol, 1.00當量)、甲醇(10 mL)及 NaBH_4 (2.6 mg, 0.07 mmol, 0.98當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用 2×15 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並在烘箱中於減壓下乾燥。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到30 mg (75%)呈白色固體狀之**39.2**。

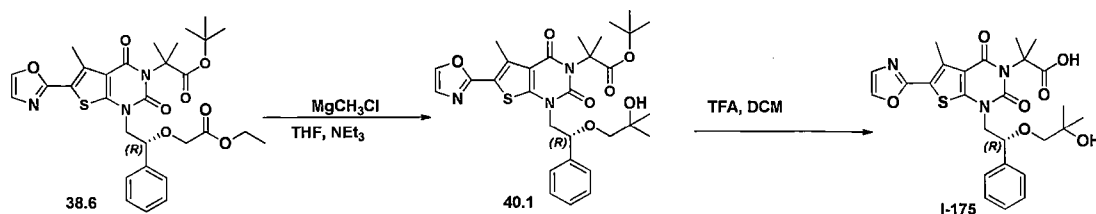
合成化合物39.3. 向25 mL圓底燒瓶中置放**39.2** (30 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由用二氯甲烷/甲醇(20:1)展開薄層層析來純化殘餘物, 得到20 mg (74%)呈白色固體狀之**39.3**。

解析化合物**I-179**及**I-178**。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化**39.3**之對映異構體(20 mg)：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD 5 μ m, 19×150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內5.0% CH_3CN 升至95.0%，在2分鐘內保持於95.0%下，接著在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254/220 nm。純化得到6.7 mg (34%, t_R =8.55分鐘)呈白色固體狀之化合物**I-179**及2.3 mg (12%, t_R =9.47分鐘)呈白色固體狀之化合物**I-178**。

化合物**I-179**之分析數據：MS (ES): m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (d, J =6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H), 7.92 (s, 1H)。

化合物**I-178**之分析數據：MS (ES): m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (d, J =6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.93 (s, 1H)。

實例40：合成2-[1-[(2R)-2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-175**)。

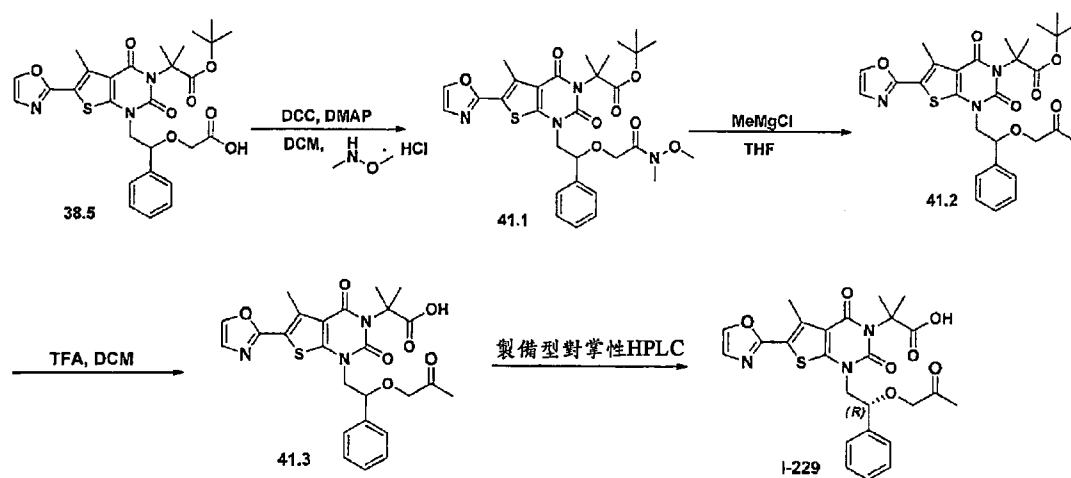


合成化合物**40.1**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之25 mL圓底燒瓶中置放中間物**38.6** (160 mg, 0.27 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(10 mL)、 Et_3N (54.1 mg, 0.54 mmol, 2.00當量)。此後

在攪拌下於-78℃下逐滴添加氯(甲基)鎂(0.26 mL, 3 M)。在-50℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×15 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到40 mg (26%)呈白色固體狀之**40.1**。

合成化合物I-175. 向25 mL圓底燒瓶中置放化合物**40.1** (40 mg, 0.07 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。純化得到23.4 mg (65%)呈白色固體狀之化合物**I-175**。MS (ES): m/z 528 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.76 (s, 6H), 3.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=14.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=14.4, 3.9$ Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.92 (s, 1H)。

實例41：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-(2-側氧基丙氧基)-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-229)。



合成化合物41.1. 以類似於化合物**I-121** (實例4)之方式製備化合

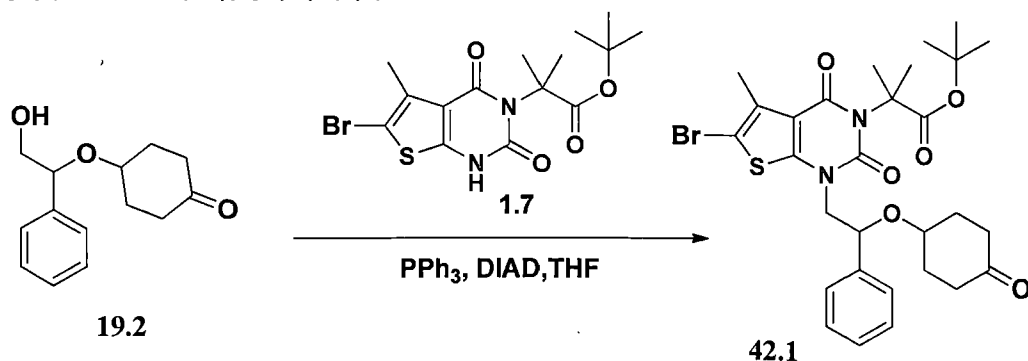
物**I-229**。分離得到100 mg (46%)呈白色固體狀之**41.1**。

合成化合物**41.2**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL三頸圓底燒瓶中置放**41.1** (100 mg, 0.16 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(10 mL)。此後在攪拌下於-50℃下逐滴添加氯(甲基)鎂(3 M)(0.05 mL, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到55 mg (59%)呈白色固體狀之**41.2**。

合成化合物**41.3**。向10 mL圓底燒瓶中置放三氟乙酸(1 mL)、**41.2** (55 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(5 mL)。在室溫下攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。純化得到10 mg (20%)呈白色固體狀之**41.3**。

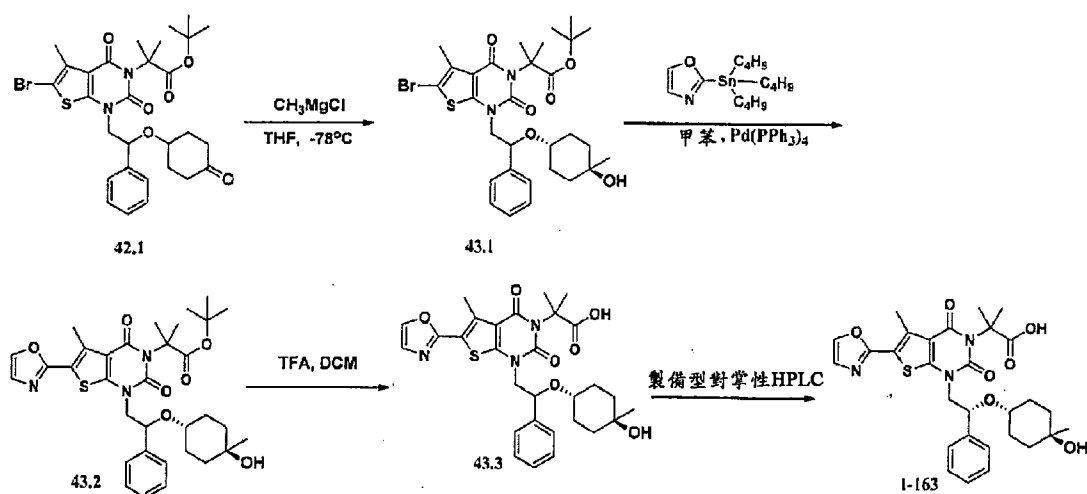
合成化合物**I-229**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(1 g)：管柱：Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(0.1% TFA)(在30分鐘內保持於15%乙醇(0.1% TFA)下)；偵測器：UV 220/254 nm。純化得到3.0 mg (30%)呈白色固體狀之化合物**I-229**。MS (ES): m/z 512 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.82 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.26 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.98 (s, 1H)。

實例42：合成中間物**42.1**。



合成中間物42.1. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放**19.2** (1.6 g, 6.83 mmol, 1.84當量)、四氫呋喃(60 mL)、DIAD (1.5 g, 7.42 mmol, 1.99當量)、PPh₃ (1.9 g, 7.24 mmol, 1.95當量)及**1.7** (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。純化得到1 g (43%)呈白色固體狀之中間物**42.1**。

實例43：合成2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-羥基-4-甲基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4*H*)-基)-2-甲基丙酸(I-163)。

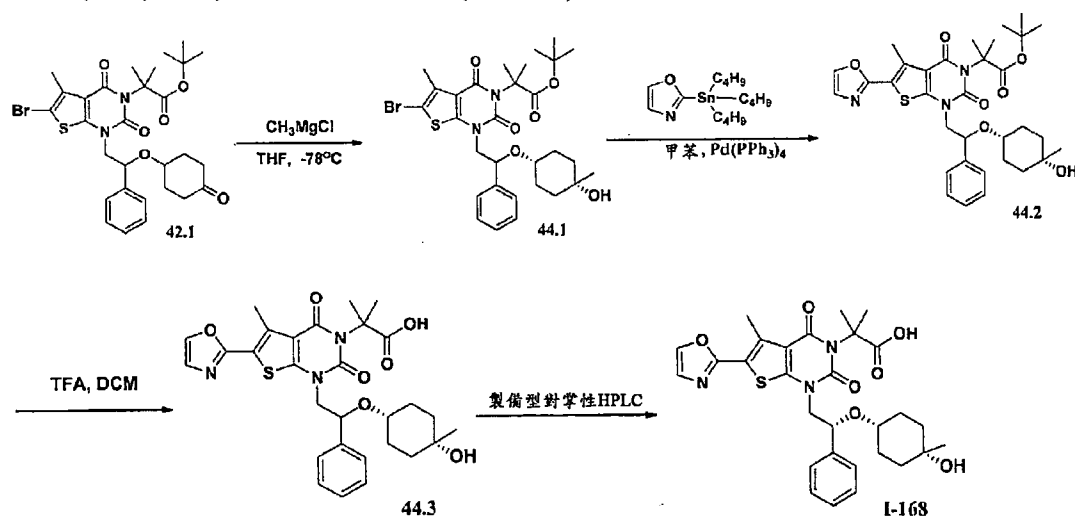


合成化合物43.1. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL三頸圓底燒瓶中置放中間物**42.1** (500 mg, 0.81 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(25 mL)。此後在攪拌下於-78°C下逐滴添加氯(甲基)鎂(0.52 mL, 3 M)。在-50°C下於液氮浴中攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加10 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用2×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化

得到125 mg (24%)呈白色固體狀之**43.1**。

合成化合物**I-163**。以類似於實例14之方式自**43.1**製備化合物**I-163**。純化條件：藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化**43.3**之對映異構體(40 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μ m；移動相：己烷及乙醇(在20.0%乙醇下保持12分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得6.8 mg (白色固體狀)產物，自**42.1**所得之總產率為0.13%。MS (ES): m/z 568 ($M+H$)⁺, 590 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.61-4.07 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 6H), 8.17 (s, 1H)。

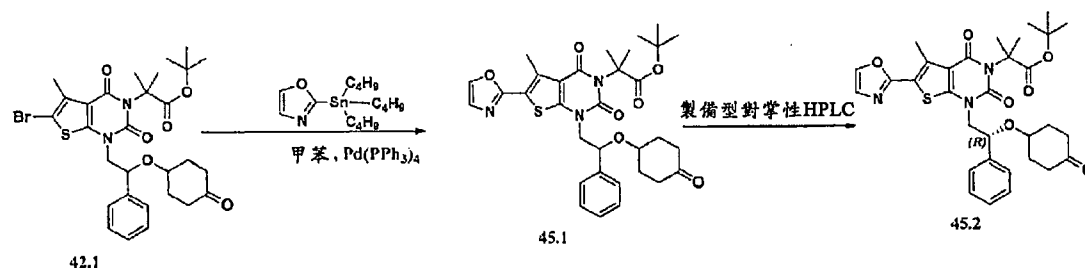
實例44：合成2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-168**)。



以類似於實例43之方式製備化合物**I-168**。分離得到白色固體，自**42.1**所得之總產率為5.1%。MS (ES): m/z 568 ($M+H$)⁺, 590 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.81 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.25-1.61 (m, 5H), 1.78 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H),

7.95(s, 1H)。

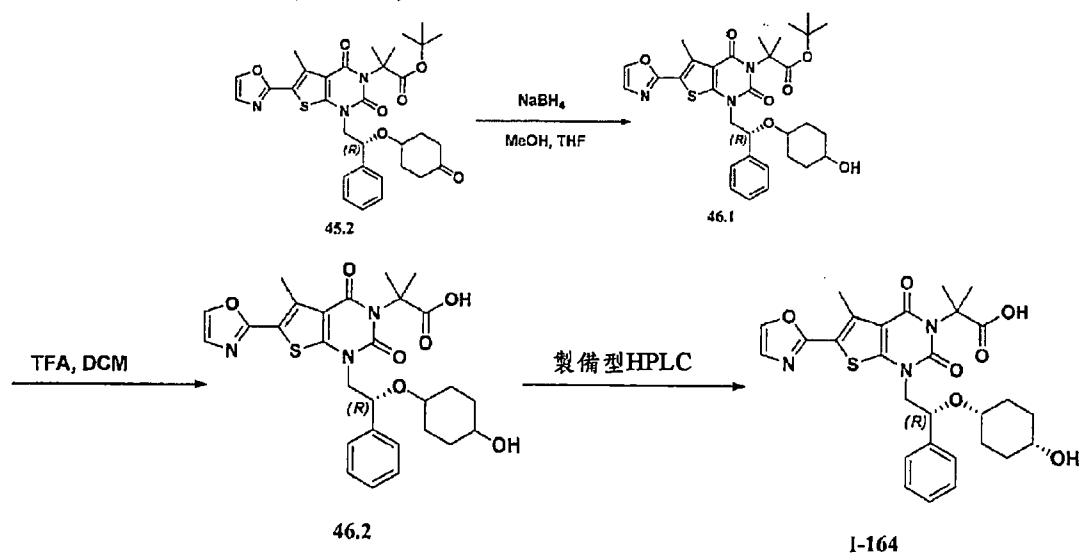
實例45：合成中間物45.2。



合成化合物45.1。以類似於合成I-120 (實例2)之方式自2-(三丁基錫烷基)噁唑及42.1製備化合物45.1。分離得到白色固體，產率45%。

合成中間物45.2。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離外消旋45.1之對映異構體(220 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TEA)及IPA (在25.0% IPA下保持40分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得80 mg (白色固體狀)產物。

實例46：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-164)。

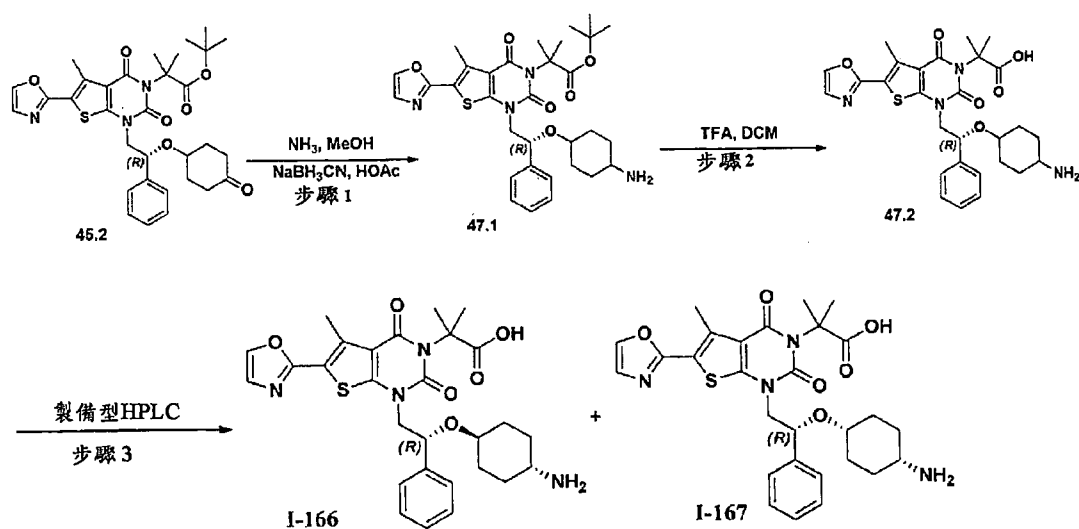


合成46.1。向50 mL圓底燒瓶中置放中間物45.2 (40 mg，0.07

mmol, 1.00當量)、甲醇(10 mL)及NaBH₄ (3.7 mg, 0.10 mmol, 1.53當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時, 隨之將其在真空下濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)進行製備型TLC純化殘餘物, 得到35 mg (87%)呈白色固體狀之**46.1**。

合成化合物**I-164**。以類似於化合物**2.5**之方式自**46.1**製備化合物**I-164**。分離得到白色固體, 自**46.1**所得之產率為28%。純化條件: 藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(30 mg): 管柱: XBridge Shield RP18 OBD管柱, 5 μm, 19×150 mm; 移動相: 水(50 mM NH₄HCO₃)及CH₃CN (在14分鐘內6.0% CH₃CN升至50.0%); 偵測器: UV 254/220 nm。純化得到9 mg呈白色固體狀之化合物**I-164** (t_R=7.86 分鐘)。MS (ES): *m/z* 554 (M+H)⁺, 576 (M+Na)⁺, 617 (M+Na+CH₃CN)⁺。

實例47: 合成2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-胺基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4*H*)-基)-2-甲基丙酸(**I-166**)及實例48: 合成2-(1-((R)-2-(((1*s*,4*S*)-4-胺基環己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4*H*)-基)-2-甲基丙酸(**I-167**)。



合成化合物**47.1**. 向50 mL圓底燒瓶中置放中間物**45.2** (40 mg, 0.07 mmol, 1.00當量)、甲醇/ NH_3 (10 mL)、乙酸(4 mg, 0.07 mmol, 1.01當量)及 NaBH_3CN (8 mg, 0.13 mmol, 1.93當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨之將其在真空下濃縮。藉由用DCM/甲醇(1:20)進行製備型TLC純化殘餘物，得到26 mg (65%)呈白色固體狀之**47.1**。

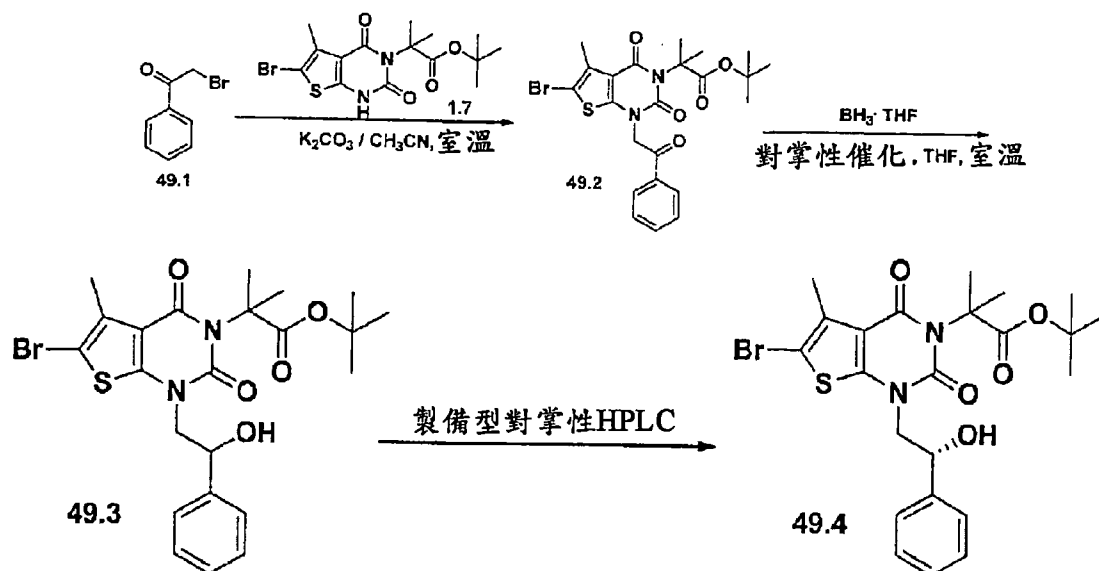
合成化合物**47.2**. 以類似於化合物**2.5**之方式自**47.1**製備化合物**47.2**。分離得到白色固體，產率64%。

合成化合物**I-166**及**I-167**. 藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)分離**47.2**之對映異構體(15 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm ，19×150 mm；移動相：水(含50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在25分鐘內20.0% CH_3CN 升至80.0%)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得0.6 mg化合物**I-166** (t_R =18.73分鐘；白色固體，自**47.2**所得之產率為5.1%)及0.5 mg化合物**I-167** (t_R =22.06分鐘；白色固體，自**47.2**所得之產率為1.9%)。

化合物**I-166**之分析數據：MS (ES): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.82-0.86 (m, 2H), 1.09-1.26 (m, 12H), 1.76-1.95 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 3.41-3.70 (m, 2H), 4.96-5.01 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 6H), 7.93 (s, 1H)。

化合物**I-167**之分析數據：MS (ES): m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18-1.78 (m, 14H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.85-5.04 (m, 1H), 7.25-7.57 (m, 6H), 7.95 (s, 1H)。

實例49：合成中間物**49.4**.



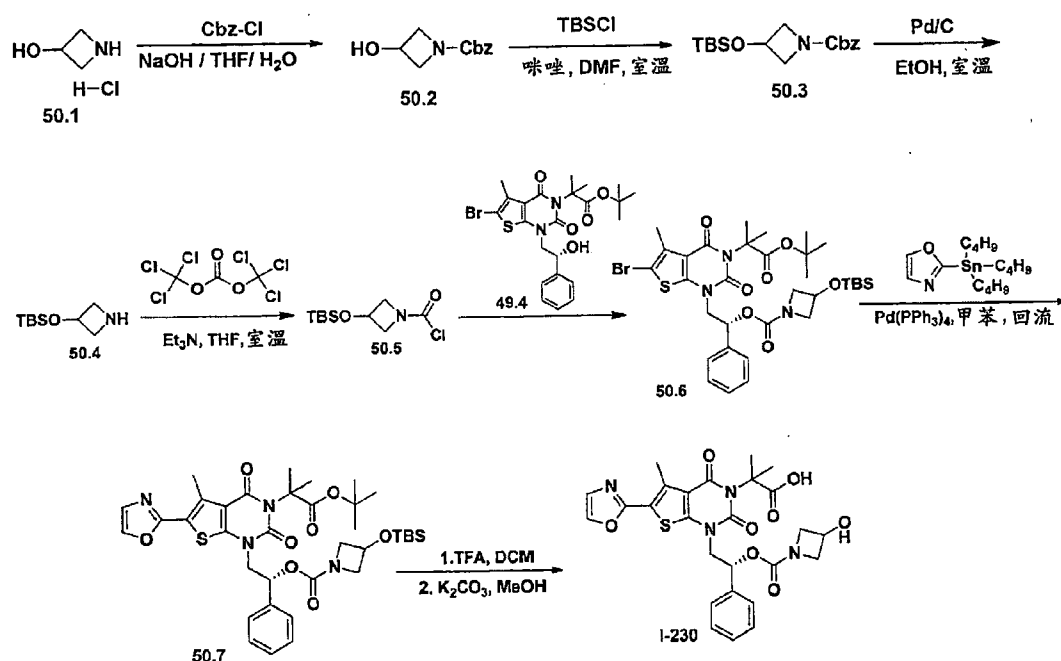
合成化合物**49.2**. 向**1.7** (1.5 g, 3.72 mmol, 1.00當量)於 CH_3CN (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.54 g, 11.14 mmol, 3.00當量)及2-溴-1-苯基乙-1-酮(770 mg, 3.87 mmol, 1.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取混合物，且合併有機層，用2×40 mL氯化鈉(飽和)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.8 g (93%)呈白色固體狀之**49.2**。

合成化合物**49.3**. 向50 mL圓底燒瓶中置放**49.2** (1.5 g, 2.88 mmol, 1.00當量)及(*R*)-CBS (239 mg, 0.86 mmol, 0.30當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液。此後在攪拌下於8小時內逐滴添加 BH_3 -THF (4 mL, 1.50當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加15 mL NH_4Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取混合物，且合併有機層並用2×30 mL氯化鈉(飽和)洗滌。在烘箱中於減壓下乾燥固體。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到1.4 g (93%)呈白色固體狀之**49.3**。

合成化合物**49.4**. 藉由在以下條件下進行製備型SFC分離**49.3**之

對映異構體(1.4 g, 2.67 mmol, 1.00當量)：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5×25 cm, 5 μm；移動相：CO₂ (80%)、甲醇(20%)；偵測器：UV 254 nm。純化得到0.98 g呈白色固體狀之**49.4**以及0.3 g亦呈白色固體狀之2-[6-溴-1-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘓啶-3-基]-2-甲基丙酸第三丁酯。

實例50：合成2-[1-[(2R)-2-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘓啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-230)。



合成化合物50.2. 在攪拌下於0℃下經30分鐘，向氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(2 g, 18.26 mmol, 1.00當量)及氫氧化鈉(1.53 g, 38.25 mmol, 2.10當量)於水(10 mL)及四氫呋喃(25 mL)中之溶液中逐滴添加Cbz-Cl (3.27 g, 19.17 mmol, 1.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取混合物，且合併有機層。用2×40 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。純化得到2.0 g (53%)呈淡黃色液體狀

之3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸苄酯(**50.2**)。

合成化合物 50.3. 向50 mL圓底燒瓶中置放3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸苄酯(2.15 g, 10.38 mmol, 1.00當量)、TBSCl (2.34 g, 15.60 mmol, 1.50當量)、咪唑(1.27 g, 18.68 mmol, 1.80當量)及N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取混合物, 且合併有機層。用2×50 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到3.0 g (90%)呈淡黃色液體狀之3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷-1-甲酸苄酯(**50.3**)。

合成化合物 50.4. 在0°C下於水/冰浴中, 向3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷-1-甲酸苄酯(4.2 g, 13.06 mmol, 1.00當量)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加鈰碳(1.3 g, 0.30當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物, 得到2.2 g (90%)呈淡黃色液體狀之3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷(**50.4**)。

合成化合物 50.5. 在攪拌下於0°C下經30分鐘, 向碳酸雙三氯甲酯(2.38 g, 8.02 mmol, 1.50當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷(1 g, 5.34 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。繼續攪拌30分鐘, 隨之在攪拌下於0°C下在30分鐘內逐滴添加三乙胺(810 mg, 8.00 mmol, 1.50當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層, 用2×40 mL氯化鈉(飽和)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到1.3 g (97%)呈淡黃色液體狀之3-[(第三丁基二甲

基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷-1-羰基氯。

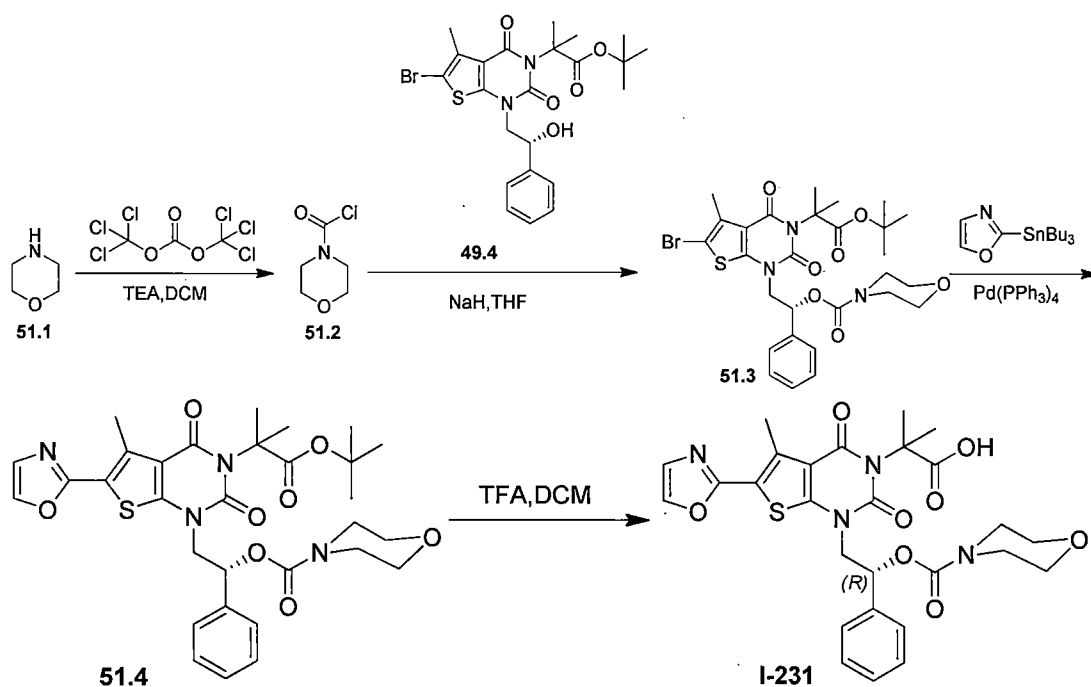
合成化合物50.6. 向50 mL三頸圓底燒瓶中置放**49.4** (200 mg, 0.38 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。此後在0°C下添加氫化鈉(46 mg, 1.15 mmol, 3.00當量, 60%)。在0°C下攪拌所得溶液0.5小時。在攪拌下於0°C下向其中逐滴添加3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷-1-羰基氯(142 mg, 0.57 mmol, 1.50當量)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。在室溫下使所得溶液在攪拌下反應隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層。用2×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用PE/EA (6/1)之矽膠管柱上。純化得到220 mg (78%)呈白色固體狀之**50.6**。

合成化合物50.7. 向經氮氣吹洗之50 mL圓底燒瓶中置放甲苯(10 mL)、**50.6** (310 mg, 0.42 mmol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0.08 mmol, 0.20當量)及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(181 mg, 0.51 mmol, 1.20當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到0.190 g (62%)呈白色固體狀之**50.7**。

合成化合物I-230. 向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(20 mL)、**50.7** (190 mg, 0.26 mmol, 1.00當量)及三氟乙酸(4 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時, 隨之將其在真空下濃縮。將殘餘物溶解於5 mL甲醇中。用碳酸鉀將溶液之pH值調整至10。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(150 mg): 管柱: XBridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相: 水(50 mM NH₄HCO₃)及CH₃CN (在3分鐘內5% CH₃CN升至23%, 在23%下保持11.5分鐘, 接著在2分鐘內升至95%, 接著在2分鐘內降至5%); 偵測器: UV 254/220 nm。獲得56.5 mg (39.5%)呈白色固體狀之

I-230。MS (ES): m/z 555 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.72-1.75 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.37-3.80 (m, 2H), 3.97-4.41 (m, 4H), 6.05-6.09 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.95 (s, 1H)。

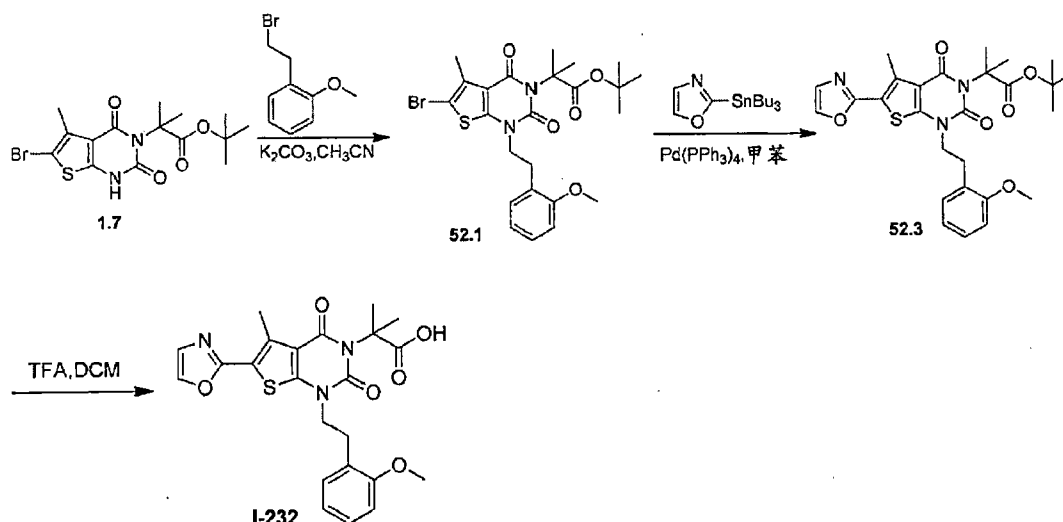
實例51：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-[(嗎啉-4-基)羰氧基]-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-231)。



合成化合物51.2。向500 mL圓底燒瓶中置放碳酸雙三氯甲酯(10.2 g, 34.37 mmol, 1.50當量)及二氯甲烷(100 mL)。此後在攪拌下於0℃下在2分鐘內逐滴添加嗎啉(2 g, 22.96 mmol, 1.00當量)。在攪拌下於0℃下在3分鐘內向其中逐滴添加TEA (4.2 g, 41.51 mmol, 1.81當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加100 mL水洗滌反應物。經無水硫酸鈉乾燥混合物。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到2.238 g (65%)呈淡黃色油狀之嗎啉-4-羰基氯。

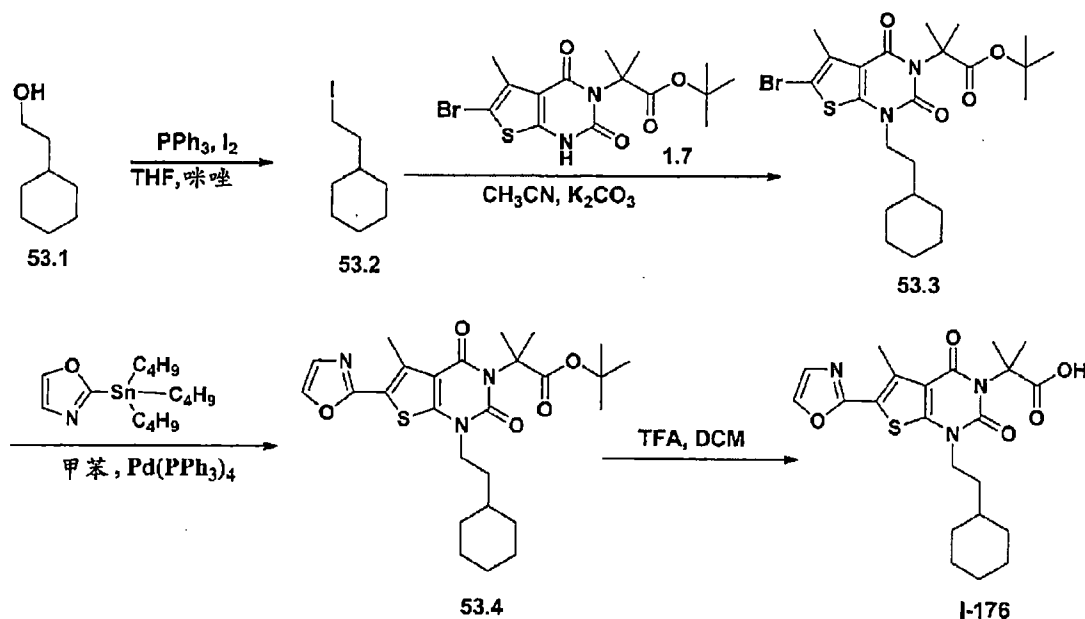
合成化合物**I-231**。以類似於**I-133** (實例9)之方式自**51.3**及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑製備化合物**I-231**。分離得到白色固體，總產率9%。MS (ES): m/z 569 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84 (d, $J=6$ Hz), 2.87 (s, 3H), 3.15-3.64 (m, 8H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.27-6.30 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 5H), 8.03 (s, 1H)。

實例52：合成2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-232**)。



以類似於**I-133** (實例9)之方式製備化合物**I-232**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之總產率為33%。MS (ES): m/z 470 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.11-3.16 (t, 2H), 3.84 (s, 1H), 4.16-4.19 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.71-6.27 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。

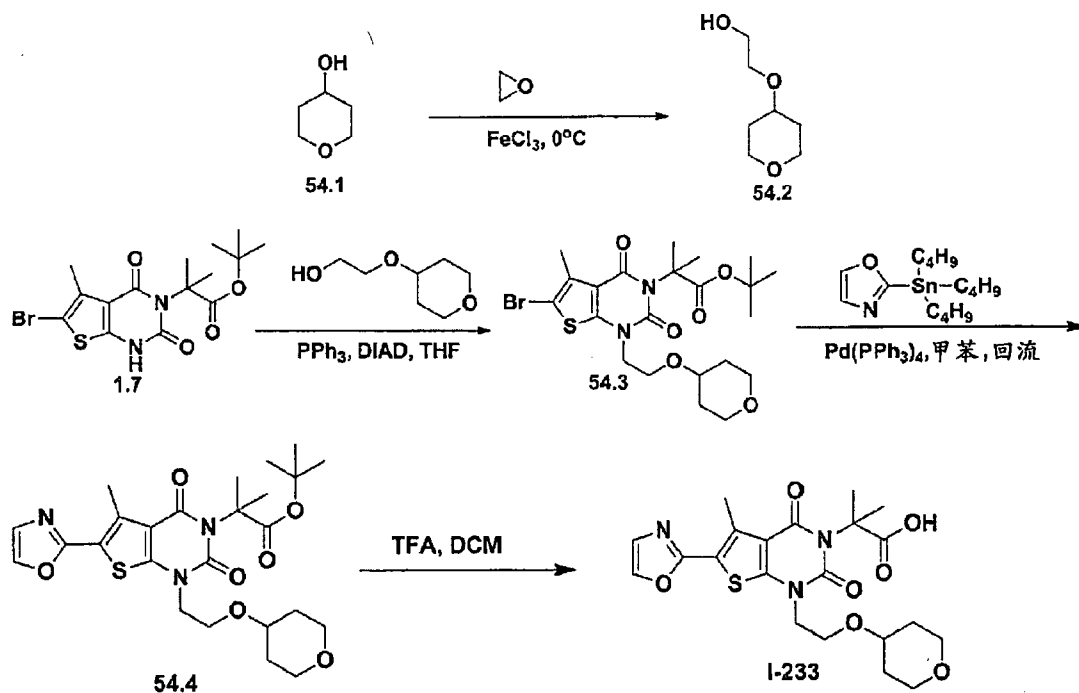
實例53：合成2-[1-(2-環己基乙基)-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-176**)。



合成化合物**53.2**。向250 mL三頸圓底燒瓶中置放2-環己基乙-1-醇(3 g, 23.40 mmol, 1.00當量)、咪唑(2 g, 29.41 mmol, 1.26當量)、 PPh_3 (8 g, 30.50 mmol, 1.30當量)、四氫呋喃(60 mL)及 I_2 (7.7 g, 30.31 mmol, 1.30當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加100 mL碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物。用2×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用石油醚之矽膠管柱上。純化得到4.4 g (79%)呈無色油狀之(2-碘乙基)環己烷。

合成化合物**I-176**。以類似於**I-133**實例9之方式合成化合物**I-176**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之總產率為34%。MS (ES): m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 0.94 (m, 2H), 1.27 (m, 5H), 1.63 (m, 12H), 2.73 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.34 (brs, 1H)。

實例54：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-233**)。

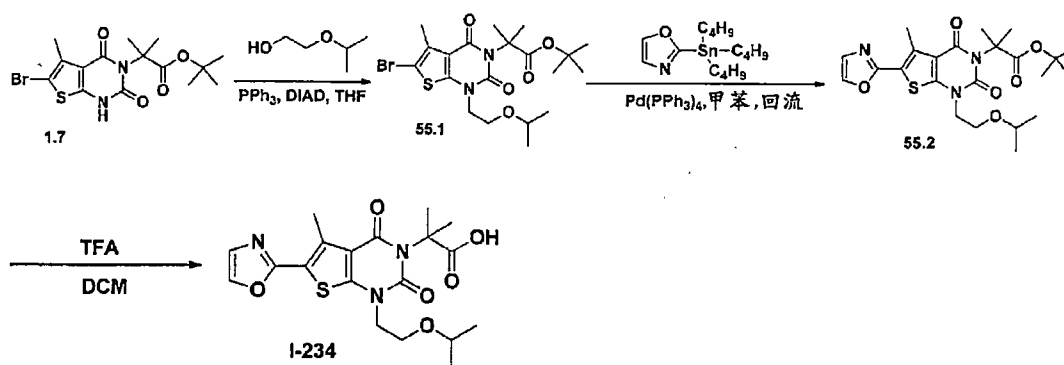


合成化合物**54.2**。向50 mL三頸圓底燒瓶中置放 FeCl_3 (800 mg, 4.94 mmol, 0.10當量)。此後在 0°C 下添加氧雜環己烷-4-醇(5 g, 48.96 mmol, 1.00當量)。在攪拌下於 0°C 下向其中逐滴添加環氧乙烷(20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30-1:1)之矽膠管柱上。純化得到2.25 g呈無色油狀之(粗) 2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙-1-醇(**54.2**)。

合成化合物**I-233**。以類似於化合物**14.5**之方式製備化合物**I-233**。分離得到白色固體，自**1.7**所得之總產率為11%。純化：用二氯甲烷/甲醇(30:1:0.15)展開薄層層析。MS (ES): m/z 464 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.17-4.15 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.87-3.85 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.79-3.75 (2H, m), 3.61-3.58 (1H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 2.82 (3H, s), 1.81 (8H, s), 1.53-1.31 (2H, m)。

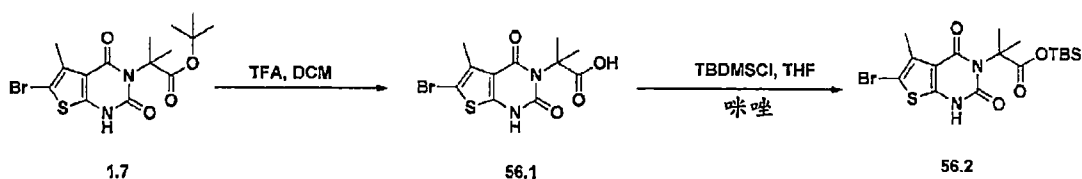
實例55：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-

1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸
(I-234)。



以類似於化合物 **14.5** 之方式自 **1.7** 及 2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇製備化合物 **I-234**。分離得到白色固體，自 **1.7** 所得之總產率為 12%。純化：用二氯甲烷/甲醇 (40:1) 進行製備型 TLC。MS (ES): m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.09-1.11 (d, 6H), 1.87 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.72-3.76 (t, 2H), 4.03-4.10 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)。

實例 56：合成中間物 **56.2**。

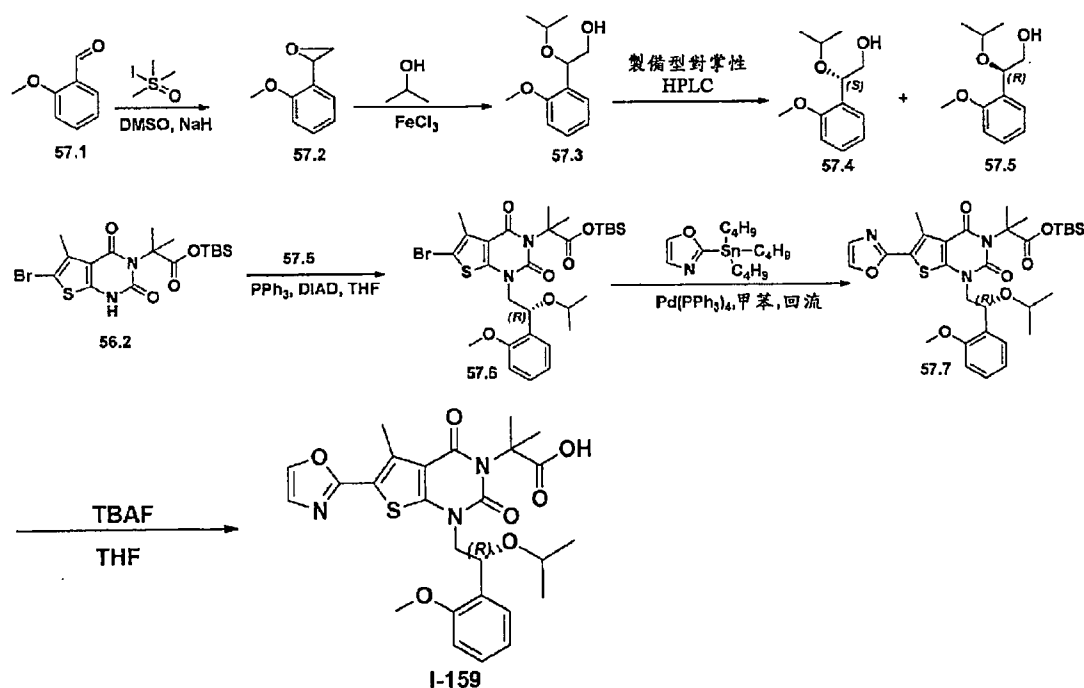


合成化合物 **56.1**。向 250 mL 圓底燒瓶中置放 **1.7** (4 g, 9.92 mmol, 1.00 當量)、二氯甲烷 (100 mL) 及三氟乙酸 (20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮混合物。純化得到 3.3 g 呈白色固體狀之(粗) **56.1**。

合成中間物 **56.2**。向 250 mL 圓底燒瓶中置放 **56.1** (3.3 g, 9.51

mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(60 mL)、咪唑(775 mg, 10.37 mmol, 1.2當量)及TBDMSCl (1.7 g, 11.26 mmol, 1.18當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於矽膠管柱上且用PE/EA (10/1)溶離, 得到3.9 g (89%)呈白色固體狀之56.2。

實例57: 合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-159)。



合成化合物57.2. 向1000 mL三頸圓底燒瓶中置放DMSO (400 mL)及氫化鈉(7 g, 175.00 mmol, 1.19當量, 60%)。此後添加S,S-二甲基甲烷亞磺醯碘(38 g, 172.67 mmol, 1.18當量)。在40℃攪拌混合物1小時。在攪拌下於15℃下向其中逐滴添加2-甲氧基苯甲醛(20 g, 146.90 mmol, 1.00當量)於DMSO (100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加400 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。

用1000 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。用1000 mL H₂O洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。純化得到14 g (63%)呈黃色油狀之2-(2-甲氧基苯基)環氧乙烷。

合成化合物57.3. 使用與製備**54.2**相同之方法製備**57.3**。分離得到白色固體，產率33%。

合成化合物57.5. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**57.3**之對映異構體(8.5 g)：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μm；移動相：己烷及HPLC級乙醇(在5%乙醇下保持12分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得3.3 g **57.5** (tR=8分鐘)。

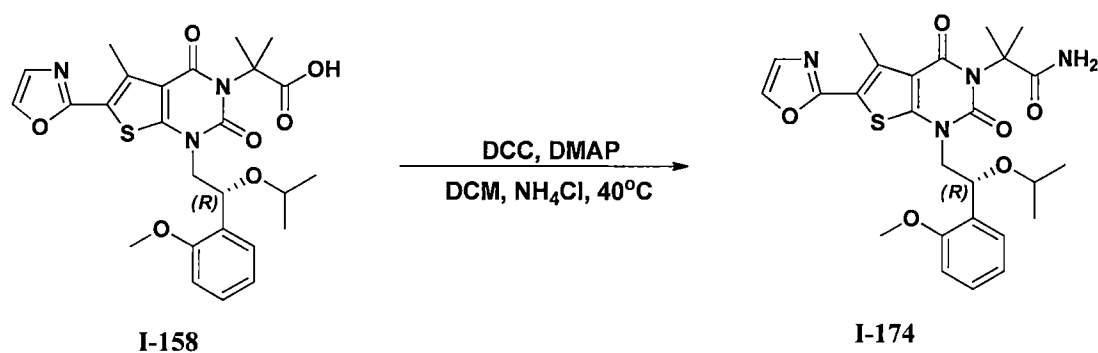
合成化合物57.6. 向500 mL三頸圓底燒瓶中置放**56.2** (3 g，6.50 mmol，1.00當量)、**57.5** (2.73 g，12.98 mmol，2.00當量)、四氫呋喃(150 mL)及DIAD (1.97 g，9.74 mmol，1.50當量)。此後在攪拌下於0°C下逐滴添加PPh₃ (2.55 g，9.72 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。純化得到4.2 g呈黃色固體狀之(粗) **57.6**。

合成化合物57.7. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放**57.6** (4.2 g，6.42 mmol，1.00當量)、甲苯(100 mL)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(3.44 g，9.61 mmol，1.50當量)及Pd(PPh₃)₄ (740 mg，0.64 mmol，0.10當量)。在110°C下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:25)之矽膠管柱上。純化得到1.15 g呈黃色固體狀之(不純) **57.7**。

合成化合物I-159. 向100 mL圓底燒瓶中置放**57.7** (1.15 g，1.79 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)及TBAF·3H₂O (306 mg，0.97

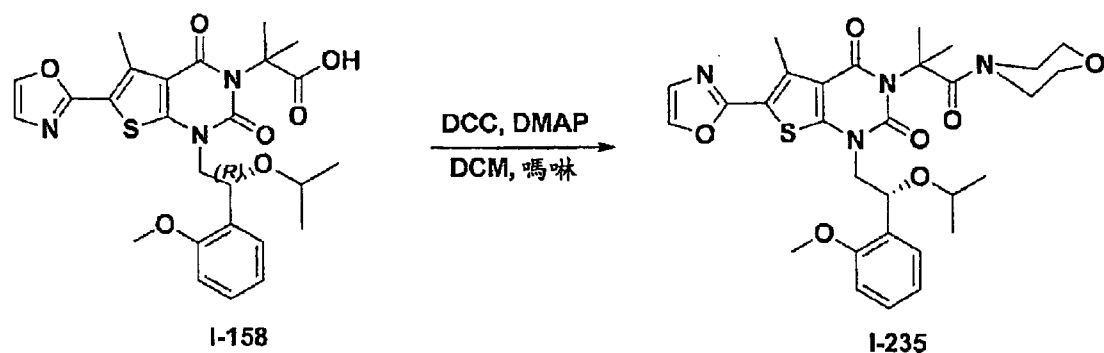
mmol, 0.54當量)。在室溫下攪拌所得溶液15分鐘，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到583 mg (62%)呈白色固體狀之化合物**I-159**。MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺, 550 ($M+Na$)⁺, 591 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.98 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 6.95-7.93 (m, 6H)。

實例58：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-174**)。



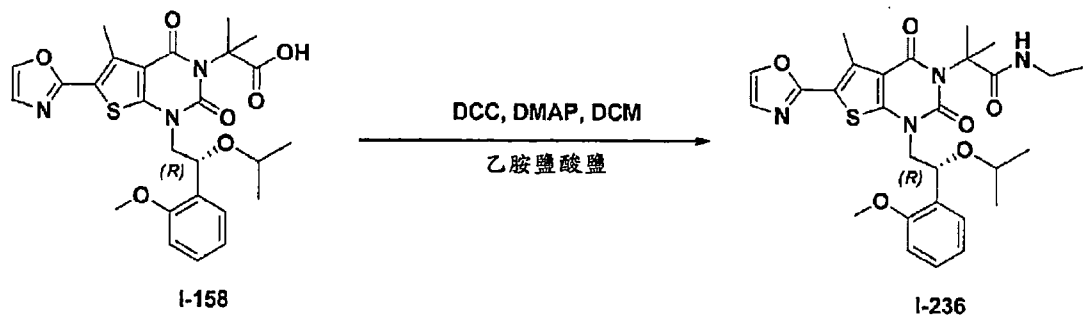
使用實例4之方法自化合物**I-158**製備化合物**I-174**。純化：用二氯甲烷/甲醇(20:1)展開薄層層析。分離得到白色固體，產率52%。MS (ES): m/z 527 ($M+H$)⁺, 549 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (m, 6H), 1.76-1.77 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97-4.12 (m, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.85-6.88 (d, 1H), 6.94-6.99 (t, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.47-7.50 (d, 1H), 7.93 (s, 1H)。

實例59：合成1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-(嗎啉-4-基)-1-側氧基丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-235**)。



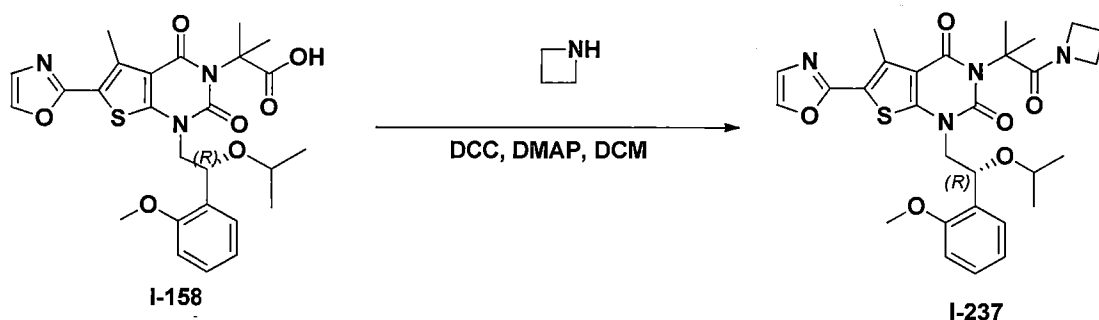
使用實例4之方法自化合物**I-158**及嗎啉製備化合物**I-235**。純化：在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD，5 μm，19×150 mm；移動相，水(50 mM NH₄HCO₃)及CH₃CN (在10分鐘內5.0% CH₃CN升至95.0%，在2分鐘內保持於95.0%下，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254 nm、220 nm。獲得34.2 mg (60%)化合物**I-235**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.08 (m, 6H), 1.77 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.44-3.66 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.99 (s, 1H)。MS (ES): *m/z* 619 (M+Na)⁺。

實例60：合成N-乙基-2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-236**)。



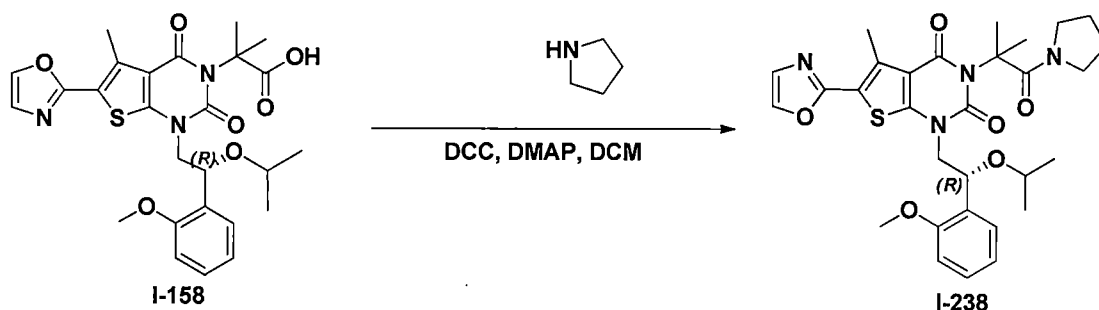
使用實例4之方法自化合物 **I-158** 及乙胺鹽酸鹽製備化合物 **I-236**。純化：在以下條件下進行製備型 HPLC (Waters)：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD, 5 μ m, 19 \times 150 mm；移動相，水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內5.0% CH_3CN 升至95.0%，在2分鐘內保持於95.0%下，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254 nm、220 nm。MS (ES): m/z 577 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13-1.15 (m, 9H), 1.77 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H)。

實例61：合成3-[1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-237**)。



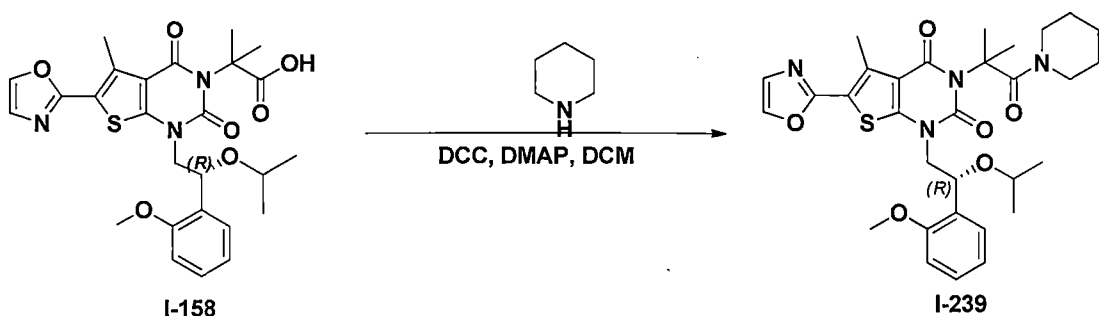
使用實例4之方法自化合物 **I-158** 及氮雜環丁烷製備化合物 **I-237**。純化：在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。純化得到38.3 mg (48%)呈白色固體狀之化合物 **I-237**。MS (ES): m/z 568 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 589 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (t, 6H), 1.76 (s, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06-4.17 (m, 6H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.99 (s, 1H)。

實例 62：合成1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-側氧基-1-(吡咯啉-1-基)丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-238)。



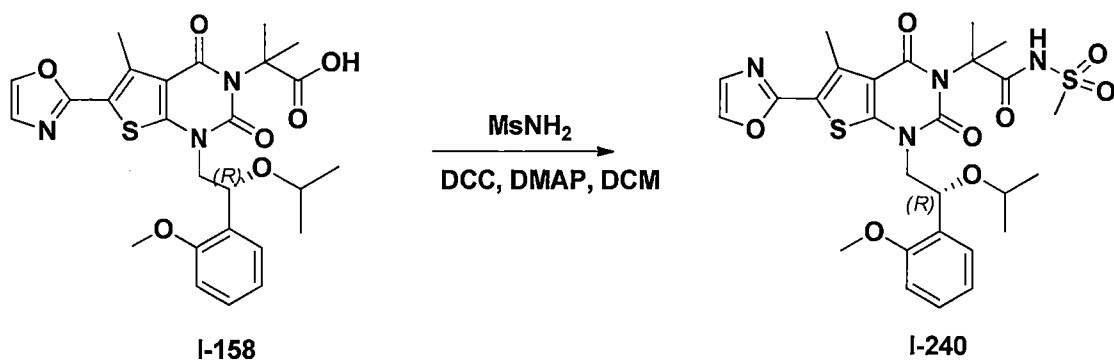
使用實例4之方法自化合物I-158及吡咯啉製備化合物I-238。純化：在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。純化得到41.6 mg (50%)呈白色固體狀之化合物I-238。MS (ES): m/z 603 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.77-1.82 (m, 10H), 2.80 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (br s, 2H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.99 (s, 1H)。

實例 63：合成1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-側氧基-1-(哌啶-1-基)丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-239)。



使用實例4之方法自化合物 **I-158** 及哌啶製備化合物 **I-239**。純化：在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇 (40:1) 之矽膠管柱上。純化得到 41.6 mg (49%) 呈白色固體狀之化合物 **I-239**。MS (ES): m/z 617 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.02 (m, 6H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.41-1.95 (m, 10H), 2.81 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 1H), 8.03 (s, 1H)。

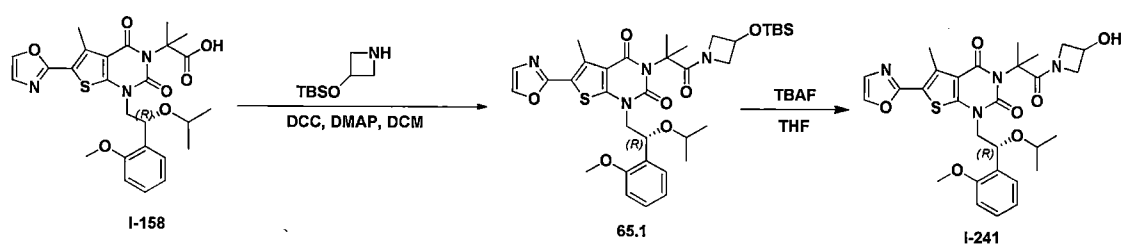
實例 64：合成 N-甲磺醯基-2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺 (**I-240**)。



使用實例4之方法自化合物 **I-158** 及甲磺醯胺製備化合物 **I-240**。純化：在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇 (40:1) 之矽膠管柱上。純化得到 13.6 mg (16%) 呈白色固體狀之化合物 **I-240**。MS (ES): m/z 605 ($M+H$)⁺, 627 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.80-0.94 (m, 6H), 1.67-1.68 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 6.79-6.82 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H), 7.87 (s, 1H)。

實例 65：3-[1-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-

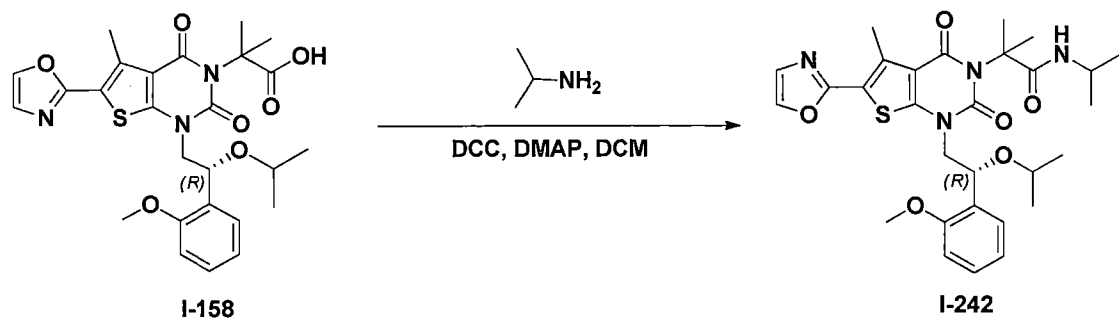
基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-241)。



合成化合物**65.1**。使用實例4之方法自化合物**I-158**及3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]氮雜環丁烷製備化合物**65.1**，但其中在50℃下之微波照射作為熱源。純化：在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到100 mg (50%)呈白色固體狀之化合物**65.1**。

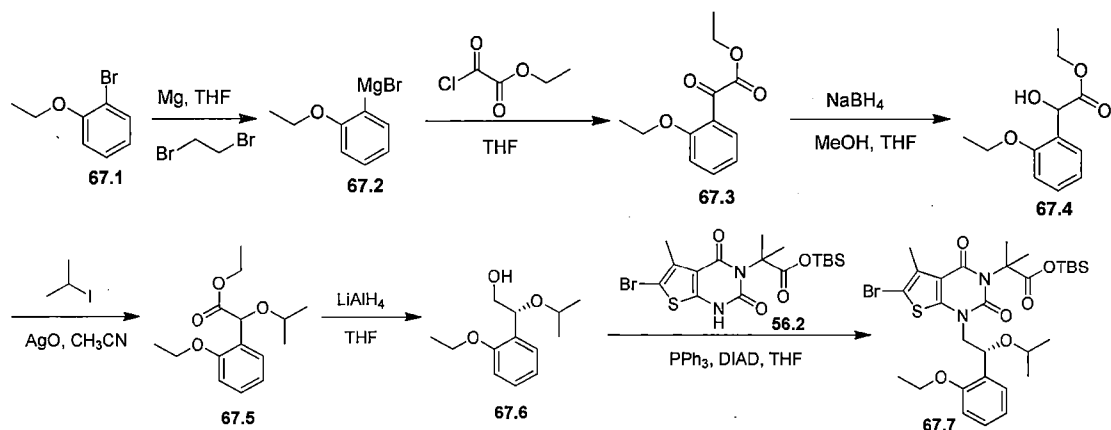
合成化合物**I-241**。向50 mL圓底燒瓶中置放**65.1** (100 mg, 0.14 mmol, 1.00當量)、氧雜環戊烷(10 mL)及TBAF (37.4 mg, 0.14 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上。純化得到53.6 mg (64%)呈白色固體狀之化合物**I-241**。MS (ES): m/z 605 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.74-1.75 (d, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 1H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 7.99 (s, 1H)。

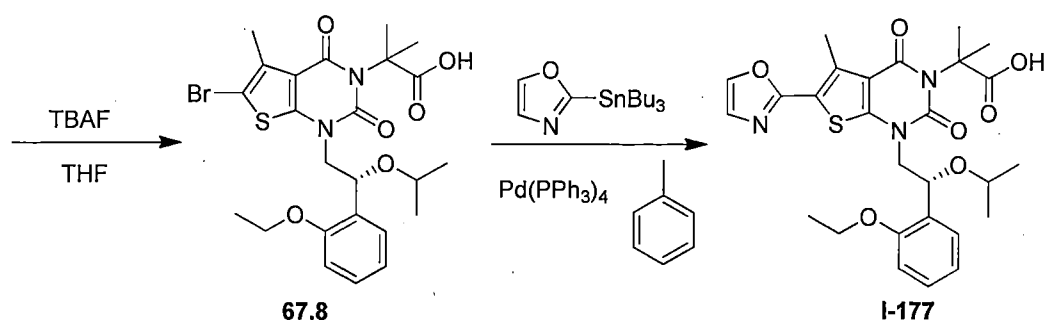
實例66：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)丙醯胺(I-242)。



使用實例4之方法自化合物**I-158**及丙-2-胺製備化合物**I-242**。純化：在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。純化得到31.5 mg (39%)呈白色固體狀之化合物**I-242**。MS (ES): m/z 591 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.07 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.77-1.83 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 3H), 5.33-5.38 (t, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

實例67：合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-177**)。





合成化合物67.2. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放Mg (1.55 g)及10 mL四氫呋喃。接著添加1-溴-2-乙氧基苯(1 g)及1,2-二溴乙烷(100 mg, 0.53 mmol, 0.01當量)以起始反應。接著逐滴添加第二批溶解於40 mL THF中之1-溴-2-乙氧基苯(9 g)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。混合物直接用於下一步驟中。

合成化合物67.3. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(20 mL)及2-氯-2-側氧基乙酸乙酯(17 g, 124.51 mmol, 2.51當量)。此後在攪拌下於-80℃下逐滴添加溴(2-乙氧基苯基)鎂(20 mL, 1.00當量)。在-80℃下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到8.5 g (77%)呈無色油狀之**67.3**。

合成化合物67.4. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放甲醇(10 mL)、2-(2-乙氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯(8.5 g, 38.25 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(50 mL)。此後在0℃下分數份添加NaBH₄ (730 mg, 19.30 mmol, 0.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到7.1 g (83%)呈無色油狀之**67.4**。

合成化合物67.5. 向250 mL圓底燒瓶中置放2-(2-乙氧基苯基)-2-

羥基乙酸乙酯(7.1 g, 31.66 mmol, 1.00當量)、CH₃CN (50 mL)、Ag₂O (22.1 g)及2-碘丙烷(27 g, 158.83 mmol, 5.02當量)。在40℃下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)之矽膠管柱上。純化得到1.3 g (15%)呈無色油狀之**67.5**。

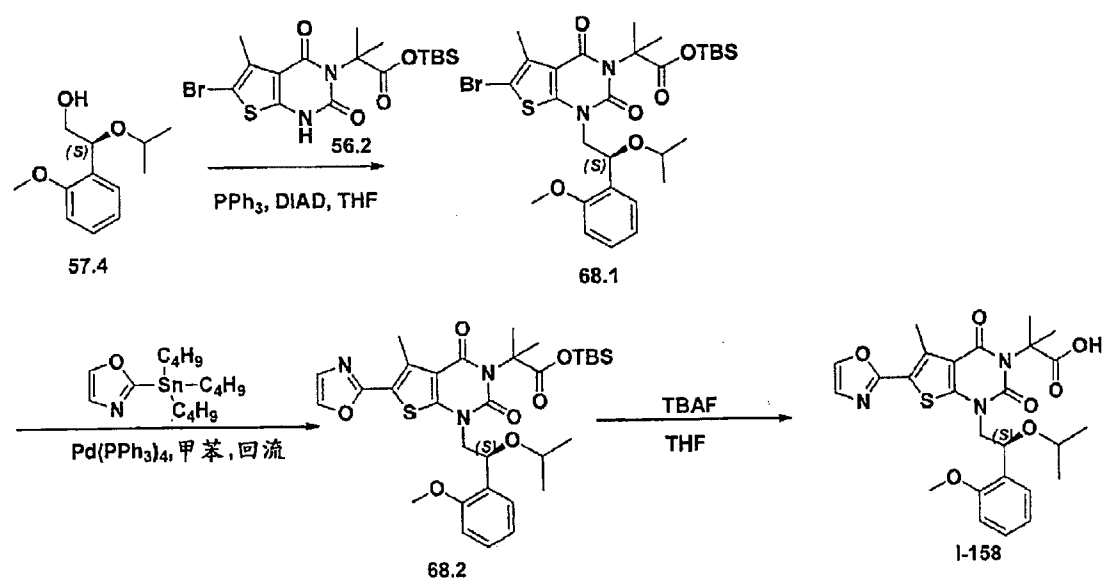
合成化合物**67.6**. 向50 mL三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(20 mL)及**67.5** (1.3 g, 4.88 mmol, 1.00當量)。接著在0℃下添加LiAlH₄ (186 mg, 4.90 mmol, 1.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加20 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物：管柱：Venusil Chiral OD-H, 21.1×25 cm, 5 μm；移動相：己烷及乙醇(在2.0%乙醇下保持11分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。純化得到0.35 g (32%)呈黃色固體狀之**67.6**。

合成化合物**67.7**. 向50 mL圓底燒瓶中置放Ph₃P (545 mg, 2.08 mmol, 2.00當量)、**67.6** (350 mg, 1.56 mmol, 1.50當量)、四氫呋喃(10 mL)、**56.2** (480 mg, 1.04 mmol, 1.00當量)及DIAD (420 mg, 2.08 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。純化得到400 mg呈黃色油狀之(粗) **67.7**。

合成化合物**67.8**. 向50 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(5 mL)、**67.7** (400 mg, 0.60 mmol, 1.00當量)及TBAF (172 mg, 0.66 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加0.5 mL水淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到350 mg呈黃色油狀之(粗) **67.8**。

合成化合物**I-177**。根據實例2之方法自**67.8**及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑製備化合物**I-177**。純化：將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到106.1 mg (31%)呈白色固體狀之化合物**I-177**。MS (ES): m/z 542 ($M+H$)⁺, 564 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.99-1.04 (m, 6H), 1.44 (t, $J=7.2$, 3H), 1.75-1.76 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 4H), 5.37-5.41 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$, 1H), 7.00 (t, $J=7.2$, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.6$, 1H), 7.97 (s, 1H)。

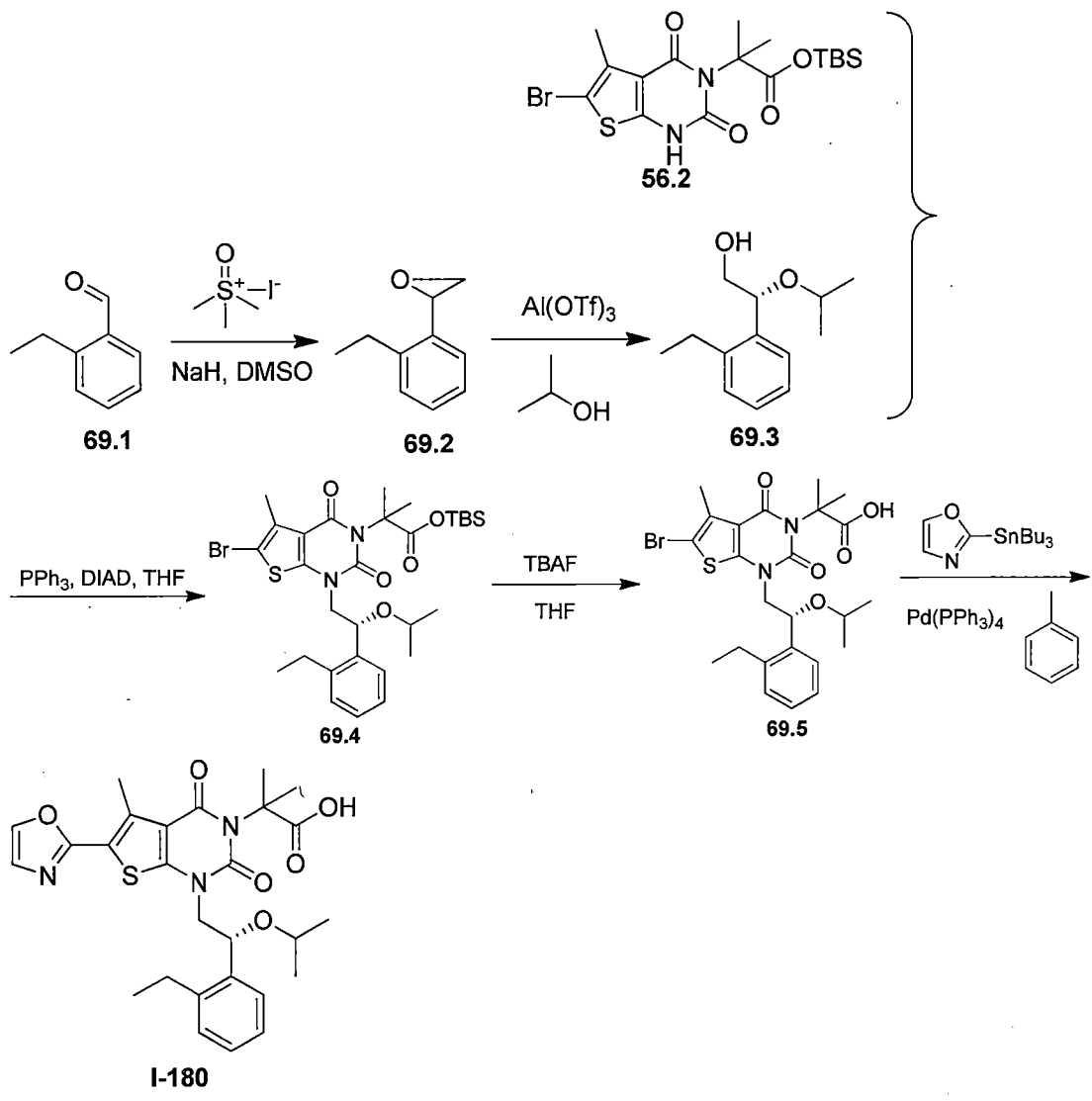
實例68：合成2-[1-[(2S)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-158**)。



使用與實例57相同之程序自**57.4**及中間物**56.2**製備化合物**I-158**。純化：使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱。分離得到541 mg (20%)呈白色固體狀之化合物**I-158**。MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺, 550 ($M+Na$)⁺, 591 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.02 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.46 (m,

1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.97 (s, 1H)。

實例69：合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-180)。



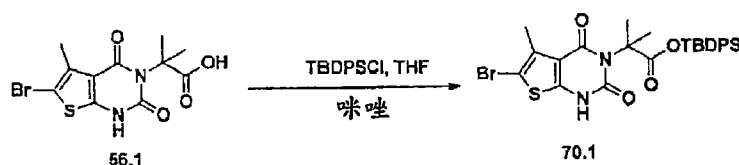
合成化合物69.2。使用與合成57.2相同之方法自69.1製備化合物69.2。分離得到無色油狀物，定量產率。

合成化合物69.3。向50 mL圓底燒瓶中置放Al(OTf)₃ (641 mg，1.35 mmol，0.05當量)、丙-2-醇(20 mL)及69.2 (4 g，26.99 mmol，

1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加1 mL水淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson GX 281)自經純化之外消旋體分離所要對映異構體：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.2% TEA)及IPA (在11分鐘內保持於2.0% IPA下)；偵測器：UV 220/254 nm。收集第二溶離峰。濃縮得到1.2 g (21%)呈黃色油狀之**69.3**。

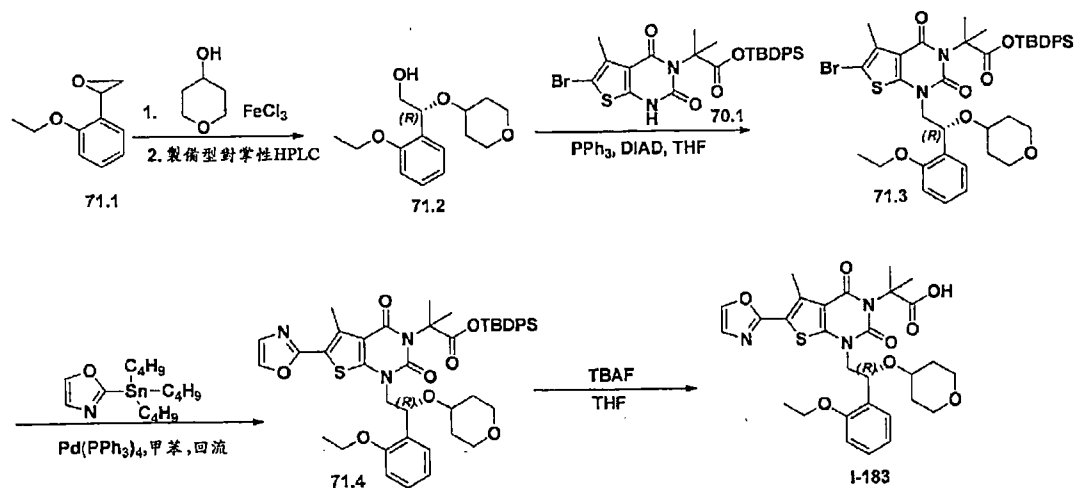
合成化合物I-180。以類似於實例67之方式製備化合物**I-180**。純化：使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱。分離得到47.8 mg (自**56.2**所得之總產率為11%)呈白色固體狀之化合物**I-180**。MS (ES): m/z 526 ($M+Na$)⁺, 589 ($M+H+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.95 (t, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.78-1.80 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

實例70：合成中間物70.1。



以類似於中間物**56.2**之方式製備中間物**70.1**。分離得到白色固體(84%)。

實例71：合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-183)。

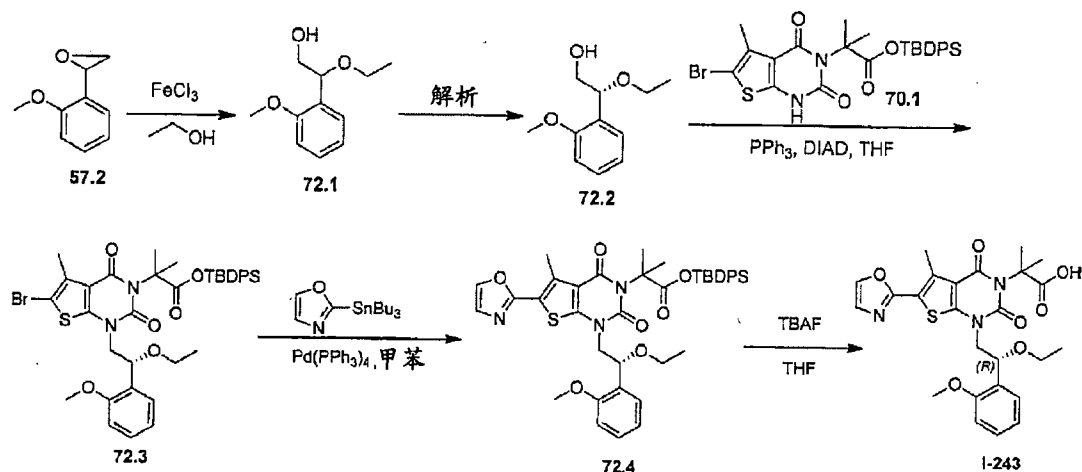


合成化合物**71.2**。使用合成**20.1**之方法合成化合物**71.2**。純化：將處理後所獲得之殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，獲得純外消旋產物。接著藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離對映異構體：管柱：Lichrom OD-H 2×25 cm，5 μm ；移動相：己烷及IPA (在5% IPA下保持15分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得0.870 g (8%)呈無色油狀之**71.2**。

合成化合物**I-183**。遵循與實例57相同之程序製備化合物**I-183**。純化：將粗物質施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2，0.5%，AcOH)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)進一步純化由此獲得之產物(100 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，5 μm ，19×150 mm；移動相：水(含50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內20.0% CH_3CN 升至50.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至20.0%)；偵測器：UV 254 nm、220 nm。純化得到0.046 g (12%，自**70.1**所得)呈白色固體狀之化合物**I-183**。MS (ES): m/z 606 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 606。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 1.41 (m, 5H), 1.73 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.40 (dd, $J=4.2$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (m,

2H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=1.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H)。

實例72：合成2-[1-[(2R)-2-乙氧基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-243)。

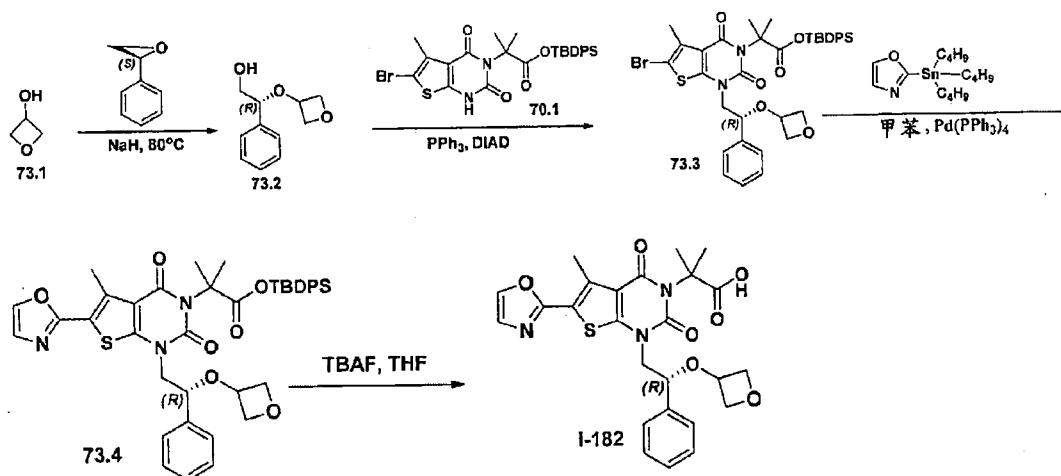


合成化合物72.2。以類似於化合物57.5之方式，在環氧化物開環步驟中用乙醇替代異丙醇來製備化合物72.2。純化：藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(1.5 g)：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μ m；移動相：己烷及乙醇(在5.0%乙醇下保持12分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。收集第二峰。獲得0.59 g (36%，自57.2所得)呈白色固體狀之72.2。

合成化合物I-243。以類似於合成化合物I-158 (實例57)之方式製備化合物I-243。純化：具有二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱。分離得到白色固體，自70.1所得之總產率為37%。MS (ES): m/z 514 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.32-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 5.21-5.26 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.8$, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.97 (s,

1H)。

實例 73：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1-[(2R)-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-182)。

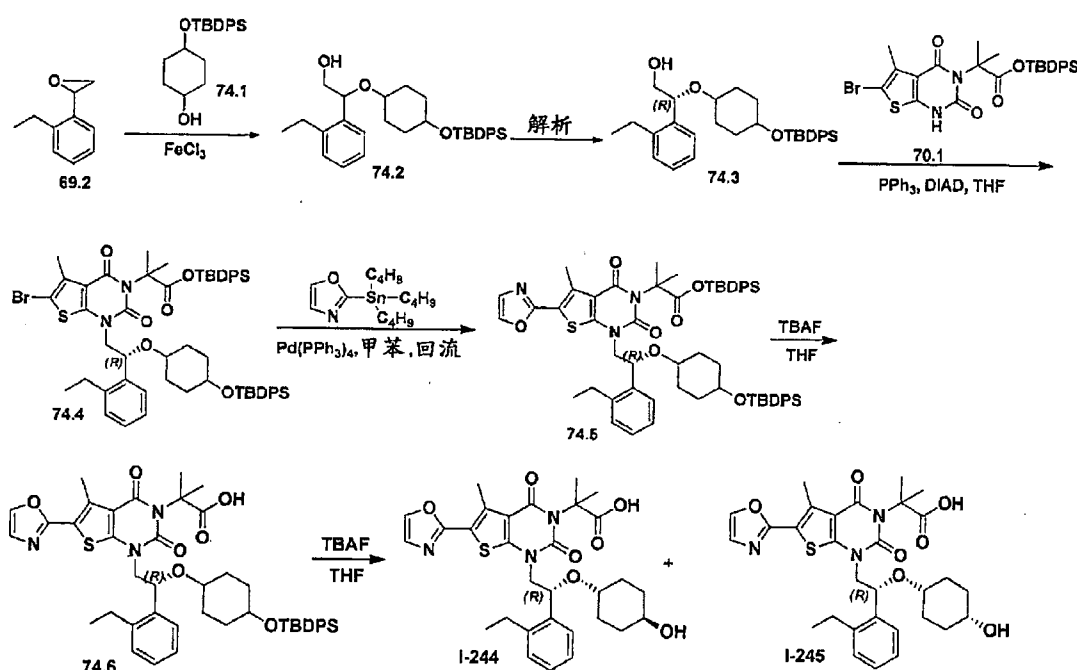


合成化合物 73.2. 向 50 mL 圓底燒瓶中置放(2S)-2-苯基環氧乙烷 (4 g, 33.29 mmol, 1.00當量)及氧雜環丁烷-3-醇(16 mL)。此後分數批添加氫化鈉(1.3 g, 32.50 mmol, 1.00當量, 60%)。在80°C下於油浴中攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加50 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用2×50 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用PE/EA (8:1)之矽膠管柱上。純化得到 1.6 g (25%)呈黃色油狀之(2R)-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-2-苯基乙-1-醇(73.2)。

合成化合物 I-182. 以類似於實例 57 之方式製備化合物 I-182。純化：將粗產物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。獲得 23.6 mg (27%)呈白色固體狀之化合物 I-182。MS (ES): *m/z* 512 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.83 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.41-3.45 (t, 1H), 3.47-3.56 (t, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07-4.23 (m,

3H), 4.57-4.61 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 6H), 7.99 (s, 1H)。

實例 74：合成 2-(1-((R)-2-(2-乙基苯基)-2-(((1R,4R)-4-羥基環己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-244)及實例 75：合成 2-(1-((R)-2-(2-乙基苯基)-2-(((1S,4S)-4-羥基環己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-245)。



合成化合物 74.1. 向 1000 mL 三頸圓底燒瓶中置放環己烷-1,4-二醇(20 g, 172.18 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(500 mL)及 1H-咪唑(17.58 g, 258.24 mmol, 1.50當量)。此後在攪拌下於 15℃ 下逐滴添加第三丁基(氯)二苯基矽烷(49.69 g, 180.78 mmol, 1.05當量)於二噁烷(100 mL)中之溶液。在 15-20℃ 下攪拌所得溶液 15 小時。濾除固體。用 200 mL 水稀釋濾液。用 3×200 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:60-1:50-1:30-1:20)之矽膠管柱上。純化得到 32.98 g (54%) 呈白色半固體之 4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環己-1-醇(74.1)。

合成化合物74.2. 以類似於化合物**57.4**及**57.5**之方式，在環氧化物開環步驟中用**74.1**替代異丙醇來製備化合物**74.2**。純化：將粗產物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)再純化所獲得之物質(1.8 g)：管柱：C18矽膠；移動相：在30分鐘內乙腈/水=3/1增至乙腈/水=19/1；偵測器：UV 220 nm。獲得1.64 g呈無色油狀之**74.2**。

解析化合物74.3. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**74.2**之對映異構體(2.09 g)：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μ m；移動相：己烷及IPA。

合成化合物74.4. 以類似於化合物**57.7**之方式製備化合物**74.4**。分離得到淡黃色油狀物，自**70.1**所得之產率為54%。

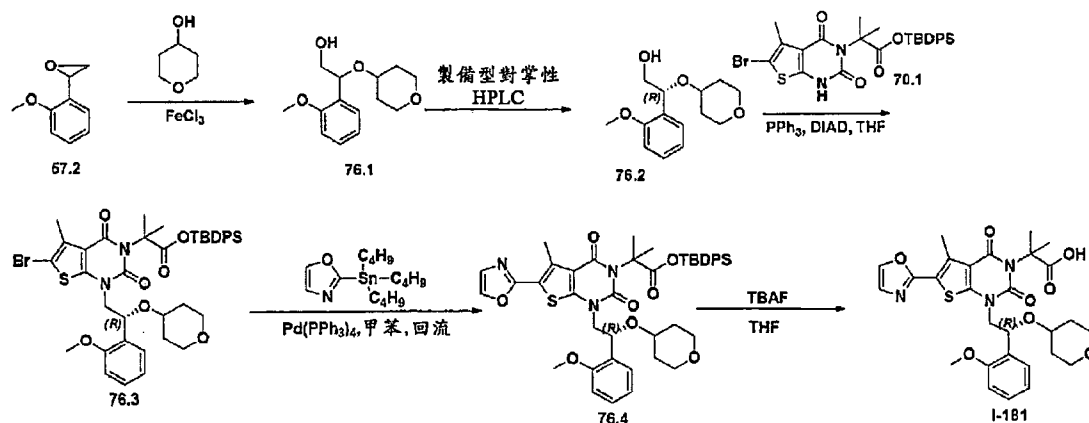
合成化合物74.6. 向100 mL圓底燒瓶中置放**74.5** (486 mg，0.46 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(10 mL)及TBAF (120 mg，0.46 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。藉由用DCM/MeOH/HOAc (30/1/0.15)展開薄層層析來純化殘餘物。獲得78 mg (21%)呈白色固體狀之**74.7**。

合成化合物I-244及I-245. 向25 mL圓底燒瓶中置放化合物**74.7** (78 mg，0.10 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(2 mL)及TBAF (100 mg，0.38 mmol，4.02當量)。在室溫下攪拌所得溶液4天，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH/HOAc (1:16:0.1)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)進一步純化由此獲得之產物(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19×150 mm 5 μ m；移動相：水(含50 mM NH_4CO_3)及 CH_3CN (在10分鐘內5.0% CH_3CN 升至42.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得10.5 mg (38%)化合物**I-244**及4.6 mg (16%)化合物**I-245**，均呈白色固體狀。MS (ES): m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物**I-244**之分析數據：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.99 (1H, s), 7.63-7.60 (1H, m), 7.23-7.22 (4H, m), 5.26-5.22 (1H, dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.30-4.25 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 3.70-3.62 (1H, t, $J=12.0$ Hz), 3.50-3.47 (1H, m), 3.20-3.19 (1H, m), 3.08-2.90 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.80-2.69 (1H, m), 1.83 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.73-1.62 (4H, m), 1.36-1.31 (4H, m), 1.25-1.10 (3H, m)。

化合物**I-245**之分析數據：MS (ES): m/z 582 (M+H)⁺; 604 (M+Na)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.97 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.32-7.25 (4H, m), 5.29-5.26 (1H, m), 4.30-4.26 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.19-2.96 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.76-2.63 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.53-1.38 (9H, m)。

實例76：合成2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-181**)。



合成化合物**76.1**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放氧雜環己烷-4-醇(86 g, 842.05 mmol, 2.01當量)及FeCl₃ (10 g)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加**57.2** (63 g,

419.51 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。用500 mL H₂O稀釋所得溶液。用3×1000 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。用3×300 mL氯化鈉(飽和)萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此得到22 g (21%)呈白色固體狀之**76.1**。

合成化合物 76.2. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)解析**76.1**之對映異構體(22 g)：管柱：Venusil Chiral OD-H, 21.1×25 cm, 5 μm；移動相：己烷(0.2% TEA)及乙醇(0.2% TEA)(在10%乙醇(0.2% TEA)下保持13分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得11.4 g (52%)呈白色固體狀之**76.2**。

合成化合物 76.3. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放**70.1** (12 g, 20.49 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(200 mL)、**76.2** (6.2 g, 24.57 mmol, 1.20當量)及DIAD (6.5 g, 32.18 mmol, 1.57當量)。此後在攪拌下於0℃下在60分鐘內逐滴添加三苯基膦(8.4 g, 32.03 mmol, 1.56當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此得到17 g呈白色固體狀之(粗) **76.3**。

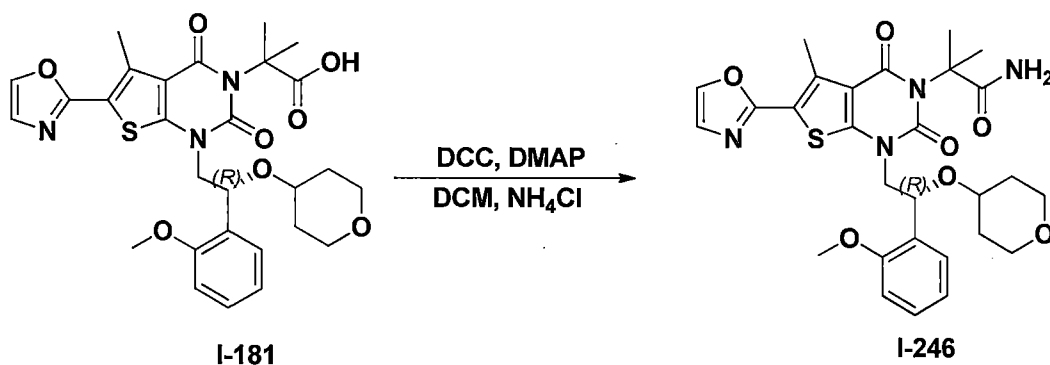
合成化合物 76.4. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放**76.3** (17 g, 粗)、甲苯(300 mL)、Pd(PPh₃)₄ (1.7 g, 1.47 mmol, 0.07當量)及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(8.6 g, 24.02 mmol, 1.16當量)。在110℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到6 g呈白色固體狀之**76.4**。

合成化合物 I-181. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放**76.4** (6 g, 7.43 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(100 mL)、TBAF (2.3 g, 8.80 mmol,

1.18當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(50:1)之矽膠管柱上。此得到3.4 g (80%)呈白色固體狀之化合物**I-181**。

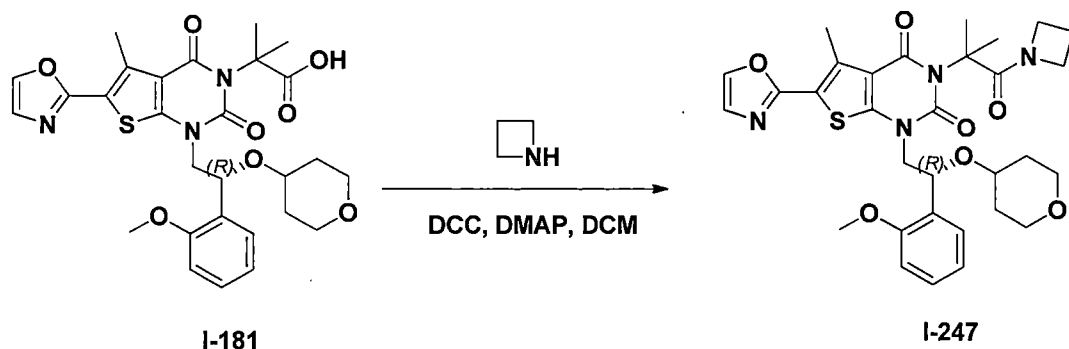
純化：MS (ES): m/z 570 ($M+H$)⁺, 592 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.22-1.36 (m, 2H), 1.62 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85-4.20 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.2 (s, 1H)。

實例77：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-246**)。



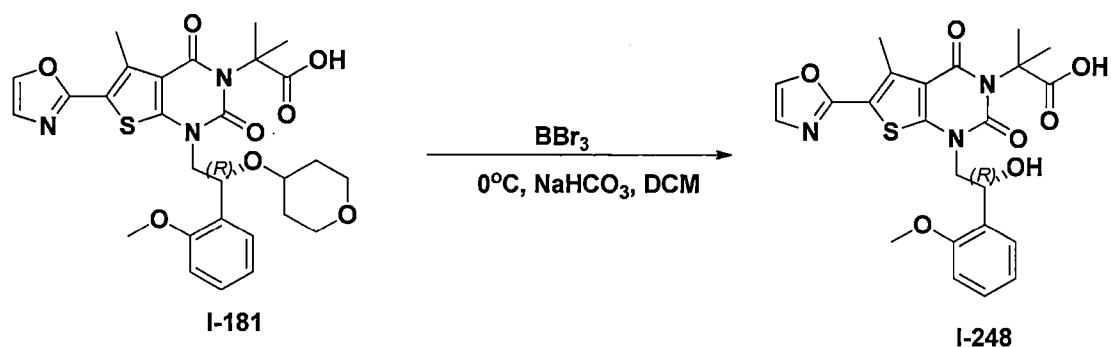
根據實例4之方法自化合物**I-181**製備化合物**I-246**。純化：具有二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱。分離得到白色固體，產率37%。MS (ES): m/z 591 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.29-1.36 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.09 (m, 2H), 5.26-5.31 (t, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實例78：合成3-[1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-247**)。



根據實例4之方法自化合物 **I-181** 及氮雜環丁烷製備化合物 **I-247**。純化：MS (ES): m/z 609 ($M+H$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.31-7.29 (1H, t), 7.06-7.00 (2H, m), 5.31-5.29 (1H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 3.86-3.81 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.70-3.58 (2H, m), 3.38-3.24 (1H, m), 3.23-3.21 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, t), 1.64-1.63 (8H, m), 1.40-1.15 (2H, m)。

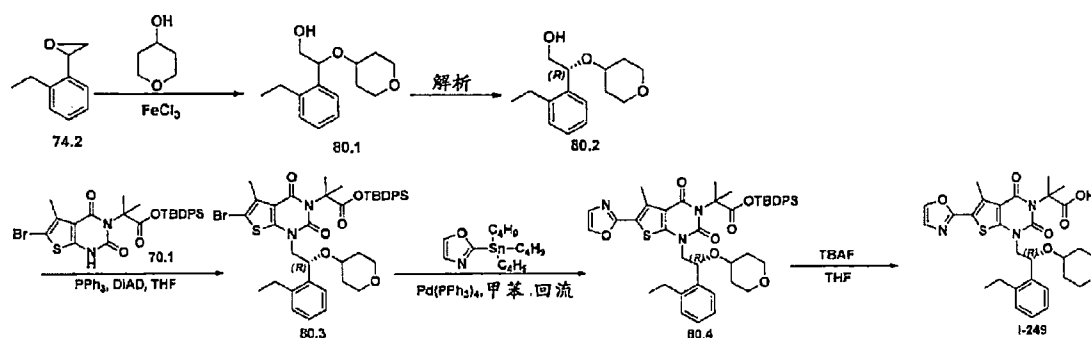
實例79：合成2-[1-[(2R)-2-羥基-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-248**)。



向 50 mL 圓底燒瓶中置放 **I-181** (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 當量)、碳酸氫鈉(798 mg, 9.50 mmol, 50.11 當量)及二氯甲烷(10 mL)。

此後在攪拌下於0℃下逐滴添加BBr₃ (476 mg, 10.03當量)。在室溫下攪拌所得溶液0.5小時，接著在真空下濃縮。藉由用甲醇/DCM (1:20)展開薄層層析來純化殘餘物。獲得9.6 mg (11%)呈白色固體狀之化合物**I-248**。MS (ES): m/z 586 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79-1.82 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.14-5.17 (t, 1H), 6.71-6.73 (d, 1H), 6.87-6.90 (t, 1H), 7.07-7.11 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35-7.36 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)。

實例80：合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-249**)。

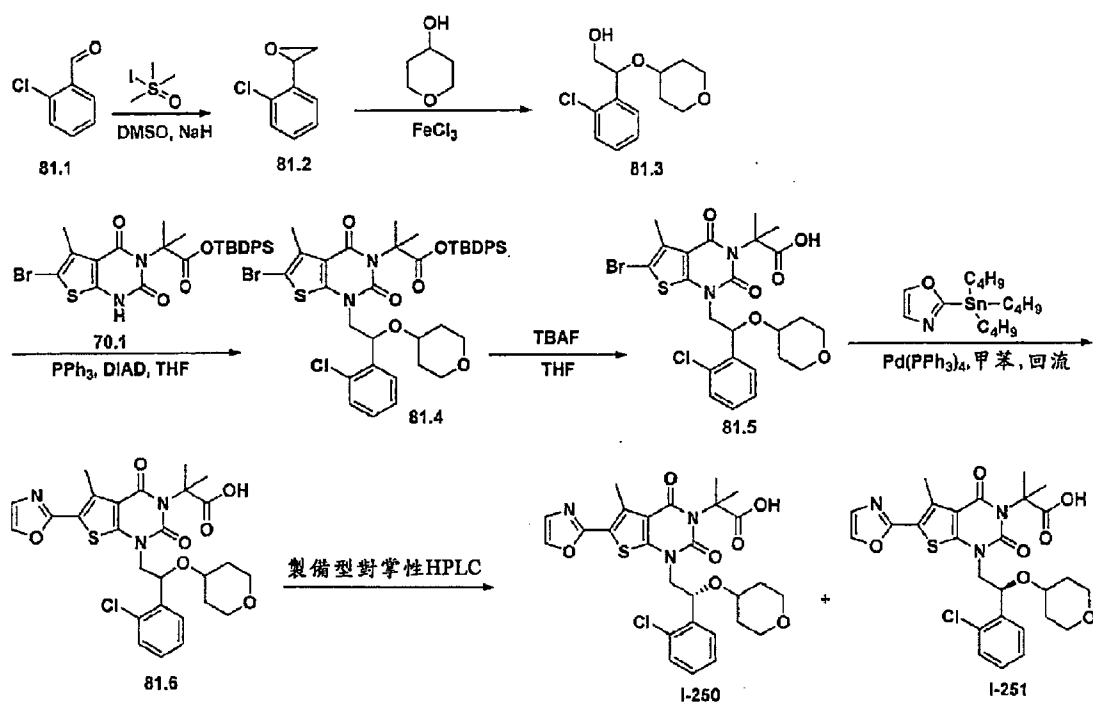


合成化合物80.2。根據製備化合物**57.5**之方法製備化合物**80.2**。純化：藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離外消旋產物之對映異構體(550 mg)：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(在5%乙醇下保持7分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得300 mg產物(自**74.2**所得之產率為0.05%)。

合成化合物I-249。根據實例57之方法製備化合物**I-249**。純化：具有二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱。獲得56.6 mg (80%)呈白色固體狀之化合物**I-249**。MS (ES): m/z 568 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz,

CD₃OD): δ 1.23-1.28 (t, 3H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.77-1.81 (d, 6H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.32-3.62 (m, 6H), 4.26-4.27 (d, 1H), 5.22-5.26 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.96(s, 1H)。

實例81：合成2-[1-[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-250)及實例82：合成2-[1-[(2S)-2-(2-氯苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-251)。



合成化合物81.3。根據製備57.3所用之方法，在環氧化物開環步驟中用4-羥基哌喃替代異丙醇來製備化合物81.3。分離得到淡黃色液體，總產率5%。

合成化合物81.6。遵循實例67之程序自81.3及70.1製備化合物

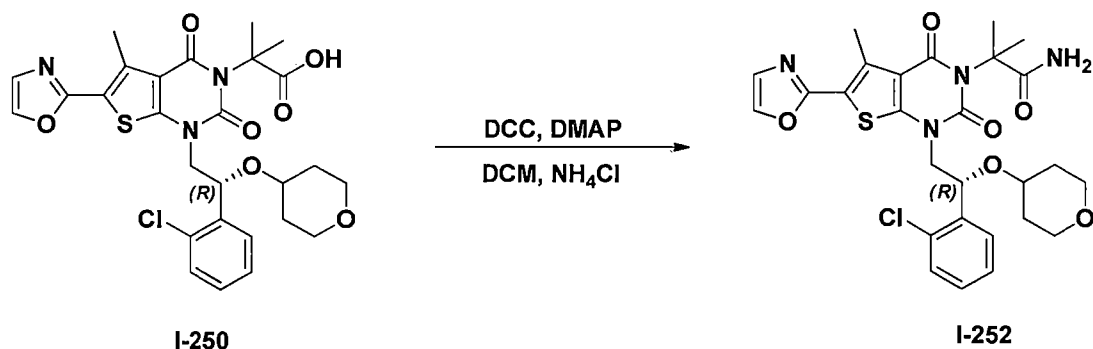
81.6。純化：將處理後所獲得之殘餘物施加於矽膠管柱上且用 DCM/MeOH=100:1 溶離。藉由在以下條件下進行急驟製備型 HPLC (IntelFlash-1) 再純化由此獲得之產物：管柱：C18 矽膠；移動相：在 16 分鐘內乙腈：水=0:100 增至乙腈：水=100:0；偵測器：UV 220 nm。獲得 40 mg (23%) 呈無色油狀之 **81.6**。

合成化合物 **I-250** 及 **I-251**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型 HPLC (Gilson Gx 281) 分離 **81.6** 之對映異構體：管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及 IPA (在 20% IPA 下保持 22 分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得 2.8 mg (7%) 化合物 **I-250** 及 3.5 mg (9%) **I-251**，呈白色固體狀。

化合物 **I-250** 之分析數據：MS (ES): m/z 574 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。

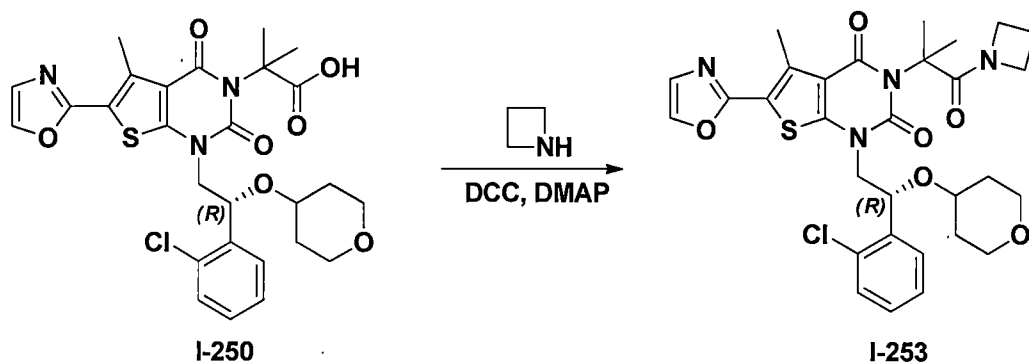
化合物 **I-251** 之分析數據：MS (ES): m/z 574 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.45 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, $J=3.3$ Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71-3.49 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

實例 83：合成 2-[1-[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺 (**I-252**)。



根據實例4之方法自化合物**I-250** (實例81)及氯化銨製備化合物**I-252**。分離得到白色固體，產率60%。MS (ES): m/z 595 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.22 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, d), 7.49-7.37 (4H, m), 7.30-6.70 (2H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.15 (1H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.32-3.21 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.66-1.60 (8H, m), 1.32-1.24 (2H, m)。

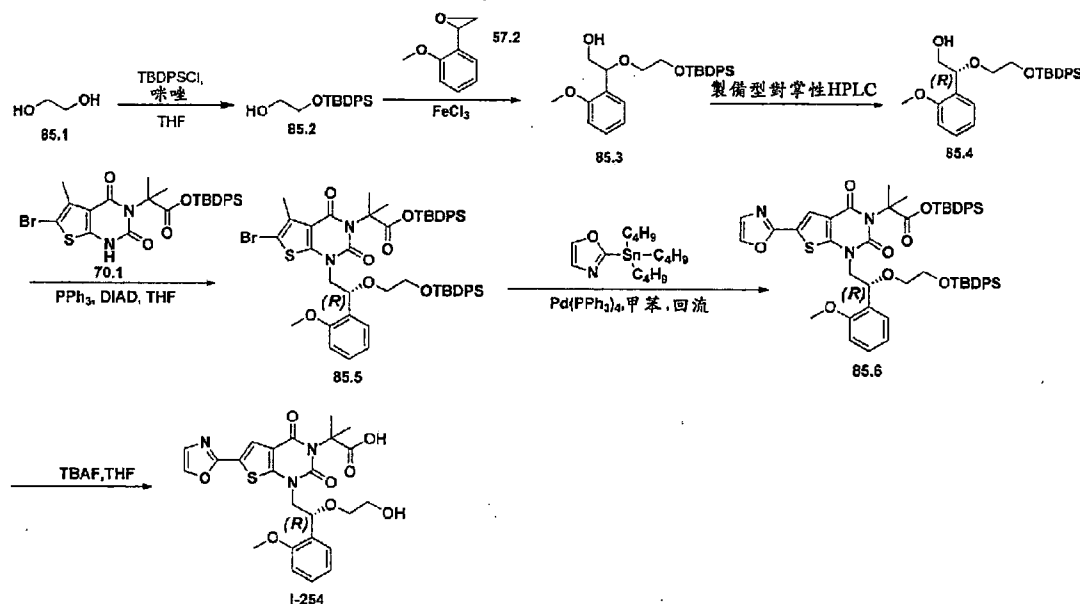
實例84：合成3-[1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-253**)。



根據實例4之方法自化合物**I-250** (實例81)及氮雜環丁烷製備化合物**I-253**。分離得到白色固體，產率49%。MS (ES): m/z 613 ($M+\text{H}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (1H, s), 7.69-7.66 (1H, d), 7.48-7.38 (4H, m), 5.35-5.30 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 3.90-3.88 (4H, m),

3.57-3.48 (2H, m), 3.33-3.30 (1H, m), 3.27-3.24 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.70-1.61 (8H, m), 1.38-1.25 (2H, m)。

實例 85： 合成 2-[1-[(2R)-2-(2-羥基乙氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-254**)。



合成化合物 85.2. 向 2 L 三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(800 mL)、乙烷-1,2-二醇(40 g, 644.46 mmol, 1.00當量)及咪唑(61.4 g, 901.92 mmol, 1.40當量)。此後在攪拌下於 0°C 下在 30 分鐘內逐滴添加 TBDPSCl (186.3 g)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濾出固體，且用 200 mL EA 洗滌濾餅。用 200 mL 鹽水洗滌所得混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:25)之矽膠管柱上。純化得到 83 g (43%) 呈無色油狀之 2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙-1-醇 (**85.2**)。

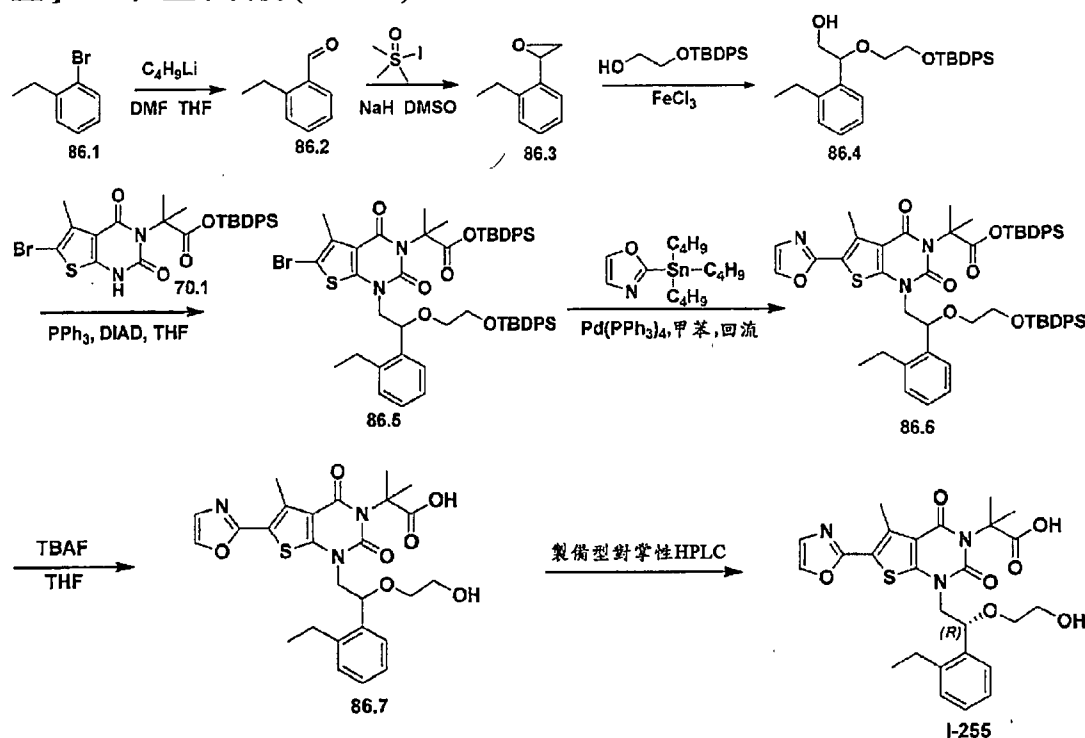
合成化合物 85.3. 根據合成 **57.3** 所用之方法，用 **85.2** 替代異丙醇來製備化合物 **85.3**。分離得到黃色油狀物，產率 5%。

合成化合物 85.4. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型 HPLC (Gilson Gx 281) 分離 **85.3** 之對映異構體：管柱：Venusil Chiral OD-H，

21.1×25 cm, 5 μm; 移動相: 己烷及IPA (在2.0% IPA下保持16分鐘); 偵測器: UV 220/254 nm。獲得270 mg (39%)呈黃色油狀之**85.4**。

合成化合物**I-254**。根據實例57之方法製備化合物**I-254**。純化: 將處理後所獲得之殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。純化得到14 mg (4%, 自**70.1**所得)呈白色固體狀之化合物**I-254**。MS (ES): m/z 468 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 530 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.65-1.67 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 5.16-5.21 (t, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.95 (s, 1H)。

實例86: 合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-255**)。

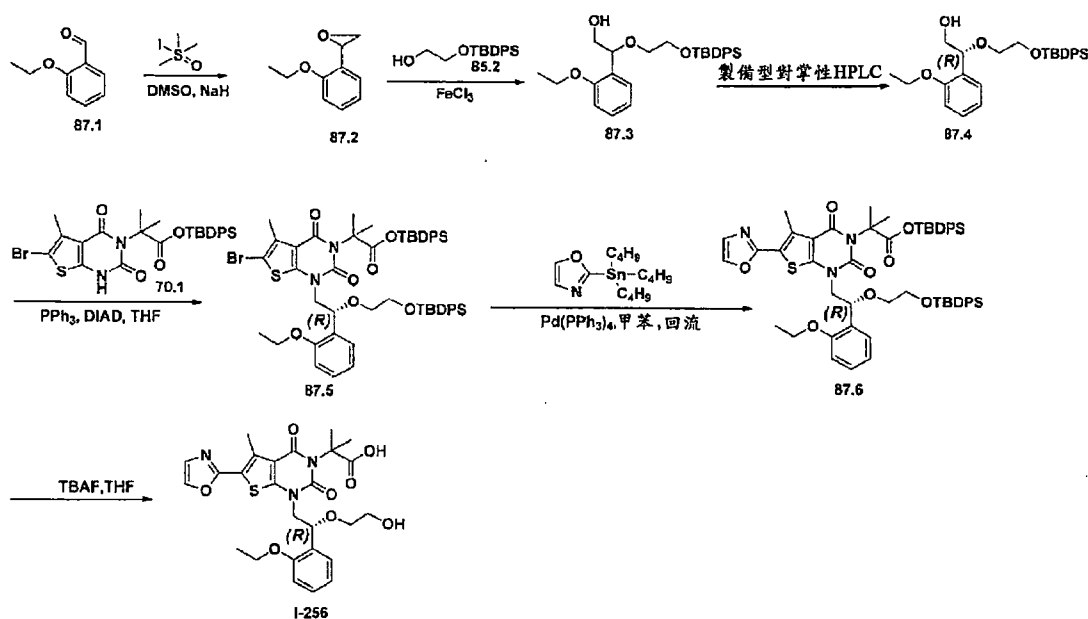


合成化合物**86.5**。以類似於化合物**85.3**之方式製備化合物**86.5**。分離得到無色油狀物，產率2%。

合成化合物**86.7**。根據實例57之方法製備化合物**86.7**。純化：將處理後所獲得之殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇/HOAc (40:1:0.1)之TLC板上。純化得到406 mg (57%，自**70.1**所得)呈白色粉末狀之**86.7**。

合成化合物**I-255**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC自406 mg **86.7**分離(*R*)對映異構體：管柱：CHIRALPAK IA；移動相：己烷(0.1%乙酸):IPA=75:25；偵測器：UV 254 nm。獲得44.5 mg呈白色固體狀之化合物**I-255**。MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.98 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 3.93-3.85 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=9$ Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz)。

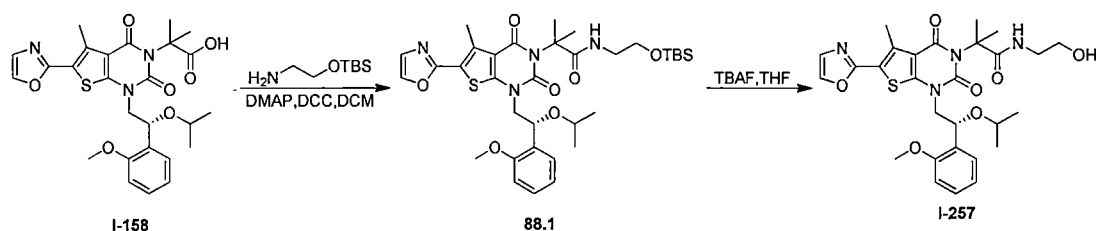
實例87：合成2-[1-[(2*R*)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-256**)。



合成化合物**87.4**。以類似於化合物**57.5**之方式自**87.1**製備化合物**87.4**。分離得到黃色油狀物，總產率2%。

合成化合物**I-256**。以類似於合成化合物**I-158** (實例57)之方式自**87.4**及**70.1**製備化合物**I-256**。MS (ES): m/z 482 ($M-C_2H_5O_2$)⁺, 544 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.31-1.41 (t, 3H), 1.72-1.74 (d, 2H), 2.77-2.81 (s, 3H), 3.32-3.68 (m, 4H), 4.02-4.11 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 5.30-5.35 (t, 1H), 6.93-7.31 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.98 (s, 1H)。

實例88：合成N-(2-羥基乙基)-2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-257)。

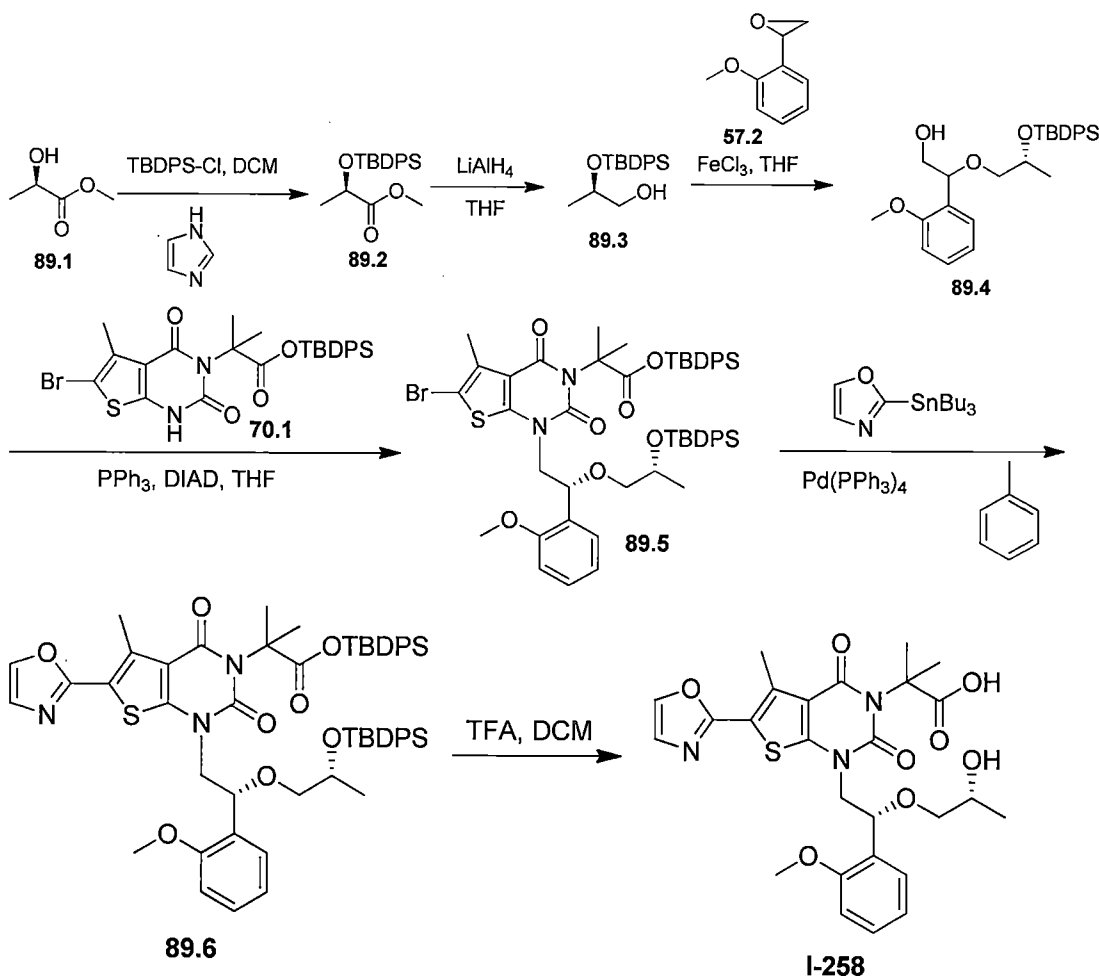


合成**88.1**。以類似於實例4之方式自化合物**I-158** (實例57)製備化合物**88.1**。分離得到白色固體，產率48%。

合成化合物**I-257**。向50 mL圓底燒瓶中置放**88.1** (50 mg, 0.07 mmol, 1.00當量)、TBAF (20 mg, 0.08 mmol, 1.05當量)及四氫呋喃(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時，接著在真空下濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)進行TLC純化殘餘物，得到8 mg (19%)呈淡黃色固體狀之化合物**I-257**。MS (ES): m/z 571 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.14-1.15 (m, 6H), 1.71-1.96 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.33 (m, 1H); 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.93 (s, 3H),

5.13 (s, 1H), 7.00 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.46-7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。

實例 89：合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-羥基丙氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-258)。



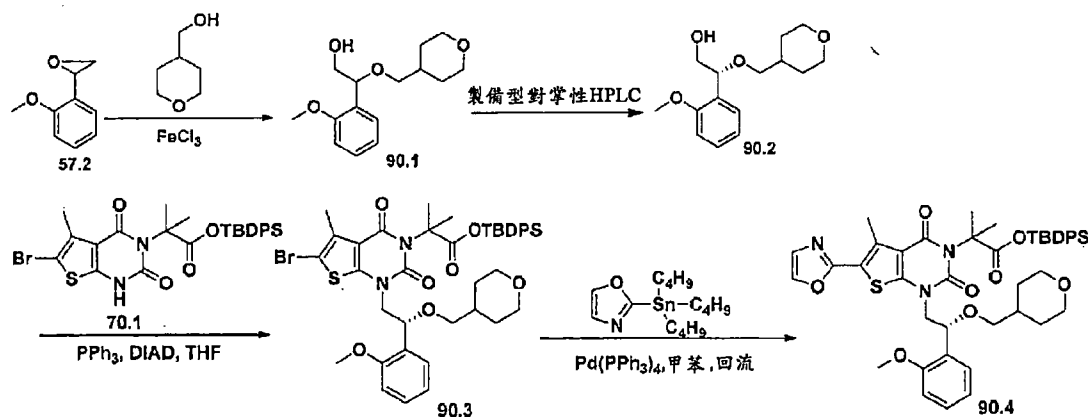
合成化合物 89.2. 向 250 mL 三頸圓底燒瓶中置放二氯甲烷(100 mL)、(2R)-2-羥基丙酸甲酯(10 g, 96.06 mmol, 1.00當量)及1H-咪唑(9.8 g, 143.95 mmol, 1.50當量)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加 TBDPSCl (29.1 g, 112.45 mmol, 1.17當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚 (1:50) 之矽膠管柱上。純化得到 32 g (97%) 呈無色油狀之 **89.2**。

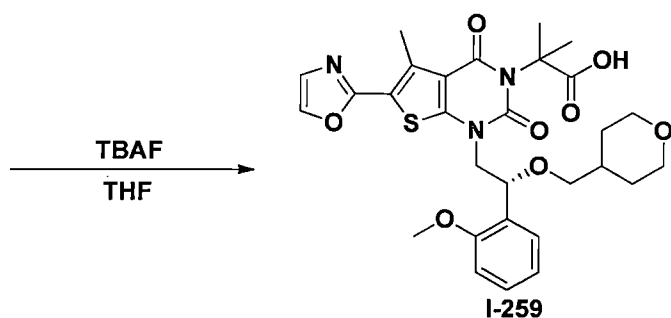
合成化合物**89.3**。向500 mL三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(200 mL)及**89.2** (28 g, 81.75 mmol, 1.00當量)。此後在-30℃下分數份添加LiAlH₄ (1.56 g, 41.11 mmol, 0.50當量)。在-30℃下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加100 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)之矽膠管柱上。此得到11.8 g (46%)呈無色油狀之(2R)-2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙-1-醇(**89.3**)。

合成化合物**89.4**。以類似於化合物**57.3**之方式自**57.2**及化合物**89.3**製備化合物**89.4**。分離得到無色油狀物，產率1%。

合成化合物**I-258**。以類似於製備化合物**14.5**之方式自**89.4**及**70.1**製備化合物**I-258**。分離得到白色固體，自**70.1**所得之產率為22%。MS (ES): m/z 544 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.79-1.80 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 4H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.4$, 1H), 7.03 (t, $J=7.6$, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.54 (d, $J=7.6$, 1H), 7.98 (s, 1H)。

實例90：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-259**)。

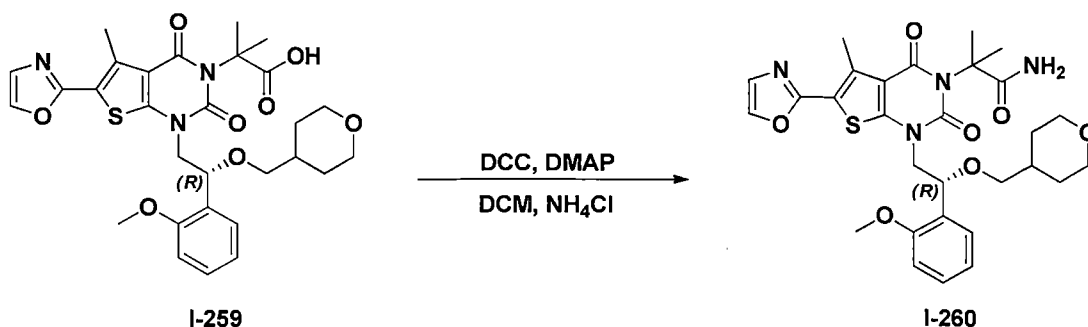




合成化合物**90.2**。以類似於合成**57.5**之方式自**57.2**及(四氫-2H-嘧啶-4-基)甲醇製備化合物**90.2**。對掌性分離：Gilson Gx 281；管柱：Venusil Chiral OD-H，0.46×25 cm，5 μm；移動相：己烷及EtOH (在5.0% EtOH下保持18分鐘)；偵測器：UV 254 nm。分離得到970 mg (12%)無色油狀物。

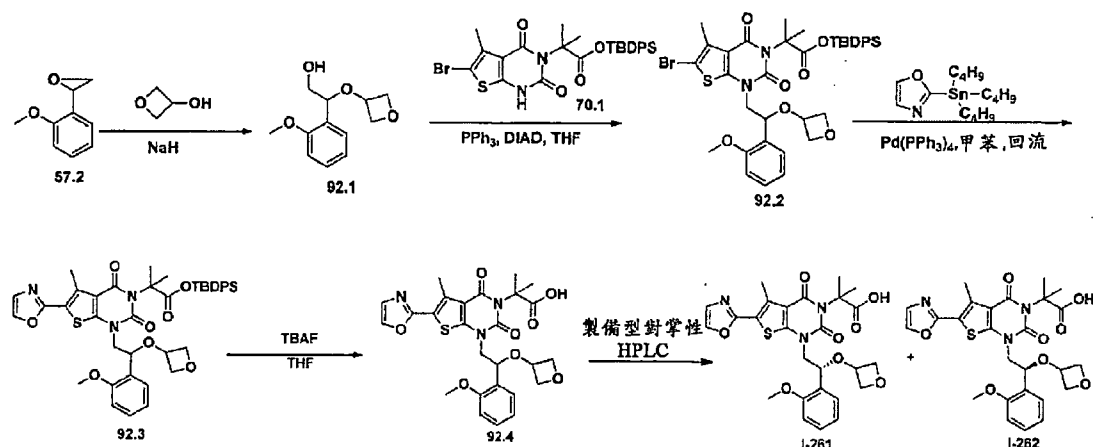
合成化合物**I-259**。以類似於製備化合物**I-158** (實例57)之方式自**90.2**及**70.1**製備化合物**I-259**。MS (ES): m/z 584 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.46 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 7H), 2.76-2.81 (s, 3H), 3.07-3.12 (t, 1H), 3.25-3.56 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 5H), 4.09-4.21 (m, 2H), 5.21-5.26 (t, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.32-7.32 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.00 (s, 1H)。

實例91：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-260**)。



根據實例4之方法自化合物**I-259** (實例90)製備化合物**I-260**。分離得到白色固體，產率43%。MS (ES): m/z 583 ($M+H$)⁺, 605 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.39-7.26 (3H, m), 7.05-6.97 (3H, m), 6.70 (1H, br s), 5.12-5.08 (1H, m), 4.07-3.94 (2H, m), 3.78-3.70 (5H, m), 3.19-3.00 (4H, m), 2.73 (3H, s), 1.65-1.64 (7H, m), 1.44-1.36 (2H, m), 1.20-0.99 (2H, m)。

實例92：合成(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-261**)及實例93：合成(S)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-262**)。



合成化合物**92.1**。以類似於製備**73.2**之方式自**57.2**製備化合物**92.1**。分離得到黃色油狀物，產率8%。

合成化合物**92.4**。以類似於合成化合物**I-158** (實例57)之方式自**92.1**及**70.1**製備化合物**92.4**。分離得到白色固體，自**70.1**所得之產率為15%。

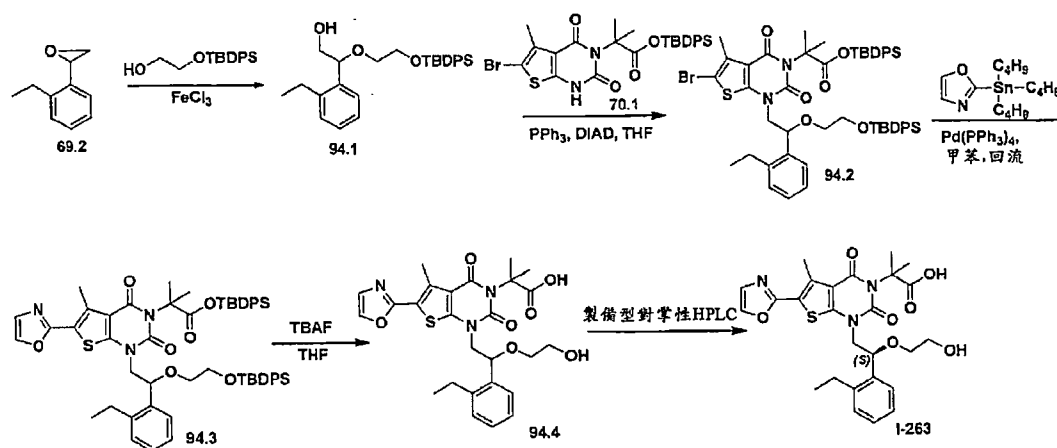
合成化合物**I-261**及**I-262**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**92.4**之對映異構體(100 mg)：管柱：

Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm; 移動相: 己烷(0.1% DEA)及乙醇(0.2% DEA)(在25.0%乙醇(0.2% DEA)下保持8分鐘); 偵測器: UV 220/250 nm。獲得11.1 mg化合物**I-261**及10.2 mg化合物**I-262**。

化合物**I-261**之分析數據: MS (ES): m/z 542 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.02 (br s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.4 (br s, 1H)。

化合物**I-262**之分析數據: MS (ES): m/z 542 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.68-1.69 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 3H), 4.61-4.71 (m, 3H), 6.01 (br s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.40 (br s, 1H)。

實例94: 合成2-[1-[(2S)-2-(2-乙基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-263**)。

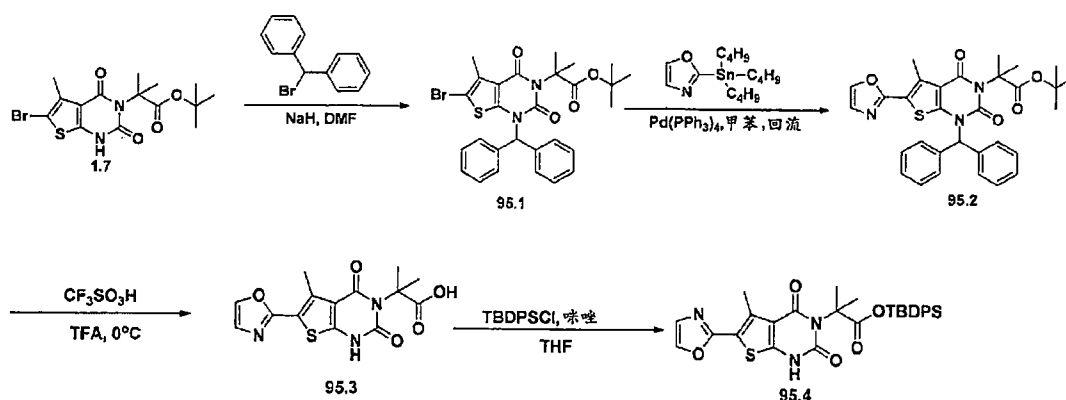


合成化合物**94.1**。使用與**57.3**相同之方法自**69.2**製備化合物**94.1**。分離得到無色油狀物，產率2%。

合成化合物**94.4**。使用與化合物**I-158** (實例57)相同之程序自**94.1**及**70.1**製備化合物**94.4**。分離得到白色粉末，產率57%。

分離化合物**I-263**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC分離**94.4**之對映異構體(406 mg)：管柱：CHIRALPAK IA；移動相：己烷(0.1%乙酸):IPA=75:25；偵測器：UV 254 nm。獲得34.2 mg呈白色固體狀之化合物**I-263**。MS (ES): m/z 528 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.98 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 4.26-4.20 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=3.3$ Hz), 3.93-3.85 (1H, dd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=9$ Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz)。

實例95：合成中間物**95.4**。



合成化合物**95.1**。向250 mL三頸圓底燒瓶中置放**1.7** (5 g, 12.40 mmol, 1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)、[溴(苯基)甲基]苯(3.966 g, 16.05 mmol, 1.29當量)及氫化鈉(644.8 mg, 16.12 mmol, 1.30當量, 60%)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加300 mL水淬滅反應物。用4×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，用200 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘

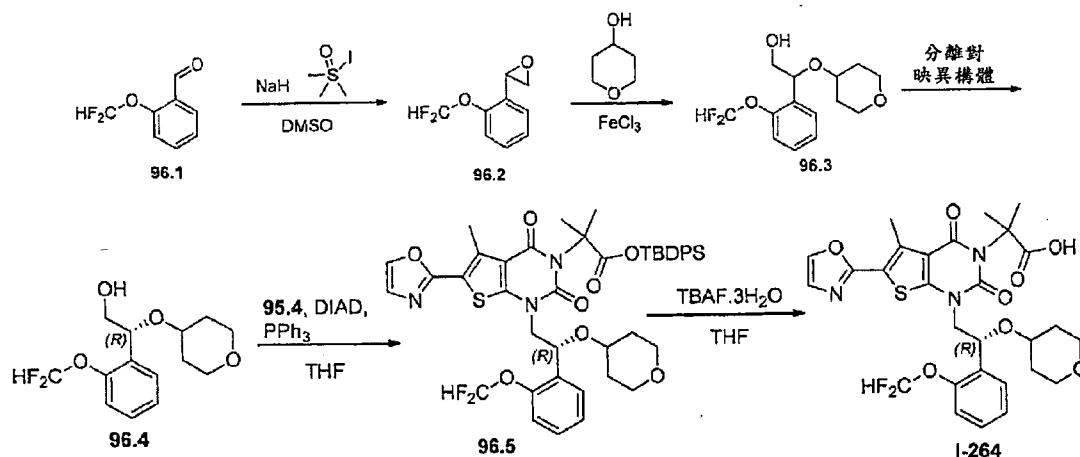
餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)之矽膠管柱上。純化得到1.93 g (27%)呈黃色固體狀之**95.1**。

合成化合物95.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放**95.1** (8.15 g, 14.31 mmol, 1.00當量)、甲苯(40 mL)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(10.024 g, 27.99 mmol, 1.96當量)及Pd(PPh₃)₄ (2.426 g, 2.10 mmol, 0.15當量)。在N₂氛圍下於110°C下在油浴中攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到5.5 g (69%)呈棕色固體狀之**95.2**。

合成化合物95.3. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放**95.2** (5.5 g, 9.86 mmol, 1.00當量)、三氟乙酸(30 mL)及CF₃SO₃H (2.97 g)。在0°C下於水/冰浴中攪拌所得溶液3小時，接著用300 mL水稀釋。藉由過濾收集固體，接著溶解於100 mL乙醇中。在真空下濃縮所得混合物。藉由過濾收集固體，得到2.5 g (76%)呈白色固體狀之**95.3**。

合成化合物95.4. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**95.3** (2.556 g, 7.58 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)、第三丁基(氯)二苯基矽烷(4.181 g, 15.21 mmol, 2.00當量)及咪唑(1.038 g, 15.26 mmol, 2.01當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)之矽膠管柱上。純化得到4 g (92%)呈白色固體狀之**95.4**。

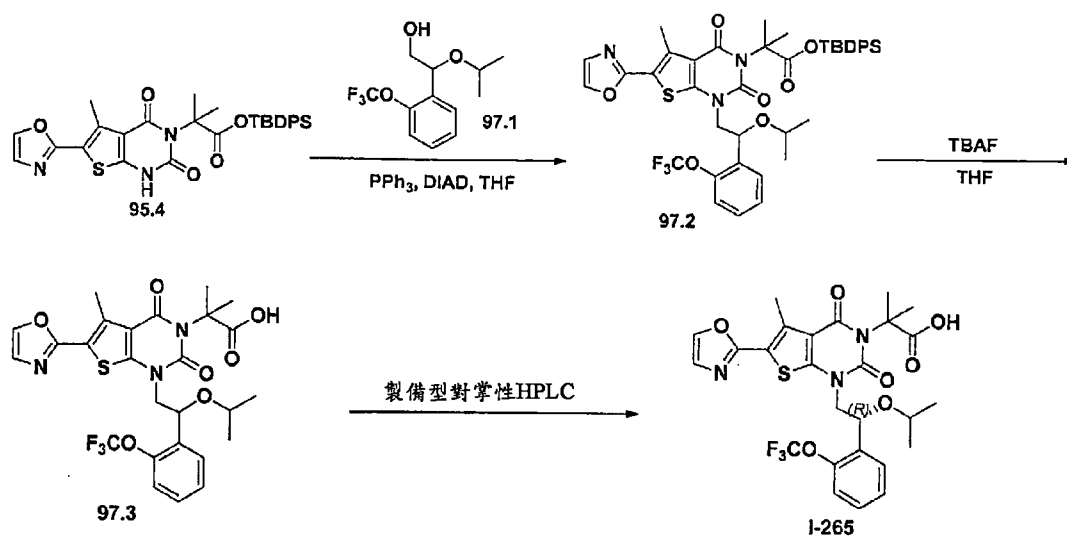
實例96：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-264)。



合成化合物**96.4**。根據合成**57.5**之程序自2-(二氟甲氧基)苯甲醛製備化合物**96.4**。對掌性分離：Gilson Gx 281；管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(在2%乙醇下保持13分鐘)；偵測器：UV 254/220 nm。分離得到248 mg (自**96.1**所得之總產率為2%)無色油狀物。

合成化合物**I-264**。以類似於化合物**67.8**之方式自中間物**95.4**及**96.4**製備化合物**I-264**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之產率為20%。MS (ES): m/z 607 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23-1.30 (m, 2H), 1.65 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 5.26-5.27 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 12.42 (s, 1H)。

實例**97**：合成(R)-2-(1-(2-異丙氧基-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-265**)。

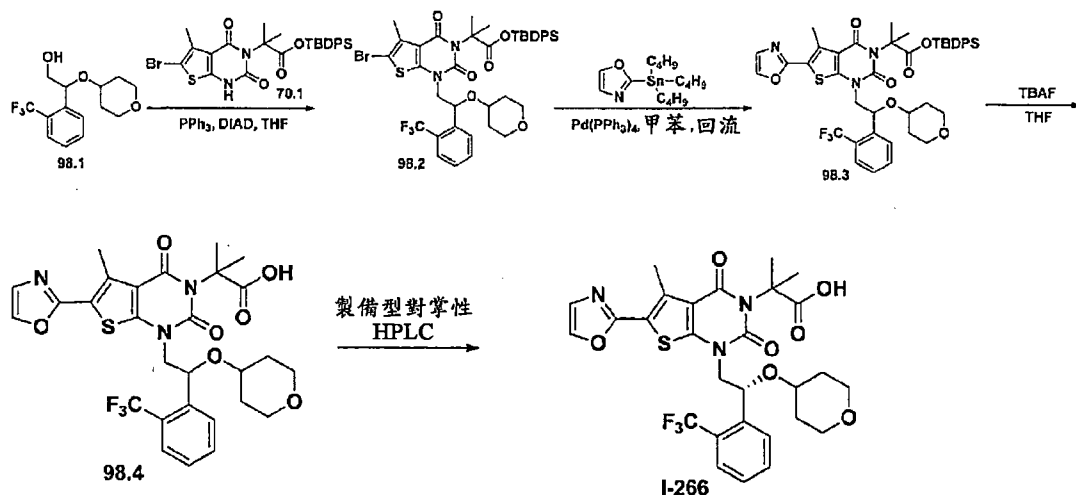


合成化合物**97.1**。使用與化合物**57.3**相同之方法自2-(三氟甲氧基)苯甲醛及異丙醇製備化合物**97.1**。分離得到無色油狀物，總產率17%。

合成化合物**97.3**。以類似於實例96之方式自**95.4**及**97.1**製備化合物**97.3**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之產率為23%。

合成化合物**I-265**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC自390 mg **97.3**分離*R*對映異構體：Gilson Gx 281；管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm ；移動相：己烷(0.1% TFA)及IPA (0.1% TFA)(在10分鐘內保持於4% IPA (0.1% TFA)下)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得56.2 mg白色固體。MS (ES): m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1 H), 7.72-7.68 (m, 1 H), 7.52-7.45 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 5.16 (t, 1 H, $J=6.6$ Hz), 4.06-3.97 (m, 2 H), 3.46-3.32 (m, 1 H), 2.74 (s, 3H), 1.65 (d, 6 H, $J=1.2$ Hz), 0.95 (t, 6 H, $J=6.0$ Hz)。

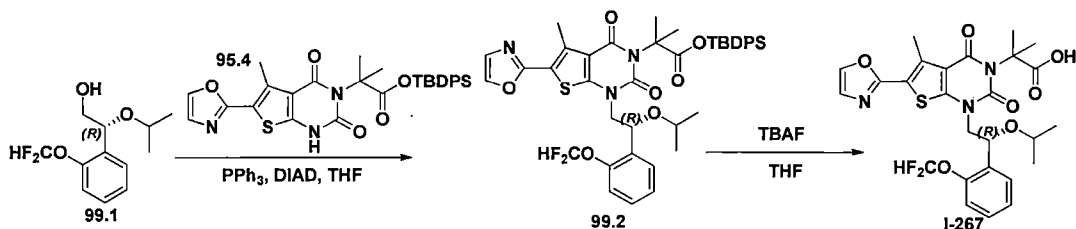
實例98：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2*R*)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]丙酸(**I-266**)。



合成化合物**98.1**。使用與化合物**57.3**相同之方法自2-(三氟甲氧基)苯甲醛及氧雜環己烷-4-醇製備化合物**98.1**。分離得到無色油狀物，自2-(三氟甲氧基)苯甲醛所得之產率為5%。

合成化合物**I-266**。以類似於實例97之方式自**98.1**及**70.1**製備化合物**I-266**。MS (ES): m/z 608 ($M+H$)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 7.90 (2H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.20 (1H, s), 5.35-5.34 (1H, m), 4.30-4.24 (1H, m), 3.89-3.70 (1H, m), 3.55-3.34 (2H, m), 3.33-3.20 (2H, m), 2.73 (3H, s), 1.71-1.50 (8H, m), 1.37-1.20 (2H, m)。

實例99：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-267**)。

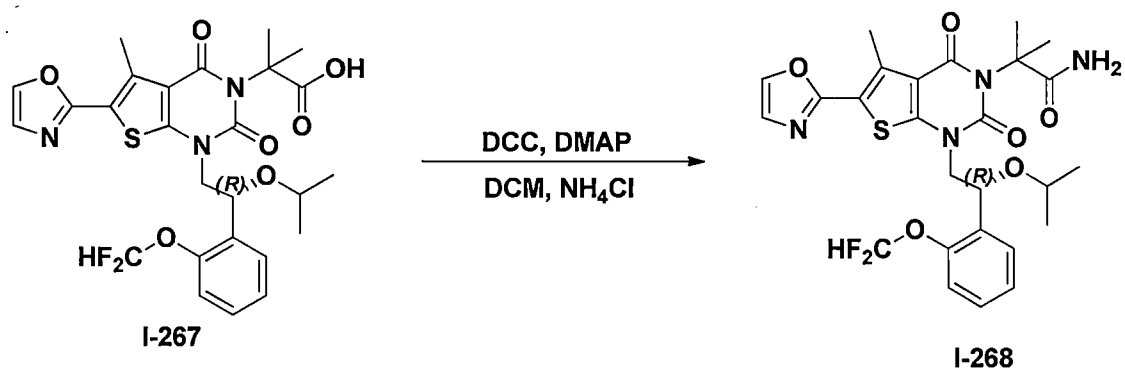


合成化合物**99.1**。使用與化合物**57.5**相同之方法自2-(二氟甲氧基)苯甲醛及異丙醇製備化合物**99.1**。純化：Venusil chiral OD-H管柱，

0.46×25 cm, 5 μm; 移動相: 己烷:IPA=98:2; 偵測器: UV 220 nm。
分離得到白色固體, 自2-(二氟甲氧基)苯甲醛所得之產率為13%。

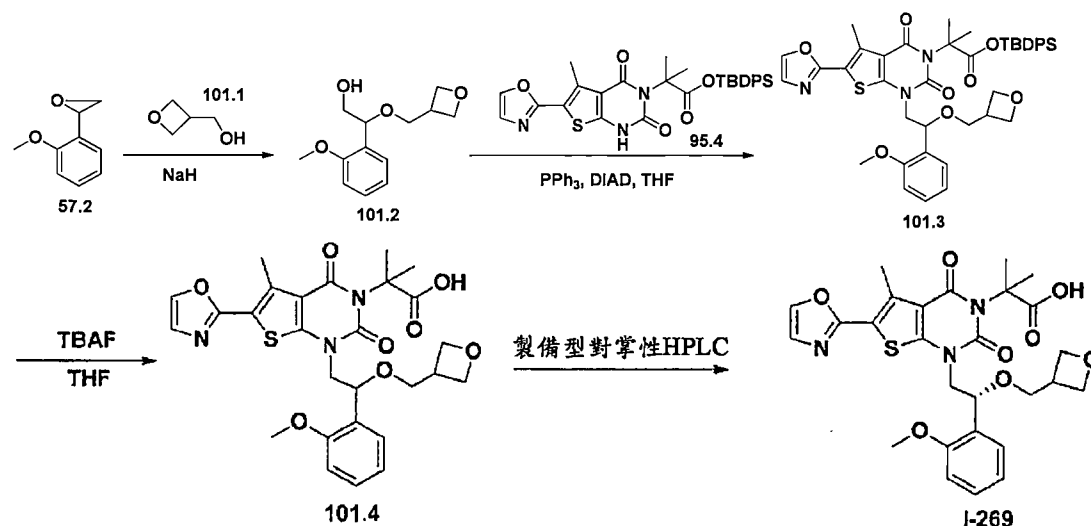
合成化合物**I-267**。以類似於化合物**I-264** (實例96)之方式自**99.1**及**95.4**製備化合物**I-267**。分離得到白色固體, 自**95.4**所得之產率為37%。MS (ES): m/z 564 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.38 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 7.62-7.61 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.60-7.22 (3H, m), 7.20-6.97 (2H, m), 5.20-5.16 (1H, t), 4.04 (2H, m), 3.47-3.33 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.65-1.64 (6H, d, $J=2.1$ Hz), 0.98-0.93 (6H, m)。

實例100: 合成2-[1-[(2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-268**)。



使用與實例4相同之方法自**I-267**及氯化銨製備化合物**I-268**。分離得到白色固體, 產率80%。MS (ES): m/z 563 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.22 (1H, s), 7.62-7.60 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.21-6.96 (3H, m), 5.18 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.45-3.41 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.63 (6H, d), 0.96 (6H, d)。

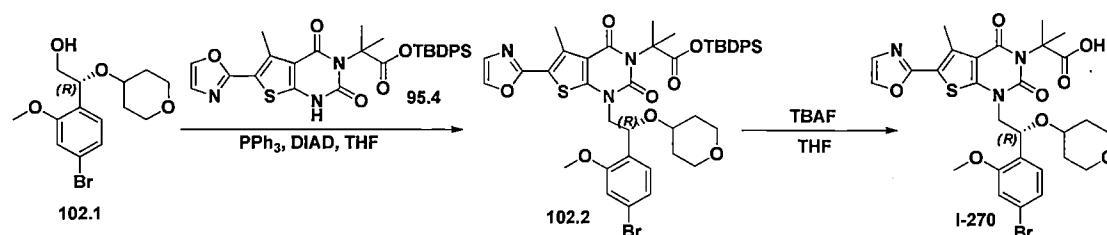
實例101: 合成(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基甲氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(**I-269**)。



合成化合物**101.2**。以類似於**73.2**之方式自**57.2**及市售**101.1**製備化合物**101.1**。分離得到無色油狀物，產率38%。

合成化合物**I-269**。以類似於**I-265** (實例97)之方式自**95.4**及**101.2**製備化合物**I-269**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之總產率為2%。
 MS (ES): m/z 556 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.70 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16-4.23 (m, 3H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H)。

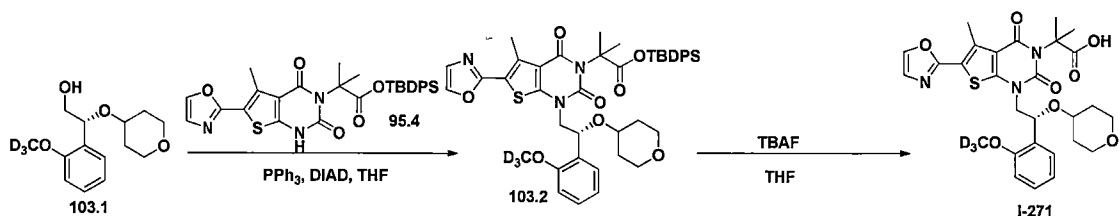
實例102：2-[1-[(2R)-2-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-270**)。



合成化合物**102.1**。以類似於**57.5**之方式自4-溴-2-甲氧基苯甲醛及氧雜環己烷-4-醇製備化合物**102.1**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC分離*R*對映異構體：管柱：Chiralcel OJ-H：0.46×25 cm，5 μm；移動相，己烷:EtOH=75:25；偵測器：254 nm。分離得到白色固體，總產率2%。

合成化合物**I-270**。以類似於**I-264** (實例96)之方式自**95.4**及**102.1**製備化合物**I-270**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之總產率為27%。MS (ES): m/z 650 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 5.23-5.19 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.59-3.49 (2H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.67-1.64 (8H, m), 1.35-1.31 (2H, m)。

實例103：合成2-[1-[*(2R)*-2-[2-(*d*₃)甲氧基苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-271**)。

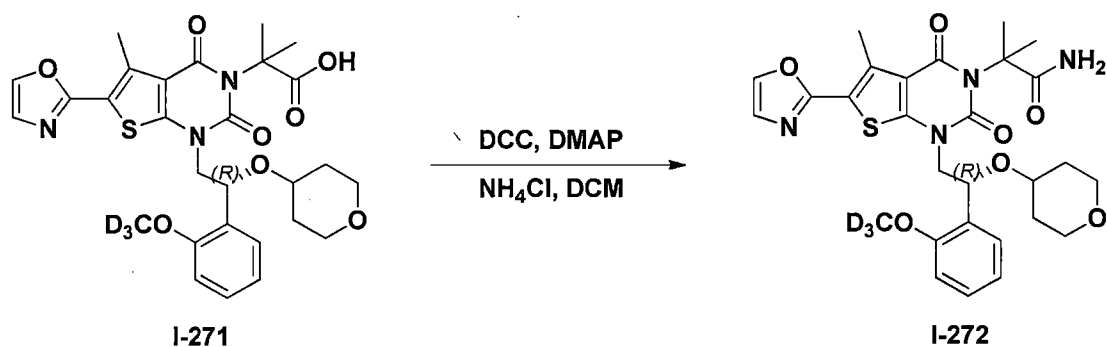


合成化合物**103.1**。以類似於**57.5**之方式自2-(*d*₃)甲氧基苯甲醛及氧雜環己烷-4-醇製備化合物**103.1**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離*R*對映異構體：管柱：Venusil Chiral OD-H：21.1×25 cm，5 μm；移動相，己烷及EtOH (5% EtOH保持12分鐘)；偵測器：220/254 nm。分離得到白色固體，總產率9%。

合成化合物**I-271**。以類似於實例96之方式自**95.4**及**103.1**製備化合物**I-271**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之總產率為42%。MS

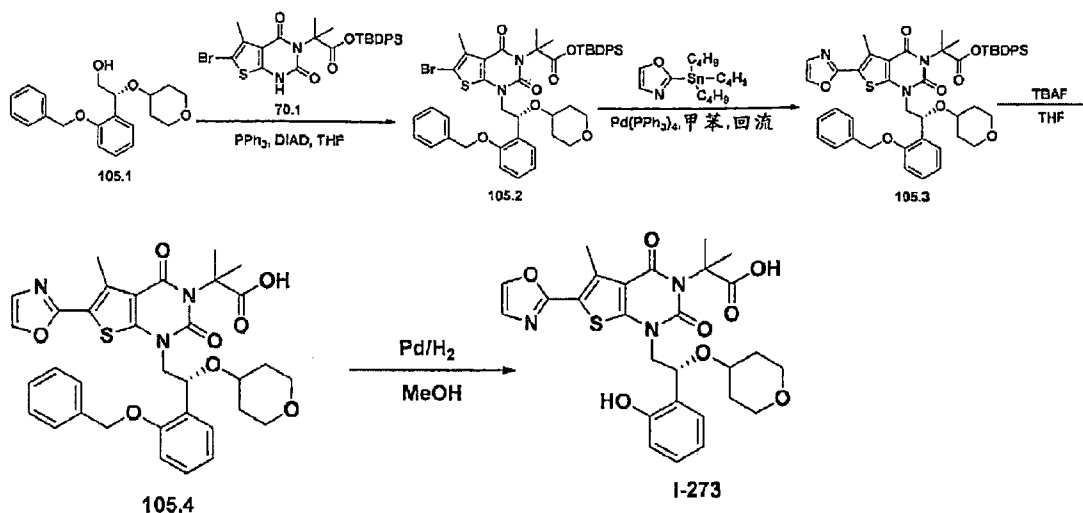
(ES): m/z 573 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.4 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 7.50-7.49 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.34-7.28 (1H, m), 7.06-6.99 (2H, m), 5.30-5.26 (1H, m), 4.07-3.80 (2H, m), 3.59-3.48 (2H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.69-1.67 (8H, m), 1.38-1.21 (2H, m)。

實例104：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(*d*₃)甲氧基苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-272)。



使用與實例4相同之方法自I-271 (實例103)及氯化銨製備化合物I-272。分離得到白色固體，產率57%。MS (ES): m/z 594 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.20-1.33 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 5.26-5.31 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.47-7.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實例105：合成2-[1-[(2R)-2-(2-羥基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-273)。



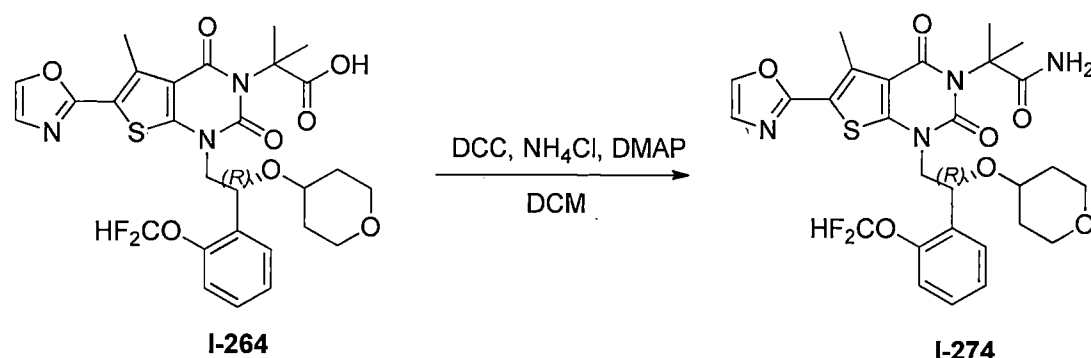
合成化合物**105.1**。以類似於**57.5**之方式自2-(苄氧基)苯甲醛及氧雜環己烷-4-醇製備化合物**105.1**。藉由在以下條件下進行製備型SFC分離*R*對映異構體：管柱：Chiralpak AD-H，2×25 cm；移動相：CO₂ (75%)、乙醇(25%)；偵測器：UV 254 nm。分離得到產物，自2-(苄氧基)苯甲醛所得之總產率為10%。

合成化合物**105.4**。以類似於實例57之方式自**70.1**及**105.1**製備化合物**105.4**。分離得到白色固體，自**70.1**所得之總產率為25%。

合成化合物**I-273**。向100 mL圓底燒瓶中置放**105.4** (100 mg，0.15 mmol，1.00當量)及甲醇(20 mL)。此後添加鈀/碳(20 mg)。將燒瓶抽真空且用氮氣吹洗三次，繼而用氫氣吹洗。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。藉由過濾收集固體。在真空下濃縮濾液。藉由用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展開薄層層析來純化殘餘物。獲得35.7 mg (41%)呈白色固體狀之**I-273**。MS (ES): m/z 556 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.34 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.35 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H)。

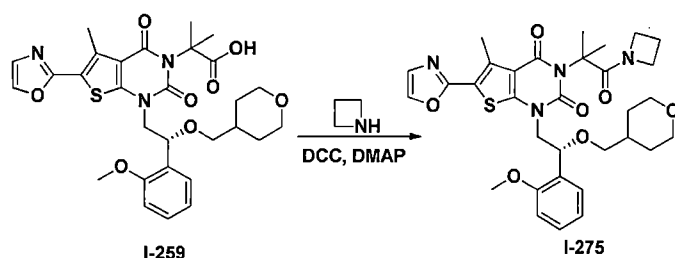
實例106：合成2-[1-[(2*R*)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(氧雜環己烷

-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-274)。



以類似於實例4之方式自 **I-264** (實例96)及氯化銨製備化合物 **I-274**。分離得到 63.4 mg 白色固體，產率 57%。MS (ES): m/z 627 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

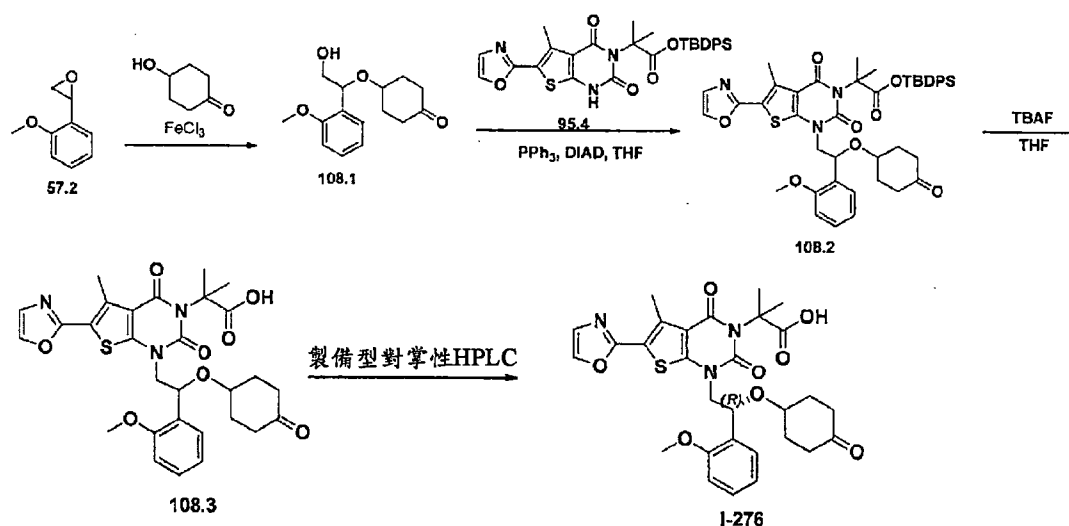
實例107：合成3-[1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-275)。



以類似於實例4之方式自 **I-259** (實例90)及氮雜環丁烷製備化合物

I-275。使用密封管而非圓底燒瓶。分離得到46.8 mg白色固體，產率44%。MS (ES): m/z 623 ($M+H$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.23 (1H, s), 7.40-7.28 (3H, m), 7.06-7.00 (2H, m), 5.14-5.09 (1H, t), 4.09 (1H, m), 3.87-3.84 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.78-3.69 (2H, m), 3.19-3.11 (3H, m), 3.06-3.00 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, m), 1.63-1.61 (6H, d), 1.44-1.35 (2H, m), 1.10-1.03 (2H, m)。

實例108：合成(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((4-側氧基環己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4*H*)-基)-2-甲基丙酸(**I-276**)。

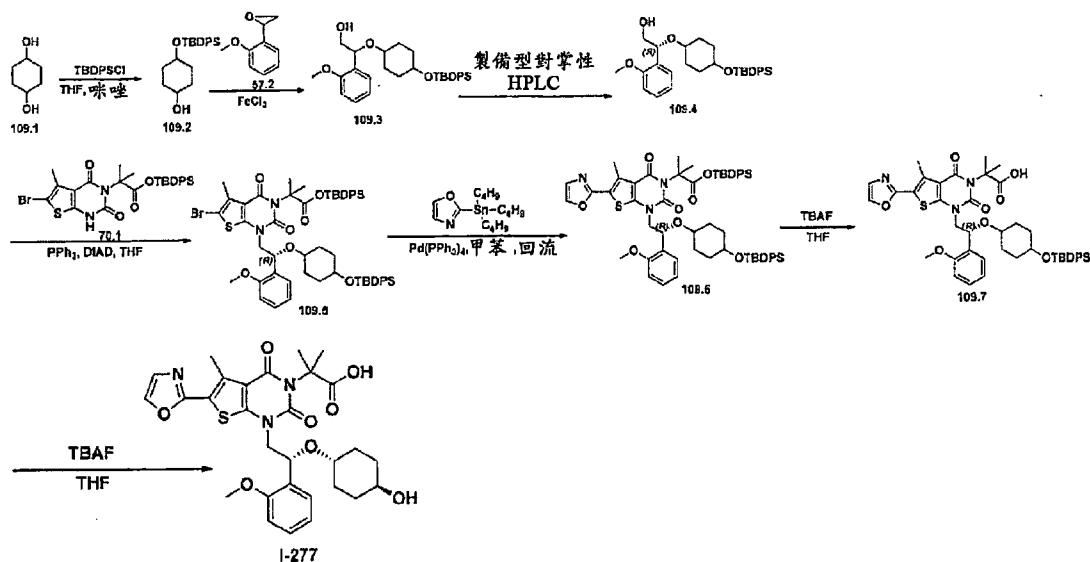


合成化合物**108.1**。使用合成化合物**57.3**之方法自**57.2**及4-羟基环己-1-酮合成化合物**108.1**。分離得到400 mg無色油狀物，產率5%。

合成化合物**I-276**。以類似於實例97之方式自**108.1**及**95.4**製備化合物**I-276**。分離得到7.7 mg (1%，自**95.4**所得)白色固體。MS (ES): m/z 582 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.64-1.78 (m, 10H), 2.06-2.20 (m, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 5.31-5.35 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.30-7.39

(m, 2H), 7.52-7.42 (d, 1H), 8.23 (s, 6H), 12.42 (s, 1H)。

實例 109： 2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-277)。



合成化合物 109.2. 向 1000 mL 三頸圓底燒瓶中置放環己烷-1,4-二醇(20 g, 172.18 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(500 mL)及 1H-咪唑(17.58 g, 258.24 mmol, 1.50當量)。此後在攪拌下於 15°C 下逐滴添加第三丁基(氯)二苯基矽烷(49.69 g, 180.78 mmol, 1.05當量)於二噁烷(100 mL)中之溶液。在 15-20°C 下攪拌所得溶液 15 小時。濾除固體。用 200 mL 水稀釋濾液。用 3×200 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:60-1:50-1:30-1:20)之矽膠管柱上。純化得到 32.98 g (54%) 呈白色半固體狀之 **109.2**。

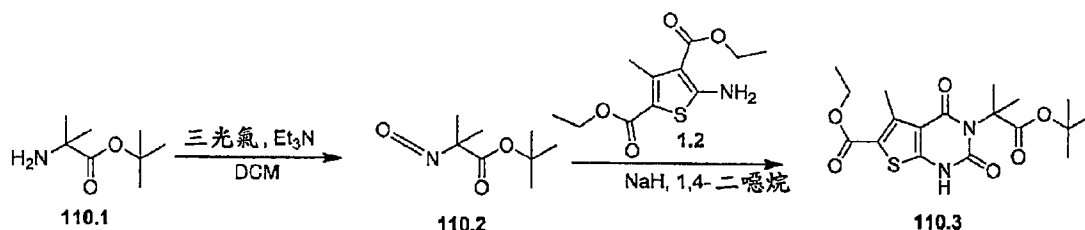
合成化合物 109.4. 使用合成 **57.5** 之程序自 **109.2** 及 **57.2** 製備化合物 **109.4**。純化：在以下條件下進行對掌性製備型 HPLC (Gilson)：管柱：Venusil Chiral OD-H, 21.1×25 cm, 5 μm；移動相：己烷及乙醇

(在5%乙醇下保持15分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。

合成化合物**109.7**。以類似於實例57之方式自**70.1**及**109.4**製備化合物**109.7**。分離得到白色固體，自**70.1**所得之產率為14%。

合成化合物**I-277**。向10 mL圓底燒瓶中置放**109.7** (100 mg, 0.12 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。添加TBAF (127 mg)，且在室溫下攪拌所得溶液3天。在真空下濃縮所得混合物。藉由用甲醇/DCM/HOAc (10:200:1)溶離進行製備型TLC純化殘餘物。獲得7.8 mg (11%)呈白色固體狀之化合物**I-277**。MS (ES): m/z 584 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.01-1.29 (m, 3H), 1.48-1.84 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.97-3.22 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.24-5.29 (t, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (t, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)。

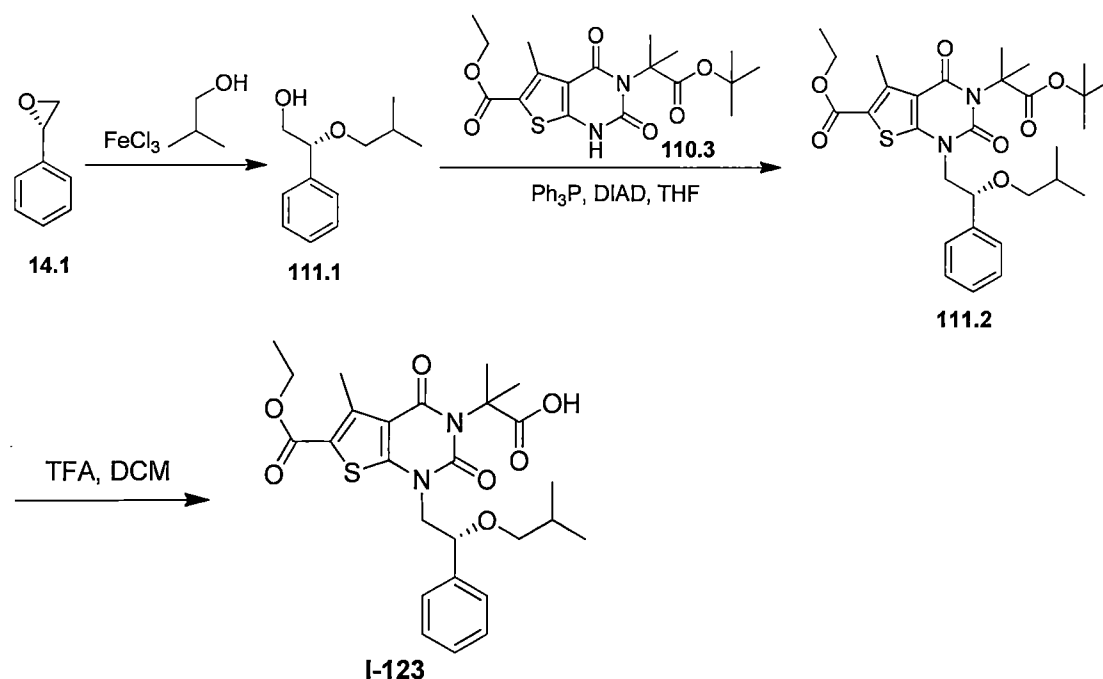
實例110：合成中間物**110.3**。



合成化合物**110.2**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯(1.2 g, 7.54 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。此後在0°C下分數份添加碳酸雙三氯甲酯(750 mg, 2.53 mmol, 0.34當量)。30分鐘後，在攪拌下逐滴添加三乙胺(2.3 g, 22.73 mmol, 3.02當量)。在室溫下攪拌所得溶液5小時，接著在真空下濃縮。用20 mL乙醚稀釋殘餘物。濾除固體。在真空下濃縮濾液。純化得到1.4 g呈黃色油狀之(粗) 2-異氰酸酯基-2-甲基丙酸第三丁酯(**110.2**)。

合成中間物**110.3**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**1.2** (1.62 g, 6.30 mmol, 1.00當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。此後在10℃下添加氫化鈉(280 mg, 7.00 mmol, 1.11當量, 60%), 且在室溫下攪拌混合物15分鐘。在攪拌下於10℃下向其中逐滴添加**110.2** (1.4 g, 7.56 mmol, 1.20當量)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘, 接著在攪拌下加熱至100℃隔夜。接著藉由添加30 mL NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到0.2 g呈黃色油狀之(粗)中間物**110.3**。

實例111：2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(2R)-2-(2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-123**)。

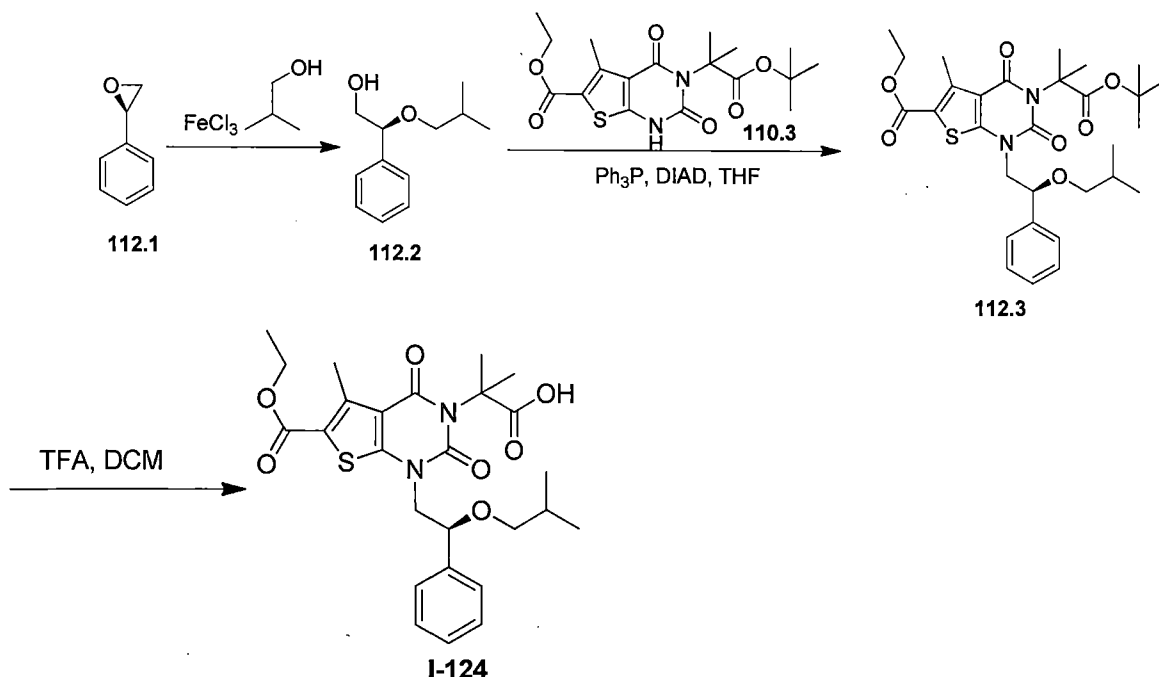


合成化合物**111.1**。以類似於合成化合物**57.3**之方式自甲基丙-1-

醇及**14.1**製備化合物**111.1**。分離得到呈無色油狀之**111.1**，產率68%。

合成化合物**I-123**。以類似於化合物**2.5**之方式自**111.1**及**110.3**製備化合物**I-123**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化粗產物(150 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(0.1% TFA)(在5.0%乙醇(0.1% TFA)下保持15分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。分離得到33.7 mg淡棕色固體，自**110.3**所得之產率為12%。MS (ES): m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 0.67-0.73 (m, 6H), 1.31 (t, $J=6.9$, 3H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.28 (q, $J=7.2$, 2H), 4.69-4.73 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H)。

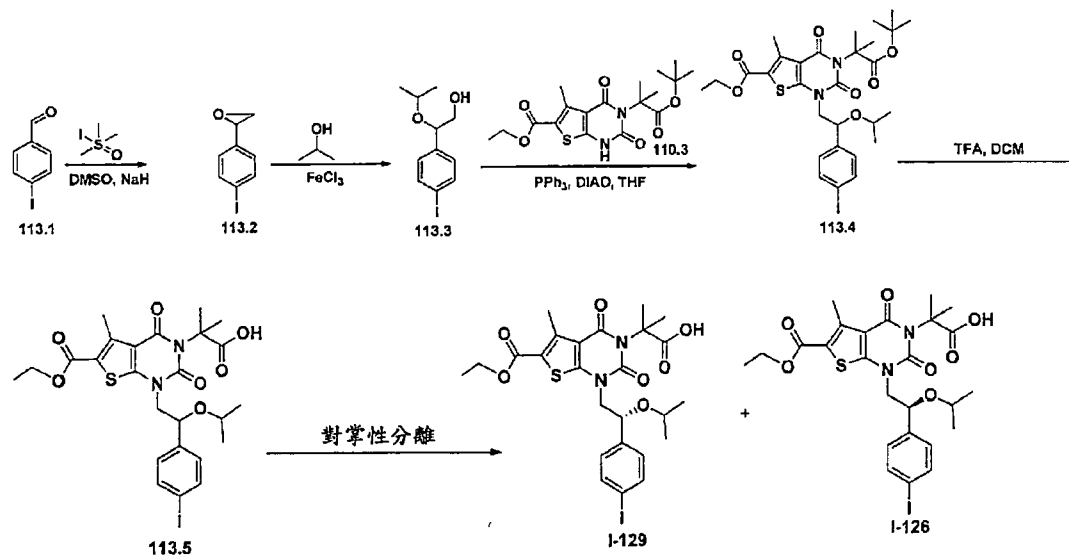
實例112：2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(2S)-2-(2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-124**)。



以類似於實例111之方式自**112.1**及**110.3**製備化合物**I-124**。分離

得到 22.2 mg (10%, 自 **110.3** 所得) 淡棕色固體。MS (ES): m/z 517 ($M+H$)⁺, 539 ($M+Na$)⁺, 580 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.64-0.72 (m, 6H), 1.31 (t, $J=6.9$, 3H), 1.65 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.25 (q, $J=7.2$, 2H), 4.64-4.68 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H)。

實例 113：合成(R)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-(4-碘苯基)-2-異丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-129)及實例 114：合成(S)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-(4-碘苯基)-2-異丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-126)。



合成化合物 **113.3**。以類似於化合物 **57.3** 之方式製備化合物 **113.3**。分離得到 1.036 g (59%, 自 **113.1** 所得) 無色油狀物。

合成化合物 **113.5**。以類似於化合物 **2.5** 之方式製備化合物 **113.5**。分離得到 1.2 g 白色固體，自 **110.3** 所得之產率為 79%。

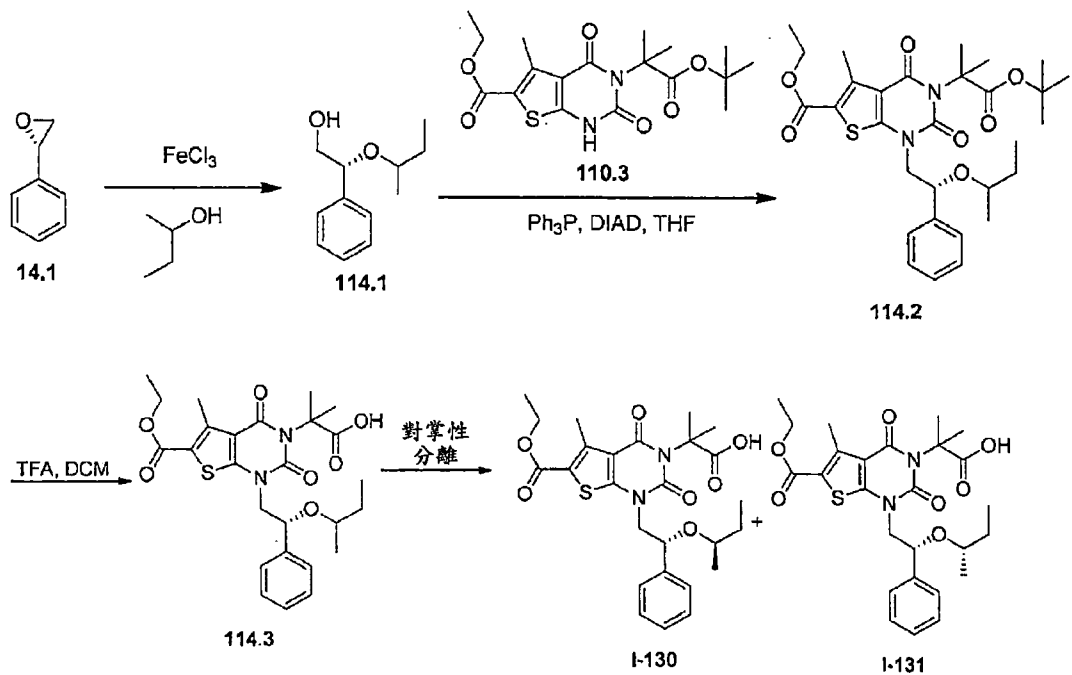
合成化合物 **I-129** 及 **I-126**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型 HPLC (Gilson Gx 281) 分離 **113.5** 之對映異構體 (1.2 g)：管柱：Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μ m；移動相：己烷及乙醇(在 15.0% 乙醇下保持 23 分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得 325.8 mg **I-129**

(tR=18.56分鐘)及325.7 mg **I-126** (tR=13.09分鐘)，呈白色固體狀。

化合物 **I-129** 之分析數據：MS (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H); 7.19 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H)。

化合物 **I-126** 之分析數據：MS (ES): m/z 629 (M+H)⁺, 692 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H)。

實例114：合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-丁-2-基氧基]-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-130**)及實例115：合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-丁-2-基氧基]-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-131**)。



合成化合物**114.1**。以類似於化合物**57.3**之方式自**14.1**製備化合物**114.1**。分離得到1.3 g (40%)無色油狀物。

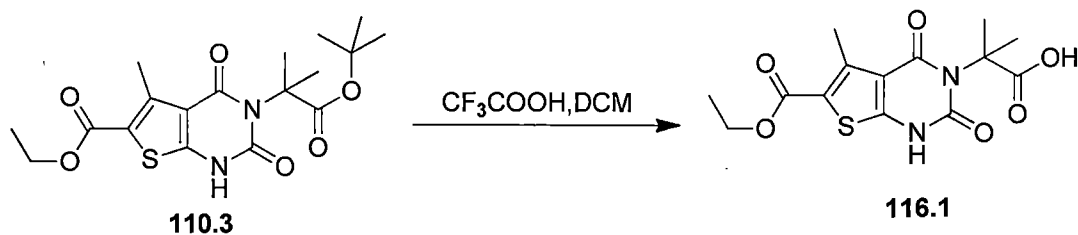
合成化合物**114.3**。以類似於化合物**2.5**之方式製備化合物**114.3**。分離得到320 mg白色固體，自**110.3**所得之產率為77%。

合成化合物**I-130**及**I-131**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson)分離**114.3**之對映異構體：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-4，2.12×25，5 μm ；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(在22分鐘內保持於5.0%乙醇下)；偵測器：UV 220/254 nm。化合物**I-130**為第一溶離化合物且以白色固體分離，產率65% (117.4 mg)。化合物**I-131**為第二溶離化合物且以白色固體分離，產率54% (97.2 mg)。

化合物**I-130**之分析數據：MS (ES): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 539 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 580 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.66 (t, $J=6.9$, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.5$, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q, $J=7.2$, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H)。

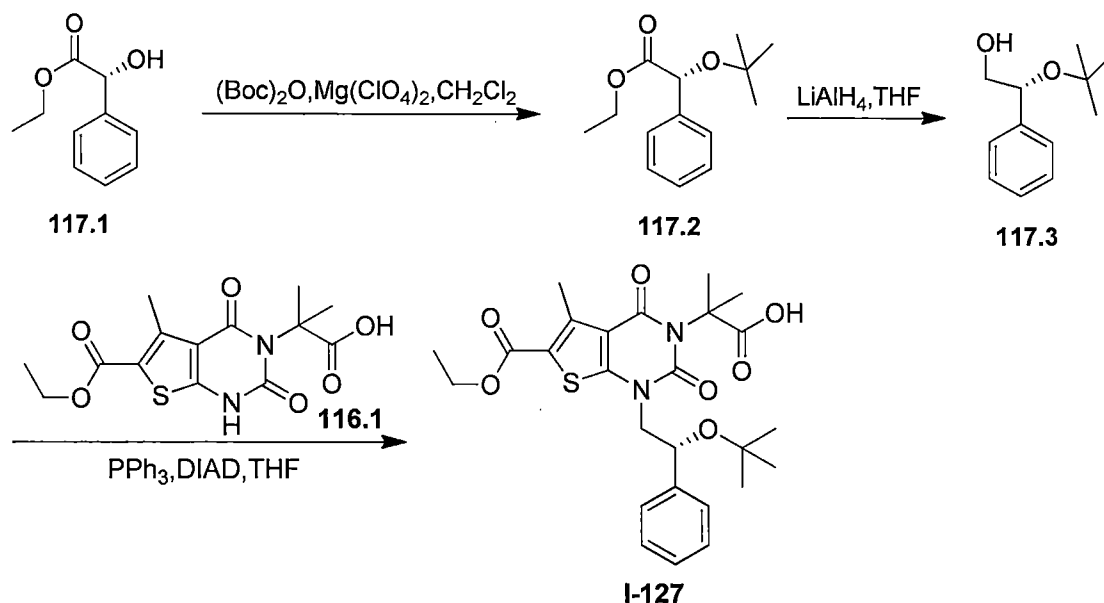
化合物**I-131**之分析數據：MS (ES): m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 539 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 580 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.66 (t, $J=6.9$, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.5$, 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q, $J=7.2$, 2H), 7.29-7.43 (m, 5H)。

實例116：合成中間物**116.1**。



向 25 mL 圓底燒瓶中置放 **110.3** (500 mg, 1.26 mmol, 1.00 當量)、二氯甲烷(10 mL)及 CF_3COOH (3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 之矽膠管柱上。純化得到 0.409 g (95%) 呈白色固體狀之中間物 **116.1**。

實例 117：合成 2-[1-[(2R)-2-(第三丁氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-127**)。



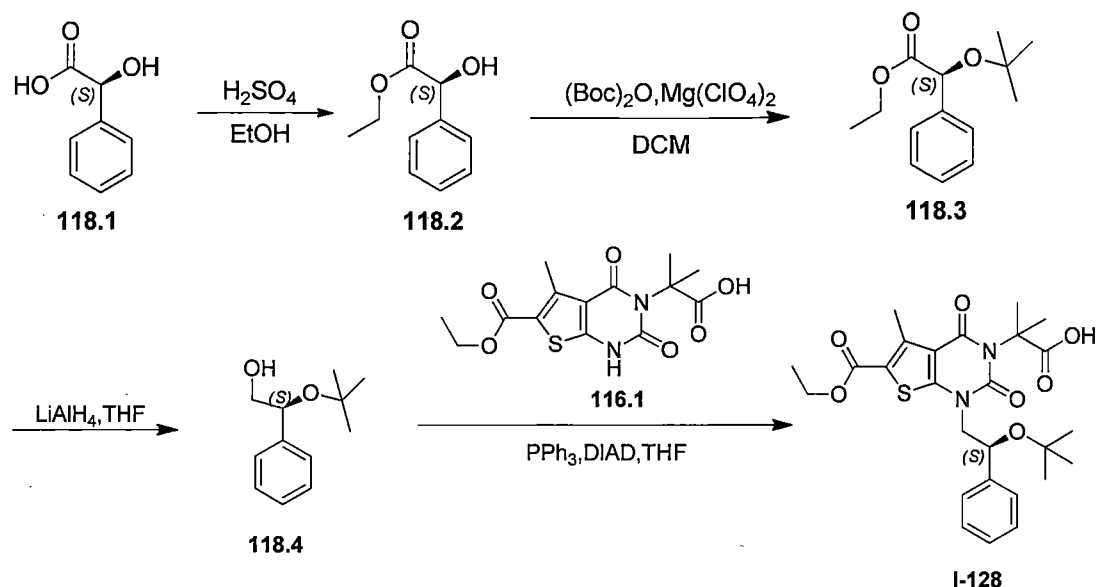
合成化合物 **117.2**. 向 100 mL 三頸圓底燒瓶中置放 (2R)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯 (**117.1**, 5 g, 27.75 mmol, 1.00 當量)、二氯甲烷 (50 mL)、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0.619 g, 0.10 當量) 及 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13.912 g, 63.74 mmol, 2.30 當量)。在 40°C 下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加水淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用 EA/PE (1:25) 之矽膠管柱上。純化得到

2.5 g (38%)呈淡黃色液體狀之(2R)-2-(第三丁氧基)-2-苯基乙酸乙酯(**117.2**)。

合成化合物117.3. 向50 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(10 mL)、**117.2** (500 mg, 2.12 mmol, 1.00當量)及LiAlH₄ (81 mg, 2.13 mmol, 1.01當量)。在0°C下於水/冰浴中攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL乙酸乙酯淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到0.38 g (92%)呈白色固體狀之(2R)-2-(第三丁氧基)-2-苯基乙-1-醇(**117.3**)。

合成化合物I-127. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放**116.1** (200 mg, 0.59 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(30 mL)、DIAD (238 mg, 1.18 mmol, 2.00當量)、PPh₃ (309 mg, 1.18 mmol, 2.00當量)及**117.3** (114 mg, 0.59 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜, 接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/己烷(1:25)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化由此獲得之產物(100 mg): 管柱: Xbridge Prep Phenyl 5 μm, 19×150 mm; 移動相: 水(0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在10分鐘內6.0% CH₃CN升至50.0%); 偵測器: 220/254 nm。獲得24.9 mg (8%)呈白色固體狀之化合物**I-127**。MS (ES): *m/z* 517 (M+H)⁺; 443 (M-C₄H₉O)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.58-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.80-3.86 (q, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.46 (m, 5H), 12.38-12.51 (s, 1H)。

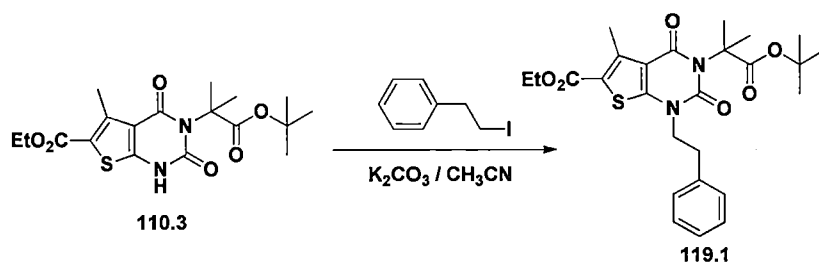
實例118: 合成2-[1-[(2S)-2-(第三丁氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-128**)。



合成化合物**118.4**。以類似於化合物**117.3**之方式自**118.1**製備化合物**118.4**。分離得到220 mg白色固體，總產率16%。

合成化合物**I-128**。以類似於實例117之方式自**118.4**及**116.1**製備化合物**I-128**。MS (ES): m/z 517 ($M+H$)⁺, 443 ($M-C_4H_9O$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.94 (s, 9H), 1.22-1.27 (t, 3H), 1.59-1.61 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.79-3.82 (q, 2H), 4.19-4.26 (q, 2H), 4.66-4.70 (m, 1H), 7.09-7.43 (m, 5H), 12.382 (s, 1H)。

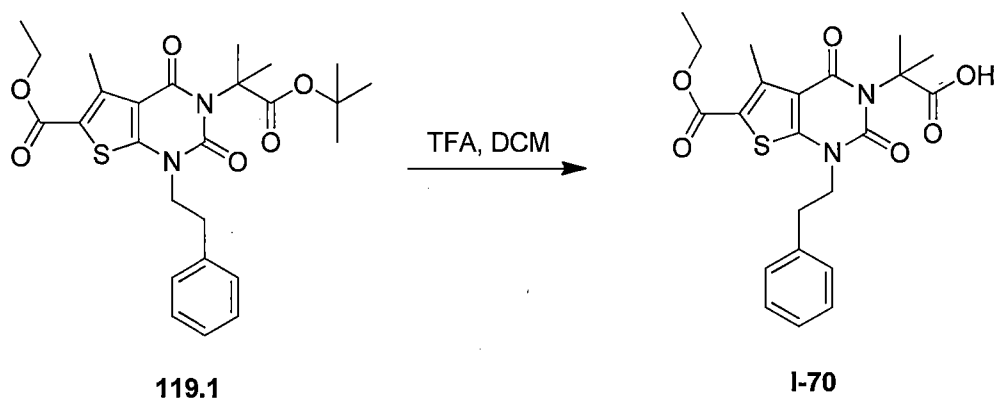
實例119：合成中間物**119.1**。



合成化合物**119.1**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**110.3** (1 g, 2.52 mmol, 1.00當量)、CH₃CN (50 mL)、碳酸鉀(1.045 g, 7.56 mmol, 3.00當量)及(2-碘乙基)苯(1.172 g, 5.05 mmol, 2.00當量)。在

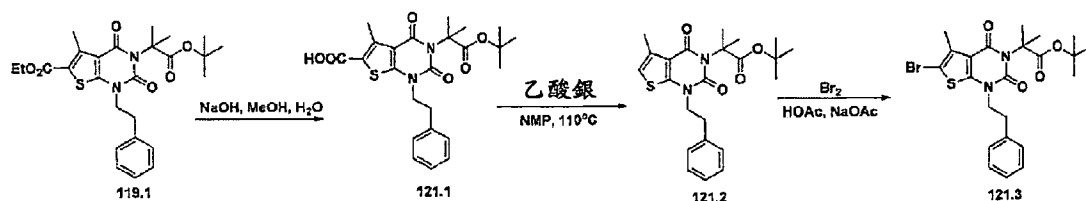
80℃下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用EA/PE (1:100-1:15)之矽膠管柱上。純化得到1.24 g (98%)呈白色固體狀之**119.1**。

實例120：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-70**)。



遵循中間物**116.1**之程序合成化合物**I-70**。分離得到50 mg白色固體，產率38%。MS (ES): m/z 445 ($M+H$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.29 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 12.40 (s, 1H)。

實例121：合成中間物**121.3**。



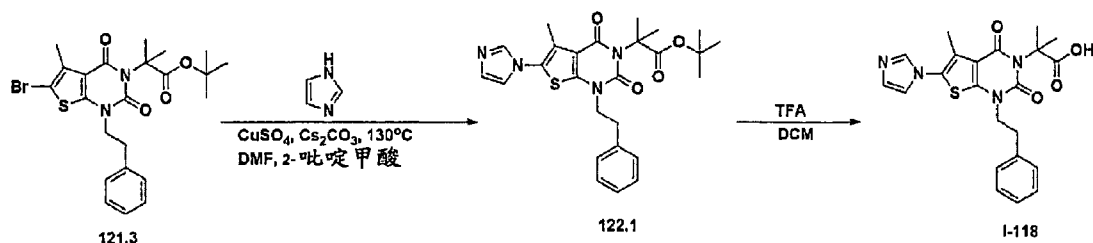
合成化合物121.1. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**119.1** (1.017 g, 2.03 mmol, 1.00當量)及甲醇(40 mL)。接著逐滴添加氫氧化鈉

(162 mg, 4.05 mmol, 2.00當量)於水(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加HCl (水溶液)淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。藉由自比率為1:4之EA/PE中再結晶純化粗產物。獲得0.578 g (60%)呈白色固體狀之**121.1**。

合成化合物**121.2**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**121.1** (578 mg, 1.22 mmol, 1.00當量)、NMP (40 mL)、碳酸鉀(169 mg, 1.22 mmol, 1.00當量)及AgOAc (0.204 g)。在110°C下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加水淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用EA/PE (1:25)之矽膠管柱上。純化得到0.445 g (85%)呈白色固體狀之**121.2**。

合成化合物**121.3**。向50 mL圓底燒瓶中置放**121.2** (445 mg, 1.04 mmol, 1.00當量)、乙酸(5 mL)及CH₃COONa (0.170 g)。接著逐滴添加Br₂ (167 mg, 1.04 mmol, 1.01當量)。在室溫下攪拌所得溶液15分鐘，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用EA/PE (1:25)之矽膠管柱上。純化得到0.502 g (95%)呈白色固體狀之中間物**121.3**。

實例122：合成2-[6-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-118)。

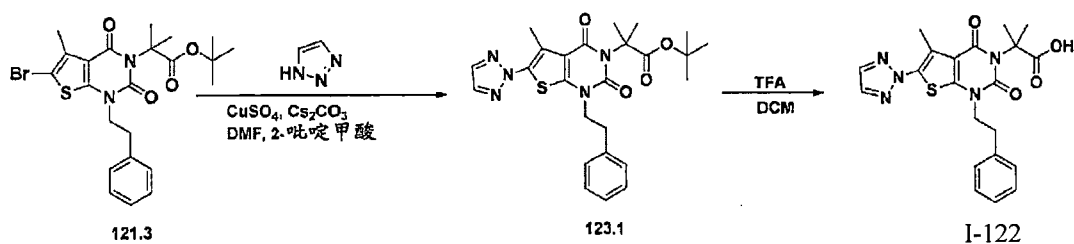


合成化合物**122.1**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之10 mL密封管中置放**121.3** (200 mg, 0.39 mmol, 1.00當量)於N,N-

二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液、1H-咪唑(200 mg, 2.94 mmol, 7.45當量)、吡啶-2-甲酸(50 mg, 0.41 mmol, 1.03當量)、CuSO₄ (100 mg, 0.63 mmol, 1.60當量)及Cs₂CO₃ (400 mg, 1.23 mmol, 3.11當量)。在140°C下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加5 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×5 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到166 mg (85%)呈棕色油狀之**122.1**。

合成化合物**I-118**. 向100 mL圓底燒瓶中置放**122.1** (166 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時, 接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(50:1)之矽膠管柱上。純化得到121.7 mg (83%)呈黃色固體狀之**I-118**。MS (ES): m/z 439 (M+H)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 1.61 (s, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.95 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.47-7.16 (m, 5 H), 7.47 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 12.38 (br s, 1 H)。

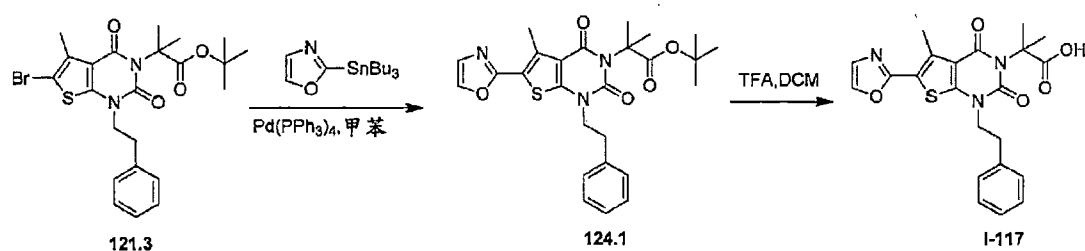
實例123: 合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-122**)。



遵循實例122之程序自1H-1,2,3-三唑及中間物**121.3**製備化合物**I-122**。分離得到20.6 mg白色固體, 自**123.1**所得之產率為5%。MS (ES): m/z 440 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.75 (s, 6H),

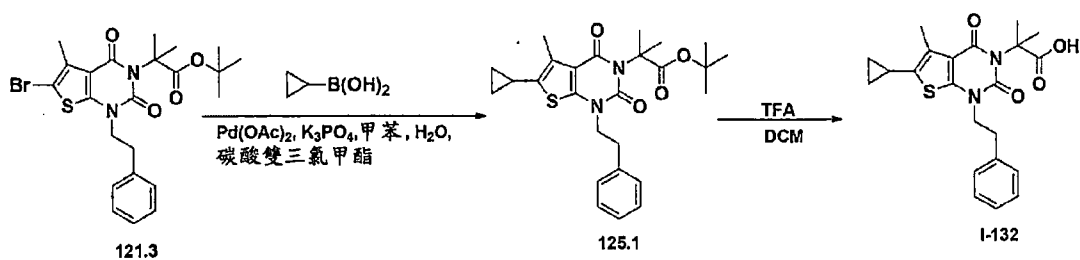
2.51 (s, 3H), 3.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.91 (s, 1H)。

實例124：合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-117)。



以類似於實例7之程序的方式自**121.3**製備化合物**I-117**。MS (ES): m/z 440 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.79 (s, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 3.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 4.15 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 5 H), 7.96 (s, 1 H)。

實例125：合成2-[6-環丙基-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-132)。

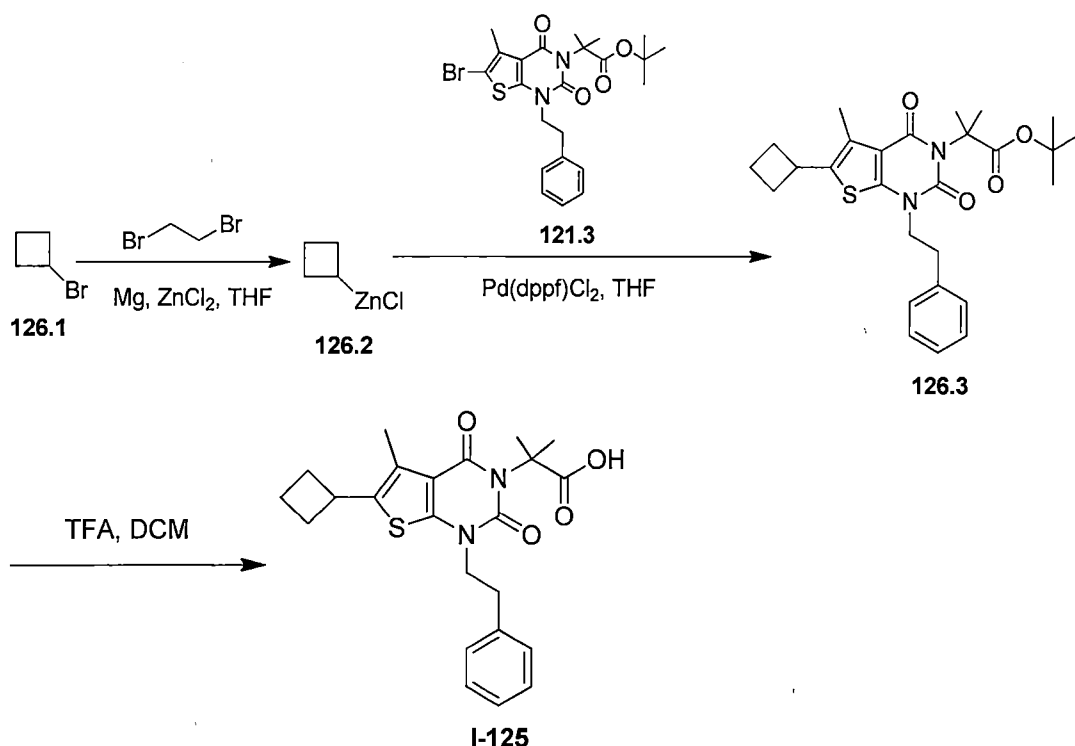


合成化合物125.1。 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放**121.3** (200 mg, 0.39 mmol, 1.00當量)、環丙基硼酸(200 mg, 2.33 mmol, 5.91當量)、碳酸雙三氯甲酯(20 mg, 0.07 mmol, 0.17當量)、K₃PO₄ (300 mg, 1.41 mmol, 3.59當量)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.04 mmol, 0.11當量)、水(0.5 mL)及甲苯(20

mL)。加熱所得溶液至回流，維持2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到170 mg白色固體。

合成化合物**I-132**。向50 mL圓底燒瓶中置放**125.1** (170 mg, 0.36 mmol, 1.00當量)、三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。純化得到22 mg (15%)呈白色固體狀之**I-132**。MS (ES): m/z 413 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.67 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=8$ Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.03 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 5H)。

實例126：合成2-[6-環丁基-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-125**)。



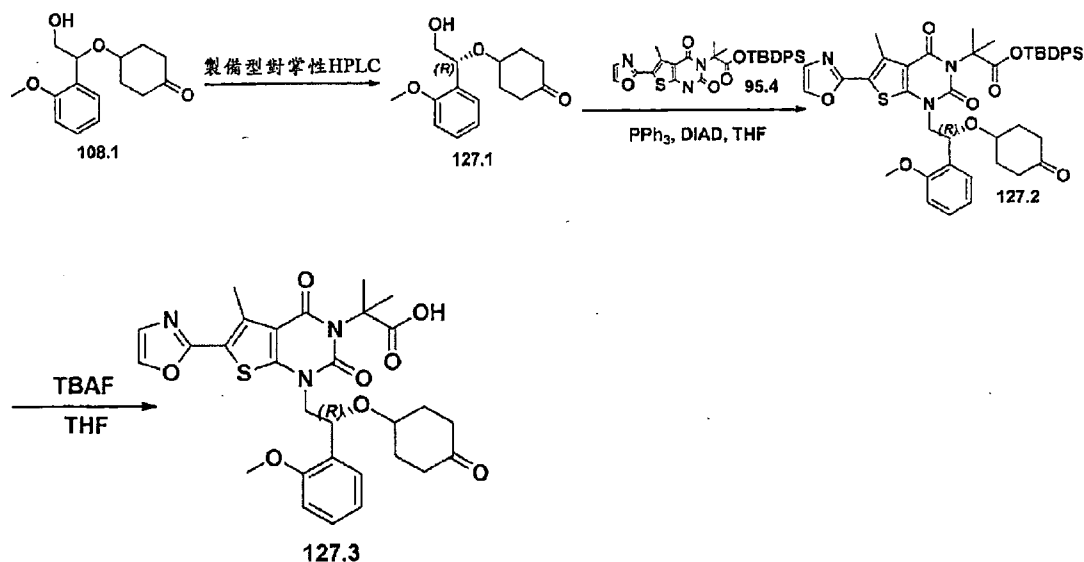
合成化合物**126.2**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放Mg (0.46 g)於

四氫呋喃(10 mL)中之懸浮液，繼而置放約10%份數的2 g批量之溴環丁烷(14.81 mmol，1.00當量)。接著添加數滴1,2-二溴乙烷以起始反應。此後逐滴添加剩餘溴環丁烷(2 g，14.81 mmol，1.00當量)於THF中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。冷卻至0°C後，分數份添加ZnCl₂ (2.22 g，16.29 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且直接用於下一步驟。

合成化合物**126.3**。將Pd(dppf)Cl₂ (72 mg，0.10 mmol，0.10當量)及**121.3** (500 mg，0.99 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液添加至含氯(環丁基)鋅(**126.2**，粗溶液)之燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:40)之矽膠管柱上。純化得到240 mg (50%)呈無色油狀之**126.3**。

合成化合物**I-125**。向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(5 mL)、**126.3** (240 mg，0.50 mmol，1.00當量)及三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(50:1)之矽膠管柱上。純化得到43.5 mg (21%)呈白色固體狀之化合物**I-125**。MS (ES): *m/z* 426 (M+H)⁺, 449 (M+Na)⁺, 490 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.59 (s, 6H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 2H), 2.93 (t, *J*=7.5, 2H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.99 (t, *J*=7.5, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H)。

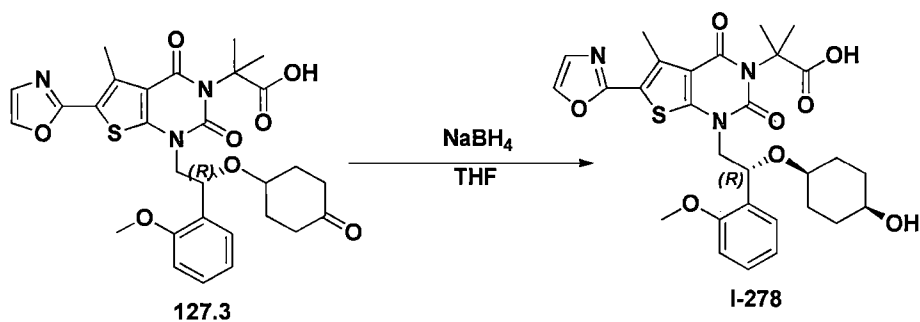
實例127：合成中間物**127.3**。



合成化合物**127.1**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離外消旋**108.1**之對映異構體(400 mg)：管柱：Venusil Chiral OD-H，21.1×25 cm，5 μm；移動相：己烷及IPA (在5% IPA下保持36分鐘)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得180 mg **127.1**。

合成化合物**127.3**。以類似於實例96之程序的方式自**95.4**及**127.1**製備化合物**127.3**。分離得到白色固體，自**95.4**所得之產率為53%。

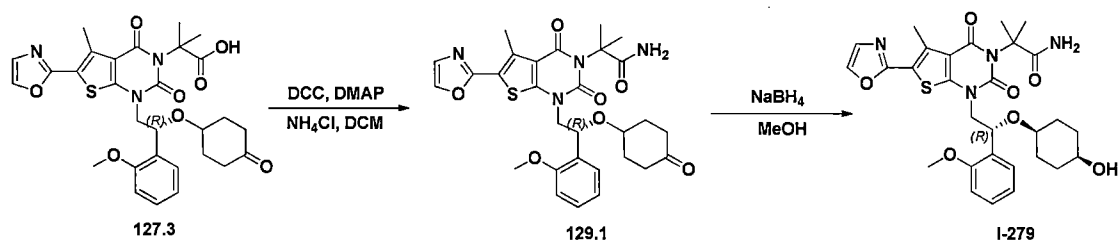
實例128：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-278)。



向25 mL圓底燒瓶中置放**127.3** (600 mg，1.03 mmol，1.00當量)及甲醇(5 mL)。接著在0℃下添加硼氫化鈉(40 mg，1.09 mmol，1.00

當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(400 mg)：管柱：Xbridge Prep Phenyl 5 μm ，19 \times 150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在20分鐘內40.0% CH_3CN 升至60.0%)；偵測器：UV 254/220 nm。獲得93.5 mg (16%)呈白色固體狀之化合物**I-278**。MS (ES): m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 606 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21-1.40 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89-4.03 (m, 2H), 5.24 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

實例129：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-279**)。

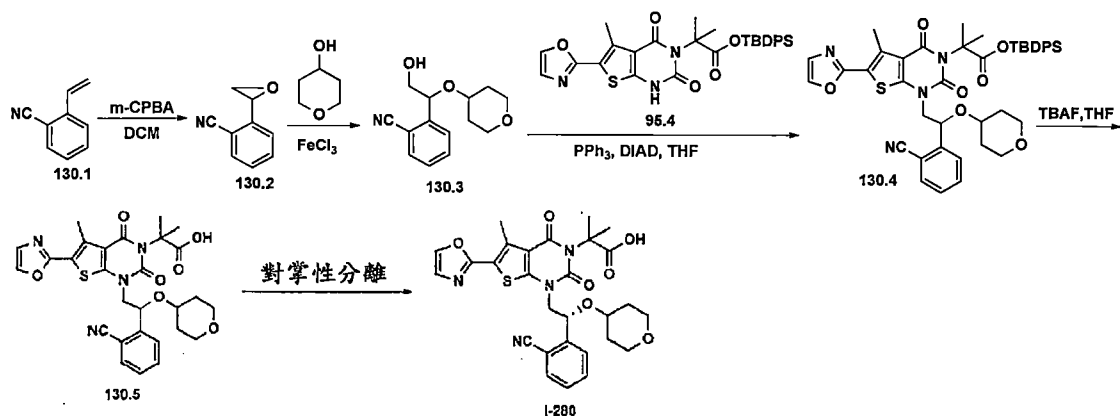


合成化合物**129.1**。遵循實例4之程序自**127.3**及氯化銨製備化合物**129.1**。分離得到530 mg白色固體，定量產率。

合成化合物**I-279**。向50 mL圓底燒瓶中置放**129.1** (530 mg，0.91 mmol，1.00當量)、甲醇(10 mL)及硼氫化鈉(35 mg，0.95 mmol，1.04當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(150 mg)：管柱：HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 μm ，19 \times 150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在15分鐘內30.0% CH_3CN 升至70.0%)；偵測器：

254/220 nm。純化得到39.1 mg (7%)呈白色固體狀之化合物**I-279** (tR=8.21分鐘)。MS (ES): m/z 605 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.17-1.30 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

實例130：合成2-[1-[(2R)-2-(2-氰基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-280**)。



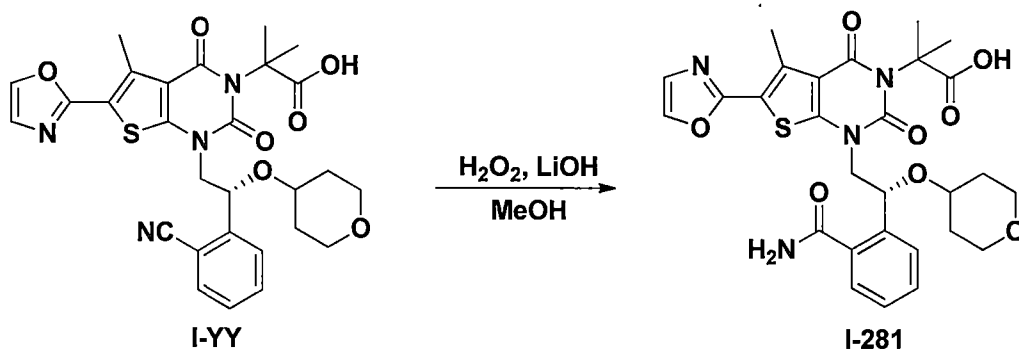
合成化合物130.2。向100 mL圓底燒瓶中置放2-乙炔基苻腈(2.73 g, 21.14 mmol, 1.00當量)、碳酸氫鈉(1.77 g, 21.07 mmol, 4.61當量)、二氯甲烷(20 mL)及水(20 mL)。接著在0℃下分數批添加m-CPBA(10.9 g, 63.16 mmol, 2.25當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用PE/EA (50:1)之矽膠管柱上。純化得到400 mg (13%)呈黃色油狀之2-(環氧乙烷-2-基)苻腈。

合成化合物130.3。以類似於合成**57.3**之方式自**130.2**製備化合物**130.3**。分離得到黃色油狀物，產率59%。

合成化合物I-280。根據實例97之程序自**95.4**及**130.3**製備化合物**I-**

280。純化：藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC分離**130.5**之對映異構體：Gilson Gx 281；管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及IPA（在20.0% IPA下保持4分鐘）；偵測器：UV 254/220 nm。MS (ES): m/z 565 ($M+H$)⁺, 587 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.41-1.45 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 3H), 3.43-3.59 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 5.19-5.24 (m, 1H), 7.17-7.17 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 3H), 7.87 (s, 1H)。

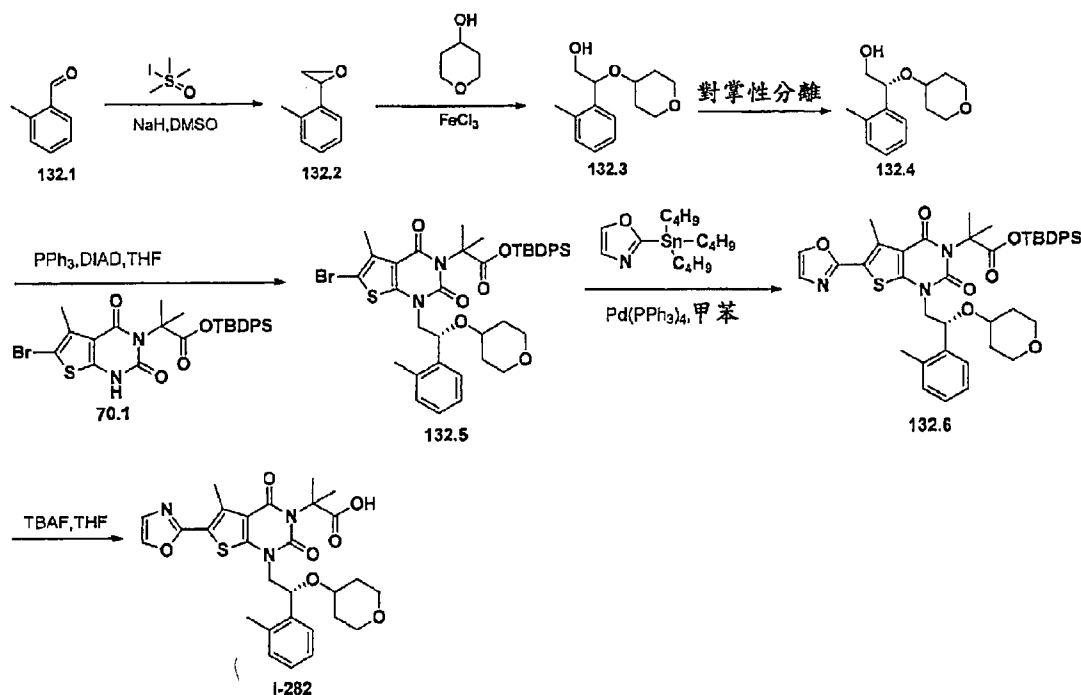
實例131：合成2-[1-[(2R)-2-(2-胺甲醯基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-281**)。



向50 mL圓底燒瓶中置放**I-280** (30 mg，0.05 mmol，1.00當量)、LiOH·H₂O (7 mg，0.17 mmol，5.50當量)、H₂O₂ (8 mg，30%)及甲醇(10 mL)。在35℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由用二氯甲烷/甲醇(30:1)展開薄層層析來純化殘餘物。獲得2.8 mg (9%)呈白色固體狀之化合物**I-281**。MS (ES): m/z 583 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.24-1.25 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 5.36-5.37 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.92

(s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

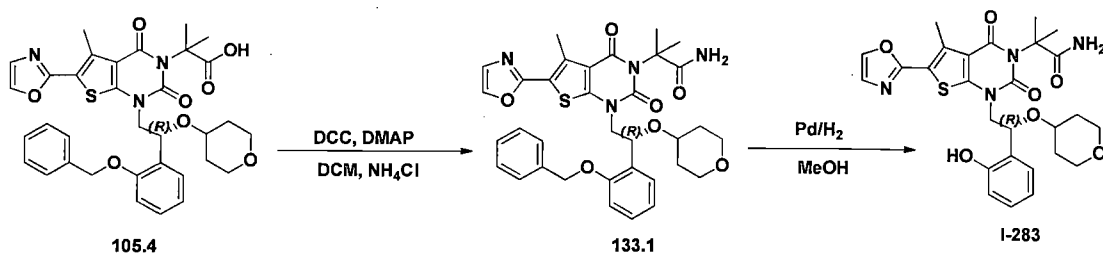
實例132：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(2-甲基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-282**)。



合成化合物132.4。以類似於合成化合物**57.5**之方式自2-甲基苯甲醛合成化合物**132.4**。分離得到680 mg黃色油狀物，自**132.1**所得之產率為5%。

合成化合物I-282。以類似於實例57之程序的方式自**70.1**及**132.4**製備化合物**I-282**。分離得到173 mg白色固體，自**70.1**所得之產率為14%。MS (ES): m/z 554 ($M+H$)⁺, 576 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.30-1.33 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 8H), 2.44-2.51 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.41-3.64 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

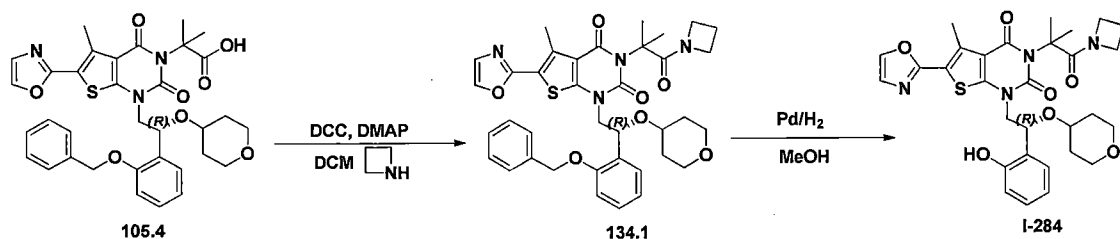
實例 133：合成2-[1-[(2R)-2-(2-羥基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-283)。



合成化合物**133.1**。根據實例4之程序自**105.4**製備化合物**133.1**。分離得到白色固體，產率70%。

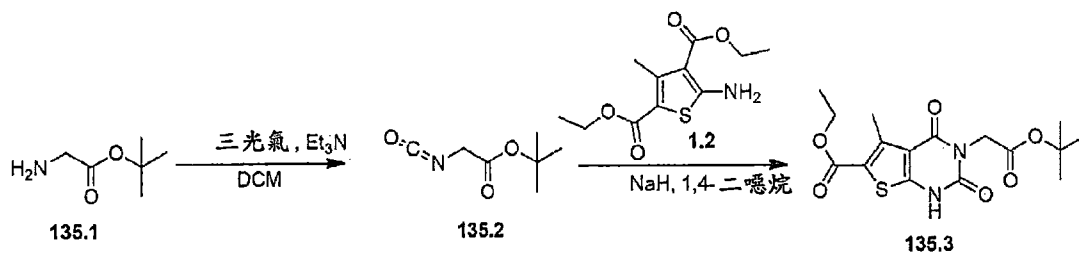
合成化合物**I-283**。向100 mL圓底燒瓶中置放**133.1** (290 mg, 0.45 mmol, 1.00當量)及甲醇(30 mL)。此後添加鈀/碳(50 mg)。將燒瓶抽真空且用氫氣吹洗三次，繼而用氫氣吹洗。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。藉由用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展開薄層層析來純化殘餘物。獲得91.6 mg (37%)呈白色固體狀之化合物**I-283**。MS (ES): m/z 577 ($M+\text{Na}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

實例 134：合成3-[1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-羥基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-284)。



根據實例133之程序，在第一步中用氮雜環丁烷替代氯化銨來製備化合物**I-284**。MS (ES): m/z 595 ($M+H$)⁺, 617 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.32 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 8H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76-4.13 (br m, 6H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

實例135：合成中間物135.3.

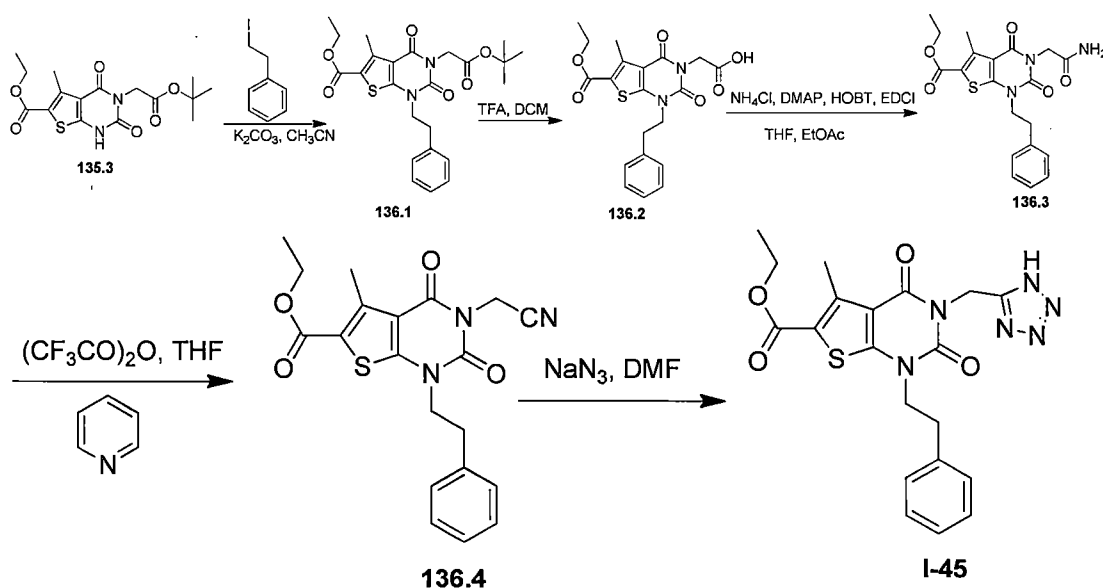


合成化合物**135.2**. 向500 mL三頸圓底燒瓶中置放2-氨基乙酸第三丁酯(**135.1**, 5.9 g, 44.98 mmol, 1.00當量)。接著在0℃下添加二氯甲烷(180 mL)及碳酸雙三氯甲酯(4.43 g, 14.93 mmol, 0.33當量)。30分鐘後，將三乙胺(13.65 g, 134.89 mmol, 3.00當量)添加至上述混合物中。在5-10℃下於水/冰浴中攪拌所得溶液4小時。濾除固體。在真空下濃縮濾液。用50 mL乙醚稀釋所得溶液。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物。純化得到7.1 g呈黃色油狀之(粗) 2-異氰酸酯基乙酸第三丁酯(**135.2**)。

合成中間物**135.3**. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放**1.2** (7.9 g, 30.70 mmol, 1.00當量)及1,4-二噁烷(80 mL)。接著在0℃下添加氫化

鈉(1.32 g, 33.00 mmol, 1.07當量, 60%)。在室溫下攪拌混合物15分鐘。接著在攪拌下於0℃下在15分鐘內逐滴添加2-異氰酸酯基乙酸第三丁酯(7.1 g, 45.17 mmol, 1.47當量)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液。在10-15℃下於水/冰浴中攪拌所得溶液30分鐘。使所得溶液在攪拌下反應隔夜, 同時在油浴中將溫度維持於100℃。用水浴冷卻反應混合物至20℃。接著藉由添加80 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 合併有機層且經無水硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:7)之矽膠管柱上。純化得到5.1 g (45%)呈白色固體狀之中間物**135.3**。

實例 136：合成 5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-45)。



合成化合物 136.1。 以類似於合成化合物**9.1**之方式自**135.3**及(2-碘乙基)苯製備化合物**136.1**。分離得到1.7 g (66%)呈白色固體狀之**136.1**。

合成化合物 136.2 (I-13)。 向50 mL圓底燒瓶中置放**136.1** (2.4

g, 5.08 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。接著逐滴添加CF₃COOH (3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上。純化得到1.7 g (80%)呈白色固體狀之**136.2 (I-13)**。MS (ES): *m/z*: (M+H)⁺ C₂₀H₂₁N₂O₆S計算值417, 實驗值417; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.08 (1H, br s), 7.22-7.34 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.27-4.34 (2H, q), 4.13-4.18 (2H, t), 3.00-3.05 (2H, t), 2.77 (3H, s), 1.27-1.34 (3H, t)。

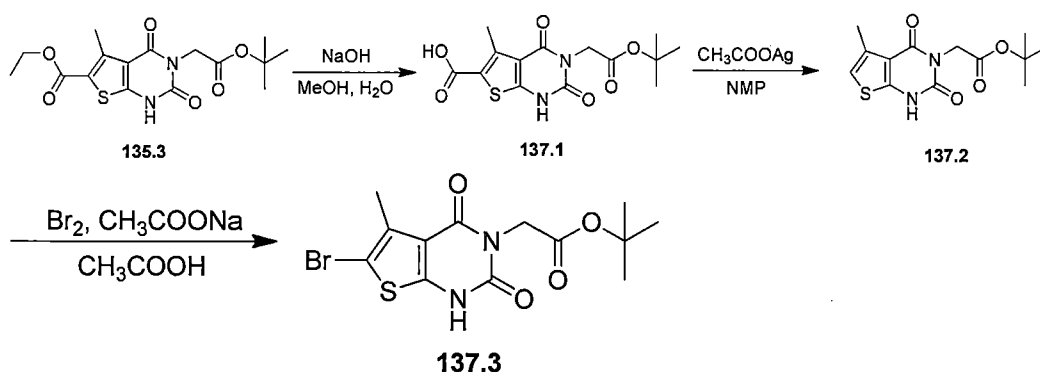
合成化合物**136.3**. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放HOBt (220 mg, 1.63 mmol, 1.13當量)、**136.2** (600 mg, 1.44 mmol, 1.00當量)、NH₄Cl (1.5 g, 28.04 mmol, 19.46當量)、EDCI (310 mg, 1.62 mmol, 1.12當量)、CH₃CN (20 mL)、乙酸乙酯(20 mL)及4-二甲基胺基吡啶(200 mg, 1.64 mmol, 1.14當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(50:1)之矽膠管柱上。純化得到0.3 g (50%)呈灰白色固體狀之**136.3**。

合成化合物**136.4**. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**136.3** (300 mg, 0.72 mmol, 1.00當量)、吡啶(280 mg, 3.54 mmol, 4.90當量)及四氫呋喃(10 mL)。此後在攪拌下於0-10℃下逐滴添加(CF₃CO)₂O (0.38 g, 1.75 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到250 mg (87%)呈白色固體狀之**136.4**。

合成化合物**I-45**. 向8 mL密封管中置放**136.4** (50 mg, 0.13 mmol, 1.00當量)、NaN₃ (13 mg, 0.20 mmol, 1.57當量)及N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)。在120℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著藉由

添加5 mL水淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到2.5 mg (5%)呈白色固體狀之化合物**I-45**。MS (ES): m/z 441 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.12 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=4.8$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H)。

實例137：合成中間物137.3.



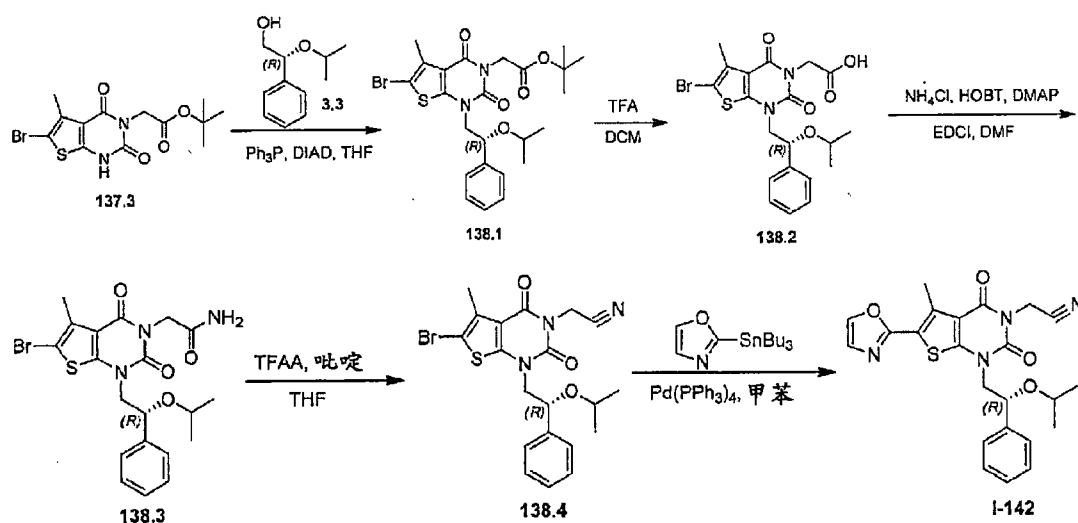
合成化合物137.1. 向250 mL三頸圓底燒瓶中置放**135.3** (5 g, 13.57 mmol, 1.00當量)、水(50 mL)、氫氧化鈉(1.63 g, 40.75 mmol, 3.00當量)及甲醇(50 mL)。在50℃下攪拌所得溶液5小時。用氯化氫(10%)將溶液之pH值調整至4。在真空下濃縮所得混合物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取殘餘物，且合併有機層，用100 mL鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。獲得4.6 g呈白色固體狀之(粗) **137.1**。

合成化合物137.2. 向30 mL圓底燒瓶中置放**137.1** (4.6 g, 13.52 mmol, 1.00當量)、CH₃COOAg (2.48 g, 14.85 mmol, 1.10當量)及NMP (30 mL)。在110℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，用150 mL水洗滌並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙

酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.3 g (32%)呈白色固體狀之**137.2**。

合成中間物**137.3**。向50 mL圓底燒瓶中置放CH₃COONa (720 mg, 8.78 mmol, 2.00當量)、**137.2** (1.3 g, 4.39 mmol, 1.00當量)及乙酸(20 mL)。此後在攪拌下逐滴添加Br₂ (780 mg, 4.88 mmol, 1.11當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1.6 g (97%)呈白色固體狀之**137.3**。

實例138：合成2-(1-((R)-2-異丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙腈(I-142)。



合成化合物**138.2**。以類似於合成化合物**2.5**之方式自**137.3**及**3.3**製備化合物**138.2**。分離得到400 mg黃色油狀物，自**137.3**所得之產率為78%。

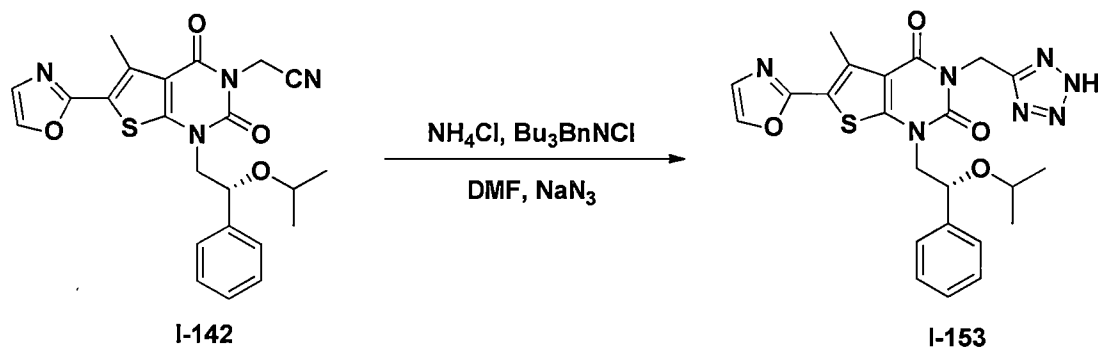
合成化合物**138.3**。向50 mL圓底燒瓶中置放**138.2** (400 mg, 0.83 mmol, 1.00當量)、NH₄Cl (90 mg, 1.68 mmol, 2.02當量)、HOBT

(169 mg, 1.25 mmol, 1.51當量)、4-二甲基胺基吡啶(152 mg, 1.24 mmol, 1.50當量)、EDCI (240 mg, 1.25 mmol, 1.51當量)及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。純化得到390 mg (98%)呈白色固體狀之**138.3**。

合成化合物**138.4**。向50 mL圓底燒瓶中置放**138.3** (390 mg, 0.81 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液及吡啶(321 mg, 4.06 mmol, 5.00當量)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加TFAA (426 mg, 2.03 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到360 mg (96%)呈黃色固體狀之**138.4**。

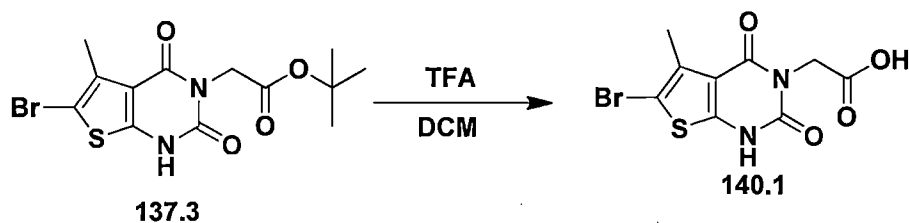
合成化合物**I-142**。向維持於氮氣惰性氛圍下之50 mL圓底燒瓶中置放**138.4** (360 mg, 0.78 mmol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0.08 mmol, 0.10當量)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(560 mg, 1.56 mmol, 2.00當量)及甲苯(10 mL)。在110℃下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到60 mg (17%)呈黃色固體狀之化合物**I-142**。MS (ES): *m/z* 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺, 492 (M+H+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 0.93-1.00 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 7.92 (s, 1H)。

實例139：合成5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-153**)。



向 50 mL 圓底燒瓶中置放 **I-142** (實例 138)(60 mg, 0.13 mmol, 1.00 當量)、 NH_4Cl (29 mg, 0.54 mmol, 4.07 當量)、 N,N -二甲基甲醯胺 (5 mL)、 Bu_3BnNCl (42 mg) 及 NaN_3 (35 mg, 0.54 mmol, 4.04 當量)。在 135°C 下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。藉由在以下條件下進行急驟製備型 HPLC (IntelFlash-1) 純化粗產物 (50 mg)：管柱：C18 矽膠；移動相：在 29 分鐘內乙腈：水 = 0:100 增至乙腈：水 = 100:0；偵測器：UV 220 nm。獲得 16 mg (24%) 呈灰白色固體狀之化合物 **I-153**。MS (ES): m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 535 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 0.90-0.91 (d, $J=6.0$, 3H), 0.97-0.99 (d, $J=6.4$, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.89-4.92 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.91 (s, 1H)。

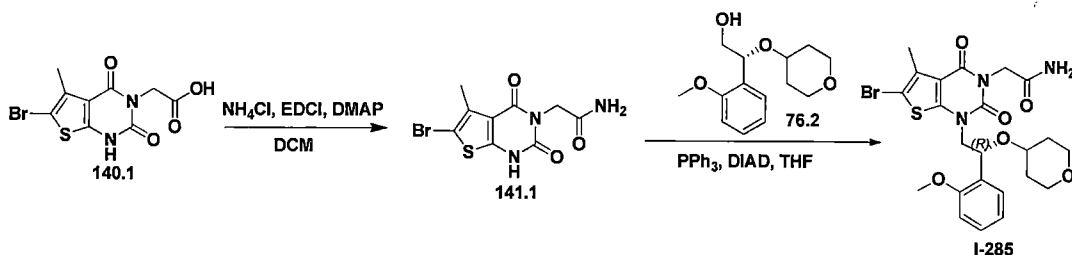
實例 140：合成中間物 140.1。



合成化合物 **140.1**。向 250 mL 圓底燒瓶中置放 **137.3** (2.3 g, 6.13 mmol, 1.00 當量)、二氯甲烷 (100 mL)、三氟乙酸 (20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 6 小時，接著在真空下濃縮。使粗產物自比率為 1:10 之

乙酸乙酯/己烷中再結晶，得到1.9 g (97%)呈白色固體狀之**140.1**。

實例141：合成2-[6-溴-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙醯胺(**I-285**)。

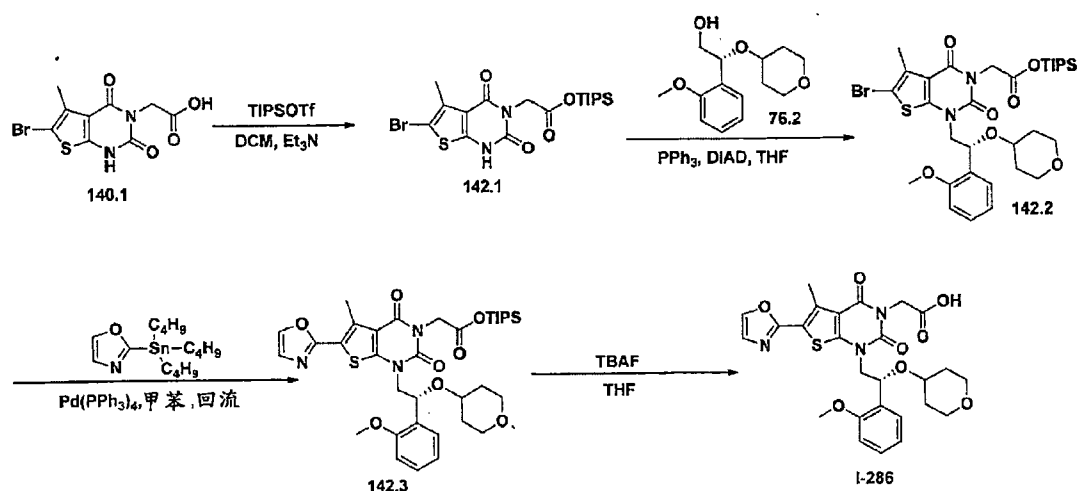


合成化合物141.1. 向100 mL圓底燒瓶中置放**140.1** (1 g, 3.13 mmol, 1.00當量)、 NH_4Cl (500 mg, 9.35 mmol, 2.98當量)、4-二甲基胺基吡啶(575 mg, 4.71 mmol, 1.50當量)、EDCI (900 mg, 4.69 mmol, 1.50當量)及二氯甲烷(25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用 2×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20/1/0.1)之矽膠管柱上。純化得到320 mg (32%)呈白色固體狀之**141.1**。

合成化合物I-285. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL圓底燒瓶中置放**141.1** (300 mg, 0.94 mmol, 1.00當量)、**76.2** (303 mg, 1.20 mmol, 1.27當量)、四氫呋喃(15 mL)、DIAD (379 mg, 1.87 mmol, 1.99當量)及 PPh_3 (490 mg, 1.87 mmol, 1.98當量)。在室溫下攪拌所得溶液8小時，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。純化得到106 mg (20%)呈白色固體狀之化合物**I-285**。MS (ES): m/z 554, 552 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7.69 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.32-

7.23 (2H, m) 7.04-7.00 (2H, m), 5.18-5.13 (1H, m), 4.61-4.46 (2H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 4.27-4.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.78 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.89-1.85 (1H, m), 1.70-1.64 (1H, m), 1.49-1.35 (2H, m)。

實例142：合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-286)。

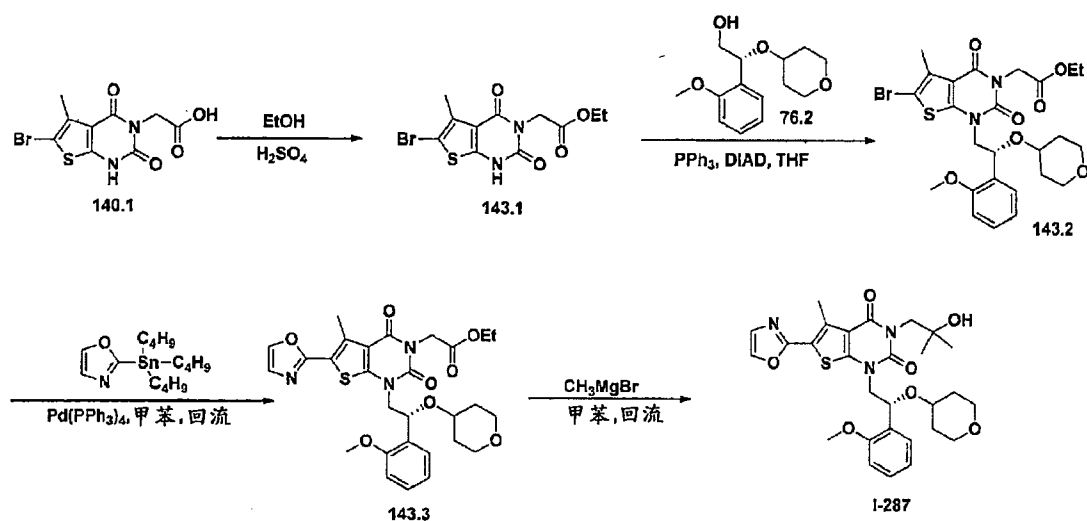


合成142.1. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**140.1** (450 mg, 1.41 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(10 mL)。此後在攪拌下經2分鐘逐滴添加TIPSOTf (475 mg, 1.55 mmol, 1.10當量)。在攪拌下經2分鐘向其中逐滴添加TEA (171 mg, 1.69 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到235 mg (35%)呈白色固體狀之**142.1**。

合成化合物I-286. 以類似於實例57之方式自**142.1**及**76.2**製備化合物**I-286**。分離得到3.6 mg (1.4%, 自**142.1**所得)呈白色固體狀之**I-286**。MS (ES): m/z 542 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.18-

1.42 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.741 (s, 3H), 3.16-3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.92-4.13 (m, 2H), 4.45-4.76 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.85 (s, 1H)。

實例143：合成3-(2-羥基-2-甲基丙基)-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-287)。



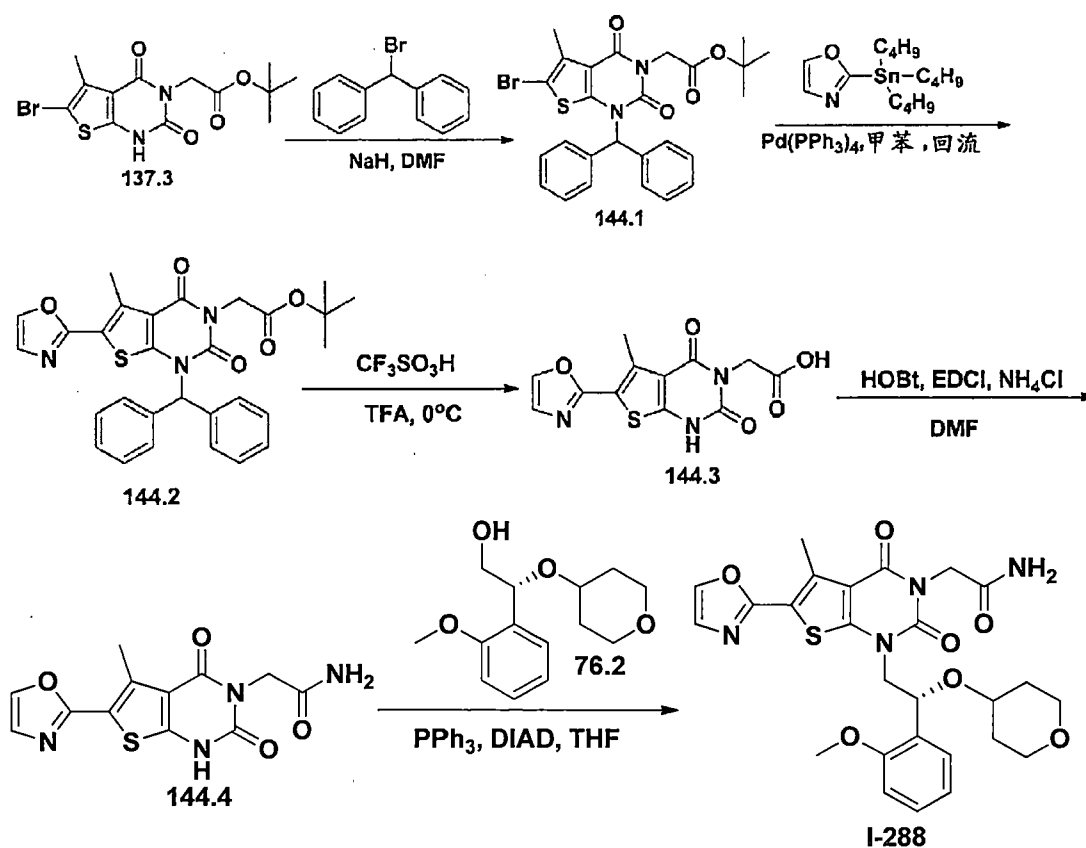
合成化合物143.1。向100 mL圓底燒瓶中置放**140.1** (420 mg, 1.32 mmol, 1.00當量)、乙醇(30 mL)及硫酸(濃)(100 mg)。在80℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加5 mL碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物。用2×150 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到230 mg (50%)呈白色固體狀之**143.1**。

合成化合物143.3。以類似於化合物**13.5**之方式自**143.1**製備化合物**143.3**。分離得到白色固體，產率8%。

合成化合物I-287。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之10 mL密封管中置放**143.3** (57 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)於甲苯(1 mL)中之溶液。此後在攪拌下於室溫下逐滴添加溴(甲基)鎂(1 M，

於THF中，3 mL)。加熱所得溶液至回流隔夜。接著藉由添加1 mL NH_4Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×2 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用甲醇/DCM/HOAc (7:200:1)之矽膠管柱上。純化得到2.2 mg (4%)呈白色固體狀之**I-287**。MS (ES): m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.92 (1H, s), 7.54-7.50 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.02-6.92 (2H, m), 5.45-5.40 (1H, m), 4.20-4.10 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.51 (2H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 2.83 (3H, s), 1.73-1.67 (2H, m), 1.48-1.33 (2H, m), 1.21-1.20 (6H, d)。

實例144：合成2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙醯胺(**I-288**)。



合成化合物144.1. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放**137.3** (2.651 g, 7.06 mmol, 1.00當量)及N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)。此後在0℃下經10分鐘分數份添加氫化鈉(368 mg, 9.20 mmol, 1.30當量, 60%)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。在0℃下於10分鐘內向其中分數份添加[溴(苯基)甲基]苯(2.3 g, 9.31 mmol, 1.32當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到2.26 g (59%)呈白色固體狀之**144.1**。

合成化合物144.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中添加**144.1** (2.26 g, 4.17 mmol, 1.00當量)、甲苯(50 mL)、2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(3 g, 8.38 mmol, 2.01當量)及Pd(PPh₃)₄ (728 mg, 0.63 mmol, 0.15當量)。在110℃下攪拌所得溶液隔夜, 接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到1.9 g呈黃色固體狀之(粗) **144.2**。

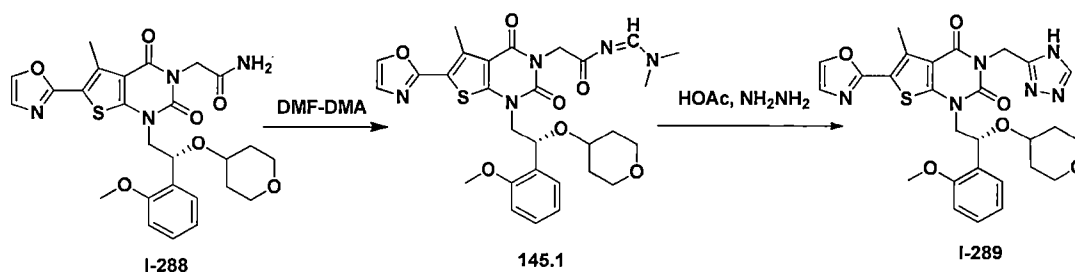
合成化合物144.3. 向50 mL圓底燒瓶中置放**144.2** (950 mg, 1.79 mmol, 1.00當量)及CF₃COOH (10 mL)。此後在攪拌下於0℃下經2分鐘逐滴添加CF₃SO₃H (540 mg)。在室溫下攪拌所得溶液20分鐘。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用EA (100 mL)洗滌固體, 接著藉由過濾收集, 得到490 mg (89%)呈白色固體狀之**144.3**。

合成化合物144.4. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL三頸圓底燒瓶中置放**144.3** (490 mg, 1.59 mmol, 1.00當量)、HOBt (432 mg, 3.20 mmol, 2.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)、4-二甲基胺基吡啶(390 mg, 3.19 mmol, 2.00當量)及EDCI (614 mg, 3.20 mmol, 2.01當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著添

加NH₄Cl (346 mg, 6.47 mmol, 4.06當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。藉由過濾收集固體且用EA洗滌。純化得到90 mg (18%)呈白色固體狀之**144.4**。

合成化合物I-288. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL三頸圓底燒瓶中置放**144.4** (90 mg, 0.29 mmol, 1.00當量)、**76.2** (89 mg, 0.35 mmol, 1.20當量)、DIAD (119 mg, 0.59 mmol, 2.00當量)、四氫呋喃(5 mL)及PPh₃ (154 mg, 0.59 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。純化得到11.1 mg (7%)呈粉紅色固體狀之化合物**I-288**。MS (ES): *m/z* 541 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.81-5.47 (m, 2H), 5.41 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.27 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.68-1.37 (m, 4 H)。

實例145：1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-289**)。

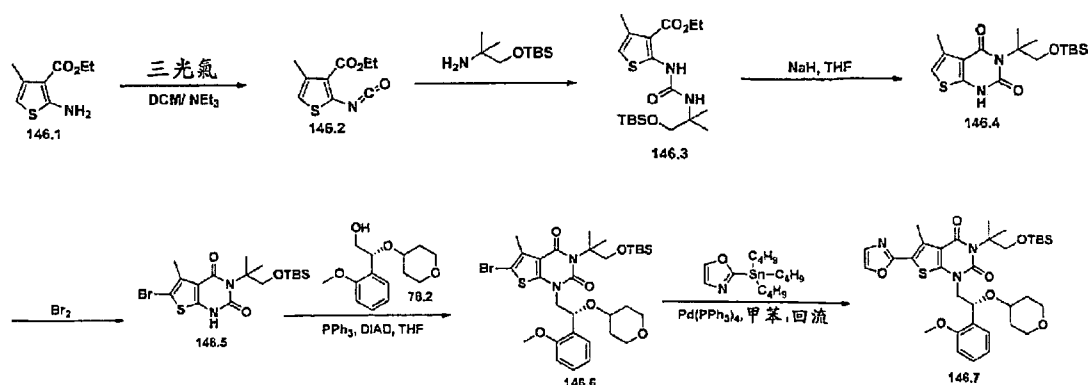


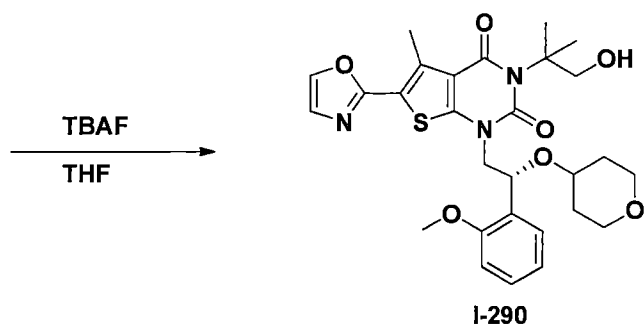
合成化合物145.1. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之25 mL圓底燒瓶中置放化合物**I-288** (實例144)(20 mg, 0.03

mmol，1.00當量，90%)及(二甲氧基甲基)二甲胺(0.5 mL)。在120℃下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到20 mg呈黃色液體狀之(粗) **145.1**。

合成化合物 I-289. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之25 mL圓底燒瓶中置放**145.1** (20 mg，0.03 mmol，1.00當量)、AcOH (1 mL)及NH₂NH₂ (4 mg，0.06 mmol，1.91當量，98%)。在90℃下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)純化粗產物(500 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19×150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (經11分鐘10.0% CH₃CN升至42.0%，經2分鐘升至100.0%，經1分鐘降至10.0%)；偵測器：UV 220 nm、254 nm。純化得到4.5 mg (24%)呈白色固體狀之化合物**I-289**。MS (ES): *m/z* 565 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.03 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 3H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.77-1.25 (m, 4H)。

實例 146：合成3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-290**)。





合成化合物146.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放2-胺基-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(**146.1**, 7.4 g, 39.95 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(150 mL)。此後在0°C下分數份添加碳酸雙三氯甲酯(4 g, 13.48 mmol, 0.34當量)。在0°C攪拌混合物0.5小時。在攪拌下於0°C下向其中逐滴添加Et₃N (16.2 g)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。混合物直接用於下一步驟中。

合成化合物146.3. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放**146.2**之粗溶液(150 mL, 來自前一步驟)。此後在10°C下經20分鐘分數份添加(2-胺基-2-甲基丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(9.2 g, 45.23 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加200 mL水淬滅反應物。用2×300 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層, 經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到11 g (61%)呈黃色固體狀之**146.3**。

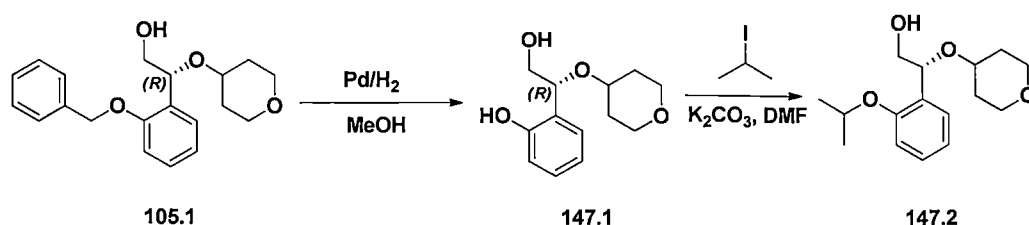
合成化合物146.4. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL三頸圓底燒瓶中置放**146.3** (2.07 g, 4.99 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。此後在0-10°C下分數份添加氫化鈉(600 mg, 15.00 mmol, 3.00當量)。在0-10°C下攪拌所得溶液1小時且升溫至60°C隔夜。接著藉由添加100 mL NH₄Cl (飽和水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下

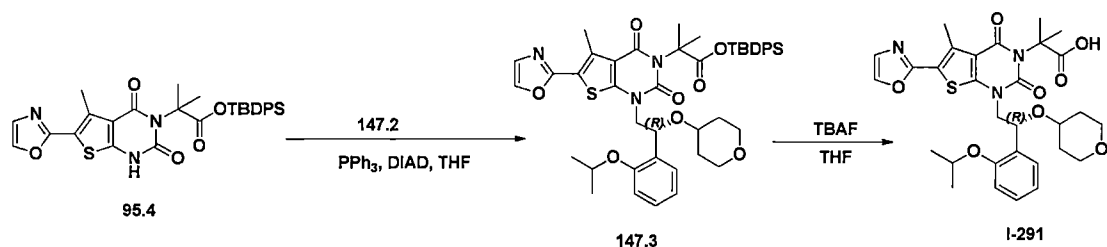
濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到510 mg (28%)呈白色固體狀之**146.4**。

合成化合物146.5. 向50 mL圓底燒瓶中置放**146.4** (510 mg, 1.38 mmol, 1.00當量)、乙酸(10 mL)及NaOAc (227 mg)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。此後在攪拌下於室溫下逐滴添加Br₂ (222 mg, 1.39 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加10 mL Na₂SO₃ (水溶液)淬滅反應物。用50 mL H₂O稀釋所得溶液。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型TLC (乙酸乙酯/石油醚=1:5)純化殘餘物。純化得到334 mg (54%)呈白色固體狀之**146.5**。

合成化合物I-290. 以類似於實例57之方式自**146.5**及**76.2**製備化合物**I-290**。分離得到57.8 mg白色固體，自**146.5**所得之產率為14%。MS (ES): m/z 556 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23-1.35 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.39-3.59 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 7H), 4.72-4.76 (m, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.46-7.49 (d, 1H), 8.20 (s, 1H)。

實例147：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]丙酸(I-291)。



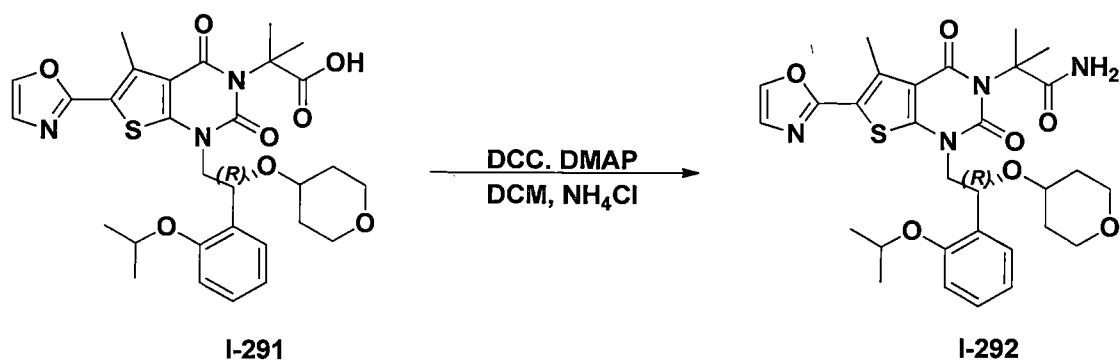


合成化合物**147.1**。向100 mL圓底燒瓶中置放**105.1** (500 mg, 1.52 mmol, 1.00當量)及甲醇(10 mL)。此後添加鈀/碳(50 mg)。將氫氣添加至系統中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物，得到320 mg (88%)呈油狀之**147.1**。

合成化合物**147.2**。向25 mL圓底燒瓶中置放**147.1** (280 mg, 1.18 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(487 mg, 3.52 mmol, 3.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)及2-碘丙烷(400 mg, 2.35 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用10 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。此得到260 mg (79%)呈無色油狀之**147.2**。

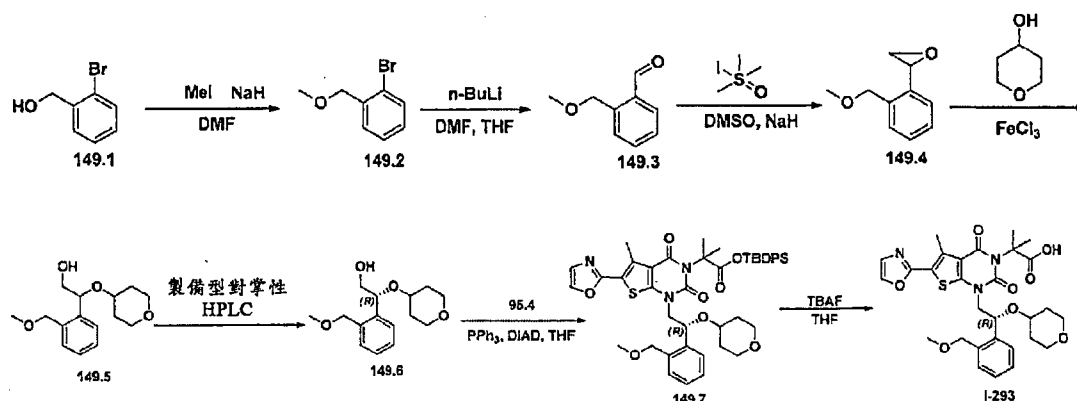
合成化合物**I-291**。以類似於實例96之方式自**147.2**及中間物**95.4**合成化合物**I-291**。分離得到白色固體，自**95.1**所得之產率為15%。MS (ES): m/z 598 ($M+H$)⁺, 620 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19-1.32 (m, 8H), 1.60-1.67 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.18-3.35 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 3H), 8.23 (s, 1H)。

實例148：合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙醯胺(I-292)。



合成化合物**I-292**。以類似於實例4之方式自**I-291**合成化合物**I-292**。分離得到284.1 mg白色固體，產率81%。MS (ES): m/z 619 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18-1.32 (m, 8H), 1.60-1.66 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.18-3.33 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.27 (t, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實例149：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-293**)。



合成化合物**149.2**。向250 mL三頸圓底燒瓶中置放(2-溴苯基)甲醇(20 g, 106.93 mmol, 1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)及氫化鈉(5.136 g, 128.40 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液0.5小

時。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加MeI (45.582 g, 323.28 mmol, 3.02當量)。在室溫下使所得溶液在攪拌下反應隔夜。接著藉由添加100 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用2×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:200)之矽膠管柱上。純化得到6 g (28%)呈棕色油狀之**149.2**。

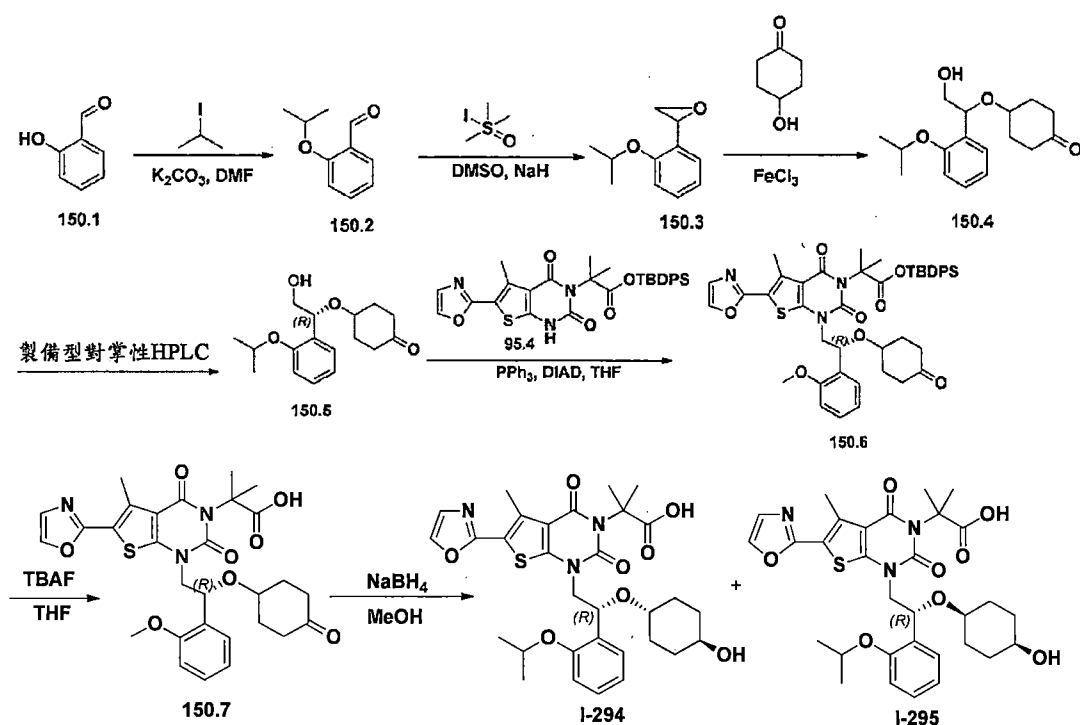
合成化合物149.3. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放**149.2** (12 g, 59.68 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液。此後在攪拌下於-78℃下逐滴添加正丁基鋰(26.3 mL, 2.5 M)。在-78℃下攪拌所得溶液1小時。在攪拌下於-78℃下向其中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(8.7 g, 119.03 mmol, 1.99當量)。自-78℃至室溫，使所得溶液在攪拌下再反應1小時。接著藉由添加100 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。此得到7.7 g (86%)呈無色油狀之**149.3**。

合成化合物149.6. 以與合成化合物**57.5**一致之方式自**149.3**製備化合物**149.6**。分離得到390 mg無色油狀物，總產率3%。

合成化合物I-293. 以類似於實例96之方式自**149.6**及**95.4**製備化合物**I-293**。分離得到68.3 mg (23%)呈白色固體狀之**I-293**。MS (ES): *m/z* 606 (M+Na)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.23 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.18-3.39 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。

實例150：合成2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-異丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫嚟吩并

[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-294)及實例151：合成2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-異丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-295)。



合成化合物**150.2**. 向1000 mL三頸圓底燒瓶中置放2-羥基苯甲醛(36 g, 294.79 mmol, 1.00當量)、2-碘丙烷(100 g, 588.26 mmol, 2.00當量)、碳酸鉀(122 g, 882.71 mmol, 2.99當量)及N,N-二甲基甲醯胺(500 g, 6.84 mol, 23.21當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加1000 mL水淬滅反應物。用3×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，得到50 g呈黃色油狀之(粗) 2-(丙-2-基氧基)苯甲醛。

合成化合物**150.5**. 以類似於化合物**57.5**之方式自**150.2**製備化合物**150.5**。分離得到4.7 g無色油狀物，總產率3%。

合成化合物**150.7**. 以類似於實例96之方式自**150.5**及**95.4**製備化

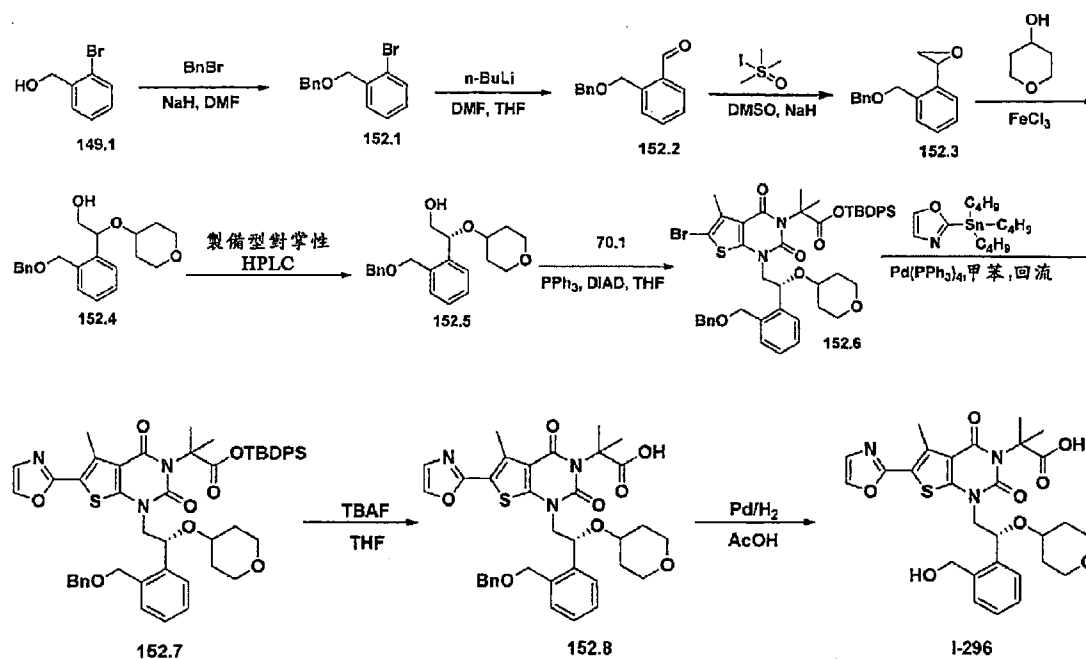
合物**150.7**。分離得到1.2 g白色固體，總產率25%。

合成化合物**I-294**及**I-295**。向50 mL三頸圓底燒瓶中置放**150.7** (1.1 g, 1.89 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)及NaBH₄ (143 mg, 3.78 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。藉由用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展開薄層層析來純化殘餘物，得到122.4 mg (9%)化合物**I-294**及256.3 mg (22%)化合物**I-295**。

化合物**I-294**之分析數據：MS (ES): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.96-1.32 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

化合物**I-295**之分析數據：MS (ES): m/z 612 (M+H)⁺, 634 (M+Na)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29-1.30 (m, 12H), 1.50-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H)。

實例152：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(羥基甲基)苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-296**)。



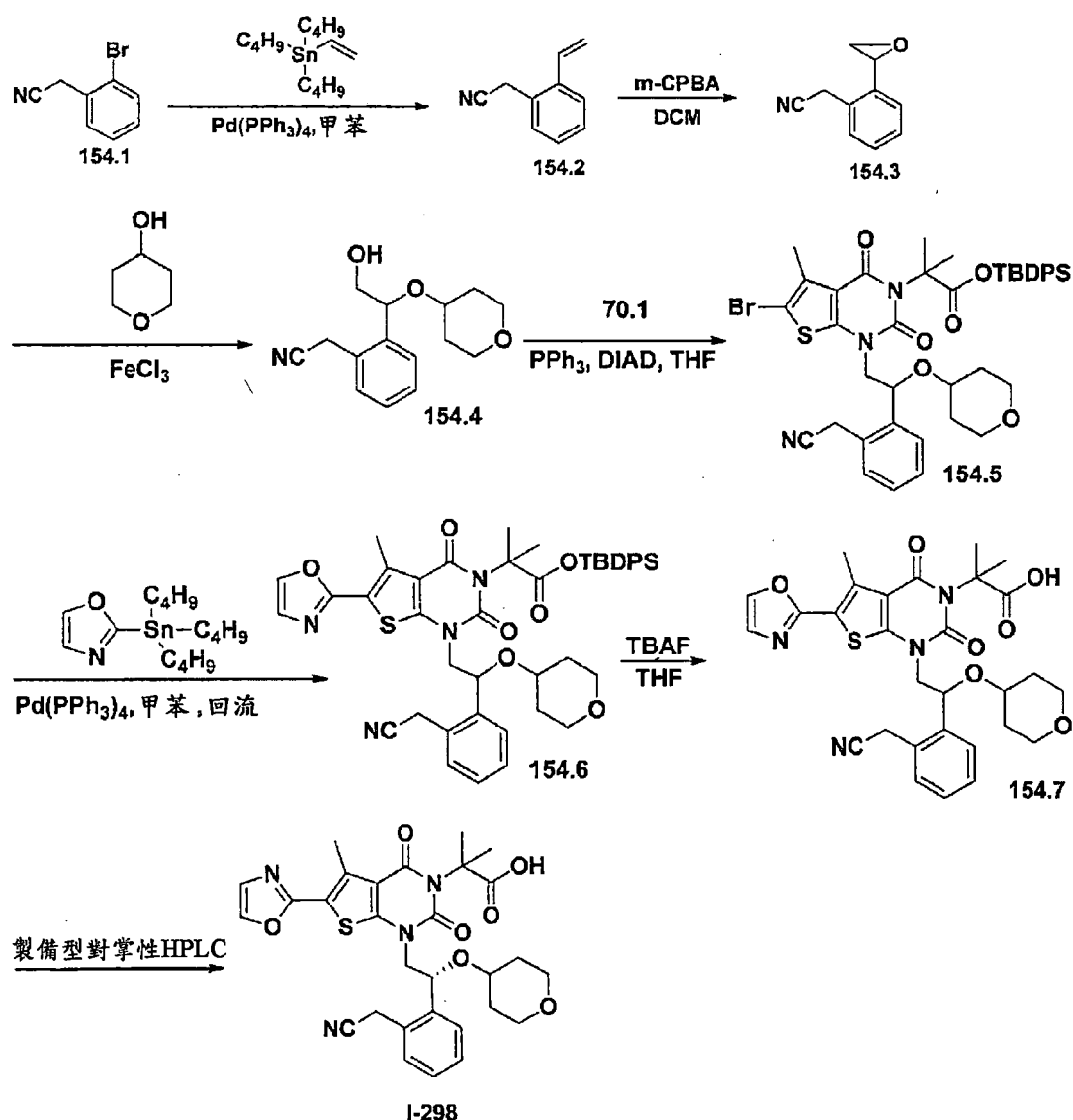
合成化合物**152.5**。以類似於製備化合物**149.6**之方式，在第一步中用苄基溴替代碘代甲烷，自**149.1**製備化合物**152.5**。分離得到0.814 g無色油狀物，總產率2%。

合成化合物**152.8** (**I-299**)。以類似於實例57之方式自**70.1**及**152.5**製備化合物**152.8**。分離得到50 mg白色固體，自**70.1**所得之總產率為32%。

合成化合物**I-296**。向50 mL圓底燒瓶中置放**152.8** (100 mg, 0.15 mmol, 1.00當量)、 AcOH (5 mL)及10%鈀/碳(50 mg)。在室溫下於氫氣氛圍下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。純化得到9.9 mg (11%)呈白色固體狀之化合物**I-296**。MS (ES): 570 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 592 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.25 (s, 1 H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (m, 1 H), 3.21 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H)。

1.71 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.24-4.29 (d, 1H), 4.42-4.46 (d, 1H), 4.72-4.76 (d, 1H), 5.27-5.29 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.61-7.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H) .

實例154：合成2-[1-[(2R)-2-[2-(氰基甲基)苯基]-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-298)。



合成化合物154.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放2-(2-溴苯基)乙腈(10 g, 51.01 mmol, 1.00當量)、甲苯(200 mL)、Pd(PPh₃)₄ (5.9 g, 5.11 mmol, 0.10

當量)及三丁基(乙烯基)錫烷(25.6 g, 80.73 mmol, 1.58當量)。在110°C下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)之矽膠管柱上。此得到5.5 g (75%)呈無色油狀之**154.2**。

合成化合物154.3. 向250 mL圓底燒瓶中置放**154.2** (5.5 g, 38.41 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(100 mL)及*m*-CPBA (20.4 g, 82.75 mmol, 2.15當量, 70%)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。濾除固體。用2×100 mL Na₂SO₃ (水溶液)萃取所得溶液, 且合併有機層。用100 mL碳酸氫鈉(水溶液)萃取所得溶液, 且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到5.4 g (88%)呈無色油狀之**154.3**。

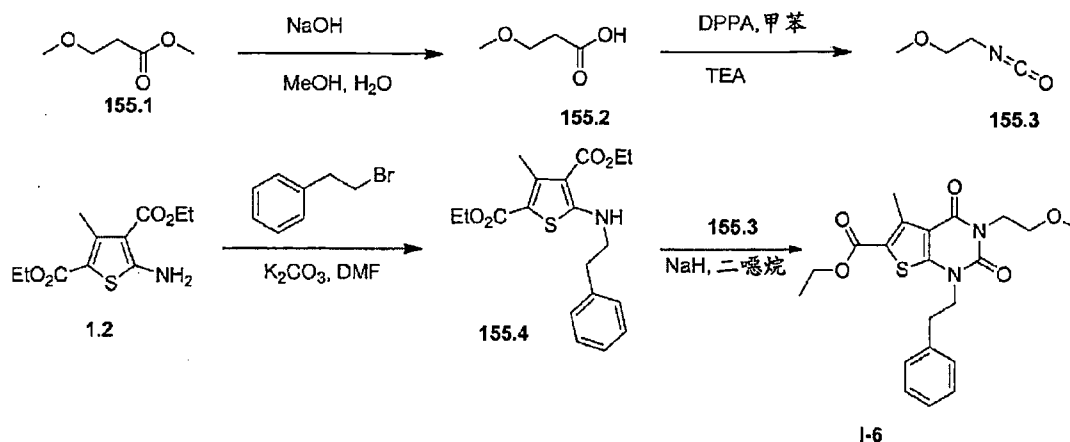
合成化合物154.4. 以類似於合成**57.3**之方式自**154.3**製備化合物**154.4**。分離得到3.0 g (34%)呈無色油狀之**154.4**。

合成化合物154.7. 以類似於實例57之方式自**154.4**及**70.1**合成化合物**154.7**。分離得到120 mg呈白色固體狀之**154.7**, 自**70.1**所得之總產率為6%。

純化化合物I-298. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**154.7**之對映異構體(120 mg, 0.21 mmol, 1.00當量): 管柱: Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 μm; 移動相: 己烷(AcOH 0.1%)及IPA (在30.0% IPA下保持30分鐘); 偵測器: UV 220/254 nm。此得到11.4 mg呈白色固體狀之**I-298** (t_R=23.375分鐘; 10%)。

I-298之分析數據: MS (ES): *m/z* 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺。(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.41 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H)。

實例155：合成3-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-6)。



合成化合物155.2. 在50℃下於油浴中，將3-甲氧基丙酸甲酯(3 g, 25.40 mmol, 1.00當量)、甲醇(60 mL)、水(12 mL)及氫氧化鈉(sodiumol)(3.2 g, 80 mmol, 3.15當量)之混合物攪拌2小時。用鹽酸(2 mol/L)將溶液之pH值調整至2-3。用3×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且合併有機層。用50 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥所得溶液且在真空下濃縮，得到2.0 g (76%)呈無色油狀之**155.2**。

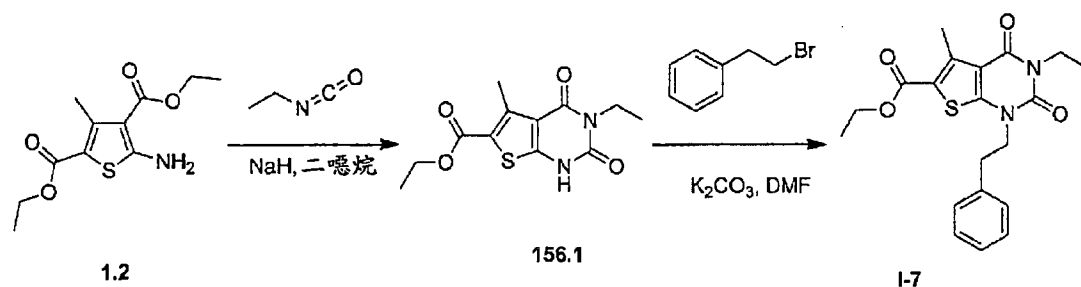
合成化合物155.3. 在氮氣氛圍下，將3-甲氧基丙酸(3.0 g, 28.82 mmol, 1.00當量)、DPPA (8.0 g, 29.07 mmol, 1.01當量)及三乙胺(2.92 g, 28.86 mmol, 1.00當量)於無水甲苯(80 mL)中之混合物加熱至回流，維持2小時。冷卻反應混合物至室溫，接著藉由添加50 mL水/冰淬滅。用100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且經無水硫酸鈉乾燥有機層並在真空下濃縮，得到1.5 g (51%)呈無色油狀之**155.3**。

合成化合物155.4. 在25℃下，將5-胺基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯(5.0 g, 19.43 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(5.4 g, 39.07 mmol, 2.01當量)於N,N-二甲基甲醯胺(70 mL)中之混合物攪拌15分鐘。向其中添加(2-溴乙基)苯(7.2 g, 38.91 mmol, 2.00當量)。在50℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加100 mL水與冰之混合

物淬滅反應物。用2×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。經無水硫酸鈉乾燥所得溶液且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到4.0 g (57%)呈棕色固體狀之**155.4**。用EtOH使500 mg粗物質再結晶，獲得208.9 mg純化合物。

合成化合物**I-6**。在氮氣氛圍下，將氫化鈉(60%)(100 mg，2.5 mmol，1.81當量)分批添加至**155.4** (500 mg，1.38 mmol，1.00當量)於二噁烷(15 mL)中之溶液中。30分鐘後，添加**155.3** (300 mg，2.97 mmol，2.15當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流，維持8小時。冷卻反應混合物至室溫且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上，得到0.25 g (43%)呈白色固體狀之**I-6**。MS (ES): m/z : $(M+H)^+$ $C_{21}H_{25}N_2O_5S$ 計算值417，實驗值417。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.35 (5H, m), 4.36-4.41 (2H, q), 4.26-4.28 (2H, t), 4.14-4.18 (2H, t), 3.64-3.67 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.40-1.44 (3H, t)。

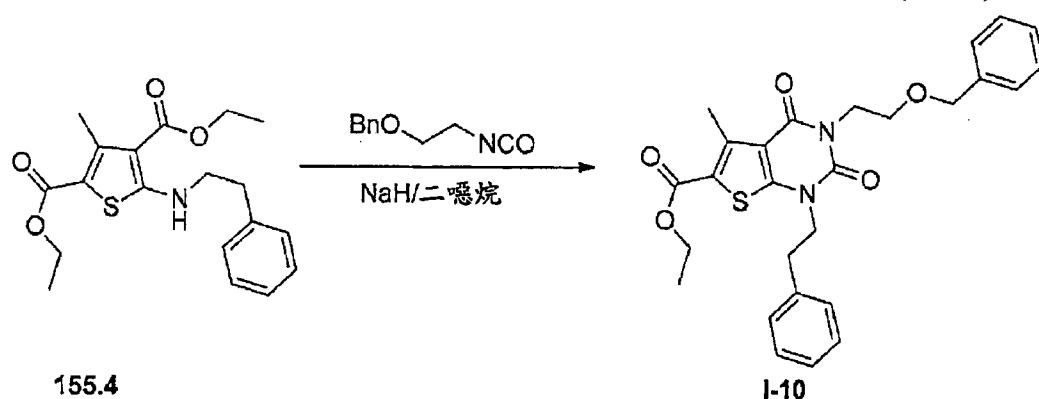
實例 156：合成3-乙基-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸乙酯(**I-7**)。



合成化合物**I-7**。以類似於合成化合物**136.1**之方式自異氰酸酯基乙烷及**1.2**製備化合物**I-7**。分離得到白色固體，產率45%。MS (ES): m/z : $(M+H)^+$ $C_{20}H_{23}N_2O_4S$ 計算值387，實驗值387。 1H NMR (300 MHz,

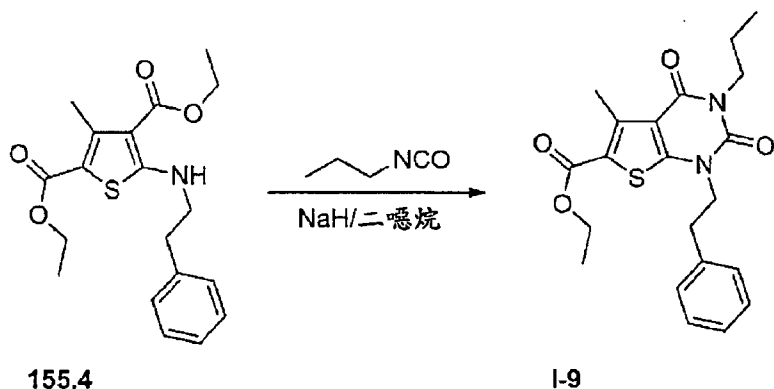
CDCl_3) δ 7.29-7.39 (5H, m), 4.36-4.43 (2H, q), 4.115-4.20 (2H, t), 4.05-4.10 (2H, q), 3.08-3.13 (2H, t), 2.92 (3H, s), 1.41-1.45 (3H, t), 1.25-1.29 (3H, t)。

實例157：合成3-[2-(苄氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-10)。



以類似於化合物I-6 (實例155)之方式自155.4及[(2-異氰酸酯基乙氧基)甲基]苯製備化合物I-10。分離得到白色固體，產率51%。MS (ES): m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.35 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.33-4.40 (2H, q), 4.27-4.31 (2H, t), 4.07-4.13 (2H, t), 3.73-3.77 (2H, t), 3.01-3.06 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t)。

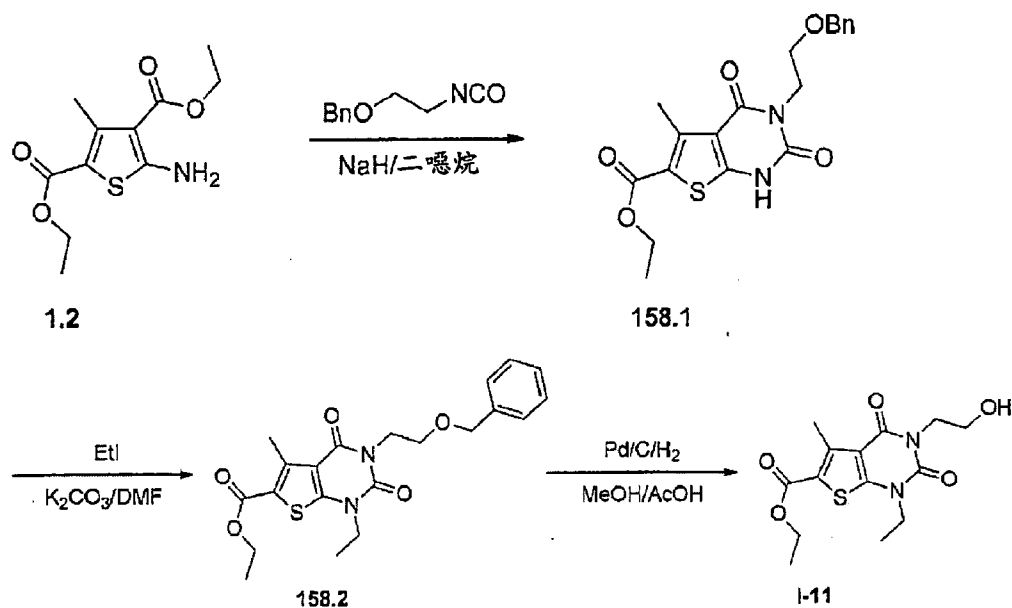
實例157：合成5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-3-丙基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-9)。



以類似於化合物I-6 (實例155)之方式自155.4及1-異氰酸酯基丙烷製備化合物I-9。分離得到白色固體，產率3%。MS (ES): m/z : 401

(M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.35 (5H, m), 4.35-4.42 (2H, q), 4.14-4.16 (2H, t), 3.95-4.00 (2H, t), 3.07-3.12 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.67-1.72 (2H, q), 1.40-1.45 (3H, t), 0.96-1.01 (3H, t)。

實例 158： 合成 1-乙基-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-11)。



合成化合物 **158.1**。以類似於合成化合物 **135.3** 之方式自 **1.2** 及 [(2-異氰酸酯基乙氧基)甲基]苯製備化合物 **158.1**。分離得到 38.9 mg 白色固體，產率 10%。MS (ES): *m/z*: 389 (M+H)⁺。

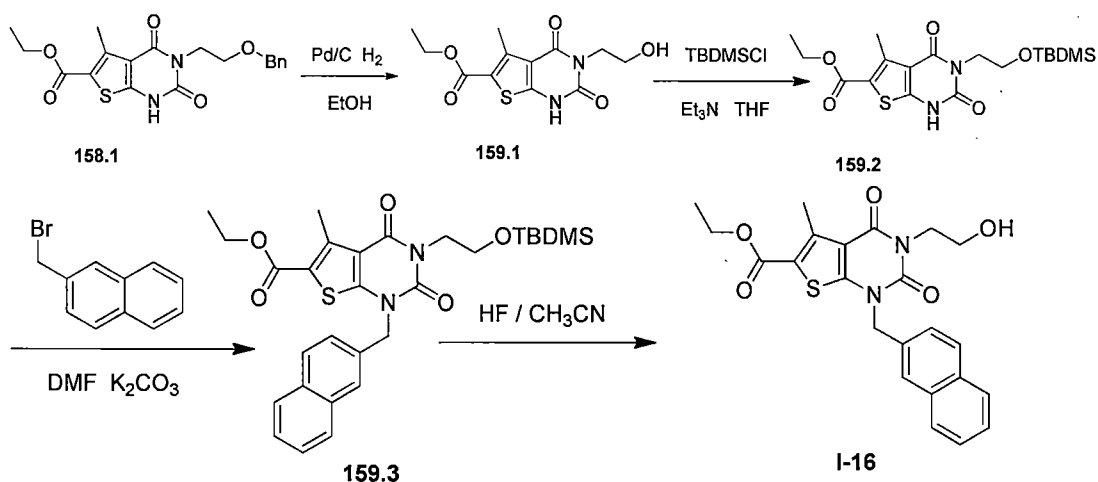
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 4.60 (2H, s), 4.28-4.40 (4H, m), 3.81-3.85 (2H, t), 2.86 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t)。

合成化合物 **158.2**。在 35°C 下，將 **158.1** (200 mg, 0.51 mmol, 1.00 當量)、碳酸鉀 (140 mg, 1.01 mmol, 1.95 當量) 及碘乙烷 (321 mg, 2.06 mmol, 4.00 當量) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之混合物攪拌 4 小時。接著藉由添加 15 mL 水與冰之混合物淬滅反應物。用 2×15

mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層。用2×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到120 mg (56%)呈黃色固體狀之**158.2**。

合成化合物**I-11**。將過量氫氣引入**158.2** (120 mg, 0.29 mmol, 1.00當量)、乙酸(5 mL)、10%鈀/碳(100 mg)於乙醇(20 mL)中之混合物中，且將壓力維持於4 atm。在室溫下攪拌所得溶液12小時。濾除固體。在真空下濃縮濾液。藉由自乙醇中再結晶純化殘餘物，得到12.4 mg (13%)呈白色固體狀之**I-11**。MS (ES): m/z : 327 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.32-4.39 (2H, q), 4.27-4.30 (2H, t), 4.00-4.07 (2H, q), 3.89-3.92 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.36-1.42 (6H, dt)。

實例159：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-1-(萘-2-基甲基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-16**)。



合成化合物**159.1**。向100 mL圓底燒瓶中置放**158.1** (650 mg, 1.67 mmol, 1.00當量)、乙醇(35 mL)、乙酸(7 mL)及10%鈀/碳(300 mg)。引入氫氣(4 atm)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。濾除固體。在真空下濃縮濾液，得到400 mg (80%)呈棕色固體狀之**159.1**。

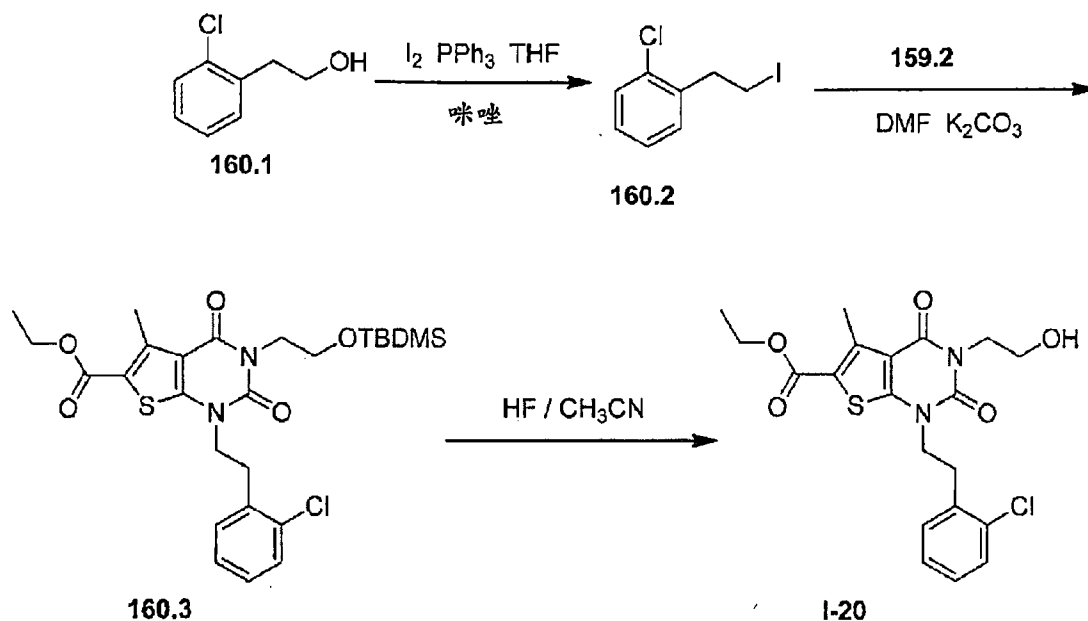
合成化合物**159.2**。在室溫下，將**159.1** (400 mg, 1.34 mmol,

1.00當量)、第三丁基(氯)二甲基矽烷(240 mg, 1.59 mmol, 1.19當量)及三乙胺(203 mg, 2.01 mmol, 1.50當量)於氧雜環戊烷(20 mL)中之混合物攪拌12小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用2×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮, 得到360 mg (65%)呈白色油狀之**159.2**。

合成化合物**159.3**. 在35°C下, 將**159.2** (120 mg, 0.29 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(60 mg, 0.43 mmol, 1.48當量)及2-(溴甲基)萘(77 mg, 0.35 mmol, 1.20當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌12小時。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用2×15 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層。用1×35 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/15-1/10)之矽膠管柱上, 得到60 mg (37%)呈黃色固體狀之**159.3**。

合成化合物**I-16**. 向50 mL圓底燒瓶中置放**159.3** (20 mg, 0.04 mmol, 1.00當量, 99%)於CH₃CN (5 mL)中之溶液。此後在攪拌下逐滴添加HF (0.25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用30 mL水稀釋所得溶液。藉由過濾收集固體且在減壓下乾燥, 得到15 mg (93%)呈白色固體狀之**I-16**。MS (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, 4H), 7.52-7.45 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.35 (t, 3H)。

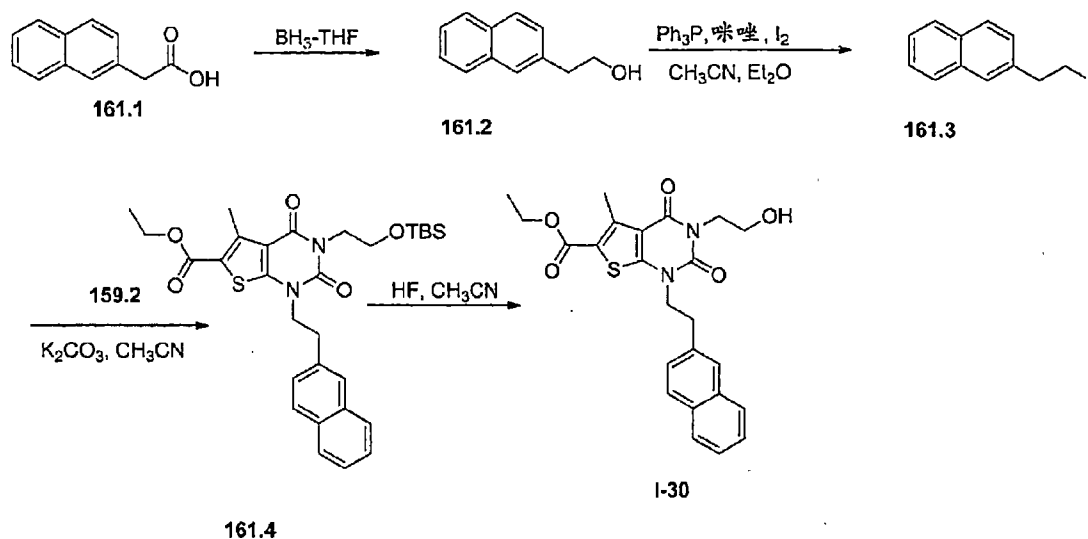
實例160: 合成1-[2-(2-氯苯基)乙基]-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-20**)。



合成化合物**160.2**。向50 mL三頸圓底燒瓶中置放2-(2-氯苯基)乙-1-醇(1.5 g, 9.58 mmol, 1.00當量)、PPh₃ (2.5 g, 9.53 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(30 mL)及咪唑(0.9 g, 13.2 mmol, 1.4當量)。此後分數批添加I₂ (3.4 g)。在0-5℃下攪拌所得溶液30分鐘，接著藉由添加20 mL水/冰淬滅。用2×50 mL乙醚萃取所得溶液，且合併有機層。用1×50 mL飽和Na₂SO₃水溶液洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/3)之矽膠管柱上。此得到2.5 g (98%)呈無色油狀之**160.2**。

合成化合物**I-20**。以類似於合成化合物**I-16** (實例159)之方式自**159.2**及**160.2**製備化合物**I-20**。分離得到白色固體，產率54%。MS (ES): *m/z*: 437 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.39 (t, 3H)。

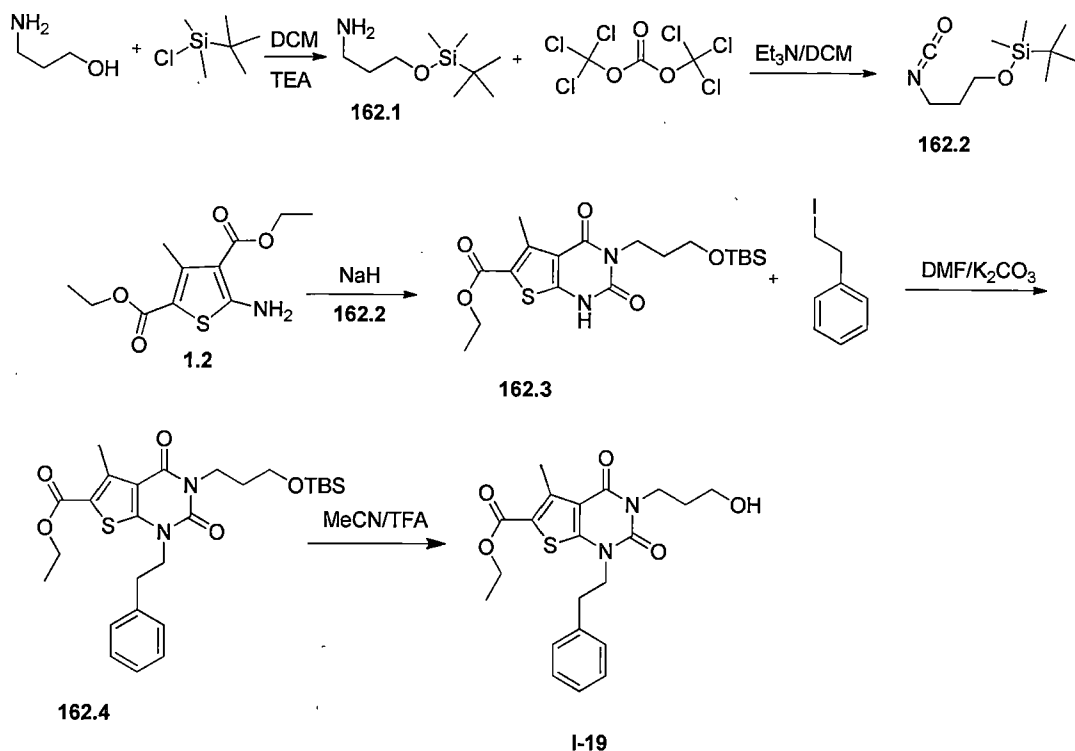
實例161：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-1-[2-(萘-2-基)乙基]-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-30)。



合成化合物**161.2**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之250 mL圓底燒瓶中置放**161.1** (7.44 g, 39.96 mmol, 1.00當量)及四氫呋喃(80 mL)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加 BH_3/THF (1 M)(80 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用2×150 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此得到7.05 g呈無色油狀之(粗) **161.2**。

合成化合物**I-30**。以類似於合成化合物**I-20** (實例160)之方式自**161.2**及**159.2**製備化合物**I-30**。分離得到白色固體，自**159.2**所得之產率為31%。MS (ES): m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 453, $(\text{M}+\text{Na})^+$ 475。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.28 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.18 (t, $J=7.6$, 2H), 3.49 (t, $J=6.4$, 2H), 3.95 (t, $J=6.4$, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.78 (s, 3H), 7.85-7.90 (m, 3H)。

實例162：合成3-(3-羥基丙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-19**)。



合成化合物 162.1. 向 500 mL 三頸圓底燒瓶中置放 3-胺基丙-1-醇 (15 g, 195.71 mmol, 1.00 當量, 98%) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液、第三丁基(氯)二甲基矽烷 (36 g, 234.07 mmol, 1.20 當量)、三乙胺 (60.6 g, 588.00 mmol, 3.00 當量, 98%)。在 20℃ 下攪拌所得溶液 18 小時。接著藉由添加 200 mL 水淬滅反應物。用 1×200 mL 二氯甲烷萃取所得溶液，且合併有機層。用 1×200 mL 鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鎂乾燥混合物且在真空下濃縮。此得到 20 g (51%) 呈無色油狀之 **162.1**。

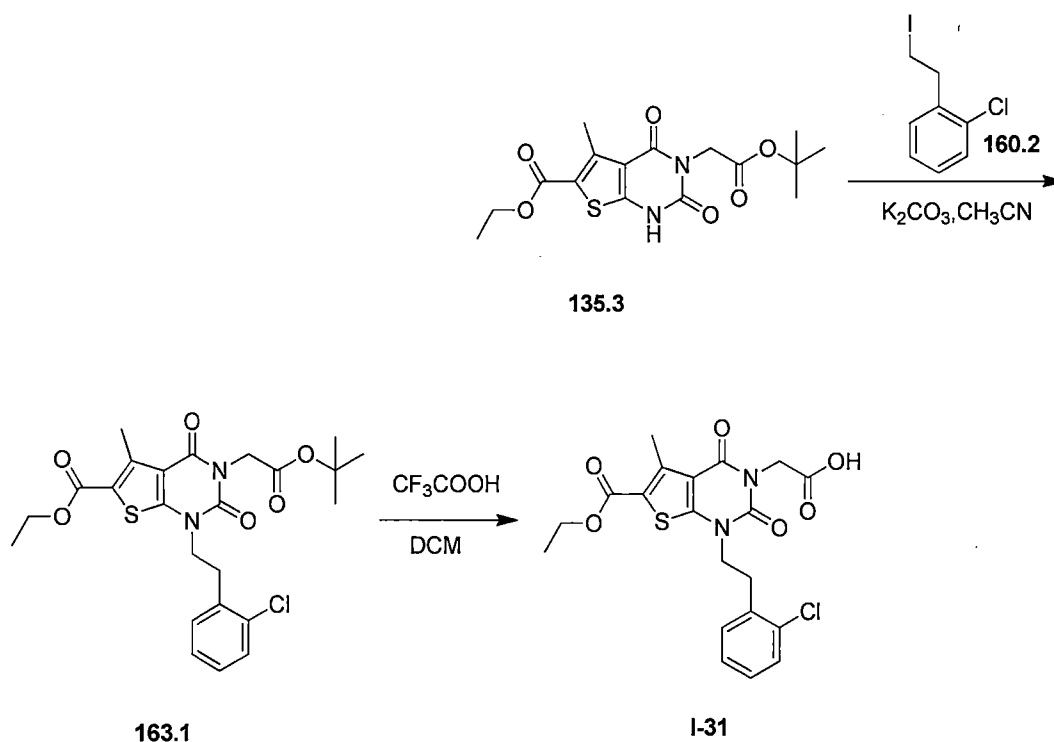
合成化合物 162.2. 以類似於 **135.2** 之方式自 **162.1** 製備化合物 **162.2**。分離得到 2 g 黃色油狀物，產率 74%。

合成化合物 162.4. 以類似於合成化合物 **136.1** (實例 135 及 136) 之方式自 **162.2** 及 **1.2** 製備化合物 **162.4**。分離得到 110 mg 白色固體，自 **1.2** 所得之產率為 15%。

合成化合物 I-19. 向 50 mL 圓底燒瓶中置放 **162.4** (110 mg, 0.20 mmol, 1.00 當量, 98%) 於 CH₃CN (20 mL) 及氟化氫 (1 mL) 中之溶液。

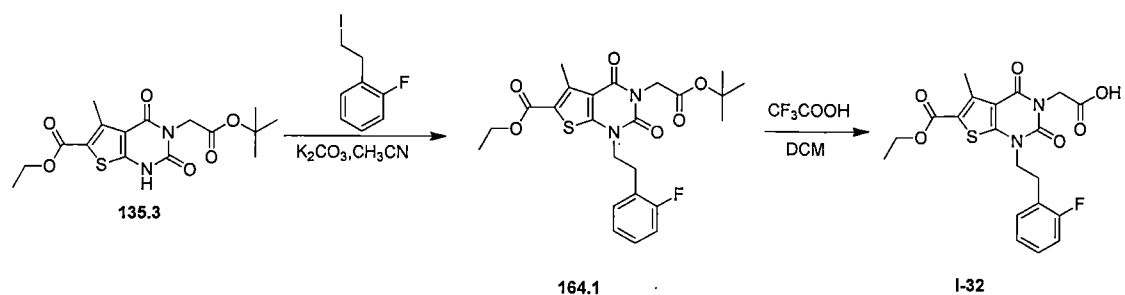
在20℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。藉由過濾收集固體且在減壓下乾燥，得到60 mg (70%)呈白色固體狀之**I-19**。MS (ES): m/z 417 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.327 (m, 4H), 7.261 (m, 1H), 4.385 (m, 2H), 4.137 (m, 4H), 3.513 (t, 2H), 3.084 (t, 2H), 2.873 (s, 3H), 1.429 (t, 2H), 0.962 (t, 3H)。

實例163：合成2-[1-[2-(2-氯苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-31**)。



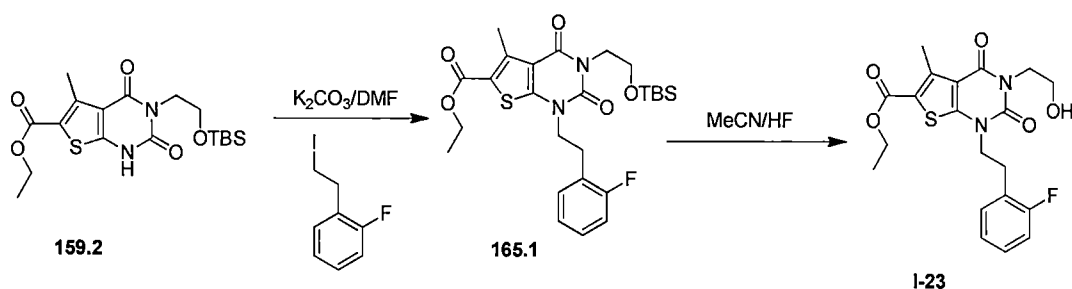
以類似於合成**136.2**之方式自**135.3**及**160.2**製備化合物**I-31**。分離得到73.1 mg白色固體，總產率11%。MS (ES): m/z ($M+H$)⁺ 451。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.35-1.86 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.30-4.35 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.21-7.23 (t, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H)。

實例164：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-氟苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-32**)。



以類似於合成**136.2**之方式自**135.3**及1-氟-2-(2-碘乙基)苯製備化合物**I-32**。分離得到42.9 mg白色固體，總產率23%。MS (ES): m/z (M+H)⁺ 435。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.36-1.94 (t, 3H), 2.81 (s, 1H), 3.16-3.20 (t, 2H), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.31-4.37 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.26-7.28 (q, 2H)。 ¹⁹F-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -120.64(1)。

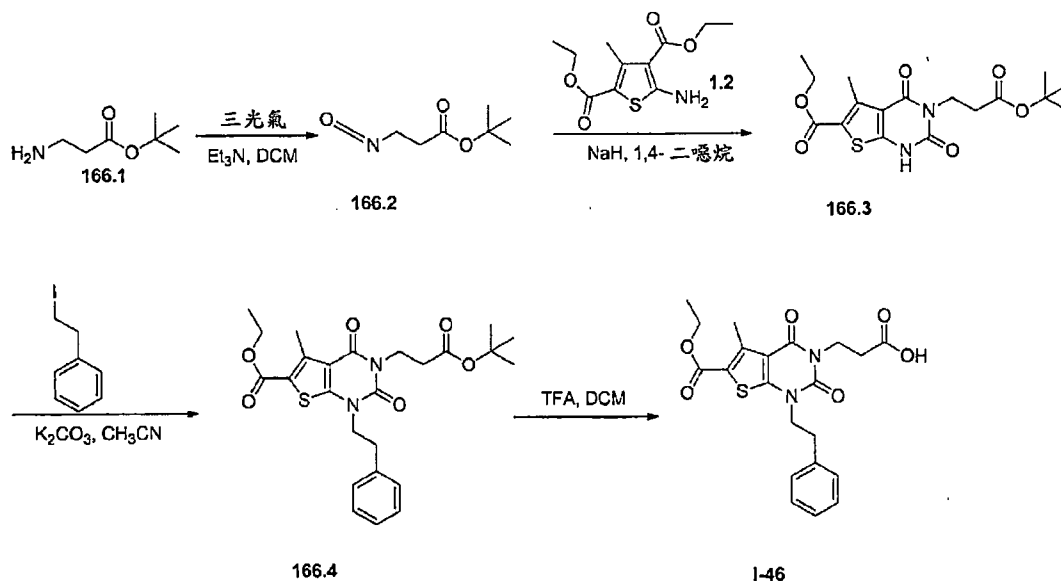
實例165：合成1-[2-(2-氟苯基)乙基]-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-23)。



以類似於合成化合物**I-16** (實例159)之方式自**159.2**及1-氟-2-(2-碘乙基)苯製備化合物**I-23**。分離得到500 mg白色固體，總產率59%。MS (ES): m/z 421 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.279 (m, 2H), 7.053 (m, 2H), 4.370 (m, 2H), 4.162 (m, 4H), 3.870 (t, 2H), 3.144 (m, 2H), 2.861 (s, 3H), 1.396 (t, 3H)。

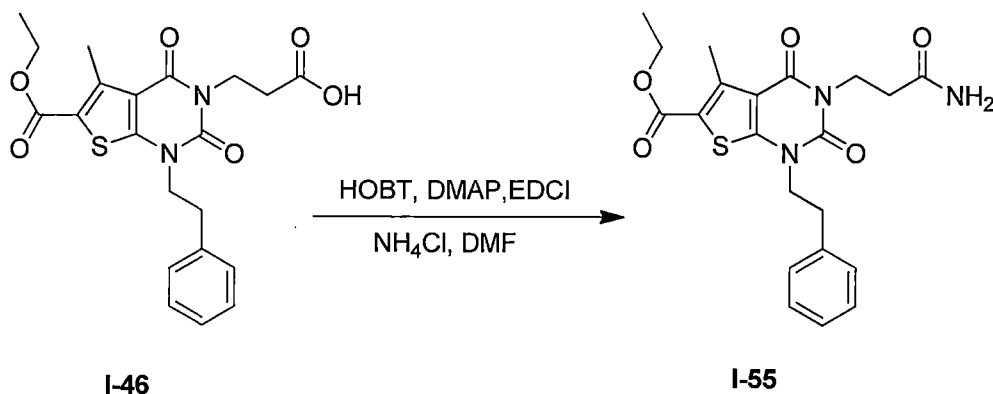
實例166：合成3-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基

乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-46)。



以類似於合成化合物**136.2** (實例135及136)之方式自**166.1**及**1.2**製備化合物**I-46**。分離得到1.8 g白色固體，總產率25%。MS (ES): m/z ($M+H$)⁺ 431, ($M+Na$)⁺ 453。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29 (t, $J=7.2$, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (t, $J=6.3$, 2H), 4.04-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, $J=6.9$, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 12.37 (s, 1H)。

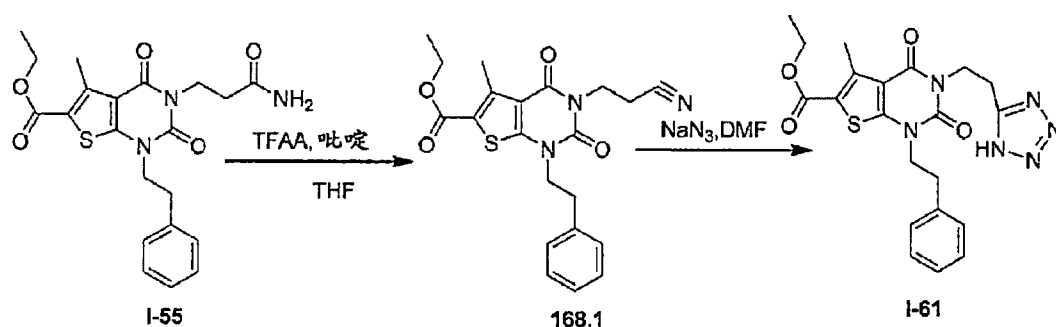
實例167：合成3-(2-胺甲鹽基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-55)。



以類似於合成**136.3**之方式自**I-46**製備化合物**I-55**。分離得到0.2 g白色固體，產率56%。MS (ES): m/z ($M+H$)⁺ 430。 ¹H NMR (300 MHz,

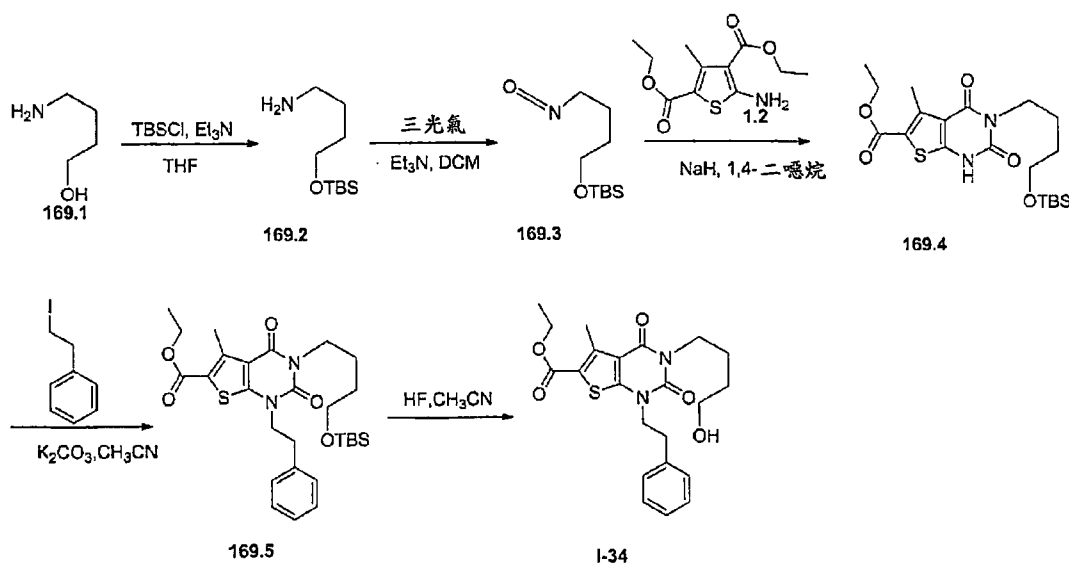
DMSO- d_6): δ 1.29 (t, $J=7.2$, 3H), 2.34 (t, $J=7.5$, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, $J=7.5$, 2H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, $J=7.2$, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H)。

實例 168：合成 5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-3-[2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-61)。



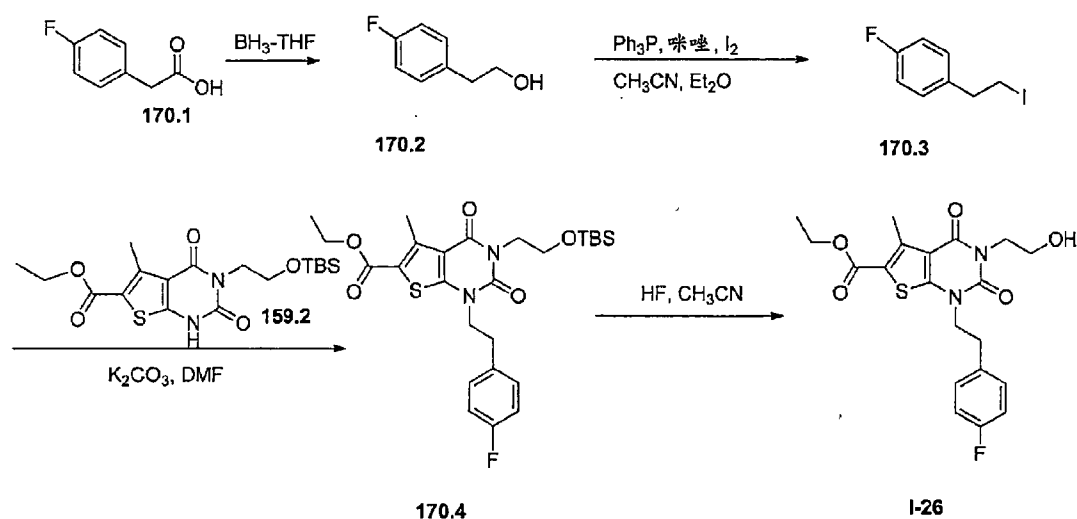
以類似於自 **136.3** 合成化合物 **I-45** (實例 136) 之方式自 **I-55** 製備化合物 **I-61**。分離得到 16.7 mg 白色固體，總產率 10%。MS (ES): m/z ($M+H$)⁺ 455, ($M+H+CH_3CN$)⁺ 496。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, $J=7.2$, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.05 (t, $J=7.2$, 2H), 3.27 (t, $J=7.2$, 2H), 4.13 (t, $J=7.2$, 3H), 4.31-4.39 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

實例 169：合成 3-(4-羥基丁基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-34)。



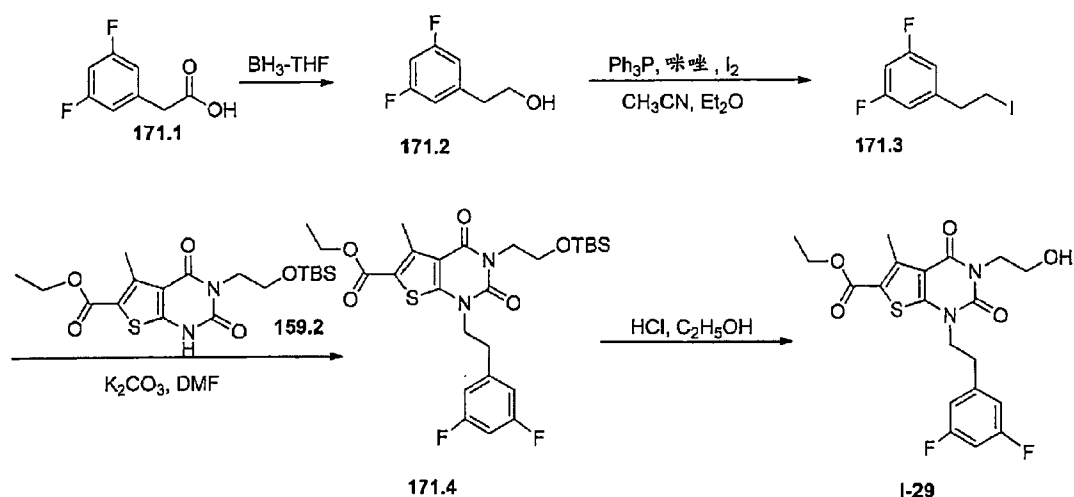
以類似於化合物**I-19** (實例162)之方式自**169.1**及**1.2**製備化合物**I-34**。分離得到26 mg無色油狀物，總產率1.4%。MS (ES): m/z (M+H)⁺ 431。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, $J=7.5$, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, $J=7.2$, 2H), 3.60 (t, $J=6.3$, 2H), 3.99 (t, $J=7.2$, 2H), 4.19 (t, $J=7.5$, 2H), 4.34 (q, $J=7.2$, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H)。

實例170：合成1-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-26**)。



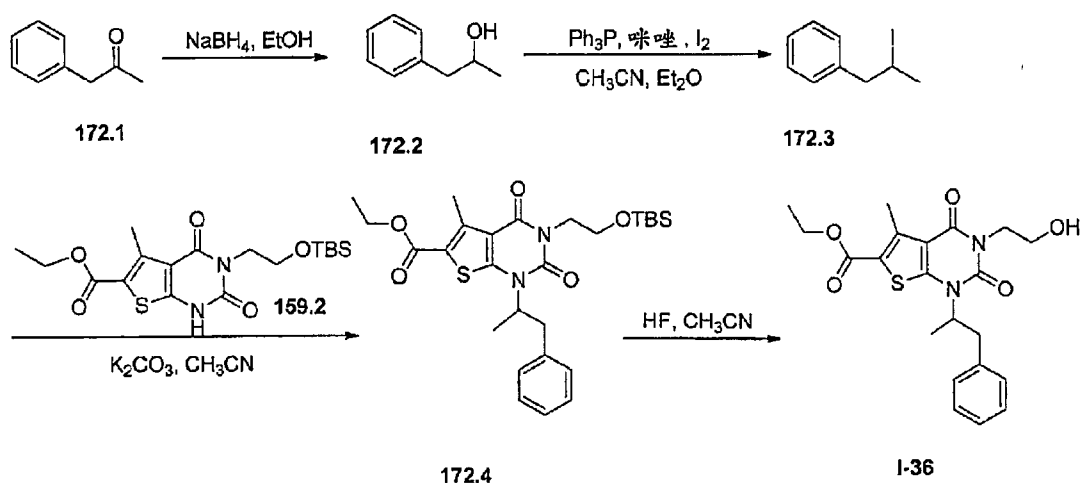
以類似於合成化合物**I-30** (實例161)之方式自**170.1**及**159.2**製備化合物**I-26**。分離得到80 mg白色固體，總產率60%。MS (ES): m/z (M+H)⁺ 421。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (t, $J=7.2$, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7.5$, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.12 (t, $J=7.8$, 2H), 4.27 (t, $J=5.1$, 3H), 4.37 (q, $J=7.2$, 3H), 6.91-7.26 (m, 4H)。

實例171：合成1-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-29**)。



以類似於化合物**I-30** (實例161)之方式自**171.1**及**159.2**製備化合物**I-29**，但其中在最後一步中使用 HCl /乙醇而非 HF /乙腈。分離得到60 mg灰白色固體，總產率39%。MS (ES, m/z): $(\text{M}+\text{H})^+$ 439。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (t, $J=7.2$, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7.8$, 2H), 3.90 (t, $J=5.4$, 2H), 4.14 (t, $J=8.1$, 2H), 4.28 (t, $J=8.1$, 2H), 4.38 (q, $J=7.2$, 2H), 6.69-6.84 (m, 3H)。

實例172：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(1-苯基丙-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-36**)。

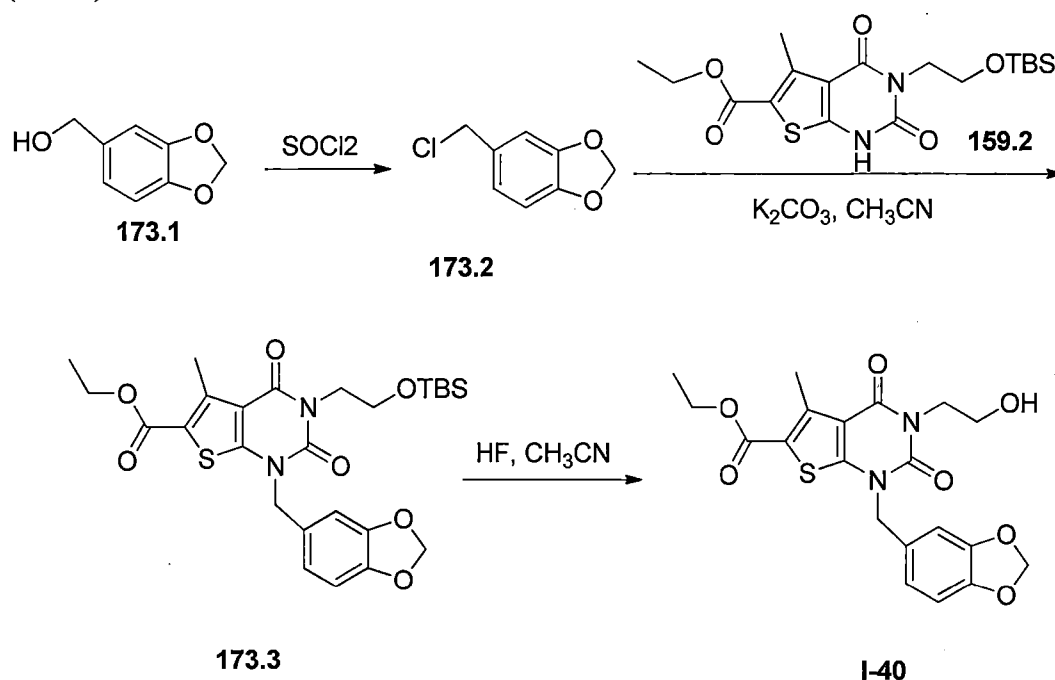


合成化合物172.2. 向維持於氮氣惰性氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放1-苯基丙-2-酮(3 g, 22.36 mmol, 1.00當量)及乙醇(50 mL)。此後在 5°C 下添加 NaBH_4 (1.7 g, 44.94 mmol, 2.01當量)。在室

溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL氯化銨(飽和)淬滅反應物。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此得到2.8 g (92%)呈無色油狀之1-苯基丙-2-醇。

合成化合物I-36. 以類似於合成I-30 (實例161)之方式自**172.2**及**159.2**製備化合物I-36。分離得到23.4 mg白色固體，總產率45%。MS (ES): m/z 417 ($M+H$)⁺, 439 ($M+Na$)⁺, 480 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.36 (t, $J=7.2$, 3H), 1.70 (t, $J=6.6$, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 4.32 (q, $J=6.6$, 2H), 7.12-7.21 (m, 5H)。

實例173：合成1-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-4-基甲基)-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘓啶-6-甲酸乙酯(I-40)。

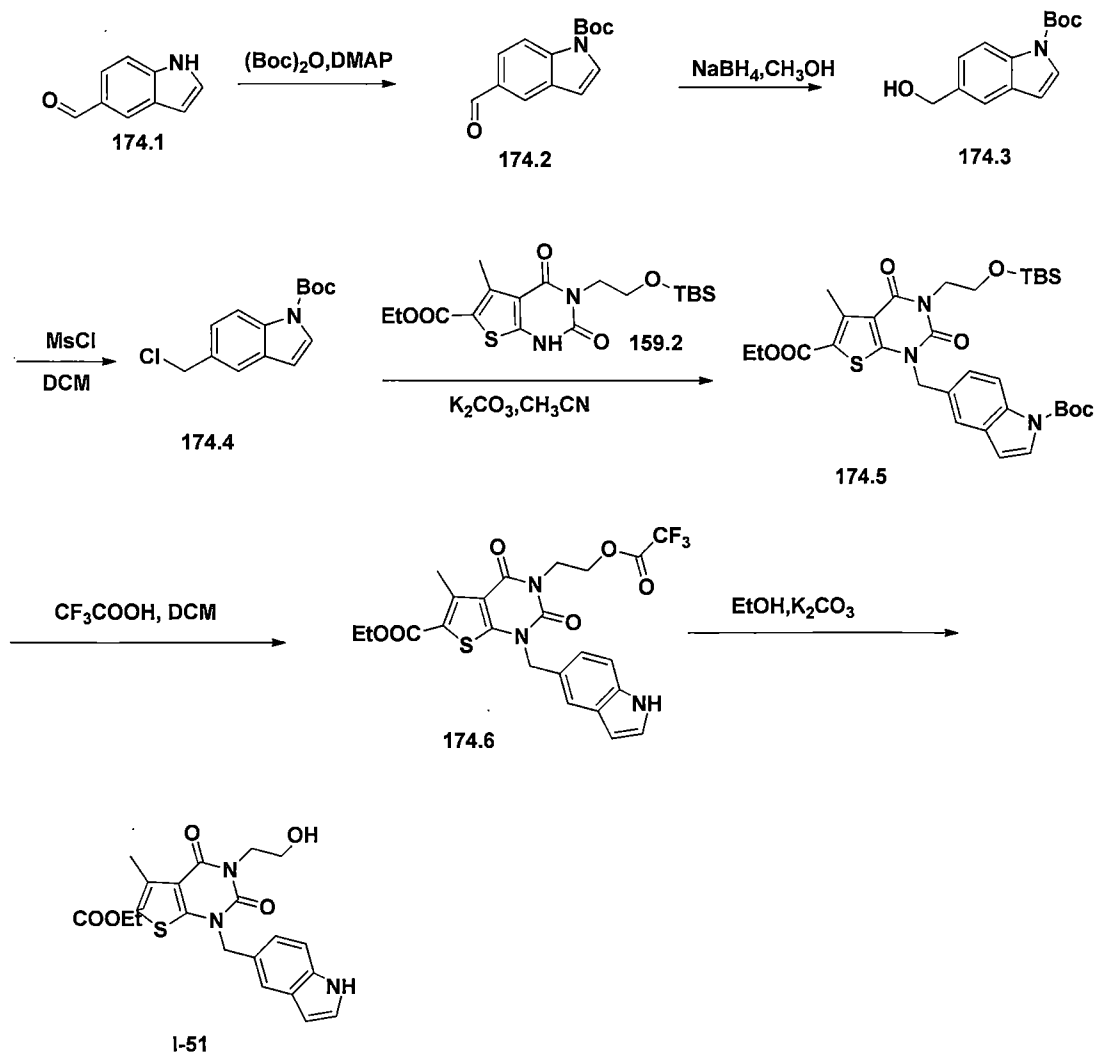


合成化合物173.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之50 mL圓底燒瓶中置放**173.1** (400 mg, 2.63 mmol, 1.00當量)、亞硫醯氯(626 mg, 5.26 mmol, 2.00當量)及二氯甲烷(20 mL)。在室溫

下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此得到460 mg (97%)呈黃色油狀之**173.2**。

合成化合物**I-40**。以與合成化合物**I-30** (實例161)一致之方式自**173.2**及**159.2**合成**I-40**。分離得到27.5 mg白色固體，總產率39%。MS (ES): m/z 433 ($M+H$)⁺, 455 ($M+Na$)⁺, 496 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.59 (t, $J=6.0$, 2H), 4.01 (t, $J=6.6$, 2H), 4.25 (q, $J=7.2$, 3H), 4.79 (t, $J=6.0$, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H)。

實例174：合成3-(2-羥基乙基)-1-(1H-吲哚-5-基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-51**)。



合成化合物174.2. 向50 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(20 mL)、4-二甲基胺基吡啶(1.32 g, 10.80 mmol, 1.08當量)、1H-吡啶-5-甲醛(1.45 g, 9.99 mmol, 1.00當量)及(Boc)₂O (2.18 g, 9.99 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液12小時。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此得到2.1 g (86%)呈黃色固體狀之**174.2**。

合成化合物174.3. 向50 mL圓底燒瓶中置放**174.2** (2.1 g, 8.56 mmol, 1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液。接著在0°C下添加NaBH₄ (740 mg, 19.56 mmol, 2.28當量)。在0°C下於水/冰浴中攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此得到1.85 g (87%)呈黃色固體狀之**174.3**。

合成化合物174.4. 向50 mL圓底燒瓶中置放**174.3** (320 mg, 1.29 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。接著在0°C下將Et₃N (0.223 g, 2.21 mmol, 1.70當量)及甲烷磺醯氯(222 mg, 1.94 mmol, 1.50當量)添加至上述混合物中。在0°C下於水/冰浴中攪拌所得溶液5小時。接著藉由添加15 mL水淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上。純化得到0.112 g (33%)呈黃色油狀之**174.4**。

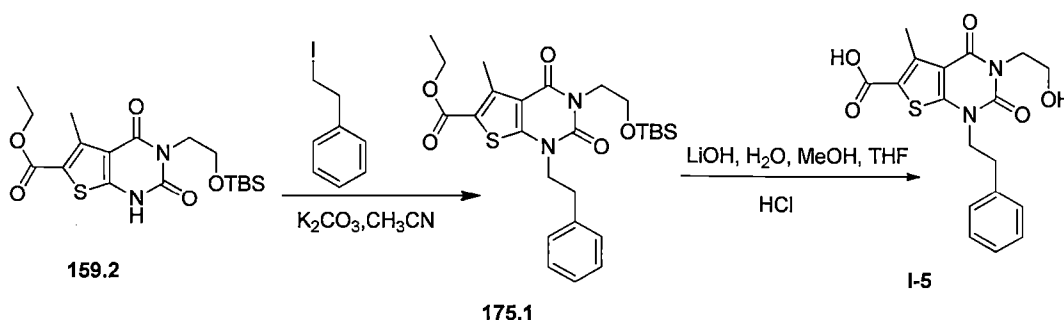
合成化合物174.5. 向25 mL圓底燒瓶中置放CH₃CN (5 mL)、NaI (0.005 g)、碳酸鉀(105 mg, 0.76 mmol, 2.02當量)、**159.2** (155 mg, 0.38 mmol, 1.00當量)及**174.4** (100 mg, 0.38 mmol, 1.00當量)。在50°C下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加40 mL水淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)

之矽膠管柱上。純化得到0.143 g (59%)呈白色固體狀之**174.5**。

合成化合物174.6. 向25 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(10 mL)、**174.5** (143 mg, 0.22 mmol, 1.00當量)及CF₃COOH (2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。此得到0.126 g呈黃色固體狀之(粗製)粗物質**174.6**。

合成化合物I-51. 向25 mL圓底燒瓶中置放乙醇(5 mL)、碳酸鉀(276 mg, 2.00 mmol, 8.30當量)及**I-51** (126 mg, 0.24 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，在真空下濃縮且用50 mL H₂O稀釋。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由自乙酸乙酯:己烷(1/10)中再結晶純化粗產物。此得到0.043 g (42%)呈白色固體狀之**I-51**。MS (ES): *m/z* 428 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.27 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.34 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。

實例175：合成3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(**I-5**)。

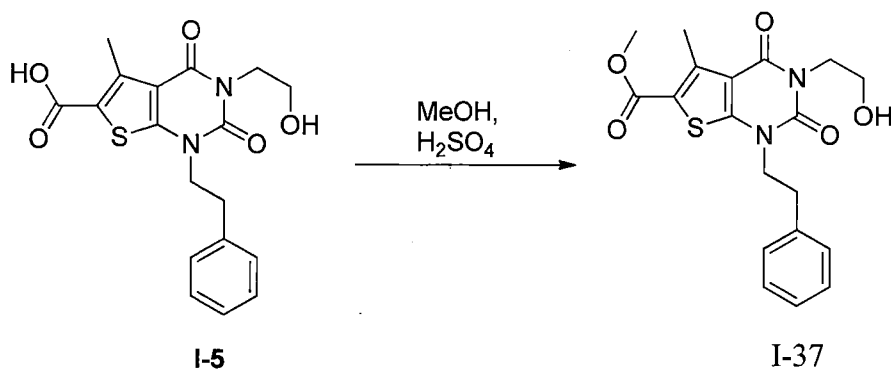


合成化合物175.1. 向100 mL圓底燒瓶中置放**159.2** (1.2 g, 2.91 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (50 mL)中之溶液、(2-碘乙基)苯(1.35 g,

5.82 mmol, 2.00當量)及碳酸鉀(1.2 g)。加熱所得溶液至回流隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到1.5 g (95%)呈白色固體狀之**175.1**。

合成化合物I-5. 向100 mL圓底燒瓶中置放**175.1** (500 mg, 0.9676 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(5 mL)、甲醇(5 mL)、水(5 mL)及LiOH (0.07 g)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。用氯化氫將溶液之pH值調整至1。在室溫下攪拌混合物1小時。藉由過濾收集固體。用乙醇洗滌濾餅。獲得300 mg (63%)呈白色固體狀之**I-5**。MS (ES): m/z 375 ($M+1$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, $J=7.2$, 2H), 3.51 (t, $J=6.3$, 2H), 3.96 (t, $J=6.6$, 2H), 4.09 (t, $J=7.2$, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H)。

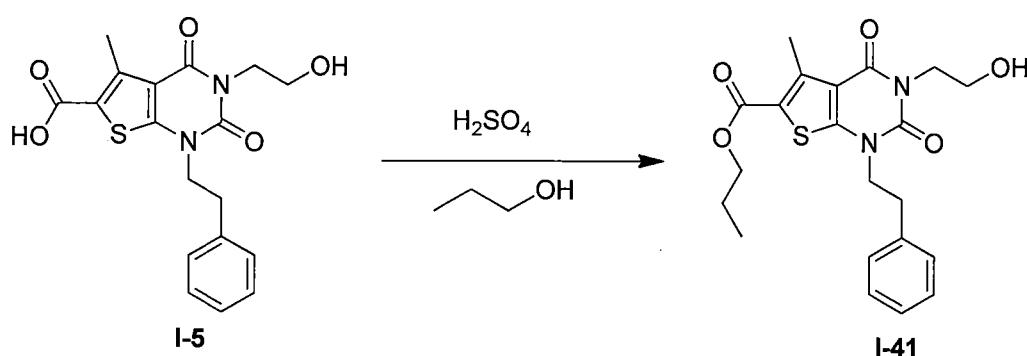
實例176：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸甲酯(**I-37**)。



向100 mL圓底燒瓶中置放**I-5** (200 mg, 0.53 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)及硫酸(0.1 mL)。在50℃下攪拌所得溶液4天。接著藉由添加5 mL水淬滅反應物。用碳酸鈉(水溶液)將溶液之pH值調整至>7。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μ m；移動相：水(含

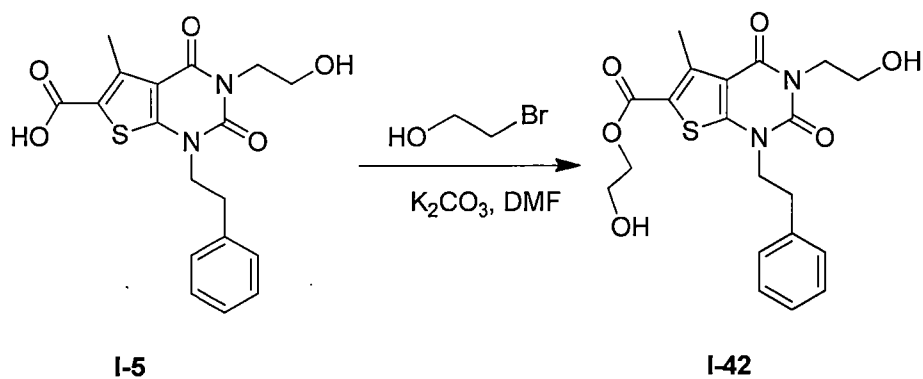
0.05% NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在20分鐘內8.0% CH_3CN 升至55.0%)；偵測器：254/220 nm。獲得20.2 mg (10%)呈白色固體狀之**I-32**。MS (ES): m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.83 (s, 3H), 3.10 (t, $J=7.5$, 2H), 3.74 (t, $J=6.3$, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 5H)。

實例177：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸丙酯(**I-41**)。



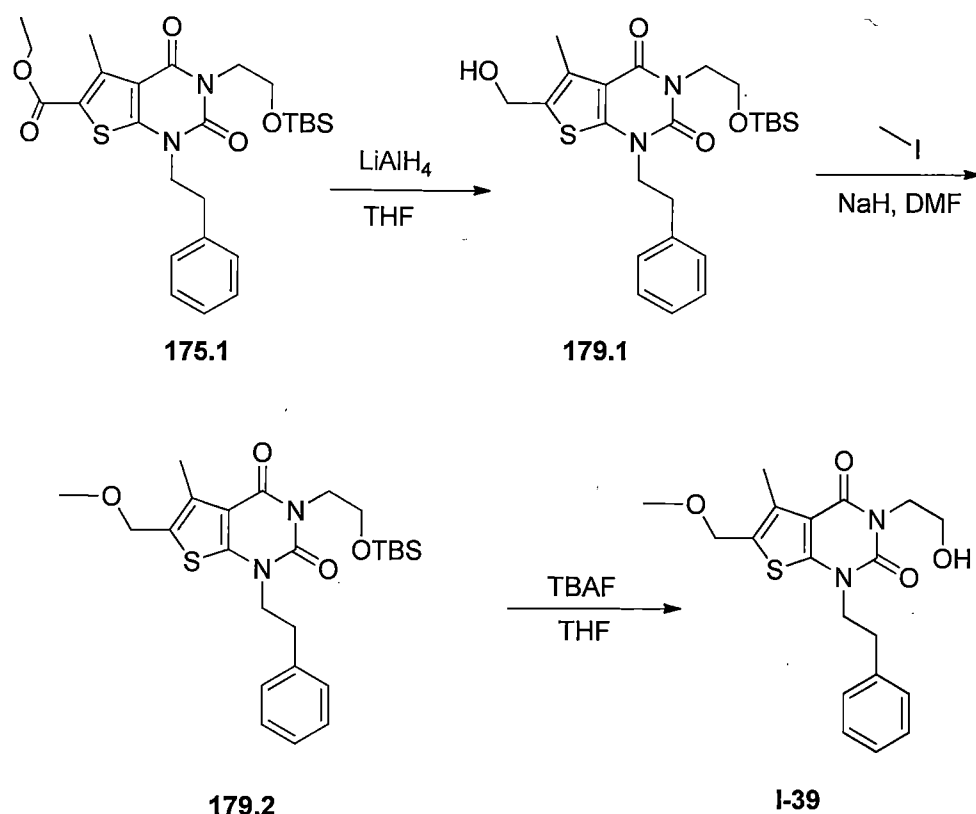
以類似於合成化合物**I-32** (實例176)之方式自**I-5**及1-丙醇製備化合物**I-41**。此得到4.7 mg (2%)呈白色固體狀之**I-41**。MS (ES): m/z 417 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (t, $J=7.6$, 3H), 1.78 (m, $J=7.2$, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.11 (t, $J=7.6$, 2H), 3.75 (t, $J=6.8$, 2H), 4.15-4.21 (m, 4H), 4.25 (t, $J=6.4$, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

實例178：合成3-(2-羥基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸2-羥基乙酯(**I-42**)。



向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**I-5** (200 mg, 0.53 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(221 mg, 1.60 mmol, 2.99當量)、2-溴乙-1-醇(100 mg, 0.80 mmol, 1.50當量)及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)。在80℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻反應混合物。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在14分鐘內6.0% CH₃CN升至60.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到30.7 mg (14%)呈白色固體狀之**I-42**。MS (ES): *m/z* 419 (M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺, 482 (M+Na+CH₃CN)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.77 (s, 3H), 3.01 (t, *J*=7.6, 2H), 3.52 (t, *J*=6.0, 2H), 3.68 (t, *J*=4.8, 2H), 4.11 (t, *J*=7.6, 2H), 3.02 (t, *J*=7.6, 2H), 4.26 (t, *J*=4.8, 2H), 3.02 (t, *J*=7.6, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.92 (t, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H)。

實例179：合成3-(2-羥基乙基)-6-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-39)。



合成化合物**179.1**。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放**175.1** (1 g, 1.94 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。此後在 -78°C 下添加 LiAlH_4 (100 mg, 2.63 mmol, 1.36當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加50 mL NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此得到0.5 g (54%)呈淡黃色固體狀之**179.1**。

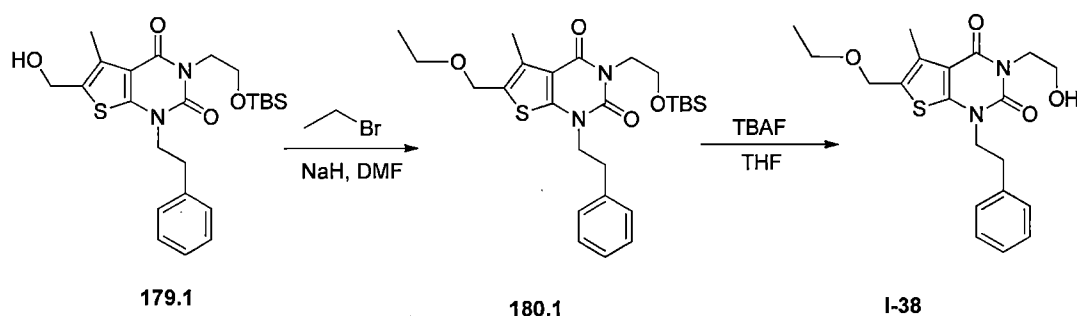
合成化合物**179.2**。向10 mL密封管中置放**179.1** (150 mg, 0.31 mmol, 1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)及氫化鈉(19 mg, 0.55 mmol, 1.76當量, 70%)之溶液。在室溫下攪拌所得溶液10分鐘。此後在攪拌下逐滴添加碘甲烷(67 mg, 0.47 mmol, 1.50當量)。在室溫下，使所得溶液在攪拌下再反應2小時。接著藉由添加5 mL NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×10 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之

矽膠管柱上。純化得到90 mg (59%)呈白色固體狀之**179.2**。

合成化合物**I-39**。向10 mL密封管中置放**179.2** (90 mg, 0.18 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液及TBAF (200 mg)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到34.7 mg (50%)呈白色固體狀之**I-39**。MS (ES): m/z 375 ($M+H$)⁺, 397 ($M+Na$)⁺。

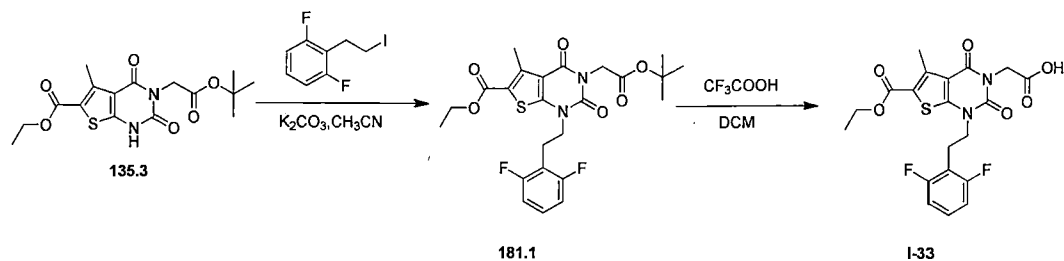
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.5$, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.50 (q, $J=6.6$, 2H), 3.96 (t, $J=6.6$, 2H), 4.06 (t, $J=7.5$, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.76 (t, $J=6.0$, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H)。

實例180：合成6-(乙氧基甲基)-3-(2-羥基乙基)-5-甲基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-38**)。



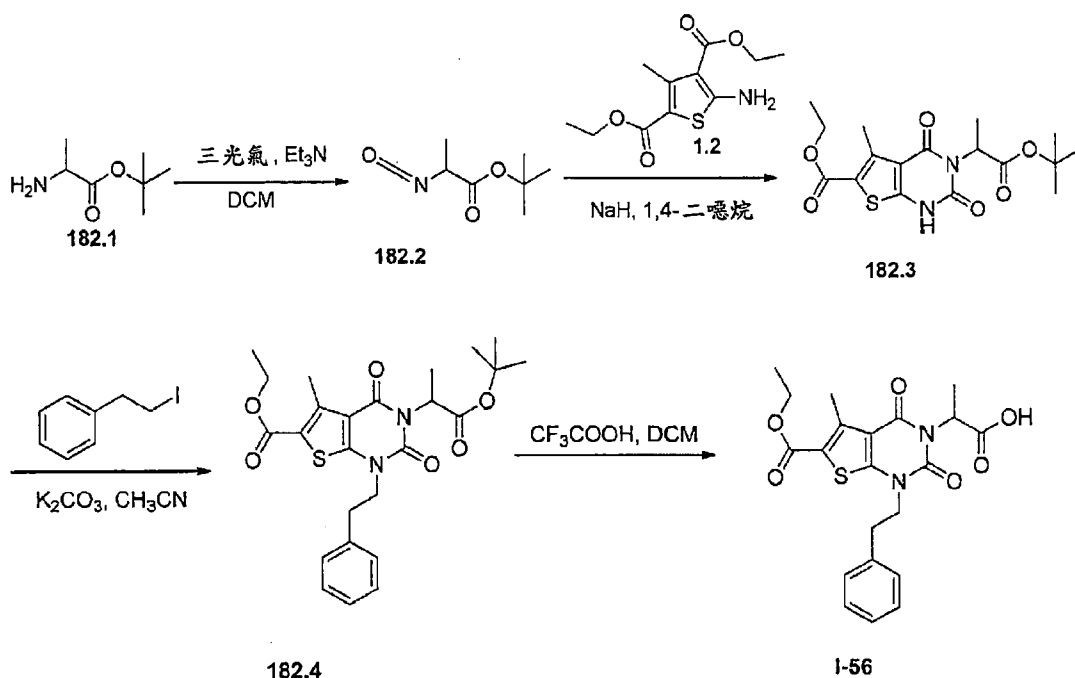
以類似於合成化合物**I-39** (實例179)之方式自**179.1**及乙基溴製備化合物**I-38**。分離得到50.5 mg白色固體，總產率42%。MS (ES): m/z 389 ($M+H$)⁺, 411 ($M+Na$)⁺, 452 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.13 (t, $J=7.2$, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.5$, 2H), 3.42-3.51 (m, 4H), 4.14-4.20 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H)。

實例181：合成2-[1-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-33**)。



以類似於合成**136.2**之方式自**135.3**及1,3-二氟-2-(2-碘乙基)苯製備化合物**I-33**。分離得到36 mg白色固體，總產率30%。MS (ES): m/z 453 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.32-1.40 (t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.21-3.26 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.31-4.38 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.91-6.96 (t, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H)。 ¹⁹F-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 117.76。

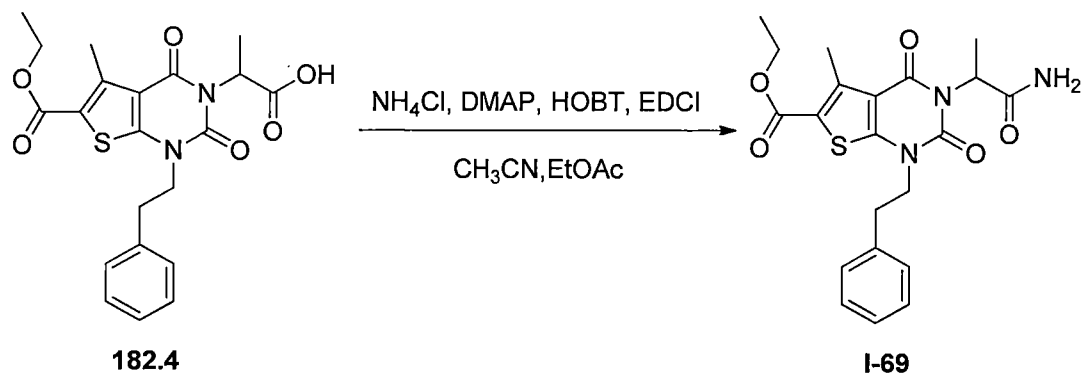
實例182：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-56**)。



以類似於化合物**136.2** (實例135及136)之方式自**182.1**及**1.2**製備化合物**I-56**。分離得到1.4 g白色固體，總產率42%。MS (ES): m/z 431

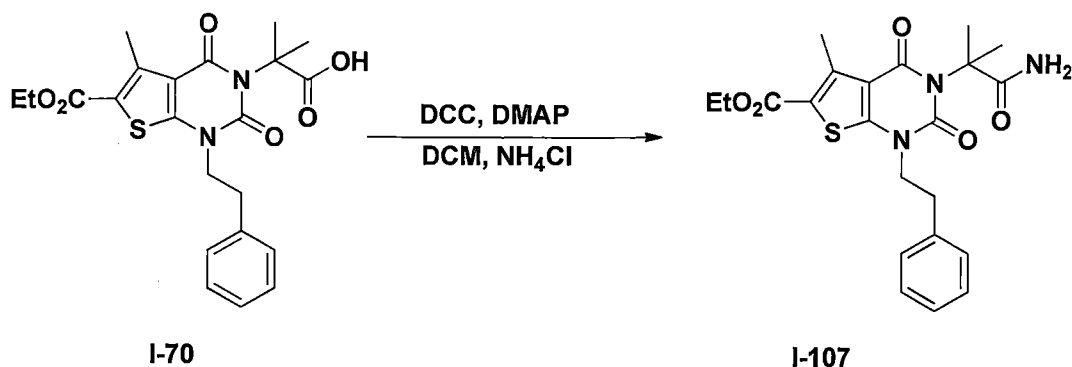
(M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, *J*=7.2, 3H), 1.41 (d, *J*=6.8, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, *J*=7.2, 2H), 4.13 (t, *J*=7.2, 2H), 4.29 (q, *J*=7.2, 2H), 5.39 (q, *J*=6.8, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 12.70 (s, 1H)。

實例183：合成3-(1-胺甲醯基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-69**)。



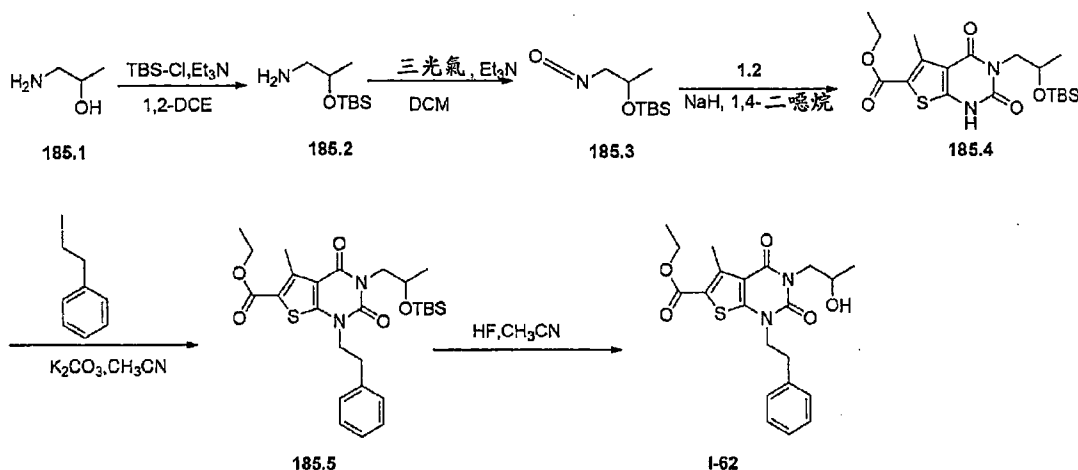
向 100 mL 圓底燒瓶中置放 4-二甲基胺基吡啶 (82 mg, 0.67 mmol, 1.44 當量)、**182.4** (200 mg, 0.46 mmol, 1.00 當量)、NH₄Cl (1 g, 18.70 mmol, 40.24 當量)、EDCI (130 mg, 0.68 mmol, 1.46 當量)、CH₃CN (10 mL)、乙酸乙酯 (10 mL) 及 HOBT (100 mg, 0.74 mmol, 1.59 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 5 小時。接著藉由添加 20 mL 水淬滅反應物。用 3×50 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 之矽膠管柱上。此得到 0.12 g (60%) 呈白色固體狀之 **I-69**。MS (ES): *m/z* 430 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.97 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.30 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H)。

實例184：合成3-(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-107**)。



以類似於合成化合物**I-121** (實例4)之方式自**I-70** (實例120)及氯化銨製備化合物**I-107**。分離得到70 mg白色固體，產率70%。MS (ES): m/z 466 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.37 (t, $J=7.2$, 3H), 1.80 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.07 (t, $J=7.2$, 2H), 4.12 (t, $J=7.2$, 2H), 4.33 (q, $J=7.2$, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H)。

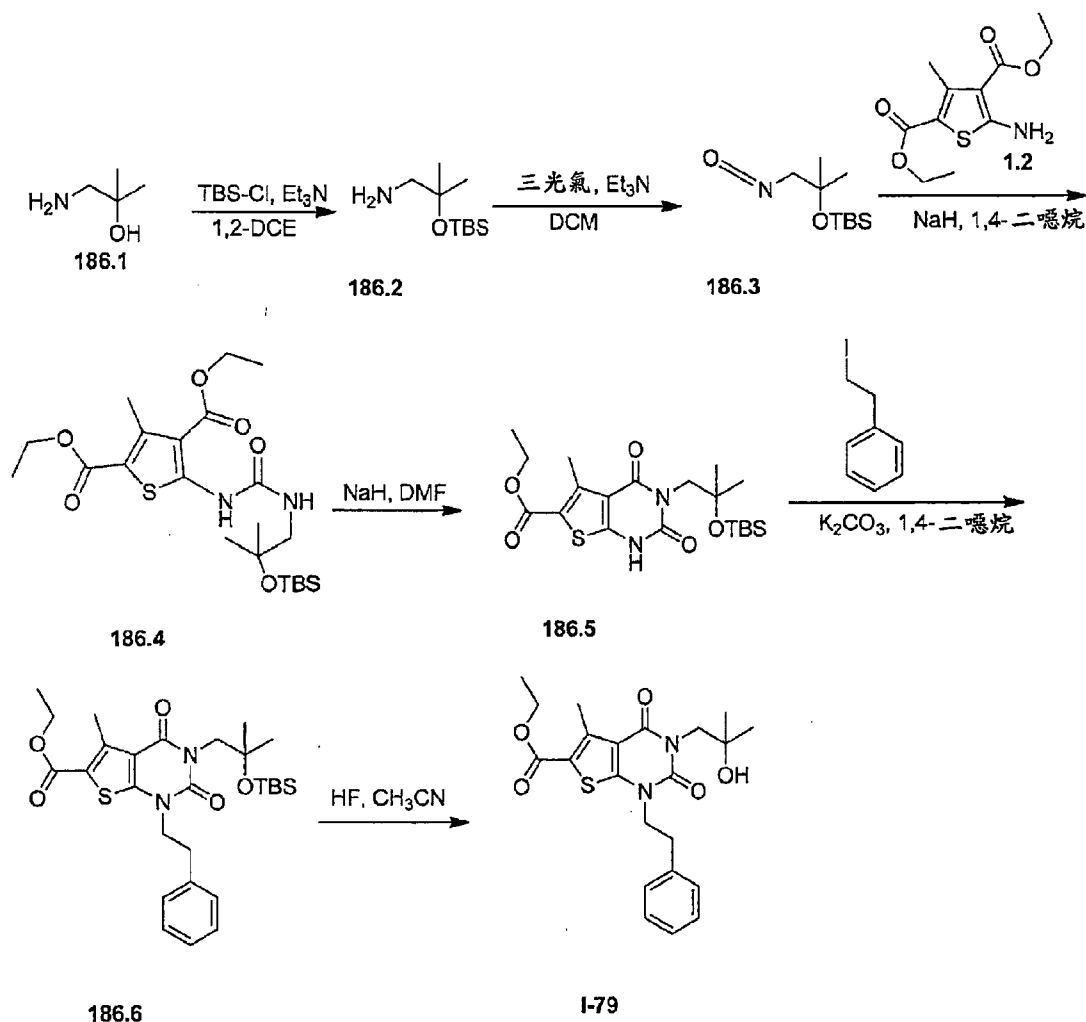
實例185：合成3-(2-羥基丙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-62**)。



以類似於合成化合物**I-34** (實例169)之方式自**185.1**及**1.2**製備化合物**I-62**。分離得到0.34 g白色固體，總產率8%。MS (ES): m/z 417 ($M+\text{H}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.02 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.69 (q, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.94 (m, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=10.0$

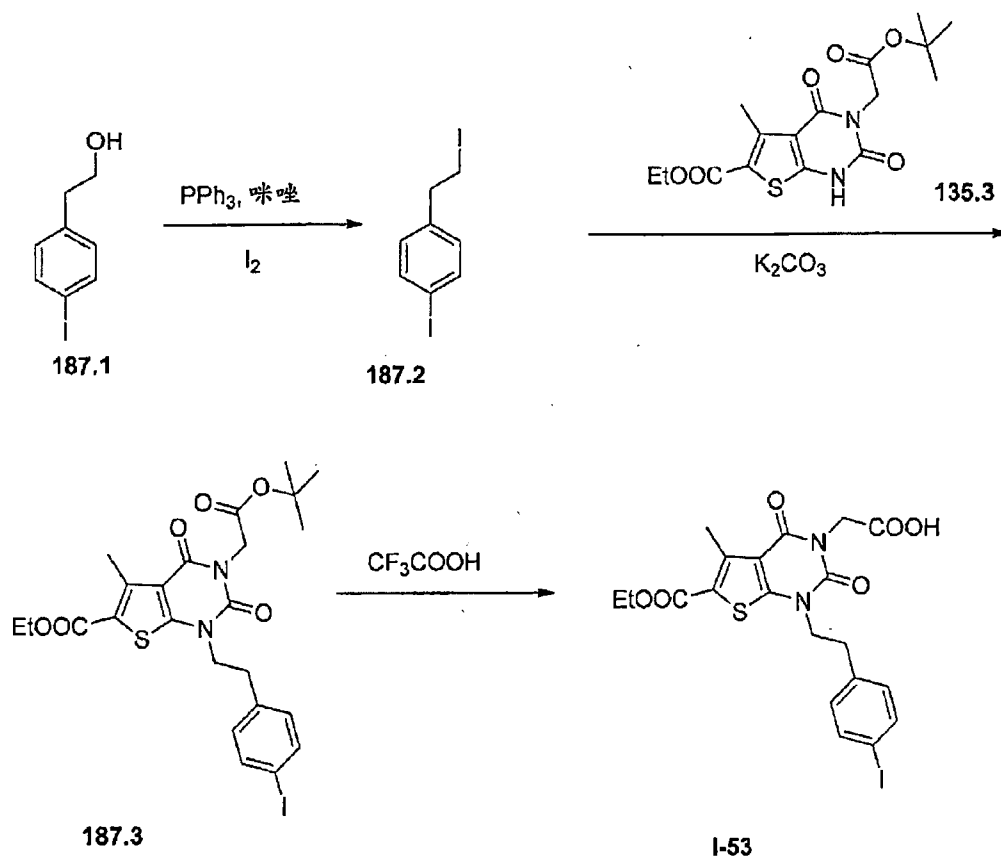
Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

實例186：合成3-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-79)。



以類似於合成化合物I-34 (實例169)之方式自186.1及1.2製備化合物I-79。分離得到80 mg白色固體，總產率10%。MS (ES): m/z 431 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.07 (s, 6H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.01 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.13 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H)。

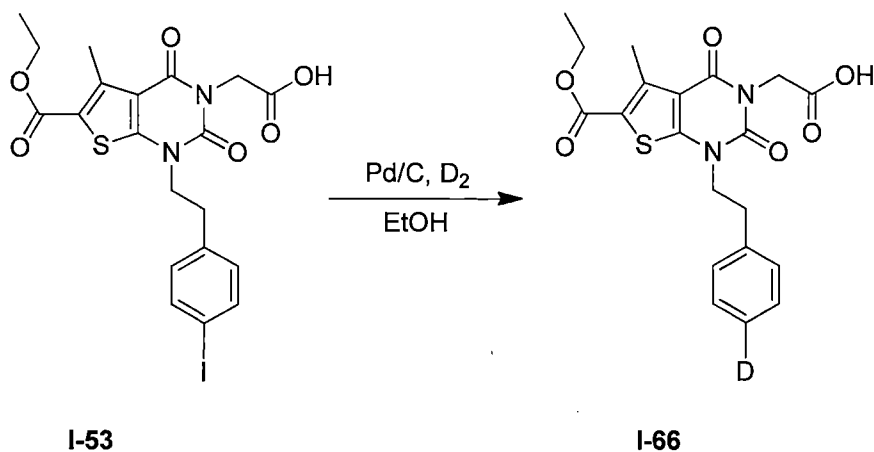
實例187：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(4-碘苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-53)。



合成化合物**187.2**。以類似於合成**160.2**之方式自**187.1**製備**187.2**。分離得到2.23 g白色固體，產率78%。

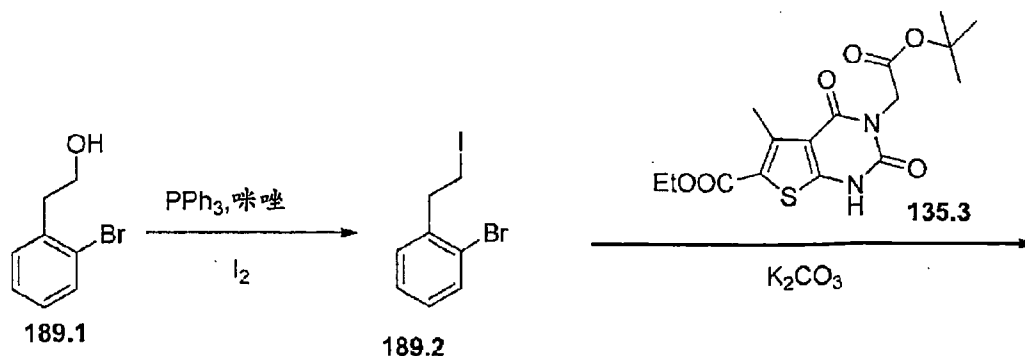
合成化合物**I-53**。以類似於合成**136.2**之方式自**187.2**及**135.3**製備**I-53**。分離得到0.134 g灰白色固體，自**135.3**所得之總產率為57%。MS (ES): m/z 543 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.43 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)。

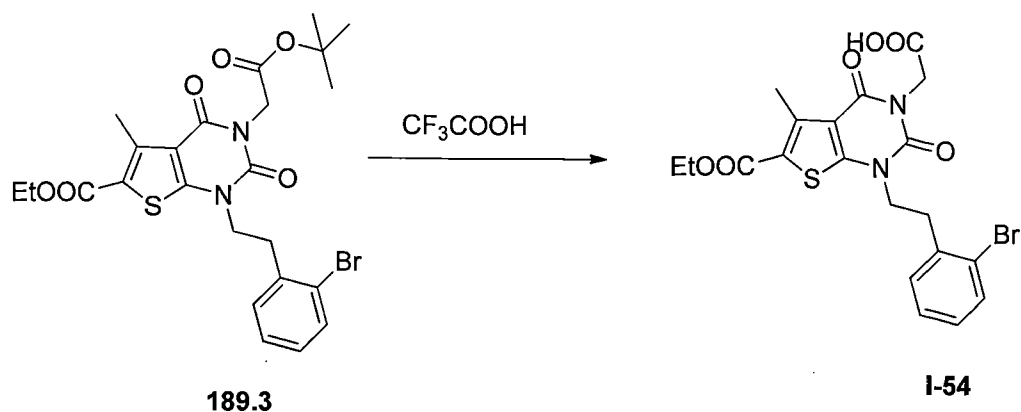
實例**188**：合成2-(1-(4-氘化苯乙基)-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸(**I-66**)。



向50 mL圓底燒瓶中置放乙醇(20 mL)、**I-53** (實例187; 73 mg, 0.13 mmol, 1.00當量)。此後在氮氣下添加10%鈀/碳(100 mg)。將燒瓶抽真空且用氮氣吹洗三次，繼而用氙氣吹洗。在室溫下於氙氣氛圍下攪拌混合物隔夜。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在16分鐘內5.0% CH₃CN升至53.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到0.04 g (71%)呈白色固體狀之**I-66**。MS (ES): *m/z* (M+H)⁺ 418。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, *J*=7.2, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.09 (t, *J*=8.1, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.38 (q, *J*=7.2, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H)。

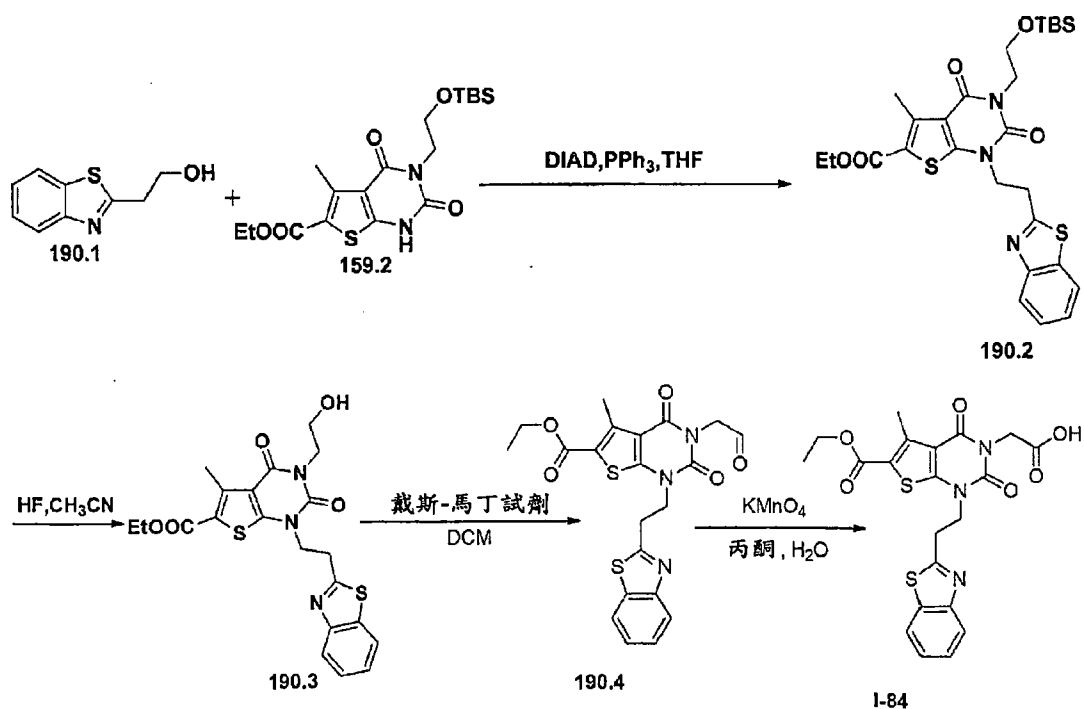
實例189：合成2-[1-[2-(2-溴苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘓啶-3-基]乙酸(**I-54**)。





以類似於合成**I-53** (實例187)之方式自**189.1**及**135.3**製備化合物**I-54**。分離得到0.2 g白色固體，自**135.3**所得之總產率為38%。MS (ES): m/z 495 ($M+H$)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.54 (m, 1H)。

實例190：合成2-[1-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-84**)。



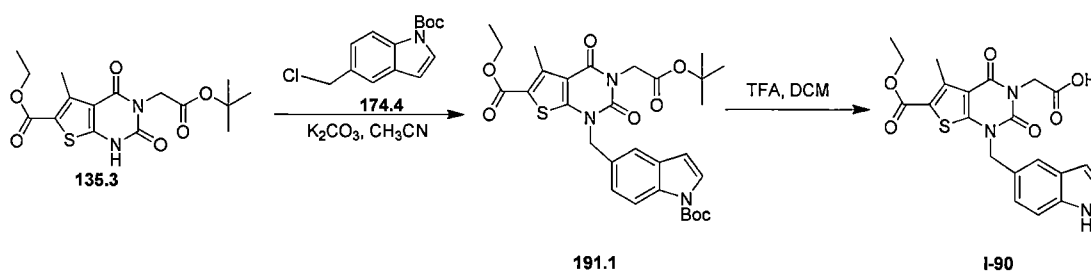
合成化合物**190.2**. 向經N₂吹洗之25 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(5 mL)、2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙-1-醇(358 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)、PPh₃ (524 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)、DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45當量)及**159.2** (412 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此得到0.350 g (61%)呈白色固體狀之**190.2**。

合成化合物**190.3**. 向50 mL圓底燒瓶中置放CH₃CN (15 mL)、**190.2** (352 mg, 0.61 mmol, 1.00當量)及HF (5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% TFA)及CH₃CN (在10分鐘內12.0% CH₃CN升至58.0%)；偵測器：254/220 nm。獲得142 mg產物。此得到14.7 mg (5%)呈白色固體狀之**190.3**。MS (ES): *m/z* 460 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.39 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)。

合成化合物**190.4**. 向50 mL圓底燒瓶中置放**190.3** (74 mg, 0.16 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent)(740 mg, 1.75 mmol, 10.84當量)。在40°C下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此得到87 mg呈白色固體狀之(粗)**190.4**。

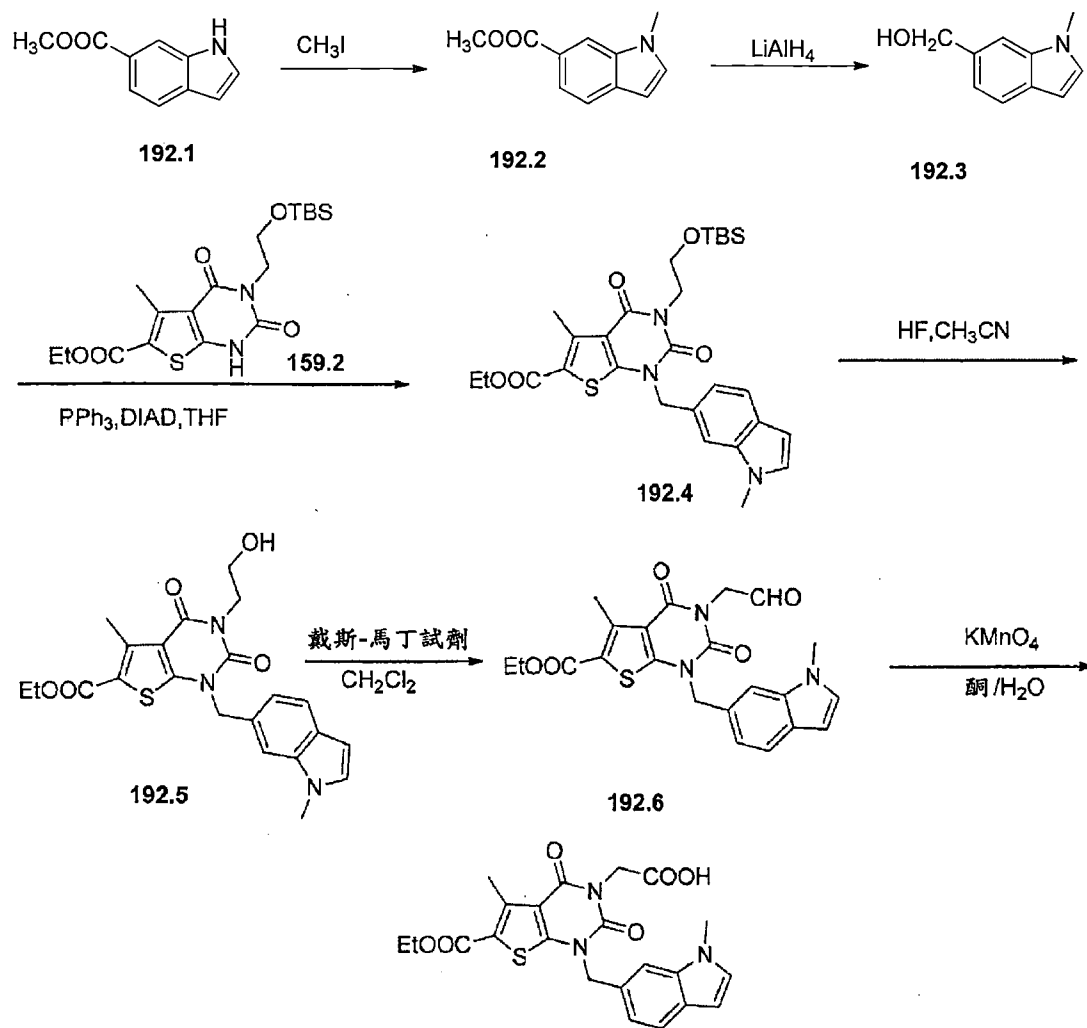
合成化合物**I-84**。向10 mL圓底燒瓶中置放**190.4** (87 mg, 0.19 mmol, 1.00當量)、丙酮(3 mL)、H₂O (2 mL)及四氧(鉀代)錳(25.4 mg, 0.16 mmol, 0.85當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此得到16 mg (18%)呈白色固體狀之**I-84**。MS (ES): *m/z* 474 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.27 (t, *J*=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.57 (t, *J*=7.2, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2, 2H), 4.44 (t, *J*=7.2, 2H), 4.53 (s, 3H), 7.43 (t, *J*=7.6, 1H), 7.51 (t, *J*=7.2, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0, 1H), 8.08 (d, *J*=7.6, 1H)。

實例191：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(1H-吲哚-5-基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-90**)。



以類似於合成**136.2**之方式自**135.3**及**174.4**製備化合物**I-90**。分離得到11 mg灰白色固體，自**135.3**所得之產率為12%。MS (ES): *m/z* 442 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, *J*=7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.23 (q, *J*=7.2, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=6.6, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 11.14 (s, 3H)。

實例192：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-74**)。



I-74

合成化合物192.2. 向500 mL圓底燒瓶中置放N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)及1H-吡啶-6-甲酸甲酯(7 g, 39.96 mmol, 1.00當量)。在0°C下添加氫化鈉(1.9 g, 47.50 mmol, 1.19當量, 60%), 且在此溫度下繼續攪拌30分鐘, 隨之添加 CH_3I (6.8 g, 47.91 mmol, 1.20當量)。在0°C下於水/冰浴中攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加120 mL水淬滅反應物。用3×150 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到7.2 g (95%)呈黃色固體狀之**192.2**。

合成化合物192.3. 向500 mL圓底燒瓶中置放四氫呋喃(300 mL)及**192.2** (5.67 g, 29.97 mmol, 1.00當量)。在-5°C下向此溶液中添加

LiAlH₄ (2.28 g, 60.08 mmol, 2.00當量)。在-5℃下於冰/鹽浴中攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加10 mL乙酸乙酯及150 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×150 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。純化得到5.0 g (98%)呈淡黃色油狀之**192.3**。

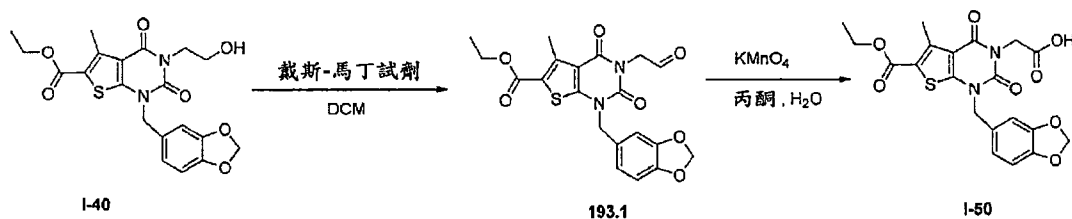
合成化合物**192.4**。向25 mL圓底燒瓶中置放**192.3** (322 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液、PPh₃ (524 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)、DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45當量)及**159.2** (412 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此得到0.12 g (22%)呈白色固體狀之**192.4**。

合成化合物**192.5**。向50 mL圓底燒瓶中置放CH₃CN (15 mL)、**192.4** (120 mg, 0.22 mmol, 1.00當量)及HF (3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加10 mL NaHCO₃ (飽和)淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，用碳酸鈉(水溶液)及鹽水洗滌，乾燥並在真空下濃縮。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在18分鐘內7.0% CH₃CN升至63.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到0.075 g (79%)呈白色固體狀之**192.5**。MS (ES): *m/z* 442 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.38 (t, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0Hz, 1H)。

合成化合物**192.6**。向50 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(20 mL)、**192.5** (61 mg, 0.14 mmol, 1.00當量)及戴斯-馬丁試劑(157 mg, 0.37 mmol, 2.68當量)。在油浴中加熱所得溶液至回流隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此得到0.035 g (58%)呈白色固體狀之**192.6**。

合成化合物**I-74**。向50 mL圓底燒瓶中置放水(4 mL)、丙酮(20 mL)及**192.6** (35 mg, 0.08 mmol, 1.00當量)。此後添加KMnO₄ (13 mg, 0.08 mmol, 1.03當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加2 mL乙酸乙酯淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% TFA)及CH₃CN (在16分鐘內8.0% CH₃CN升至57.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到0.011 g (30%)呈白色固體狀之**I-74**。MS (ES): *m/z* 456 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.25 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.41 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)。

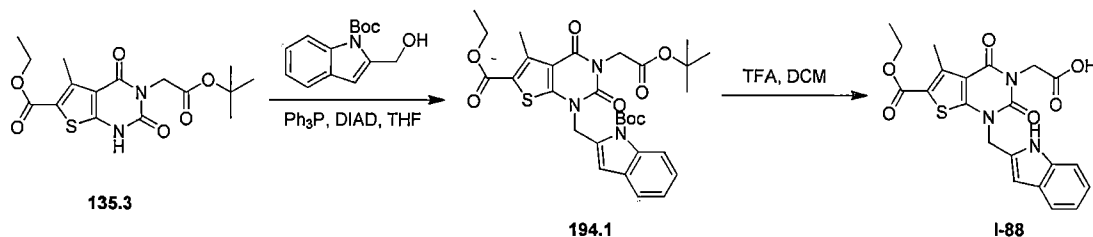
實例193：合成2-[1-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-50**)。



以類似於合成化合物**I-74** (實例192)之方式自化合物**I-40** (實例

173)製備化合物**I-50**。分離得到7.6 mg白色固體，自**I-40**所得之產率為6%。MS (ES): m/z 447 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.35 (t, $J=7.2$, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.32 (q, $J=7.2$, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.94 (s, 3H), 6.79-6.91 (m, 3H)。

實例194：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(1H-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-88)。

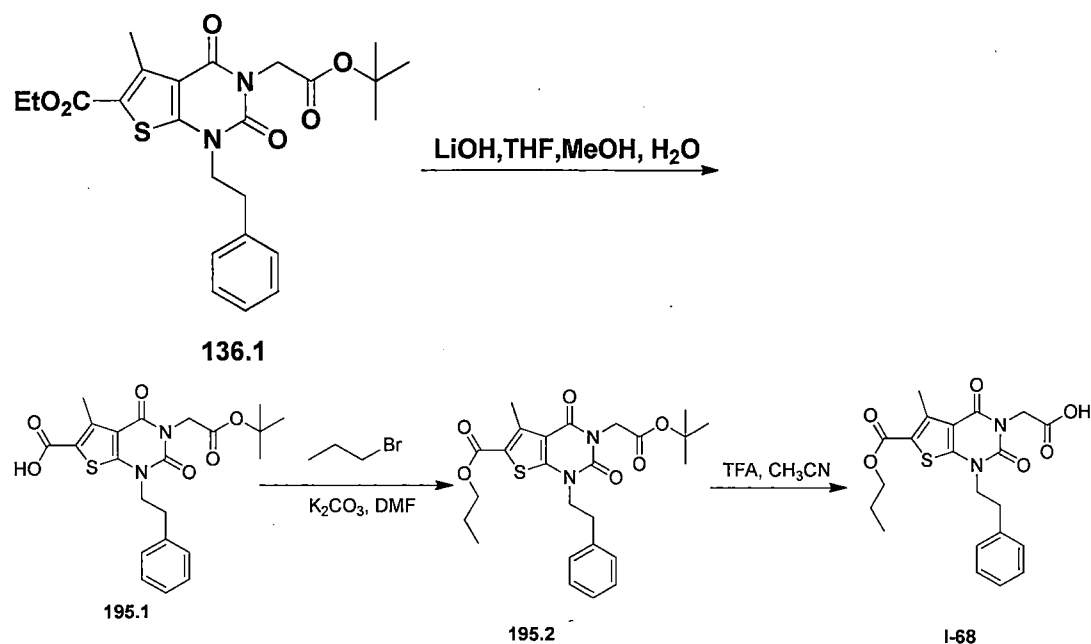


合成化合物194.1。向25 mL圓底燒瓶中置放**174.4** (322 mg, 1.30 mmol, 1.30當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液、PPh₃ (524 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)、DIAD (292 mg, 1.44 mmol, 1.45當量)及**135.3** (368 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液48小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上。純化得到0.244 g (41%)呈白色固體狀之**194.1**。

合成化合物I-88。向25 mL圓底燒瓶中置放二氯甲烷(10 mL)、**194.1** (20 mg, 0.03 mmol, 1.00當量)及CF₃COOH (4 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(30 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μ m；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在13分鐘內6.0% CH₃CN升至55.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到0.0065 g (44%)呈白色固體狀之**I-88**。MS (ES): m/z 442 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (t, $J=7.2$, 3H), 2.85 (s,

3H), 4.40 (q, $J=7.2$, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.2$, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$, 1H), 8.79 (s, 1H)。

實例195：合成2-[5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-6-(丙氧基羰基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-68)。



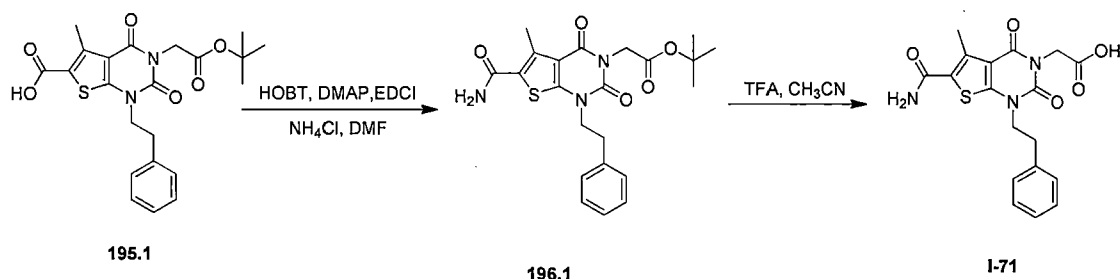
合成化合物195.1. 向100 mL圓底燒瓶中置放**136.1** (5.1 g, 10.79 mmol, 1.00當量)、四氫呋(5 mL)、甲醇(10 mL)、水(10 mL)及LiOH (770 mg, 32.15 mmol, 2.98當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用100 mL H₂O稀釋所得混合物。用氯化氫(10%)將溶液之pH值調整至3。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上。此得到2.3 g (48%)呈白色固體狀之**195.1**。

合成化合物195.2. 向50 mL圓底燒瓶中置放**195.1** (150 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)、碳酸鉀(140 mg, 1.01 mmol, 3.00當量)及1-溴丙烷(83 mg, 0.67 mmol, 2.00當量)。在50℃

下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)之矽膠管柱上。此得到130 mg (79%)呈白色固體狀之**195.2**。

合成化合物**I-68**。向25 mL圓底燒瓶中置放**195.2** (130 mg, 0.27 mmol, 1.00當量)、CF₃COOH (2 mL)及CH₃CN (5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液5小時，接著在真空下濃縮。使粗產物自比率為1:5之EA:正己烷中再結晶。此得到40.9 mg (36%)呈白色固體狀之**I-68**。MS (ES): m/z 431 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (t, $J=6.4$, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, $J=7.2$, 2H), 4.14 (t, $J=7.2$, 2H), 4.21 (t, $J=6.8$, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)。

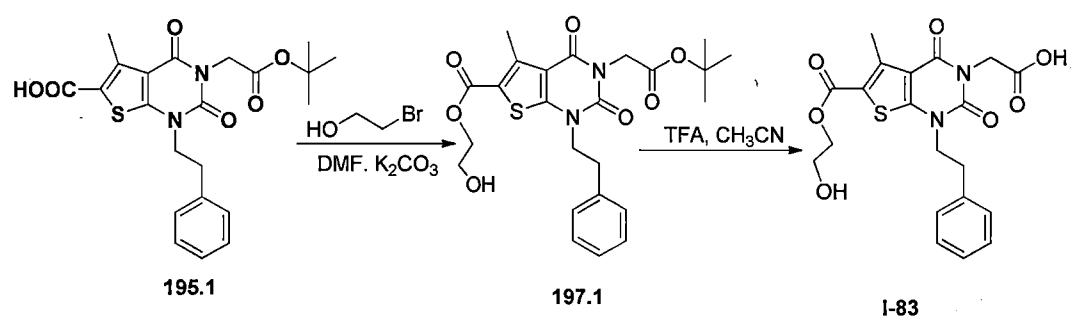
實例196：合成2-[6-胺甲醯基-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-71**)。



合成化合物**196.1**。向50 mL圓底燒瓶中置放HOBt (50 mg, 0.37 mmol, 1.10當量)、**195.1** (150 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、4-二甲基胺基吡啶(45 mg, 0.37 mmol, 1.09當量)、NH₄Cl (72 mg, 1.35 mmol, 3.99當量)、N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)及EDC (71 mg, 0.46 mmol, 1.36當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此得到500 mg呈白色固體狀之(粗) **196.1**。

合成化合物**I-71**。以類似於合成化合物**I-68** (實例195)之方式自**196.1**製備化合物**I-71**。分離得到27 mg白色固體，產率6%。MS (ES): m/z 388 ($M+H$)⁺, 410 ($M+Na$)⁺, 429 ($M+H+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.66 (s, 3H), 2.99 (t, $J=8.0$, 2H), 4.07 (t, $J=7.6$, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.55 (s, 2H)。

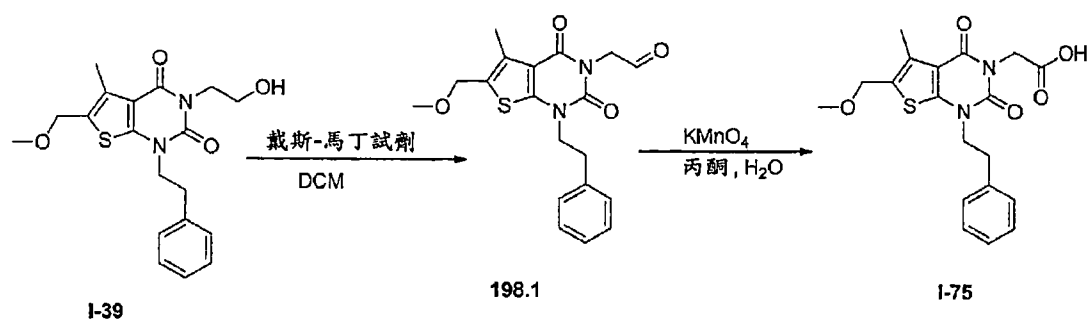
實例197：合成2-[6-[(2-羥基乙氧基)羰基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-83**)。



合成化合物**197.1**。以類似於合成**I-42** (實例178)之方式自**195.1**製備**197.1**。分離得到140 mg (85%)白色固體。

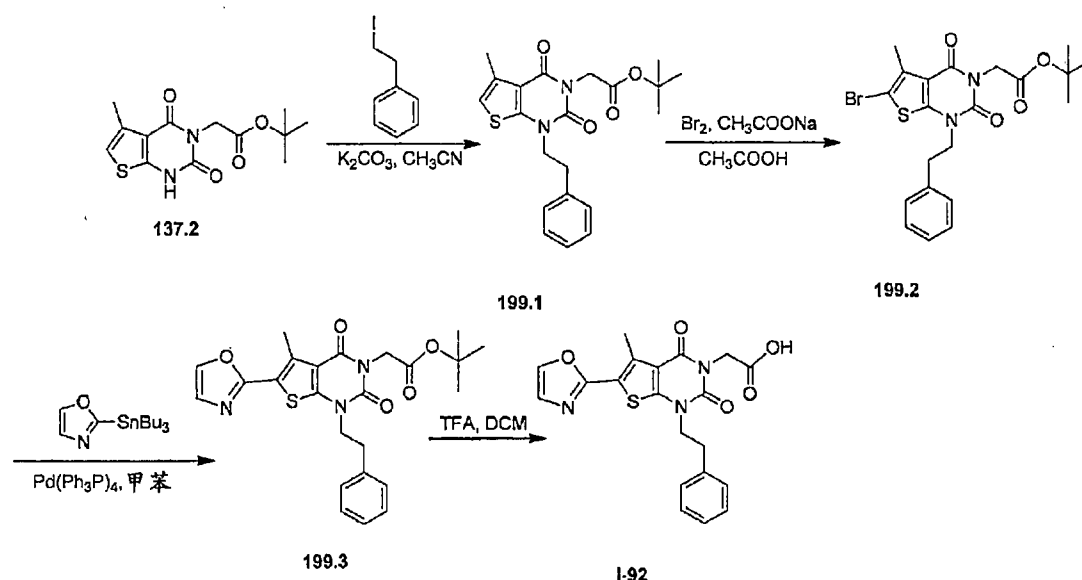
合成化合物**I-83**。以類似於化合物**I-68** (實例195)之方式自**197.1**製備化合物**I-83**。分離得到35.2 mg白色固體，產率28%。MS (ES): m/z 433 ($M+H$)⁺, 455 ($M+Na$)⁺, 496 ($M+H+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, $J=7.6$, 2H), 3.68 (t, $J=4.8$, 2H), 4.14 (t, $J=7.6$, 2H), 4.27 (t, $J=4.8$, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

實例198：合成2-[6-(甲氧基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-75**)。



以類似於合成化合物**I-84** (實例190)之方式自**I-39** (實例179)製備化合物**I-75**。分離得到49.5 mg白色固體，自**I-39**所得之產率為40%。MS (ES): m/z 389 ($M+H$)⁺, 411 ($M+Na$)⁺, 452 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.35 (s, 3H), 2.99 (t, $J=7.5$, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.08 (t, $J=7.2$, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 12.94 (s, 1H)。

實例199：合成2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(I-92)。

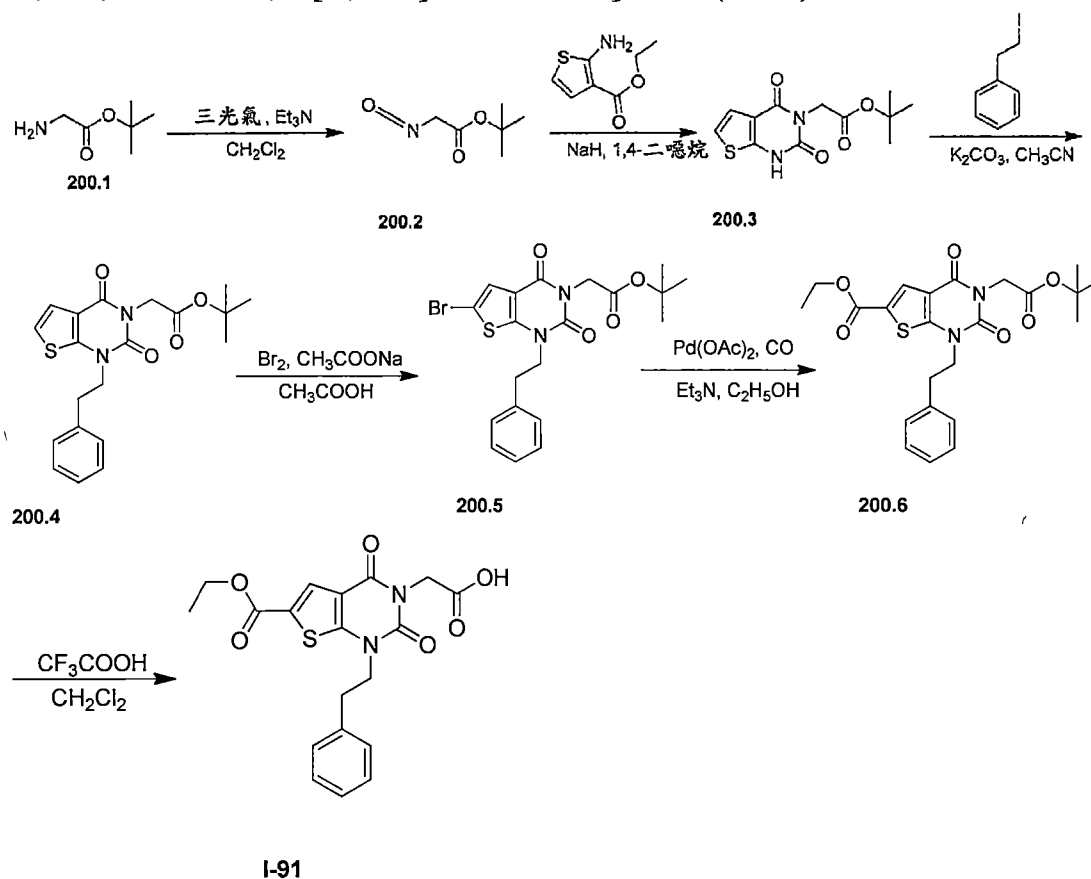


合成化合物**199.1**。以類似於合成**136.1**之方式自**137.2**製備化合物**199.1**。分離得到0.87 g黃色固體，產率64%。

合成化合物**199.2**。以類似於合成化合物**137.3**之方式自**199.1**製備化合物**199.2**。分離得到0.56 g白色固體，產率94%。

合成化合物**I-92**。以類似於化合物**I-141** (實例7)之方式自**199.2**製備化合物**I-92**。分離得到24 mg (52%)白色固體。

實例200：合成2-[6-(乙氧基羰基)-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-91**)。



合成化合物**200.4**。以類似於合成**136.1** (實例135及136)之方式自**200.1**及2-氨基噻吩-3-甲酸乙酯製備化合物**200.4**。分離得到1.1 g黃色固體，總產率12%。

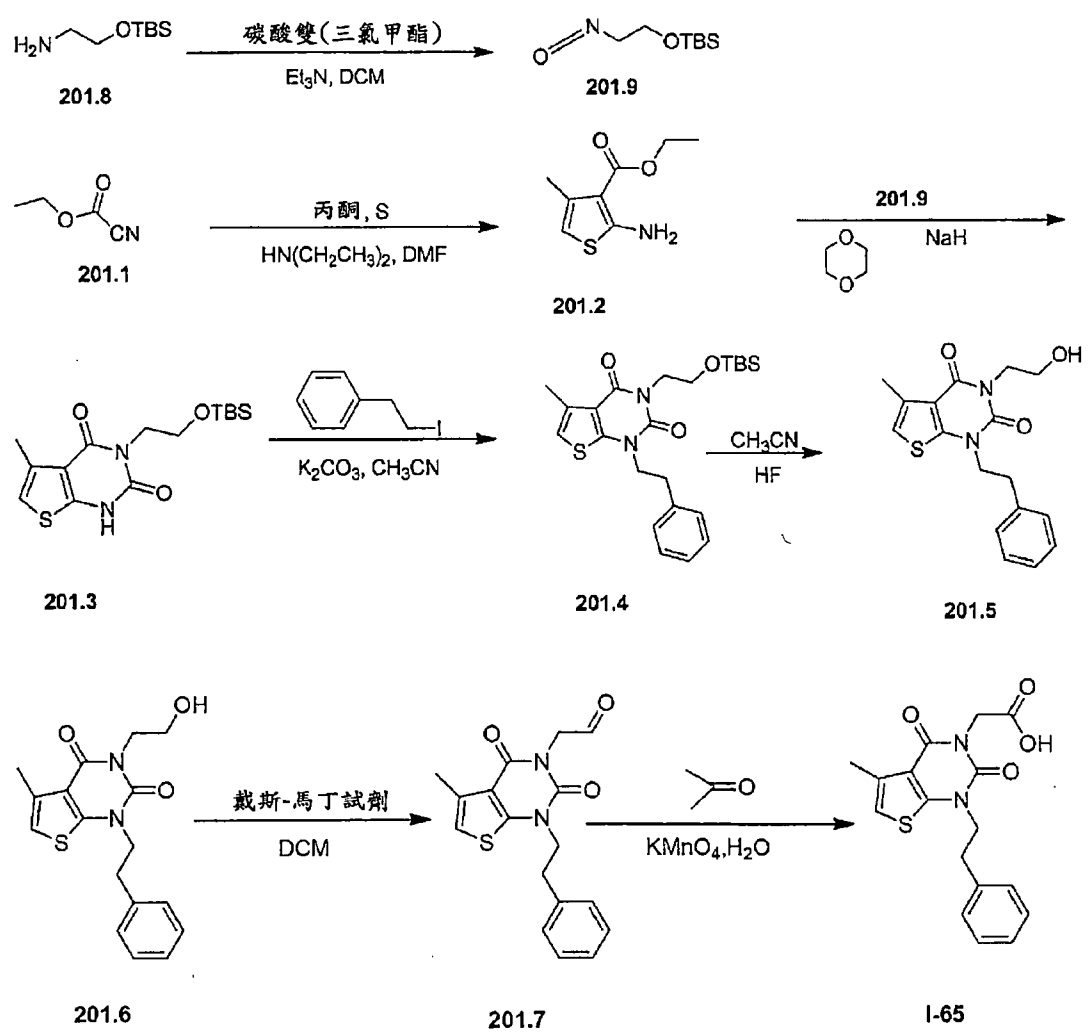
合成化合物**200.5**。以與合成**137.3**一致之方式自**200.4**製備化合物**200.5**。分離得到1.1 g白色固體，產率83%。

合成化合物**200.6**。向100 mL壓力槽反應器(7 atm)中置放Pd(OAc)₂ (100 mg, 0.45 mmol, 0.41當量)、**200.5** (500 mg, 1.07 mmol, 1.00當量)、乙醇(50 mL)及三乙胺(220 mg, 2.17 mmol, 2.02當量)。接著引入CO (氣體)以將壓力保持於7 atm。在100°C下攪拌所得溶液隔夜。冷卻後，在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使

用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到130 mg (26%)呈白色固體狀之**200.6**。

合成化合物**I-91**。以類似於合成化合物**2.5**之方式自**200.6**製備化合物**I-91**。MS (ES): m/z 403 ($M+H$)⁺, 425 ($M+Na$)⁺, 444 ($M+H+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.29 (t, *J*=6.9, 3H), 3.02 (t, *J*=7.2, 2H), 4.15 (t, *J*=7.2, 2H), 4.30 (q, *J*=6.9, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 13.09 (s, 1H)。

實例201：合成2-[2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-65)。



合成化合物**201.9**。以類似於化合物**169.3**之方式自(2-胺基乙氧

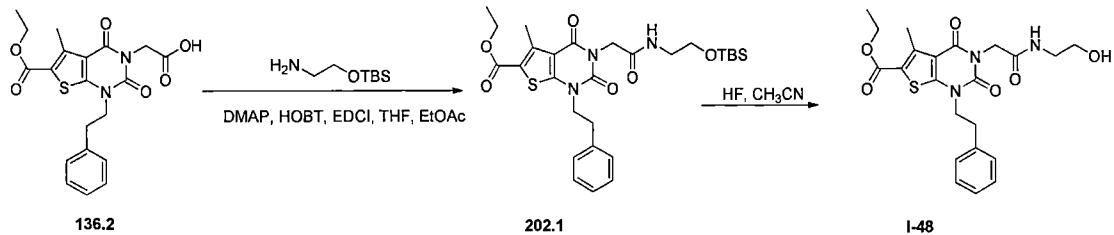
基)(第三丁基)二甲基矽烷製備化合物**201.9**。分離得到13 g (粗)黃色液體。

合成化合物201.2. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之500 mL三頸圓底燒瓶中置放2-氰基乙酸乙酯(22.6 g, 199.80 mmol, 1.00當量)、乙醇(200 mL)、丙-2-酮(11.6 g, 199.73 mmol, 1.00當量)、二乙胺(14.6 g)及S (6.4 g)。在50℃下攪拌所得溶液隔夜。濾除固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/PE (1:100-1:20)之矽膠管柱上。此得到6.47 g (17%)呈白色固體狀之**201.2**。

合成化合物201.5. 以類似於化合物**I-34** (實例169)之方式自**201.2**製備化合物**201.5**。分離得到12.6 mg白色固體，總產率0.003%。MS (ES): m/z 331.1 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.96-3.01 (t, 2H), 3.58-3.62 (t, 2H), 3.92-3.96 (t, 2H), 4.04-4.09 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

合成化合物I-65. 以類似於化合物**I-84** (實例190)之方式自**201.5**製備化合物**I-65**。分離得到30.8 mg白色固體，自**201.5**所得之產率為29%。MS (ES): m/z 367.1 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.97-3.02 (t, 2H), 4.06-4.11 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

實例202：合成3-[[[(2-羥基乙基)胺甲醯基]甲基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-48**)。

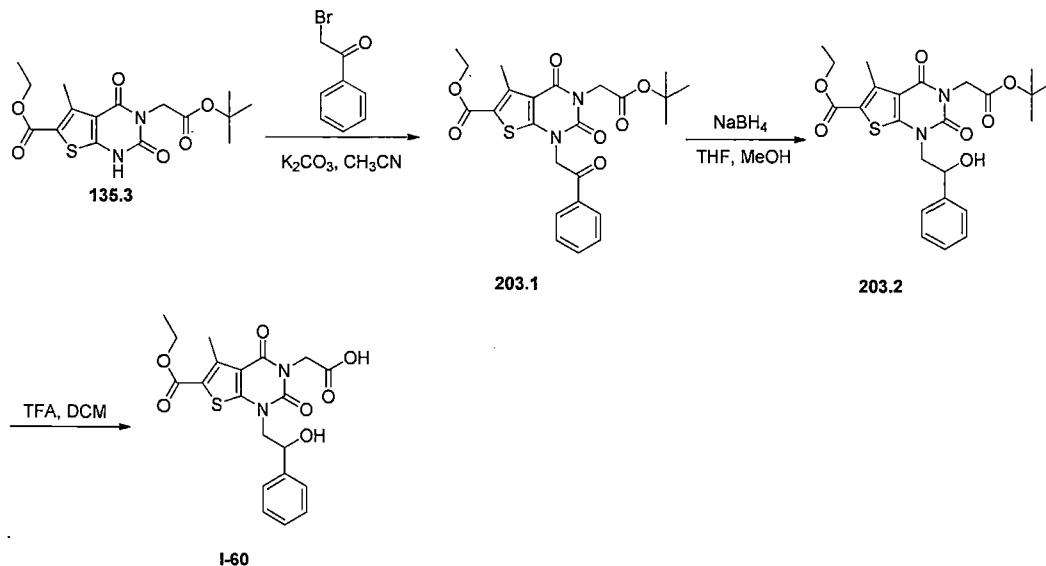


合成化合物**202.1**。以類似於**136.3**之方式自**136.2**及(2-胺基乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷製備化合物**202.1**。分離得到0.7 g白色固體，產率98%。

合成化合物**I-48**。以類似於化合物**I-20** (實例160)之方式自**202.1**製備化合物**I-48**。分離得到0.46 g白色固體，產率80%。MS (ES): m/z 460 (M+H)⁺。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.10 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H)。

實例**203**：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-60**)。



合成**203.1**。以類似於**136.1**之方式自**135.3**及2-溴-1-苯基乙-1-酮製備化合物**203.1**。分離得到0.34 g淡黃色固體，產率51%。

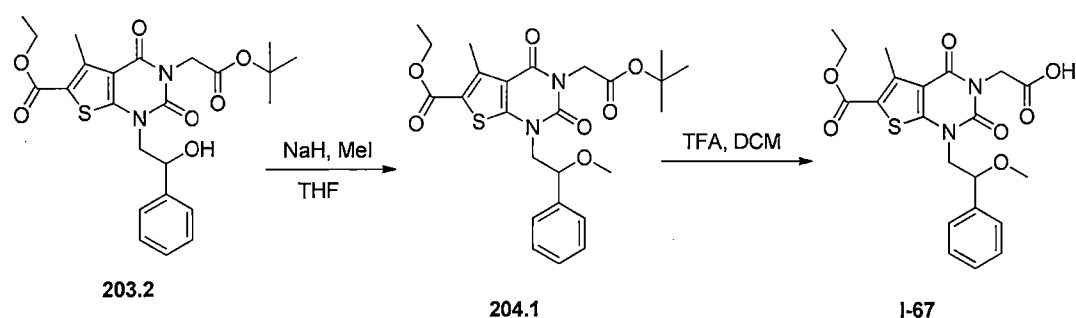
合成 **203.2**。向 50 mL 圓底燒瓶中置放 **203.1** (300 mg, 0.62 mmol, 1.00當量)、甲醇(5 mL)、四氫呋喃(5 mL)及NaBH₄ (25 mg, 0.66 mmol, 1.07當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加

5 mL NH_4Cl (水溶液) 淬滅反應物。用 2×5 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此得到 160 mg (53%) 呈白色固體狀之 **203.2**。

合成化合物 **I-60**。以與合成化合物 **2.5** 一致之方式自 **203.2** 製備化合物 **I-60**。分離得到 20.4 mg 白色固體，產率 38%。MS (ES): m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 455 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 496 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.31 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 4.29 (q, $J=6.9$, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.99 (d, $J=7.2$, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H)。

實例 204：合成 2-[6-(乙氧基羰基)-1-(2-甲氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (**I-67**)。

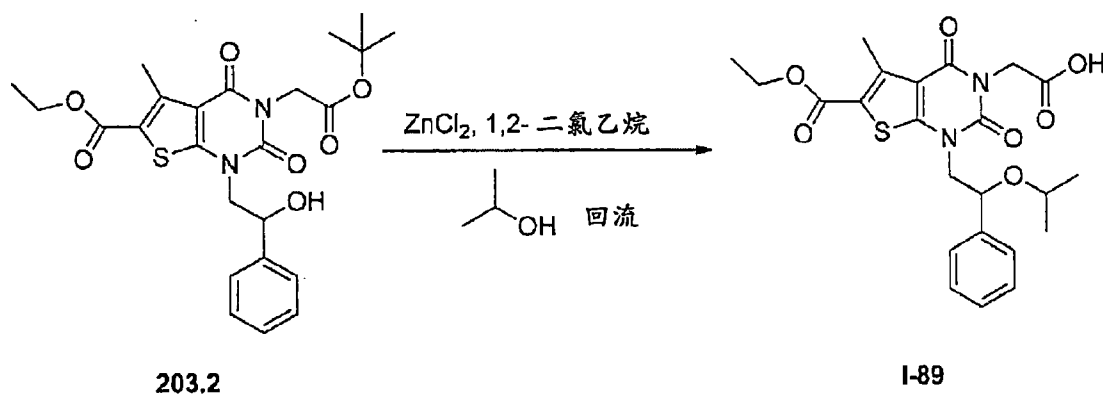


合成化合物 **204.1**。向經過惰性氬氣吹掃並維持於惰性氬氣氛圍下之 50 mL 圓底燒瓶中置放 **203.2** (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 當量)、四氫呋喃 (10 mL)。此後添加氫化鈉 (8.2 mg, 0.20 mmol, 1.00 當量)。在 0°C 下攪拌混合物 15 分鐘。向其中添加 CH_3I (43.6 mg, 0.31 mmol, 1.50 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加 5 mL NH_4Cl (水溶液) 淬滅反應物。用 2×5 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯

/PE (1:10)之矽膠管柱上。此得到70 mg (68%)呈白色固體狀之**204.1**。

合成化合物**I-67**。以與合成化合物**2.5**一致之方式自**204.1**製備化合物**I-67**。分離得到30.5 mg白色固體，產率49%。MS (ES): m/z 447 ($M+H$)⁺, 469 ($M+Na$)⁺, 469 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.31 (t, $J=7.2$, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.94-4.15 (m, 2H), 4.30 (q, $J=6.6$, 2H), 4.56-4.65 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 12.98 (s, 1H)。

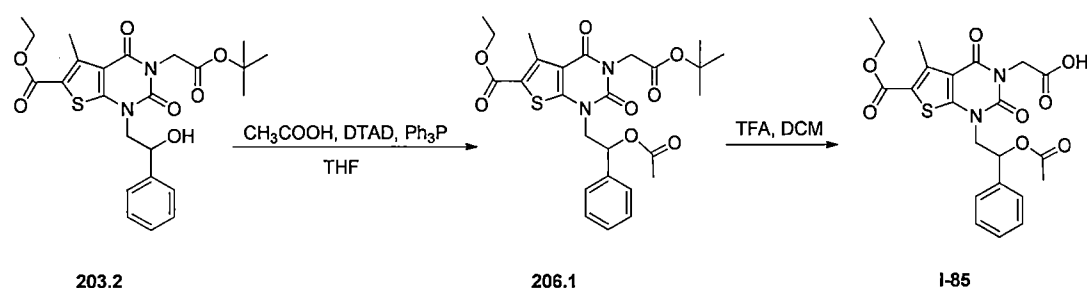
實例205：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-89**)。



向50 mL圓底燒瓶中置放**203.2** (100 mg, 0.20 mmol, 1.00當量)、1,2-二氯乙烷(20 mL)、ZnCl₂ (33 mg, 0.24 mmol, 1.18當量)及丙-2-醇(25 mg, 0.42 mmol, 2.03當量)。在50℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (SHIMADZU)純化粗產物(110 mg)：管柱：SunFire Prep C18, 19×150 mm 5 μm；移動相：水(含0.05% NH₄HCO₃)及CH₃CN (在19分鐘內6.0% CH₃CN升至49.0%)；偵測器：254/220 nm。純化得到23.8 mg

(25%)呈白色固體狀之**I-89**。MS (ES): m/z 475 ($M+H$)⁺, 497 ($M+Na$)⁺, 538 ($M+Na+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.85 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H)。

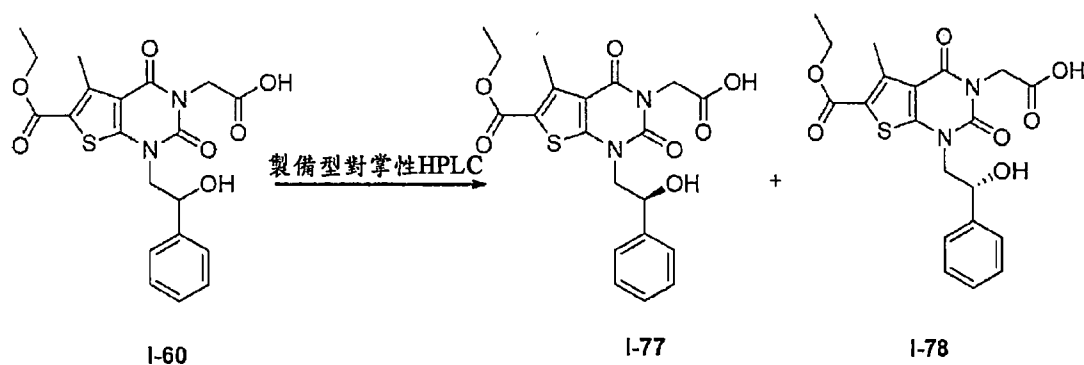
實例206：合成2-[1-[2-(乙醯氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-85**)。



合成化合物206.1。向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之10 mL密封管中置放**203.2** (200 mg, 0.41 mmol, 1.00當量)、DTAD (188 mg, 0.82 mmol, 2.00當量)、四氫呋喃(5 mL)、PPh₃ (214 mg, 0.82 mmol, 2.00當量)及乙酸(49 mg, 0.82 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/PE (1:15)之矽膠管柱上。此得到76 mg (35%)呈白色固體狀之**206.1**。

合成化合物I-85。以類似於**2.5**之方式自**206.1**製備化合物**I-85**。分離得到23.1 mg (34%)白色固體。MS (ES): m/z 475 ($M+H$)⁺, 415 ($M+H-CH_3COOH$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.40 (t, $J=7.2$, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 4H), 4.72 (t, $J=5.1$, 2H), 6.25 (t, $J=7.2$, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H)。

實例207：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-77)及實例208：2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-78)。



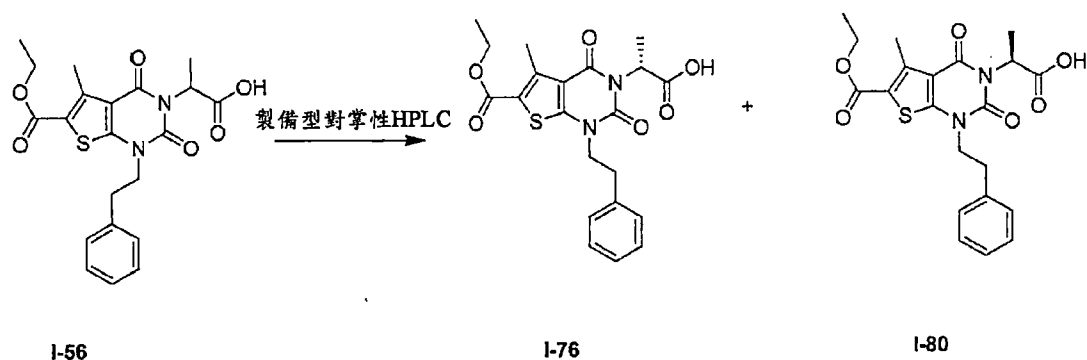
藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)純化 I-60 (120 mg, 0.28 mmol, 1.00當量)：管柱：Chiralpak IC(SFC)，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(0.1% TFA)(在20.0%乙醇(0.1% TFA)下保持18分鐘)；偵測器：UV 220/254 nm。此得到24.6 mg (tR=10.1分鐘，21%)呈白色固體狀之I-77及15.2 mg (12.5分鐘，13%)呈白色固體狀之I-78。

I-77 之分析數據：MS (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.32(t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H)。

I-78 之分析數據：MS (ES): m/z 433 (M+H)⁺, 496 (M+Na+CH₃CN)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.32 (t, *J*=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, *J*=6.9, 2H), 4.57 (d, *J*=6.0, 2H), 4.99 (t, *J*=4.8, 1H), 5.90 (d, *J*=4.4, 1H), 7.29-

7.44 (m, 5H)。

實例209：合成(2R)-2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-76**)及實例210：合成(2S)-2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-80**)。

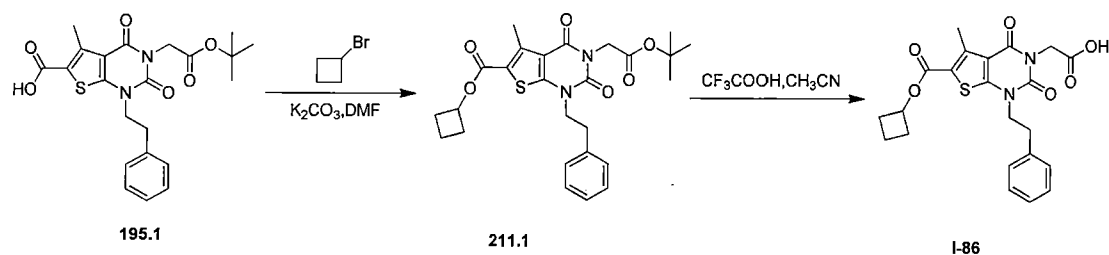


藉由在以下條件下進行對掌性HPLC (Gilson Gx 281)分離**I-56**之對映異構體：管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(0.1% DEA)(在20分鐘內保持於40.0%乙醇(0.1% DEA)下)；偵測器：UV 220/254 nm。此得到20 mg (tR=5.27分鐘，31%)呈白色固體狀之**I-76**及20 mg (tR=10.4分鐘，27%)呈白色固體狀之**I-80**。

I-76之分析數據：MS (ES): m/z 431 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J=10.0$ Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.37 (q, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 12.72 (s, 1H)。

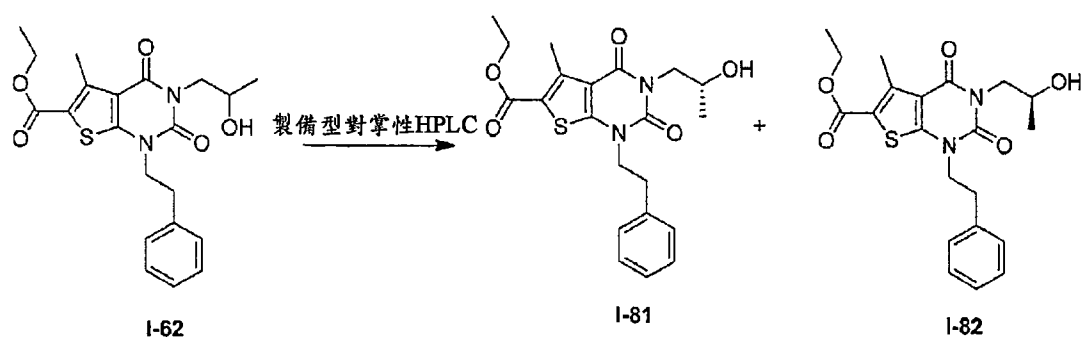
I-80之分析數據：MS (ES): m/z 431 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.29 (t, $J=9.6$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J=9.6$ Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.96 (q, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

實例211：合成2-[6-(環丁氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-86**)。



以類似於合成化合物**I-68** (實例195)之方式自**195.1**及溴環丁烷製備化合物**I-86**。分離得到93 mg (55%)深黃色固體。MS (ES): m/z 443 ($M+H$)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.69-1.95 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.08-3.13 (t, 2H), 4.17-4.22 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.12-5.22 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

實例212：合成3-[(2R)-2-羥基丙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-81**)及實例213：合成3-[(2S)-2-羥基丙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-82**)。

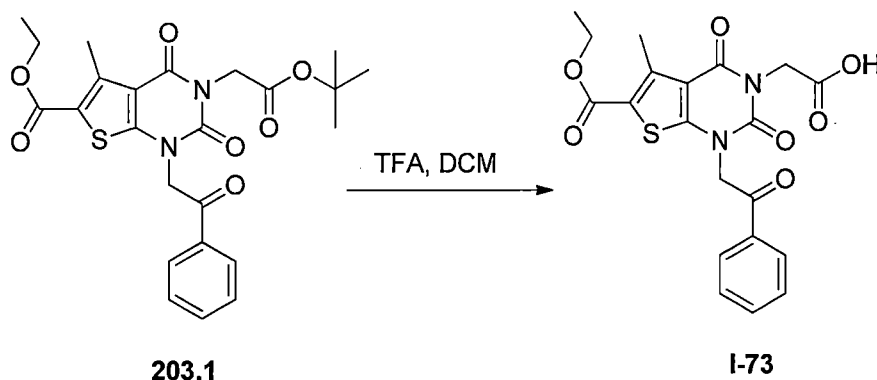


藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**I-62**之對映異構體(250 mg)：管柱：Chiralpak IB, 2×25 cm, 5 μ m；移動相：己烷及乙醇(在12分鐘內保持5.0%乙醇)；偵測器：UV 220/254 nm。此得到100 mg (t_R =15.2分鐘, 80%)呈白色固體狀之**I-81**及100 mg (t_R =17.6分鐘, 80%)呈白色固體狀之**I-82**。

I-81之分析數據：MS (ES): m/z 417 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.03 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.28 (m, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

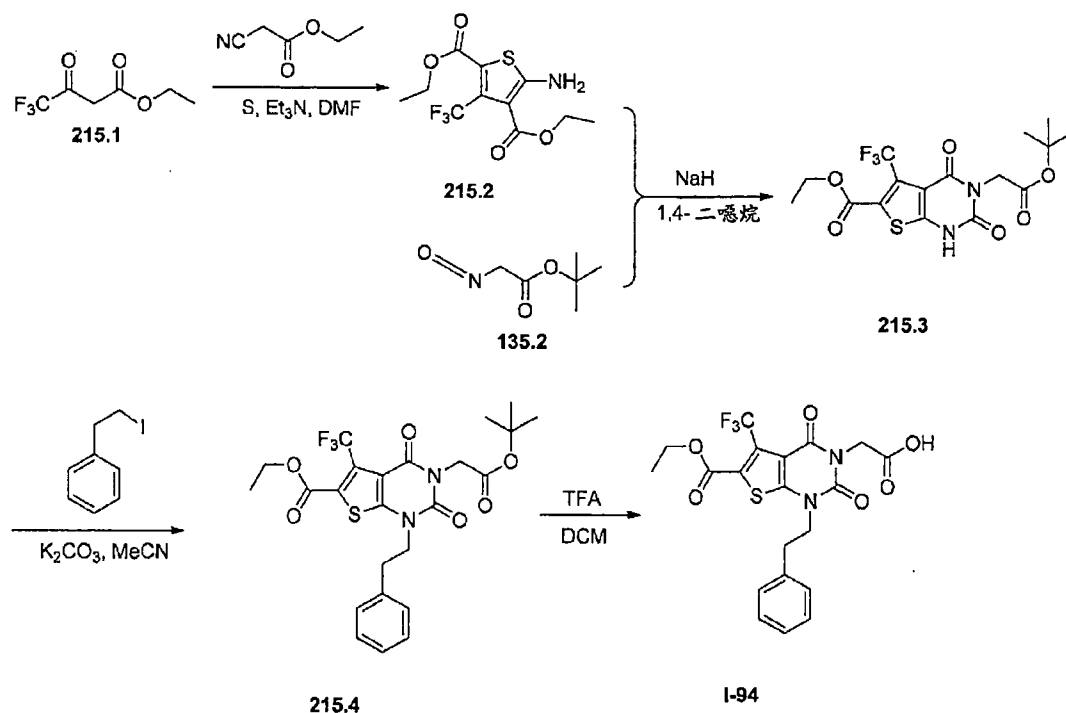
I-82之分析數據：MS (ES): m/z 417 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.03 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

實例214：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-側氧基-2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-73**)。



以類似於合成**2.5**之方式自**203.1**製備化合物**I-73**。分離得到69.2 mg (78%)白色固體。MS (ES): m/z 431 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, $J=7.2$, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.26 (q, $J=7.2$, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.63 (t, $J=7.6$, 2H), 7.78 (t, $J=7.6$, 1H), 8.12 (d, $J=7.6$, 2H)。

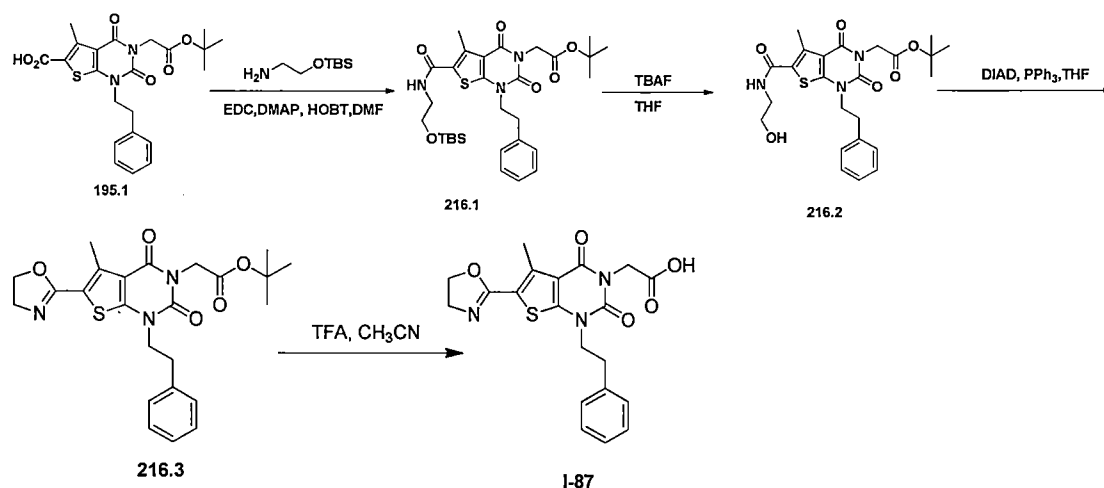
實例215：合成2-[6-(乙氧基羰基)-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-5-(三氟甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]乙酸(**I-94**)。



合成化合物**215.2**。向1 L三頸圓底燒瓶中置放**S** (8.84 g, 276.25 mmol, 1.00當量)、4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯(50.8 g, 275.92 mmol, 1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)及2-氰基乙酸乙酯(31.2 g, 275.83 mmol, 1.00當量)。此後在攪拌下於0℃下逐滴添加三乙胺(28 g, 276.71 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。使所得溶液在攪拌下再反應1天，同時在油浴中將溫度維持於40℃。接著藉由添加500 mL水淬滅反應物。用3×500 mL乙醚萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:12)之矽膠管柱上。此得到5.8 g (7%)呈黃色固體狀之**215.2**。

合成化合物**I-94**。以類似於合成化合物**136.2**之方式自**215.2**及**135.2**製備化合物**I-94**。分離得到0.4 g白色固體，產率53%。MS (ES): m/z 471 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (t, $J=6.8$, 3H), 3.02(t, $J=7.2$, 2H), 4.17 (t, $J=7.2$, 2H), 4.34 (t, $J=7.2$, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H), 13.11 (s, 1H)。

實例216：合成2-[6-(4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-87)。



合成化合物216.1. 以類似於化合物136.3之方式自195.1製備化合物216.1。分離得到600 mg (89%)白色固體。

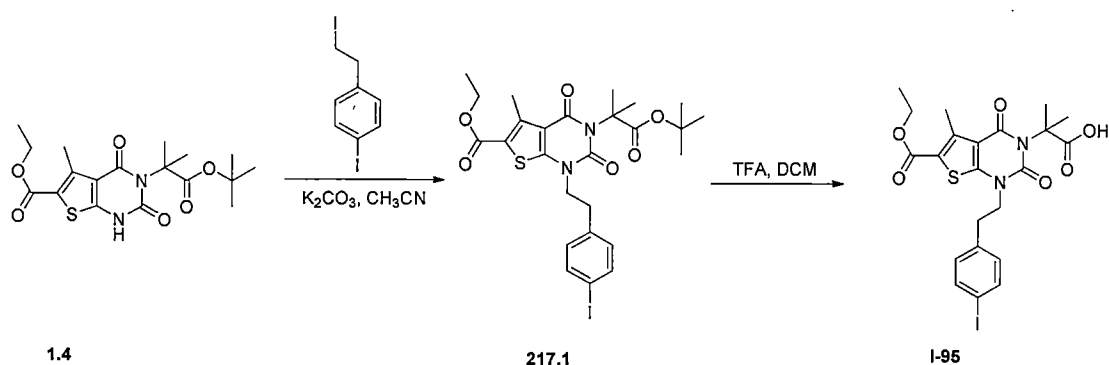
合成化合物216.2. 向50 mL圓底燒瓶中置放216.1 (600 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、氧雜環戊烷(10 mL)及TBAF (300 mg, 1.15 mmol, 1.15當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/PE (1:5)之矽膠管柱上。純化得到205 mg (42%)呈白色固體狀之216.2。

合成化合物216.3. 向10 mL圓底燒瓶中置放216.2 (100 mg, 0.21 mmol, 1.00當量)、DIAD (94 mg, 0.46 mmol, 1.99當量)、PPh₃ (107 mg, 0.41 mmol, 2.00當量)及四氫呋喃(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上。純化得到70 mg (73%)呈白色固體狀之216.3。

合成化合物I-87. 以類似於合成2.5之方式自216.3製備化合物I-

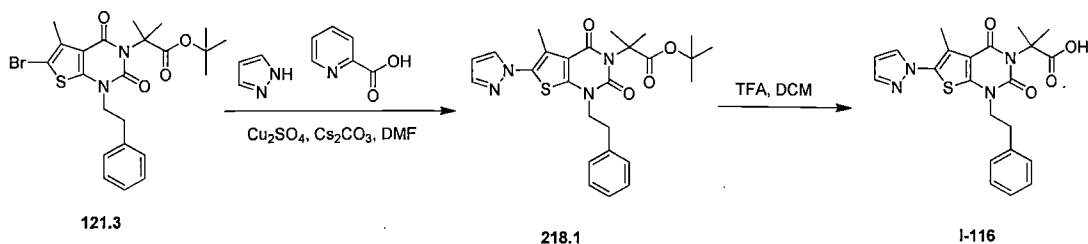
87。分離得到2.8 mg (9%)呈白色固體狀之**I-87**。MS (ES): m/z 414 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.76 (s, 1H), 3.11 (t, $J=8.0$, 2H), 3.99 (t, $J=9.6$, 2H), 4.17 (t, $J=7.6$, 2H), 4.49 (t, $J=9.6$, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 5H)。

實例217：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(4-碘苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-95**)。



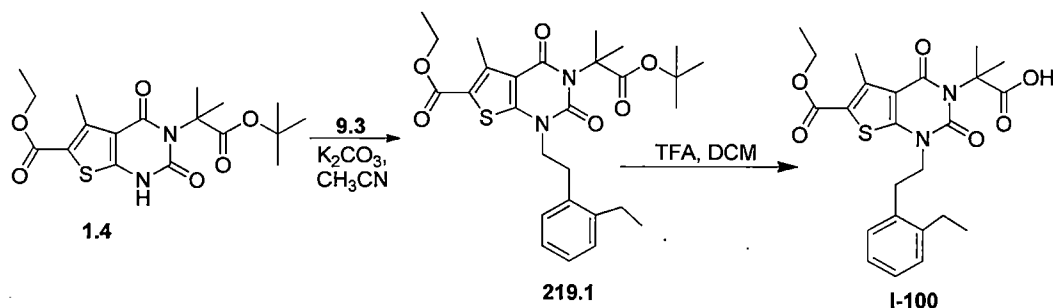
合成化合物**I-95**。以類似於合成**136.2**之方式自**1.4**及1-碘-4-(2-碘乙基)苯製備化合物**I-95**。MS (ES): m/z 571 (M+H)⁺, 612 (M+H+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 1.32 (t, $J=7.2$, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.98 (t, $J=7.2$, 2H), 4.05 (t, $J=7.2$, 2H), 4.28 (q, $J=7.2$, 2H), 7.01 (d, $J=8.4$, 2H), 7.62 (d, $J=8.0$, 2H)。

實例218：合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二側氧基-1-(2-苯基乙基)-6-(1H-吡啶-1-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(**I-116**)。



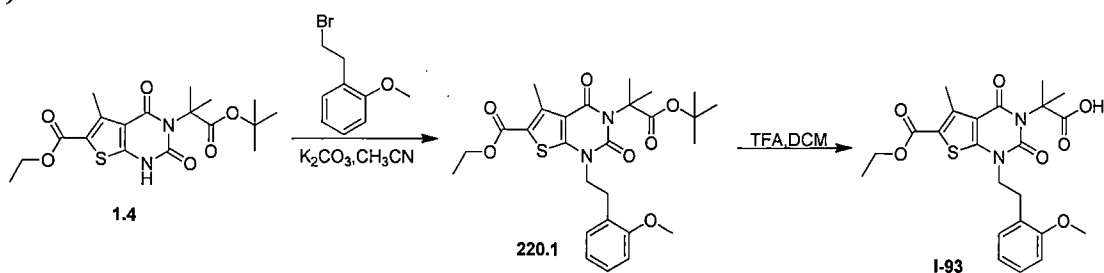
以類似於化合物**I-157**之方式自**121.3**及吡啶製備化合物**I-116**。分離得到150 mg白色固體，總產率30%。MS (ES): m/z 439 ($M+H$)⁺, 480 ($M+H+CH_3CN$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.62 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (t, $J=7.2$, 2H), 4.00 (t, $J=7.2$, 2H), 6.52 (t, $J=2.1$, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.73 (d, $J=2.1$, 1H), 8.10 (d, $J=2.4$, 1H), 12.40 (s, 1H)。

實例219：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-100**)。



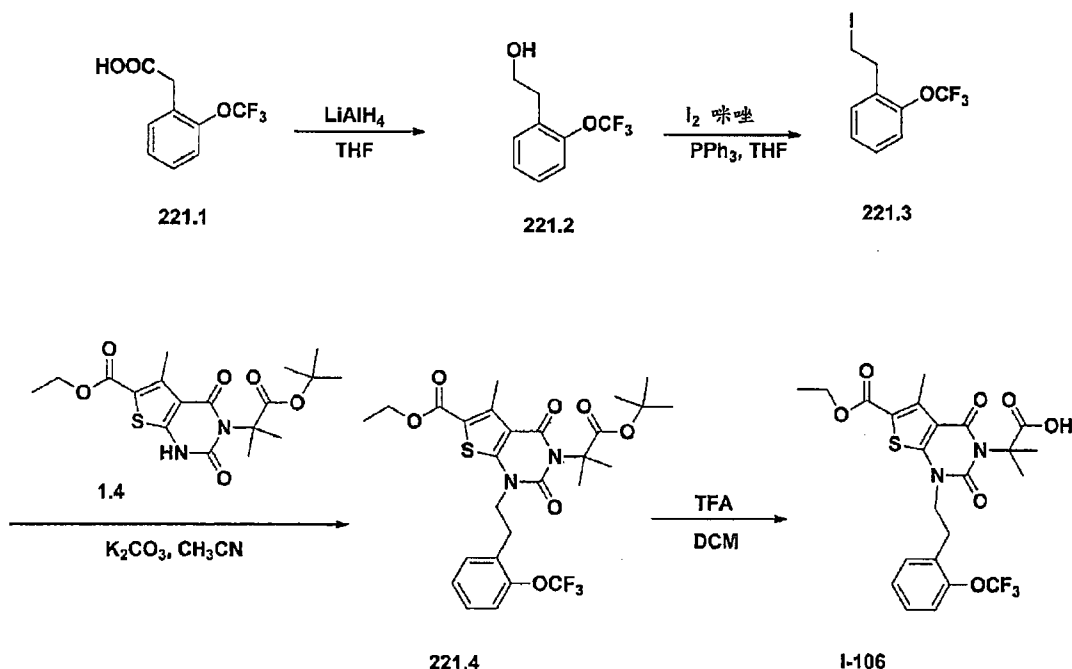
以類似於合成**136.2**之方式自**1.4**及**9.3**製備化合物**I-100**。分離得到0.041 g白色固體，自**1.4**所得之總產率為59%。MS (ES): m/z 473 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (t, $J=7.5$, 3H), 1.36 (t, $J=7.5$, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.76 (q, $J=7.5$, 5H), 3.12 (t, $J=7.5$, 2H), 4.10 (t, $J=7.5$, 2H), 4.32 (q, $J=7.2$, 3H), 7.08-7.20 (m, 4H)。

實例220：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-93**)。



以類似於合成 **136.2** 之方式自 **1.4** 及市售 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯製備化合物 **I-93**。MS (ES): m/z 475 ($M+H$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.29-1.32 (t, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.96-2.95 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.03-4.07 (t, 2H), 4.25-4.30 (q, 2H), 6.84-6.87 (t, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 7.12-7.14 (d, 1H), 7.19-7.23 (t, 1H)。

實例 **221**：合成 2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (**I-106**)。

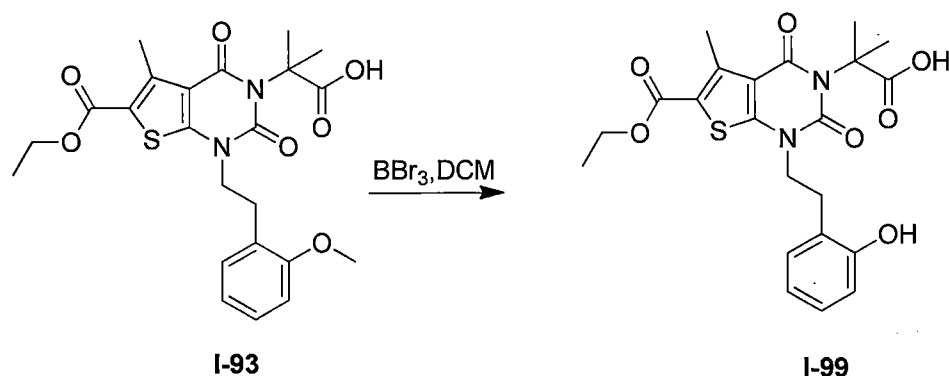


合成化合物 **221.2**. 向 100 mL 圓底燒瓶中置放 2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸 (1 g, 4.54 mmol, 1.00 當量)、THF (30 mL) 及鋁烷鋰 (alumane lithium) (173 mg, 4.55 mmol, 1.00 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。接著藉由添加 40 mL NH_4Cl (水溶液) 淬滅反應物。用 3×50 mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 之矽膠管柱上。此得到 300 mg (32%) 呈無色油狀之 **221.2**。

合成化合物**221.3**。以類似於合成化合物**9.3**之方式自**221.2**製備**221.3**。分離得到300 mg無色油狀物，產率65%。

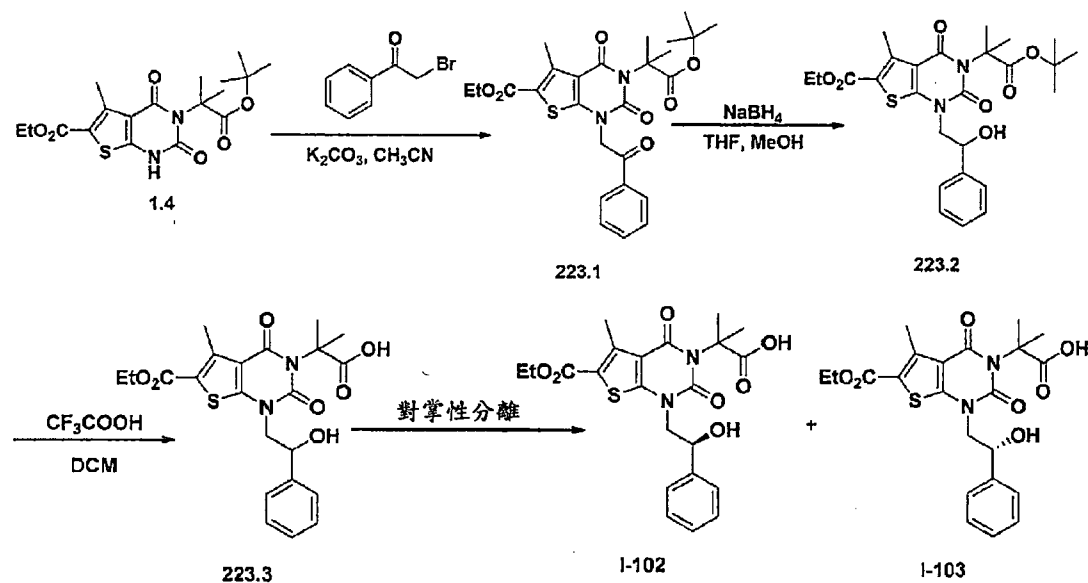
合成化合物**I-106**。以類似於合成**136.2**之方式自**221.3**及**1.4**製備化合物**I-106**。分離得到80 mg (總產率60%)白色固體。MS (ES): m/z 528.8 (M+H)⁺, 591.8 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.26 (t, 3H), 1.56 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.24-7.40 (m, 4H)。

實例222：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-羥基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-99**)。



向10 mL圓底燒瓶中置放**I-93** (50 mg, 0.11 mmol, 1.00當量)、BBr₃ (105 mg)及二氯甲烷(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加2 mL水淬滅反應物。用3×5 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併有機層並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/己烷(1:2)之矽膠管柱上。此得到4.6 mg (9%)呈無色油狀之**I-99**。MS (ES): m/z 461 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300Mz): δ 1.29-1.37 (t, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.04-3.09 (t, 2H), 4.13-4.17 (t, 2H), 4.26-4.33 (q, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H)。

實例223：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-102)及實例224：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-103)。



合成化合物**223.3**。以類似於合成**I-60** (實例203)之方式自**1.4**及2-溴-1-苯基乙-1-酮製備化合物**223.3**。分離得到140 mg白色固體，自**1.4**所得之總產率為60%。

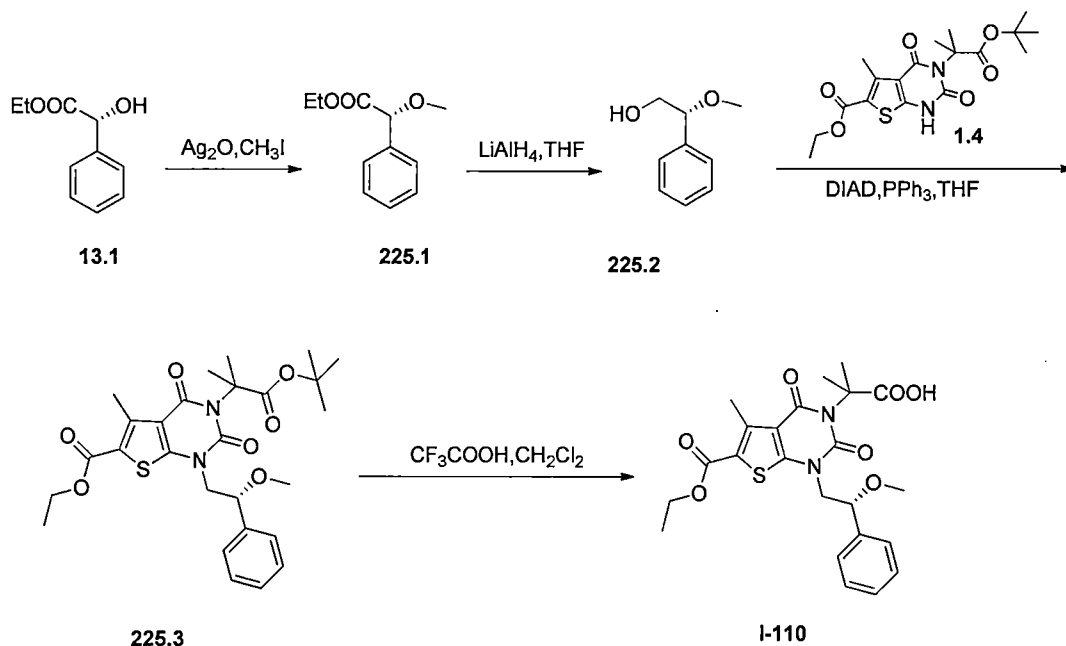
合成化合物**I-102**及**I-103**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**223.3**之對映異構體(140 mg)：管柱：Chiralpak IC(SFC)，2×25 cm，5 μm ；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(在16分鐘內保持於10.0%乙醇下)；偵測器：UV 220/254 nm。此得到15.9 mg (11%)呈白色固體狀之**I-102**及15.2 mg (11%)呈白色固體狀之**I-103**。

I-102之分析數據：MS (ES): m/z 461 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m,

1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.98 (q, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (s, 1H)。

I-103之分析數據：MS (ES): m/z 461 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (t, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 12.3 (br s, 1H)。

實例225：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2R)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-110**)。



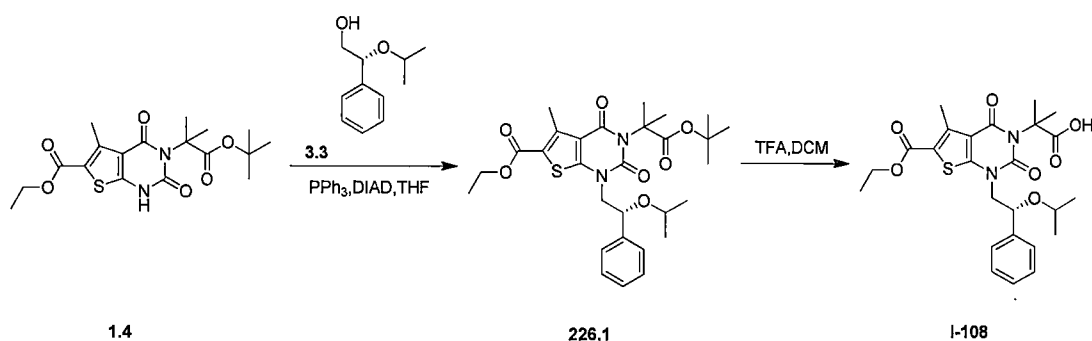
合成化合物**225.1**。以類似於合成**13.2**之方式自**13.1**製備**225.1**。分離得到1.26 g (22%)無色油狀物。

合成化合物**225.2**。向100 mL三頸圓底燒瓶中置放四氫呋喃(50 mL)及**225.1** (1.26 g, 6.49 mmol, 1.00當量)。此後在0℃下分數份添加 LiAlH_4 (247 mg, 6.51 mmol, 1.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。在真空下濃縮

所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/己烷(1:5)之矽膠管柱上。此得到610 mg (62%)呈無色油狀之**225.2**。

合成化合物**I-110**。以類似於合成**2.5**之方式自**225.2**製備化合物**I-110**。分離得到70 mg (78%)白色固體。MS (ES): m/z 475 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.34 (m, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.37 (m, 5H)。

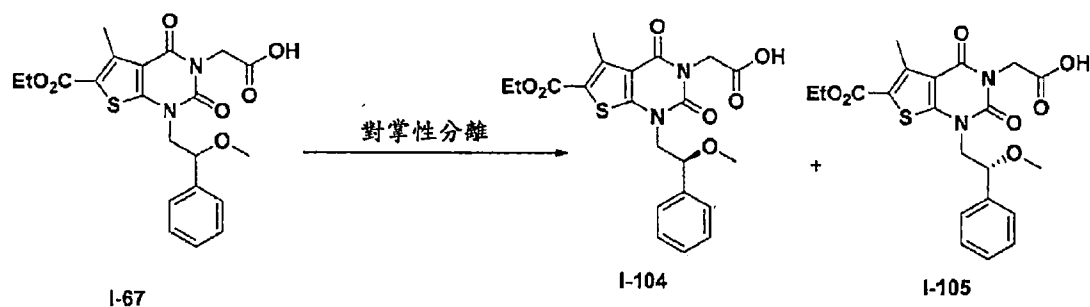
實例226：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-108**)。



以類似於合成**2.5**之方式自**1.4**及**3.3**製備化合物**I-108**。分離得到51.6 mg (總共22%)白色固體。MS (ES): m/z 503 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.85 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.25-1.33 (t, 3H), 1.67-1.71 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.42 (d, 4H), 12.45 (s, 1H)。

實例227：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(**I-104**)及實例228：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基

基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸
(I-105)。

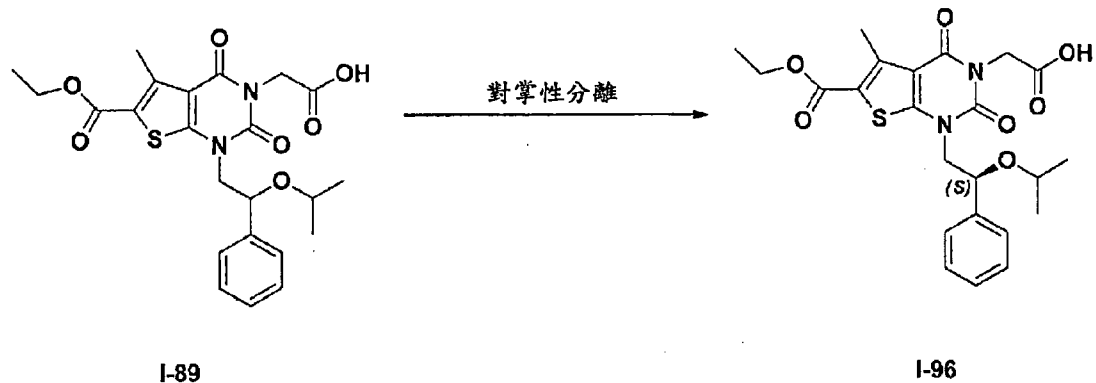


合成化合物**I-104**及**I-105**. 藉由在以下條件下進行對掌性製備型 HPLC (Gilson Gx 281)分離**I-67**之對映異構體：管柱：Chiralpak IC(SFC)，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TFA)及乙醇(經15分鐘保持於30.0%乙醇下)；偵測器：UV 220/254 nm。此得到4.4 mg呈白色固體狀之**I-104** (tR=11.52分鐘)及3.7 mg呈白色固體狀之**I-105** (tR=14.07分鐘)。

I-104 之分析數據：MS (ES): m/z 446.9 (M+H)⁺, 509.8 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H)。

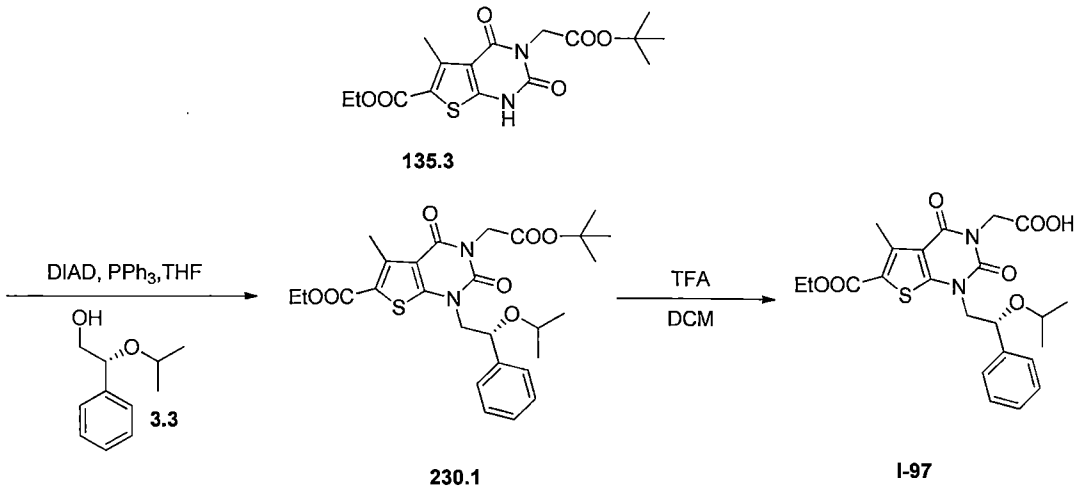
I-105 之分析數據：MS (ES): m/z 446.9 (M+H)⁺, 509.8 (M+Na+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.39 (t, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 5H)。

實例 229：合成 (S)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-異丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸(I-96)。



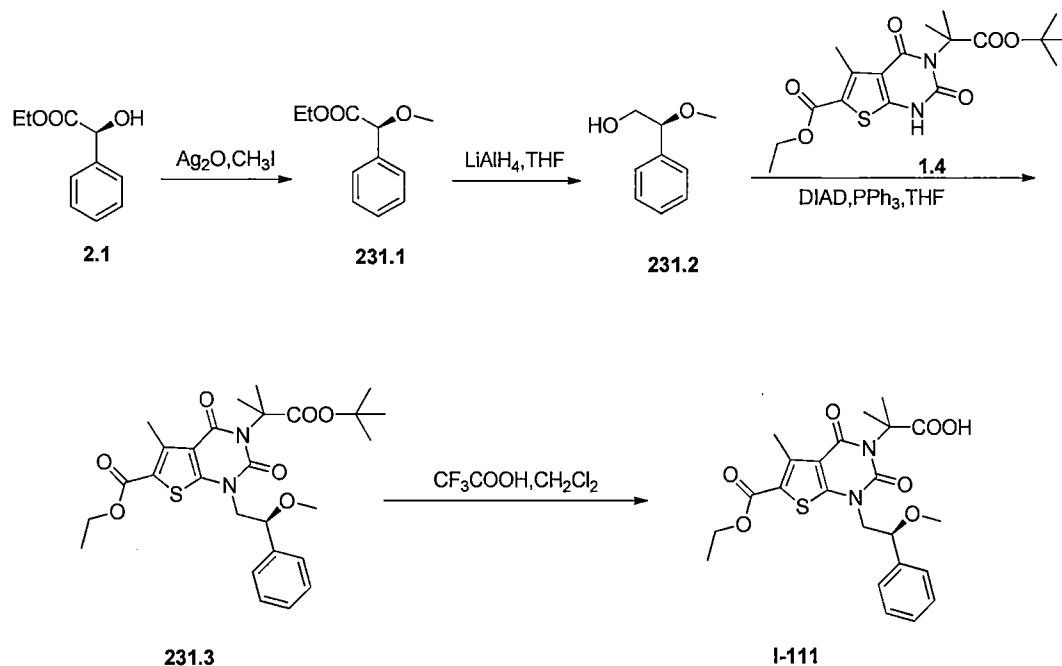
藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離 **I-89**之(*S*)對映異構體：管柱：Chiralpak IC(SFC)，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及乙醇(0.1% DEA)(在25分鐘內保持於10.0%乙醇(0.1% DEA)下)；偵測器：UV 220/254 nm。獲得1.7 mg (*t*R=14.9分鐘，9%)呈白色固體狀之產物。MS (ES): *m/z* 475 (*M*+*H*)⁺, 497 (*M*+*Na*)⁺, 538 (*M*+*Na*+CH₃CN)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.98 (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H)。

實例 230：合成(*R*)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-異丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4*H*)-基)乙酸(**I-97**)。



以類似於合成化合物**2.5**之方式自**135.3**及**3.3**製備化合物**I-97**。分離得到180 mg白色固體(t_R =17.8分鐘)，總產率21%。MS (ES): m/z (M+H)⁺ 475。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 0.90 (d, J =6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J =6.3 Hz, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)。

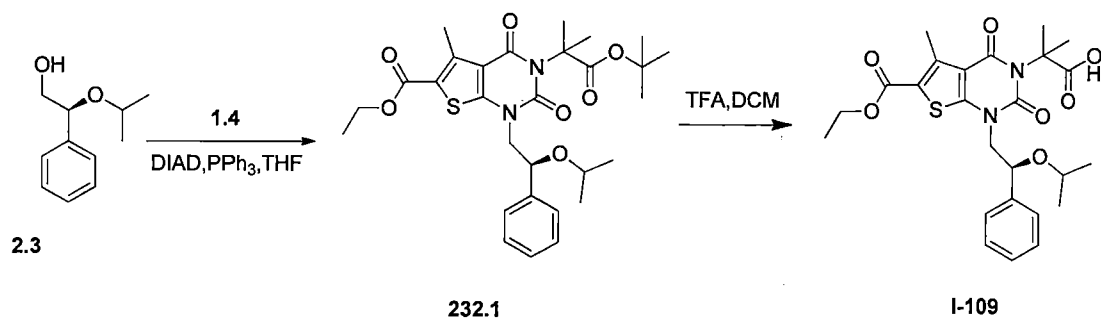
實例231：2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-111**)。



以類似於合成化合物**I-110** (實例225)之方式自**2.1**及**1.4**製備化合物**I-111**。分離得到65 mg白色固體，自**2.1**所得之產率為11%。MS (ES): m/z 475 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.34 (t, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.34 (m, 5H)。

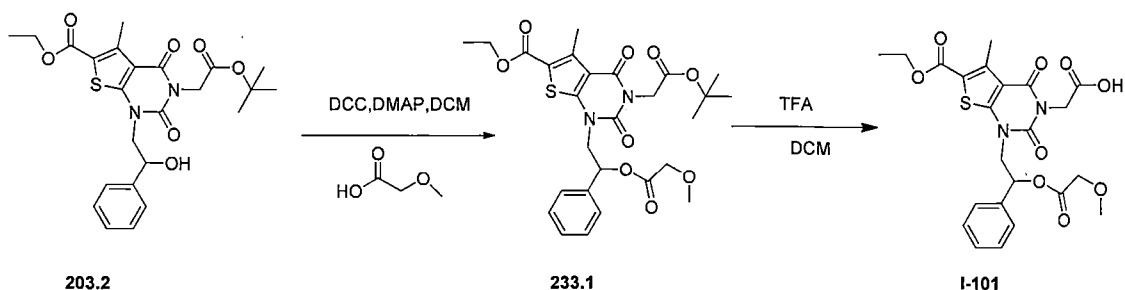
實例232：合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2S)-

2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-109)。



以類似於合成**2.5**之方式自**2.3**及**1.4**製備化合物**I-109**。分離得到 11.3 mg 白色固體，自**1.4**所得之總產率為10%。MS (ES): m/z 503 ($M+H$)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.97-1.04 (m, 6H), 1.37-1.41 (t, 3H), 1.79-1.81 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.38-7.42 (t, 2H), 7.45-7.47 (d, 2H)。

實例233：合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-[(2-甲氧基乙醯基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-101)。

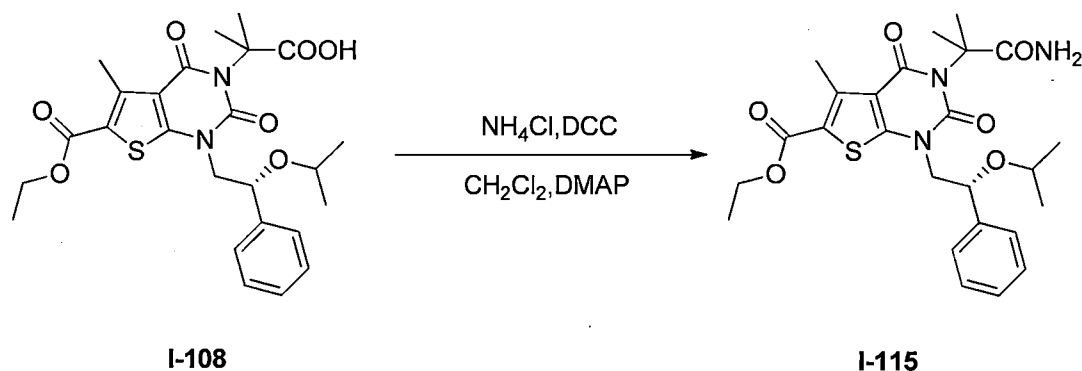


合成化合物**233.1** 向50 mL圓底燒瓶中置放**203.2** (200 mg, 0.41 mmol, 1.00當量)、DCC (101 mg, 0.49 mmol, 1.20當量)、4-二甲基胺基吡啶(90 mg, 0.74 mmol, 1.80當量)、二氯甲烷(10 mL)及2-甲氧

基乙酸 (73 mg, 0.81 mmol, 1.98 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 之矽膠管柱上。此得到 190 mg (85%) **233.1**。

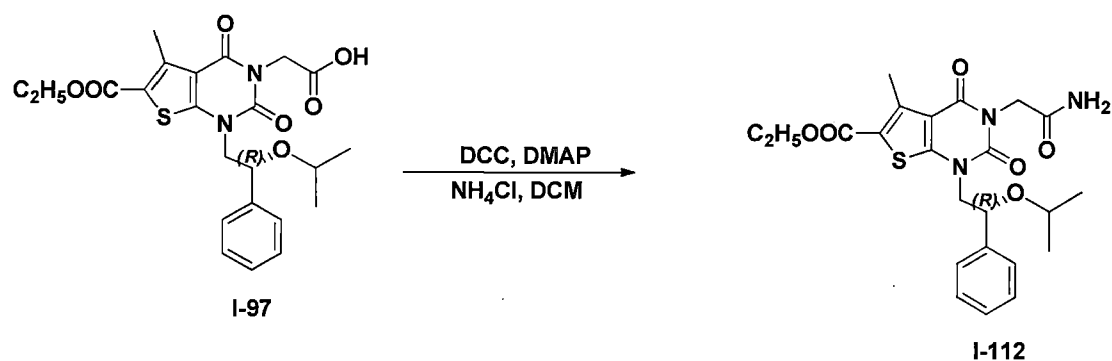
合成化合物 I-101。以類似於合成化合物 **2.5** 之方式自 **233.1** 製備化合物 **I-101**。分離得到 60.4 mg (67%) 白色固體。MS (ES): m/z 527 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.33 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.18 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H) 13.05 (br s, 1H)。

實例 234：合成 3-(1-胺甲鹽基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (**I-115**)。



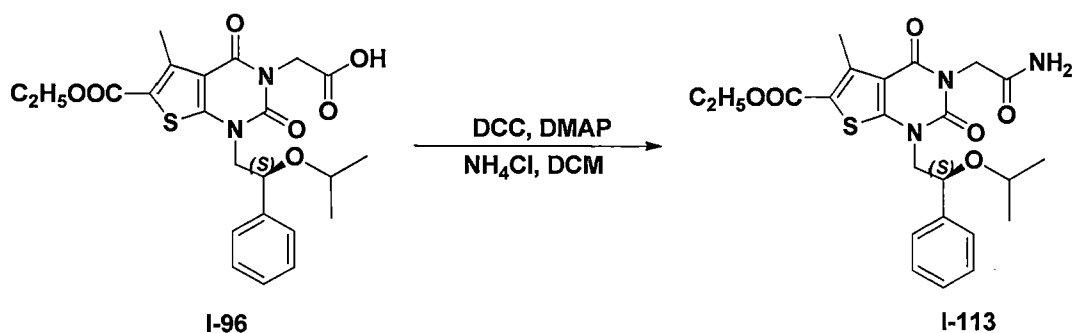
以類似於合成 **I-121** (實例 4) 之方式自 **I-108** (實例 226) 及氯化銨製備化合物 **I-115**。分離得到 0.059 g (42%) 白色固體。MS (ES): m/z 524 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.90 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.63 (d, $J=8.1$ Hz, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.23 (m, 5H)。

實例 235：合成 3-(胺甲鹽基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (**I-112**)。



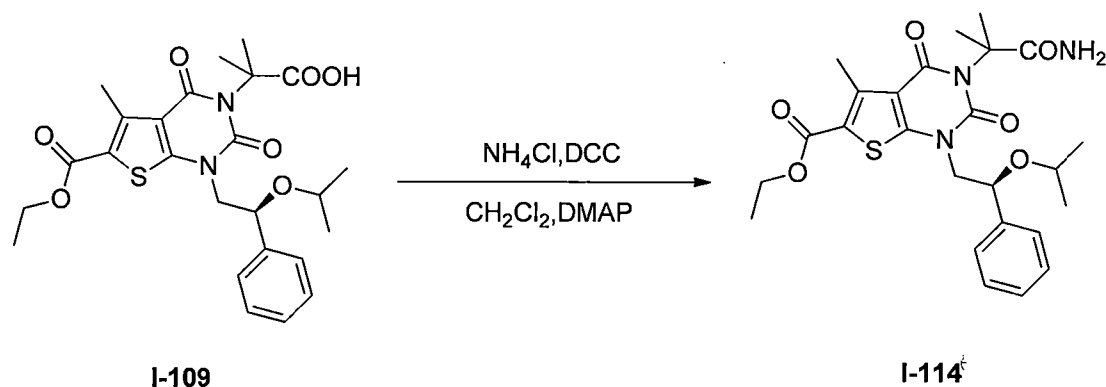
以類似於合成**I-121** (實例4)之方式自**I-97** (實例230)及氯化銨製備化合物**I-112**。分離得到53.7 mg (41%)白色固體。MS (ES): m/z 474 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)。

實例236：合成3-(胺甲鹽基甲基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(**I-113**)。



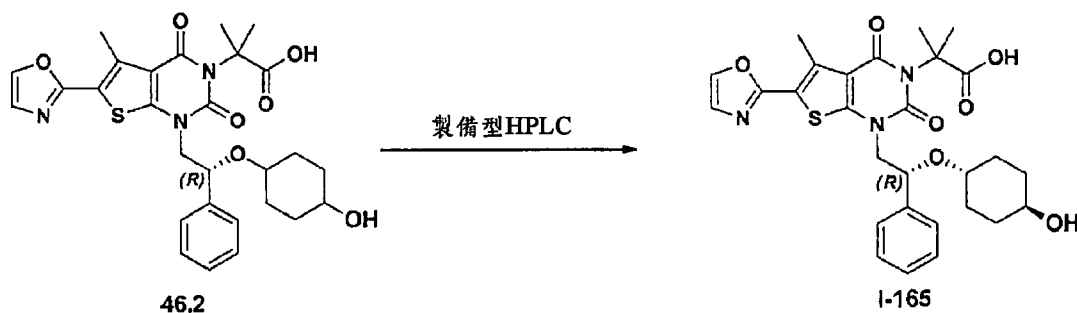
以類似於合成**I-121** (實例4)之方式自**I-96** (實例229)及氯化銨製備化合物**I-113**。MS (ES): m/z 474 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)。

實例237：合成3-(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二側氧基-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-114)。



以類似於合成I-121 (實例4)之方式自I-109 (實例232)及氯化銨製備化合物I-114。分離得到0.064 g (64%)白色固體。MS (ES): m/z 524 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0.89 (m, 6H), 1.26 (q, 3H), 1.62 (d, $J=8.7$ Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H)。

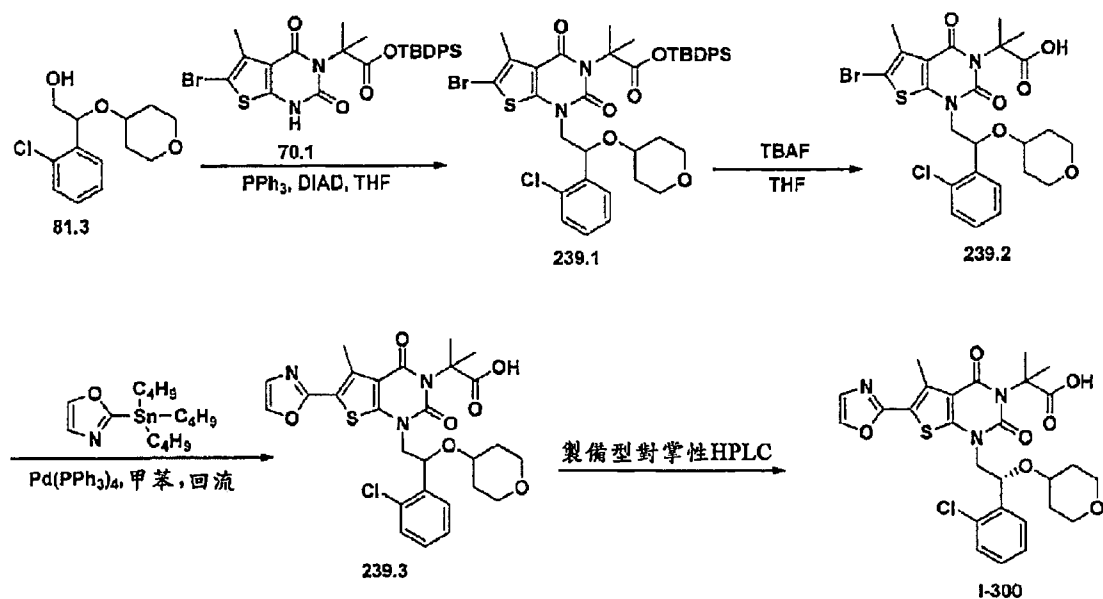
實例238：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-165)。



藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)分離化合物46.2之

(R)-對映異構體(30 mg): 管柱: XBridge Shield RP18 OBD 5 μm , 19×150 mm; 移動相: 水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在14分鐘內6.0% CH_3CN 升至50.0%); 偵測器: UV 254/220 nm。獲得11.1 mg呈白色固體狀之**I-165** ($t_R=8.82$)。MS (ES): m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 576 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 617 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.29-1.38 (m, 6H), 1.44-1.64 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (s, 1H)。

實例239: 合成2-[1-[**(2R)**-2-(2-氯苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(**I-300**)。



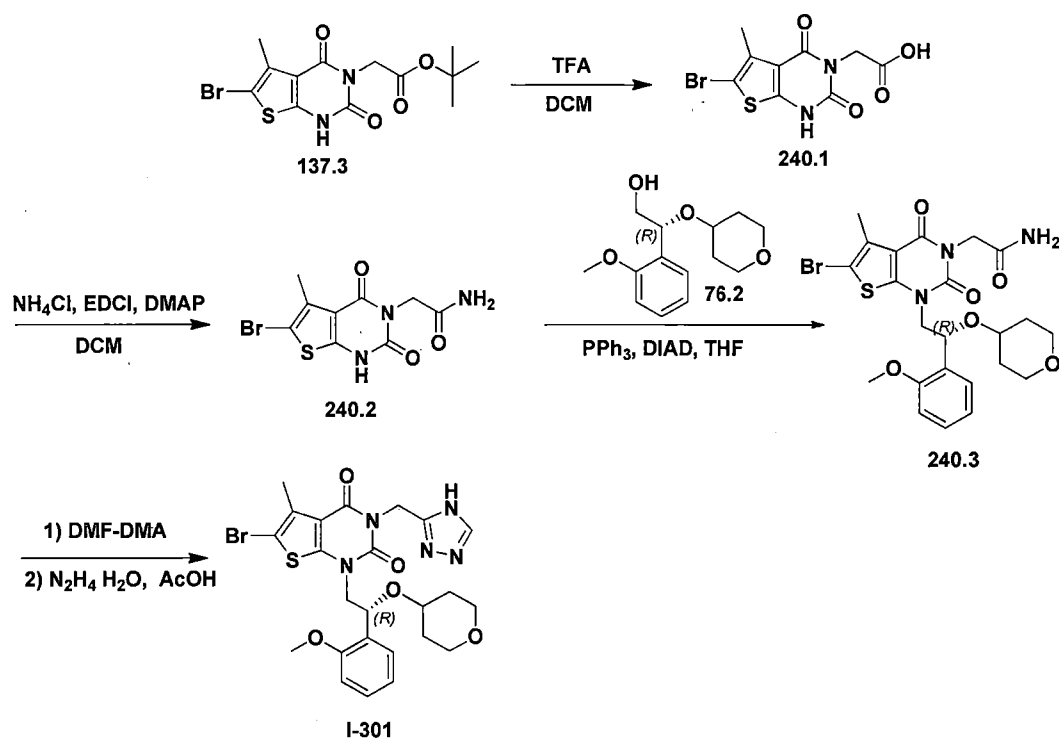
合成化合物**239.2**。以類似於**I-264** (實例96)之方式自**70.1**及**81.3**製備化合物**239.2**。分離得到180 mg無色油狀物，自**70.1**所得之產率為36%。

合成化合物**239.3**。以類似於合成**I-120** (實例2)之方式自**239.2**製備化合物**239.3**。分離得到40 mg (23%)無色油狀物。

合成化合物**I-300**。藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC

(Gilson Gx 281)純化粗產物(41 mg)：管柱：Chiralpak IA，2×25 cm，5 μ m；移動相：己烷及IPA (經22分鐘保持於20% IPA下)；偵測器：UV 220/254 nm。純化得到2.8 mg (7%)呈白色固體狀之化合物**I-300**。MS (ES): m/z 574 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 4.32 (m, 1 H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2 H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。

實例240：合成6-溴-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(**I-301**)。



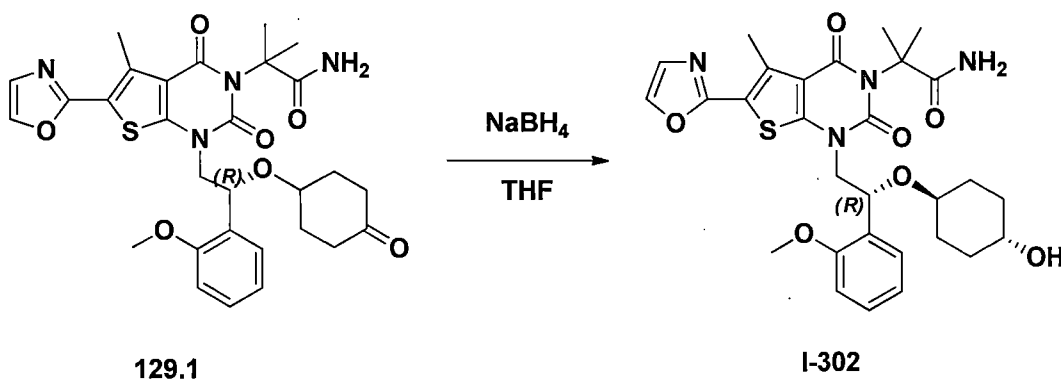
合成化合物**240.1**。以類似於自**136.1**合成**136.2**之方式自**137.3**製備化合物**240.1**。分離得到1.9 g白色固體，產率97%。

合成化合物**240.3**。以類似於自**141.1**合成**I-285** (實例141)之方式

自**240.1**及**76.2**製備化合物**240.3**。分離得到106 mg白色固體，總產率6%。

合成化合物**I-301**。以類似於自**I-285**合成**I-289** (實例145)之方式自**240.3**製備化合物**I-301**。分離得到40 mg白色固體，產率43%。MS (ES): m/z 576 ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 13.81 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.31 (1H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 5.23-5.16 (3H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.59 (2H, m), 1.28-1.15 (2H, m)。

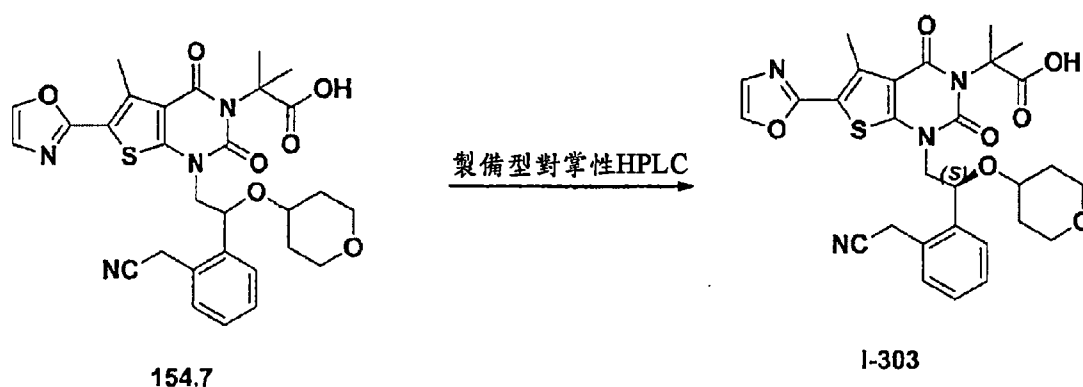
實例241：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(**I-302**)。



以類似於自**129.1**合成**I-279**之方式自**129.1**製備化合物**I-302**。藉由在以下條件下進行製備型HPLC (Waters)分離所要對映異構體：管柱：HPrepC-012(T) Xbridge Prep Phenyl 5 μ m, 19×150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及 CH_3CN (在15分鐘內30.0% CH_3CN 升至70.0%)；偵測器：254/220 nm。此得到17.4 mg (3%)呈白色固體狀之**I-302** (9.34分鐘)。MS (ES): m/z 605 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 1.02-1.08 (m, 4H), 1.21 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

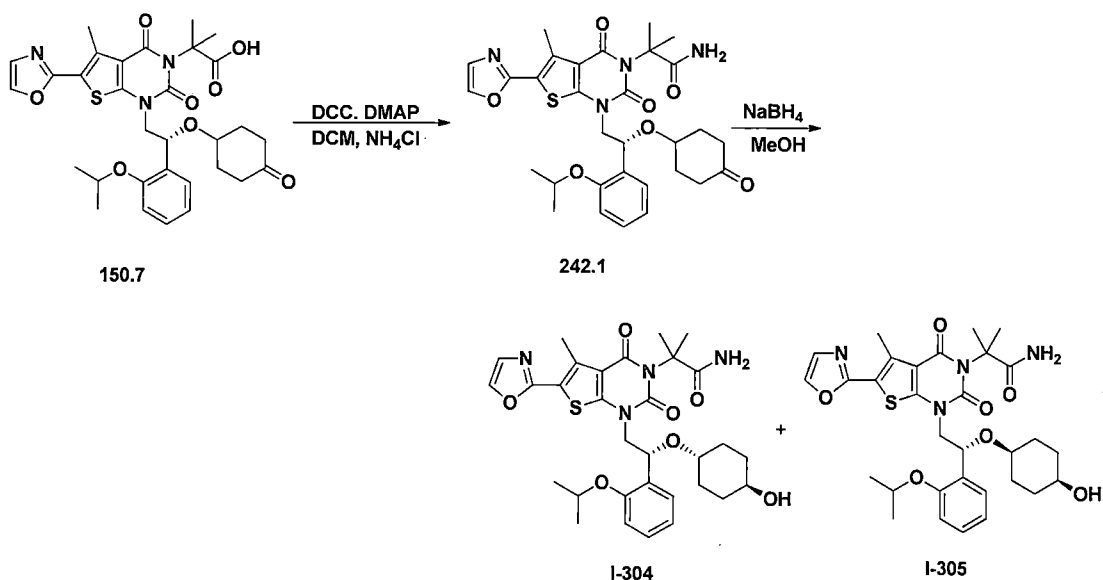
實例242：合成(*S*)-2-(1-(2-(2-(氰基甲基)苯基)-2-((四氫-2H-嘓喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-303)。



藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC分離**154.7**之*S*對映異構體：管柱：CHIRALPK IC-3；移動相：己烷(0.1% AcOH):IPA=70:30；偵測器：UV 254 nm；滯留時間：23.375分鐘。獲得11.4 mg (白色固體狀)所要產物。MS (ES): m/z 579 ($M+H$)⁺, 601 ($M+Na$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.41 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H)。

實例243：合成2-(1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-異丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙醯胺(I-304)及實例244：合成2-(1-

((R)-2-(((1s,4S)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-異丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙醯胺(**I-305**)。



合成化合物**242.1**。以類似於**I-121** (實例4)之方式自**150.7**製備化合物**242.1**。分離得到1.6 g (84%)白色固體。

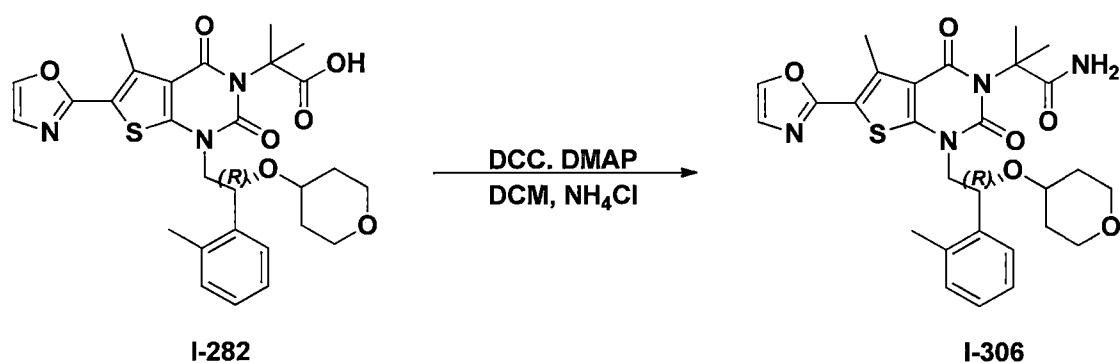
合成化合物**I-304**及**I-305**。向50 mL圓底燒瓶中置放**242.1** (1.6 g, 2.63 mmol, 1.00當量)及甲醇(20 mL)。此後在0℃下添加NaBH₄ (208 mg, 5.50 mmol, 2.09當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展開薄層層析來純化殘餘物。此得到86.4 mg (5%)呈白色固體狀之**I-304**及270 mg (17%)呈白色固體狀之**I-305**。

I-304之分析數據：MS (ES): m/z 633 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.15-1.39 (m, 10H), 1.69-1.80 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.42 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)。

I-305之分析數據：MS (ES): m/z 633 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (400

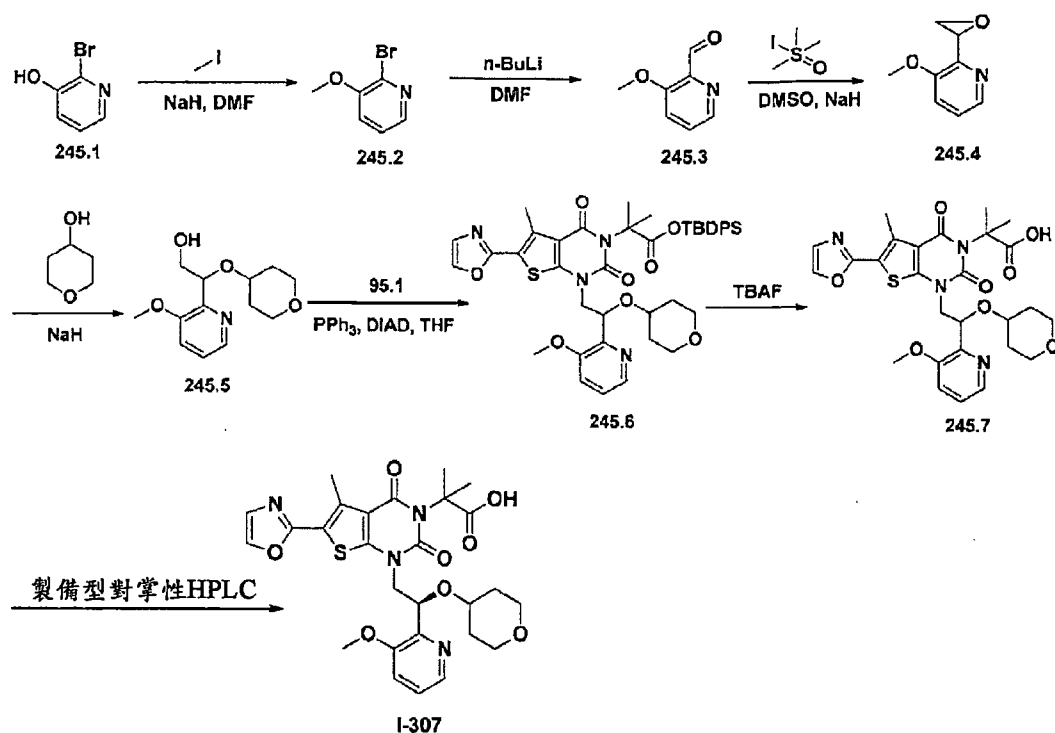
MHz, CD₃OD): δ 1.31-1.49 (m, 12H), 1.70-1.83 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

實例244：合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羥基環己基)氧基]-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(I-306)。



以類似於合成I-121 (實例4)之方式自I-282製備化合物I-306。MS (ES): m/z 575 ($M+\text{Na}$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.12-1.30 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 2.43-2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。

實例245：合成2-[1-[(2R)-2-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(氧雜環己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-307)。



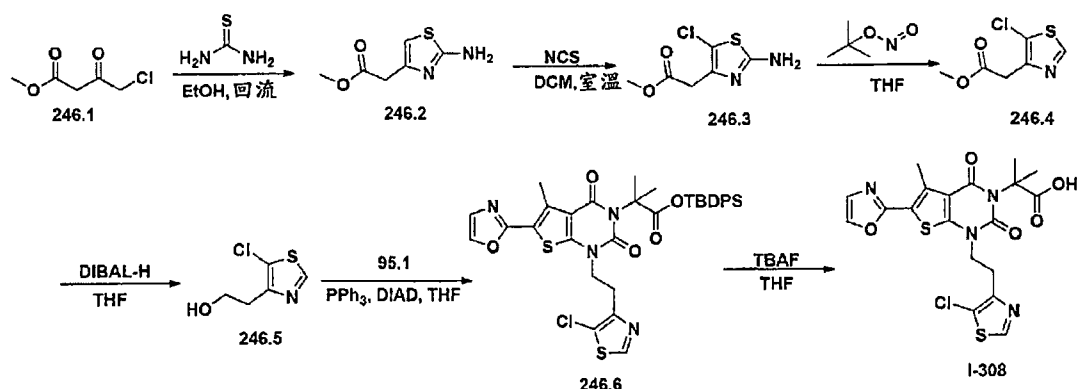
合成化合物**245.4**。以類似於自**149.1**合成**149.4**之方式自**245.1**製備化合物**245.4**。分離得到500 mg黃色油狀物，總產率5%。

合成化合物**245.5**。以類似於自**73.1**合成**73.2**之方式自**245.4**製備化合物**245.5**。分離得到200 mg (24%)無色油狀物。

合成化合物**I-307**。以類似於合成化合物**I-265** (實例97)之方式自**245.4**製備化合物**I-307**。純化：藉由在以下條件下進行對掌性製備型HPLC (Gilson Gx 281)分離**I-307** (20 mg)：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相：己烷及EtOH (0.1% HAC)(在30.0% EtOH (0.1% HAC)下保持13分鐘)；偵測器：UV 254/220 nm。分離得到2.4 mg呈白色固體狀之**I-307** (滯留時間10.9分鐘)。MS (ES): m/z 571 ($M+H$)⁺, 593 ($M+Na$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.33-1.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (m, 1H)。

實例246：合成2-[1-[2-(5-氯-1,3-噻唑-4-基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-

噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-308)。



合成246.2. 向1000 mL三頸圓底燒瓶中置放4-氯-3-側氧基丁酸甲酯(28 g, 185.97 mmol, 1.00當量)、硫脲(15.2 g, 199.68 mmol, 1.07當量)及乙醇(400 mL, 46.69當量)。加熱所得溶液至回流, 維持4小時。藉由過濾收集固體。獲得20 g (62%)呈淡黃色固體狀之**246.2**。

合成246.3. 向50 mL三頸圓底燒瓶中置放**246.2** (10 g, 58.07 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(40 mL)。此後在攪拌下於0°C下逐滴添加NCS (7.76 g, 58.11 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到1 g呈黃色固體狀之(粗)**246.3**。

合成246.4. 向100 mL三頸圓底燒瓶中置放**246.3** (1 g, 4.84 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(40 mL)及亞硝酸第三丁酯(8.98 g, 87.08 mmol, 18.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到200 mg (22%)呈黃色油狀之**246.4**。

合成246.5. 向經過惰性氮氣吹掃並維持於惰性氮氣氛圍下之100 mL三頸圓底燒瓶中置放**246.4** (200 mg, 1.04 mmol, 1.00當量)及四氫

呋喃(50 mL)。此後在攪拌下於-78℃下逐滴添加DIBAL-H (5 mL, 25%, 於甲苯中)。在-78℃下攪拌所得溶液0.5小時。接著藉由添加50 mL NH₄Cl (水溶液)淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且合併有機層。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到40 mg (23%)呈黃色油狀之**246.5**。

合成化合物I-308. 以類似於合成化合物**I-264** (實例96)之方式自**246.5**及**95.1**製備化合物**I-308**。分離得到11.2 mg (14%, 自**95.1**所得)呈白色固體狀之**I-308**。MS (ES): *m/z* 481 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.67 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.09-3.13 (t, 2H), 4.14-4.18 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

其他式**I**化合物係以實質上類似於上文所述之方式製備。質譜數據提供於上表1中。

在某些實施例中, 使用此項技術中已知之方法分析作為ACC抑制劑之本發明化合物, 該等方法包括 Harwood 等人, Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, 第278卷, 37099-37111中所含之方法。在一些實施例中, 所用分析係選自活體外ACC酶抑制分析、活體外細胞培養分析及動物活體內功效分析。在一些實施例中, 將本發明化合物之分析結果與已知ACC抑制劑或相關酶所獲得之結果相比較。在一些實施例中, 用於比較之ACC抑制劑為CP-640186或索拉苯A。

在如Harwood等人, 2003 (其全文以引用的方式併入本文中)所述之活體外ACC抑制分析中評估本發明化合物。

實例247

活體外乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制分析

可用於確定本發明化合物對ACC1或ACC2之抑制作用之活體外ACC抑制分析的例示性程序如下。使用來自Promega之ADP-Glo™激酶分析套組。ADP-Glo™激酶分析為發光ADP偵測分析，用以藉由定量酶反應期間所產生之ADP量來量測酶活性。該分析以兩個步驟進行；首先，在酶反應之後，添加等體積ADP-Glo™試劑以終止反應且耗盡剩餘ATP。其後，添加激酶偵測試劑以同時將ADP轉化成ATP且可使用螢光素酶/螢光素反應量測新合成之ATP。可藉由使用ATP至ADP轉化曲線使發光與ADP濃度相關聯。詳細程序如下。將50 µL所測試之化合物(600 µM，於DMSO中)添加至384孔稀釋板中。對於各列中之11個孔，用DMSO以1:3連續稀釋化合物。將0.5 µL ACC2工作溶液添加至384孔白色Optiplate檢定板中。將來自步驟2之於各行中之0.5 µL經稀釋化合物溶液添加至分析板中，各列含有2個重複試樣。對於最後兩列，一列中添加0.5 µL陰性對照(DMSO)且另一列添加0.5 µL陽性對照(化合物I-97)。在室溫下將該等板培育15分鐘。將5 µL受質工作溶液添加至各孔中以起始反應。最終ACC2反應濃度由以下組成：5 nM ACC2，20 µM ATP，20 µM乙醯基-CoA，12 mM NaHCO₃，0.01% Brij35，2 mM DTT，5% DMSO，測試化合物濃度：30 µM、10 µM、3.33 µM、1.11 µM、0.37 µM、0.123 µM、0.0411 µM、0.0137 µM、0.00457 µM、0.00152 µM及0.00051 µM。在室溫下將板培育60分鐘。添加10 µL ADP glo試劑。在室溫下將板培育40分鐘。添加20 µL激酶偵測試劑。在室溫下將板培育40分鐘，接著在Perkin Elmer EnVision 2104板讀取器上以相對光單位(RLU)讀取發光。

求取各濃度以及陽性及陰性對照之數據的平均值，且計算標準差。由下式計算抑制百分比： $100 \times (\text{平均陰性對照} - \text{化合物}) / (\text{平均陰性對照} - \text{平均陽性對照})$ 。藉由使數據與非線性回歸方程式擬合來計算各

化合物之IC₅₀： $Y = \text{最低值} + (\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{希爾斜率}))}$ ，其中X為化合物濃度之對數且Y為抑制百分比。

活體外ACC1及ACC2抑制分析之結果闡述於表2中。化合物編號對應於表1中之化合物編號。活性指定為「AAA」之化合物所提供之IC₅₀ ≤ 0.1 μM；活性指定為「AA」之化合物所提供之IC₅₀ ≤ 1 μM；活性指定為「A」之化合物所提供之IC₅₀ ≤ 5 μM；活性指定為「B」之化合物所提供之IC₅₀為5-20 μM；活性指定為「C」之化合物所提供之IC₅₀為20-50 μM；且活性指定為「D」之化合物所提供之IC₅₀ ≥ 50 μM。「NA」代表「未分析」。化合物I-158對ACC1及ACC2之酶抑制曲線展示於圖1中。化合物I-181對ACC1及ACC2之酶抑制曲線展示於圖6中。

表2. 活體外ACC1及ACC2抑制分析之結果

化合物ID	ACC1	ACC2
I-1	A	B
I-2	NA	D
I-3	NA	C
I-4	NA	C
I-5	NA	D
I-6	NA	C
I-7	NA	D
I-8	NA	B
I-9	NA	D
I-10	NA	D
I-11	NA	D
I-12	NA	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	NA	D
I-16	NA	D
I-17	NA	D
I-18	NA	D
I-19	A	B
I-20	B	A
I-21	NA	D
I-22	NA	D
I-23	NA	C
I-24	NA	D
I-25	NA	D

化合物ID	ACC1	ACC2
I-26	NA	B
I-27	NA	D
I-28	NA	D
I-29	NA	D
I-30	NA	D
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	B	B
I-34	NA	B
I-35	NA	D
I-36	NA	C
I-37	NA	B
I-38	NA	D
I-39	NA	C
I-40	NA	D
I-41	NA	D
I-42	NA	C
I-43	NA	B
I-44	NA	D
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	NA	D
I-48	NA	B
I-49	NA	D
I-50	NA	D
I-51	NA	D
I-52	D	D
I-53	NA	B
I-54	NA	B
I-55	A	A
I-56	NA	A
I-57	NA	D
I-58	NA	D
I-59	NA	D
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	NA	B
I-63	NA	C
I-64	NA	D
I-65	NA	D
I-66	NA	A
I-67	NA	A
I-68	NA	B
I-69	NA	A
I-70	AA	AA
I-71	NA	D
I-72	NA	D
I-73	NA	C
I-74	NA	B

化合物ID	ACC1	ACC2
I-75	NA	B
I-76	NA	A
I-77	NA	B
I-78	NA	A
I-79	NA	B
I-80	NA	A
I-81	NA	B
I-82	NA	B
I-83	NA	A
I-84	NA	D
I-85	NA	A
I-86	NA	B
I-87	NA	A
I-88	NA	D
I-89	AA	AA
I-90	NA	C
I-91	NA	B
I-92	NA	A
I-93	AA	AA
I-94	NA	A
I-95	NA	C
I-96	AAA	B
I-97	AAA	AA
I-98	NA	C
I-99	NA	A
I-100	AAA	AA
I-101	NA	B
I-102	NA	B
I-103	NA	AA
I-104	NA	C
I-105	NA	AA
I-106	NA	A
I-107	NA	A
I-108	AAA	AA
I-109	NA	B
I-110	AA	AA
I-111	NA	B
I-112	AAA	AA
I-113	NA	C
I-114	NA	C
I-115	AA	AA
I-116	NA	NA
I-117	NA	NA
I-118	NA	NA
I-119	AAA	AA
I-120	NA	B
I-121	AA	AA
I-122	NA	AA
I-123	AAA	AA

化合物ID	ACC1	ACC2
I-124	NA	B
I-125	NA	B
I-126	NA	C
I-127	NA	C
I-128	NA	C
I-129	NA	B
I-130	AAA	AA
I-131	AA	AA
I-132	NA	C
I-133	AAA	AA
I-134	AA	AA
I-135	AAA	AA
I-136	NA	A
I-137	NA	AA
I-138	NA	B
I-139	AA	AA
I-140	AAA	AA
I-141	NA	A
I-142	NA	AA
I-143	AA	AA
I-144	NA	B
I-145	AAA	AA
I-146	NA	AA
I-147	AA	AA
I-148	NA	A
I-149	NA	AA
I-150	NA	B
I-151	NA	AA
I-152	NA	AA
I-153	NA	AA
I-154	NA	AA
I-155	NA	AA
I-156	NA	A
I-157	NA	C
I-158	AAA	AAA
I-159	NA	AA
I-160	AAA	AAA
I-161	NA	A
I-162	AAA	AA
I-163	AA	AA
I-164	AAA	AAA
I-165	AAA	AAA
I-166	NA	AA
I-167	NA	A
I-168	NA	AA
I-169	NA	AAA
I-170	NA	AA
I-171	NA	AA
I-172	NA	AA

化合物ID	ACC1	ACC2
I-173	NA	AA
I-174	AAA	AAA
I-175	NA	AA
I-176	NA	A
I-177	AAA	AAA
I-178	NA	A
I-179	AAA	AAA
I-180	AAA	AAA
I-181	AAA	AAA
I-182	NA	C
I-183	NA	AAA
I-184	NA	AA
I-185	NA	AA
I-186	NA	AA
I-227	NA	
I-229	NA	
I-228	NA	
I-249	AAA	AAA
I-230	NA	A
I-235	AAA	AAA
I-236	AAA	AAA
I-231	NA	A
I-234	NA	A
I-246	AAA	AAA
I-243	AAA	AAA
I-233	NA	A
I-257	NA	A
I-277	AAA	AAA
I-278	AAA	AAA
I-254	AAA	AAA
I-258	AAA	AAA
I-244	AAA	AAA
I-245	AAA	AAA
I-256	AAA	AAA
I-237	AAA	AAA
I-238	AAA	AAA
I-239	AAA	AAA
I-242	AAA	AAA
I-255	AAA	AAA
I-263	NA	AA
I-240	NA	AAA
I-241	AAA	AAA
I-286	AAA	AAA
I-251	NA	A
I-261	NA	A
I-262	NA	A
I-285	NA	A
I-259	AAA	AAA
I-290	AAA	AAA

化合物ID	ACC1	ACC2
I-287	AAA	AAA
I-247	AAA	AAA
I-270	A	NA
I-267	AAA	AAA
I-260	AAA	AAA
I-275	AAA	NA
I-266	AA	NA
I-265	AA	NA
I-271	AAA	AAA
I-253	AA	NA
I-272	AAA	AAA
I-268	AAA	AAA
I-252	AA	NA
I-248	AA	NA
I-264	AAA	AAA
I-276	AAA	NA
I-274	AAA	AAA
I-269	A	NA
I-273	AAA	NA
I-283	AAA	NA
I-284	AAA	NA
I-288	AAA	AAA
I-289	AAA	AAA
I-291	AAA	AAA
I-279	AAA	AAA
I-282	AAA	AAA
I-296	NA	AAA
I-293	NA	AAA
I-297	AAA	AAA
I-303	AAA	AAA
I-292	AAA	AAA
I-294	AAA	AAA
I-295	AAA	AAA

實例248

熱移變分析

在熱移變分析中使用實質上類似於 Vedadi 等人，「Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination.」PNAS (2006) 第 103 卷，43, 15835-15840 (其全文以引用的方式併入本文中)所述之方法評估本發明化合物。

展示化合物I-97有效結合於蛋白質且引發蛋白質之構形變化從而產生其別位抑制機制之能力的熱移變分析之結果係由圖2中之數據突出強調。圖2展示比較I-97與索拉苯A (IC₅₀=4 nM)且說明化合物I-97改變靶蛋白之三級結構從而引起大於14°C之熱熔點變化之能力的熱移變分析(TSA)之結果。

展示化合物I-97有效結合於蛋白質且引發蛋白質之構形變化從而產生其別位抑制機制之能力的熱移變分析之結果係由圖3中之數據突出強調。圖3展示比較化合物I-1、I-158、I-174與索拉苯A (IC₅₀=4 nM)且說明化合物I-158及I-174改變靶蛋白之三級結構從而引起與索拉苯A相當之熱熔點變化之能力的熱移變分析(TSA)之結果。

實例249

[¹⁴C]乙酸鹽併入分析

在[¹⁴C]乙酸鹽併入分析中評估本發明化合物。量測經同位素標記之乙酸鹽併入脂肪酸中之情況之分析的例示性程序如下。將HepG2細胞維持於含有補充有2 mM L-麩醯胺酸、青黴素G (100單位/毫升)、100 µg/ml鏈黴素及10% FBS之DMEM的T-75燒瓶中，且在含有5% CO₂之含濕氣培育箱中於37°C下培育。每2-3天對細胞進行補料。第1天，用生長培養基將細胞以1.2×10⁵個細胞/毫升/孔之密度接種於24孔板中。第3天，用含有10% FBS之新鮮培養基置換培養基。第4天，用0.5 ml含有測試化合物(於DMSO中；最終[DMSO]為0.5%)之新鮮培養基置換培養基，且在37°C下培育細胞1小時。向一個板複本中添加4 µl [2-¹⁴C]乙酸鹽(56 mCi/mmol；1 mCi/ml；PerkinElmer)，且在37°C、5% CO₂下培育細胞5小時。向第二板複本中添加4 µl冷乙酸鹽，且在37°C、5% CO₂下培育細胞5小時。將此板用於蛋白質濃度量測。移出培養基且置於15 ml離心管(BD, Falcon/352096)中。用1 ml PBS沖洗

細胞，接著抽吸，且重複沖洗及抽吸步驟。將0.5 ml 0.1 N NaOH添加至各孔中且在室溫下靜置以溶解細胞單層。將剩餘細胞懸浮液與培養基彙集。對於蛋白質測定板，移出等分試樣用於蛋白質測定(25 μ l)。將1.0 ml EtOH及0.17 ml 50% KOH添加至含有培養基及細胞懸浮液之管中。在90°C下培育細胞1小時，接著冷卻至室溫。每管添加5 ml石油醚，劇烈震盪，以1000 rpm離心5分鐘，且將500 μ L石油醚層轉移至管中以進行Microbeta讀取，接著將2 ml Aquasol-2添加至各管中，震盪該等管且用Microbeta液體閃爍計數器(Perkin Elmer)進行計數。

棄去剩餘石油醚層且保留水相用於脂肪酸萃取。用1 ml濃鹽酸酸化水相，檢查一或兩個萃取物之pH值以確保pH值低於1。每管添加5 ml石油醚，劇烈震盪，以1000 rpm離心5分鐘，且將4 ml石油醚層轉移至新玻璃管(10×18 mm)中。每管添加5 ml石油醚，劇烈震盪，以1000 rpm離心5分鐘，且將5 ml石油醚層轉移至玻璃管中，且再次重複萃取。彙集石油醚萃取物且蒸發至乾燥隔夜。第5天，將石油醚部分之殘餘物再懸浮於120 μ L含有200 μ g亞麻油酸作為載劑之氯仿-己烷(1:1)中。將5 μ L此物質點漬於矽膠薄片上，且使用庚烷-乙醚-乙酸(90:30:1)作為溶離劑使板展開。用碘蒸氣使脂肪酸色帶顯現，且切出相應色帶置於閃爍小瓶中。將2 ml Aquasol-2添加至各小瓶中，且震盪小瓶並在閃爍計數器上進行計數。

[14 C]乙酸鹽併入分析之結果展示於圖4及圖7中。圖4說明化合物I-158及I-174以小於100 nM之IC₅₀抑制經同位素標記之乙酸鹽併入脂肪酸中的能力。展示另一抑制劑CP-640186 (單一濃度為3 μ M)以供比較。圖7說明化合物I-181抑制經同位素標記之乙酸鹽併入Hep-G2細胞中之脂肪酸中的能力。

實例250

在抗真菌活性分析中評估本發明化合物。量測多個念珠菌種類

對抗真菌化合物之易感性之分析的例示性程序如下。將待測試之化合物(包括氟康唑(fluconazole)及兩性黴素B (amphotericin B))溶解於DMSO中以獲得濃度為1 mg/mL之溶液。使用0.22 µm耐綸(nylon)針筒過濾器無菌過濾此等儲備溶液，接著用無菌水稀釋以獲得128 µg/mL之最終濃度。

藉由直接塗於新製備之Sabouraud右旋糖瓊脂(BD, Difco)上使來自冷凍儲備液之所有種類生長，且在周圍空氣中於35°C下培育隔夜24小時。藉由使用浸泡於無菌生理食鹽水中之無菌棉簽自隔夜培養物中取出個別群落來製備於RPMI 1640+MOPS (Lonza, Biowhittaker)中之直接懸浮液。使用預定標準曲線測定懸浮液濃度。接著將此等懸浮液稀釋至 5×10^3 CFU/mL以獲得 2.5×10^3 CFU/mL之最終濃度，隨即按照CLSI指南(M27-A3, 第28卷, 第14期)添加至微量滴定板中。

遵循CLSI指南(M27-A3, 第28卷, 第14期)製備培養液微量滴定MIC激發板。最初CLSI指南關注於讀取培育48小時後之念珠菌MIC。因為僅24小時後進行讀取提供明顯患者照護優勢，因此在24小時時確立所有藥物之QC限度。據稱在24小時時兩性黴素B不存在已知判讀折點(interpretive breakpoint)且當前氟康唑判讀折點係基於48小時讀取。在48小時時記錄Pharmaron測試化合物之MIC折點，且對於索拉苯而言增添24小時時間點。藉由目視比較抗生素激發孔中所見之生長與生長對照之生長來達成所有MIC測定。將不顯示生長(或完全抑制)之稀釋方案中所存在之第一孔記錄為MIC。

抗真菌活性分析之結果展示於表3中。表3說明化合物**I-158**、**I-159**、**I-174**、**I-235**、**I-236**及**I-246**之抗真菌活性MIC在較低µg/mL範圍內。

表3. 抗真菌活性分析結果

念珠菌種類	MIC (µg/mL : 3個重複試樣)											
	兩性黴素B	氟康唑	I-158	I-174	I-181	I-235	I-236	I-246	I-159	I-160	I-162	I-165
白色念珠菌(C. albicans) ATCC 90028	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	0.5	1	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	8	4	8	>64	>64	>64
近平滑念珠菌(C. parapsilosis) ATCC 22019	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	2	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
	1	4	8	8	>64	8	2	4	>64	>64	>64	>64
克魯斯氏念珠菌(C. krusei) ATCC 6258	1	32	2	2	>64	8	8	16	16	>64	>64	>64
	1	32	2	2	>64	8	4	16	16	>64	>64	>64
	1	2	2	2	>64	8	4	16	32	>64	>64	>64

實例251

亦在如 Beckers 等人，「Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells」Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187所述之癌細胞存活力分析中分析本發明化合物。量測在投與抑制劑化合物之後存活之癌細胞百分比之分析的例示性程序如下。

在37°C下培育以 4×10^5 塗於每個6 cm培養皿中之LNCaP (前列腺癌細胞株)細胞，且次日將其用漸增濃度之抑制劑化合物處理並培育。使用錐蟲藍(trypan blue)染色，自第0天起每日計數並計算活細胞及死細胞百分比，持續5天。

癌細胞存活力分析之結果展示於圖5中，其展示化合物I-158以5 µM濃度完全抑制細胞群體生長之能力。

實例252

亦在如 Harwood 等人，「Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental

Animals」 Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111所述之活體內脂肪酸合成研究中分析本發明化合物。量測併入大鼠肝組織中之放射性[C¹⁴]-乙酸鹽之量之分析的例示性程序如下。

用含有0.5%甲基纖維素之水溶液(媒劑)或含有0.5%甲基纖維素加上測試化合物之水溶液以每200公克體重(大鼠)1.0毫升之體積經口處理隨意提供食物及水之動物。投與化合物之後1至4小時，動物接受0.5 mL [C¹⁴]-乙酸鹽(64 μ Ci/mL；56 μ Ci/mL)之腹膜內注射。投與經放射性標記之乙酸鹽之後1小時，藉由CO₂窒息將動物處死，且移出兩個0.75 g肝切片且在1.5 mL 2.5 M NaOH中於70°C下皂化120分鐘。皂化後，將2.5 mL絕對乙醇添加至各樣本中，且使溶液混合並靜置隔夜。接著將石油醚(4.8 mL)添加至各樣本中，且首先劇烈震盪混合物2分鐘，接著在工作台上用Sorvall中以1000×g離心5分鐘。移除並棄去含有不可皂化脂質之所得石油醚層。藉由添加12 M HCl將剩餘水層酸化至pH < 2，且用4.8 mL石油醚萃取兩次。將所彙集之有機部分轉移至液體閃爍小瓶中，在氮氣下乾燥，溶解於7 mL Aquasol液體閃爍流體中，且使用Beckman 6500液體閃爍計數器評估放射性。以每毫克組織之每分鐘衰變(DPM)記錄結果。

活體內脂肪酸合成研究之結果展示於圖8及圖16中，其展示化合物I-181及I-278中各者之ED₅₀小於0.3毫克/公斤體重。

實例253

亦在如 Harwood 等人，「Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals」 Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111所述之呼吸商量測分析中分析本發明化合物。量測大鼠中二氧化碳產生

量與氧氣消耗量之比率之分析的例示性程序如下。

將在實驗之前圈養於標準實驗室條件下，餵食普通食物(chow)、禁食或者禁食且再餵食高蔗糖膳食持續2天之雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rat)(350-400 g)自其飼養籠中移出，稱重，且置於具有熱量計之密封腔室(43" 43" 10 cm)中(每個腔室一隻大鼠)。將腔室置於活動監視器中。在每次使用之前校準熱量計，將空氣流速調整至1.6公升/分鐘，且將系統穩定及取樣時間分別設定為60秒及15秒。在處理之前每10分鐘量測基線氧氣消耗量、CO₂產生量及走動活動，持續至多3小時。收集基線數據之後，打開腔室且向大鼠提供0.5%甲基纖維素水溶液(媒劑對照)或含有測試化合物之0.5%甲基纖維素水溶液的1.0 ml口服大丸劑，接著使其返回至Oxymax腔室。給藥後每30分鐘進行量測，再持續3-6小時。餵食媒劑對照用於評估因投與媒劑及在實驗過程中RQ量測之漂移(若存在)所產生的影響。使用禁食隔夜且經媒劑處理之對照來測定最大潛在RQ降低。將結果繪製成其絕對RQ值(\pm SEM)隨時間而變之曲線。

活體內脂肪酸合成研究之結果展示於圖9及圖10中，其展示化合物I-181使RQ降至其基線值之約80-90%且展示在用I-181處理後RQ隨劑量變化而降低。

實例254

亦在碘化丙錠(PI)細胞死亡分析中，基於van Engeland等人，「A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture」 Cytometry (1996) 24 (2), 131-139所述之程序來分析本發明化合物。量測施用藥物之後完整有絲分裂細胞數目之分析的例示性程序如下。

將肝細胞癌細胞(諸如HepG2或Hep3B)於0.5 ml培養基中以1.106/ml之密度接種於24孔板中，且培育3小時以使細胞有時間附

著。用實驗化合物1 μM 小紅莓(1,2)或媒劑(DMSO)對照處理細胞120小時，處理之後：a.首先移出培養物上清液加入2 mL聚丙稀管中且置於冰上；b.用0.5 mL PBS洗滌細胞，將洗滌體積轉移至含有培養物上清液(漂浮細胞)之2 mL管中。將細胞保持於冰上。藉由向孔中添加200 μL 貼壁細胞消化酶(accutase)持續5分鐘進行收集。用300 μL 培養基使之不活化。將經胰蛋白酶處理之細胞自孔中來回吸移並轉移至含有漂浮細胞之2 mL管中(總體積：1.5 mL)。將細胞保持於冰上。在4°C下使細胞以0.6 rcf離心旋轉10分鐘。抽吸培養基。藉由脈衝式渦旋約15秒再懸浮於500 μL 培養基中。將細胞保持於冰上。

對於細胞計數：在脈衝式渦旋15秒之後將20 μL 細胞添加至板中。將該板保持於冰上。接著添加20 μL 錐蟲藍，隨即進行計數。用TC10 biorad細胞計數器對細胞計數。在4°C下使細胞以0.6 rcf離心旋轉10分鐘。小心抽吸培養基。藉由渦旋再懸浮於500 μL 1X膜聯蛋白結合緩衝液(annexin binding buffer)中。將細胞懸浮液轉移至5 mL FACS管中，接著添加5 μL 碘化丙錠。緩緩混合細胞且在室溫下於黑暗中培育15分鐘。

對於流式細胞分析，在每個時間點使用未經染色/未經處理之樣本作為陰性對照，且在每個時間點使用經小紅莓處理之樣本作為陽性對照。使用FACSscan流式細胞儀，且用FlowJo軟體分析FL2-A直方圖。PI細胞死亡分析之結果描繪於圖14中。

實例255

亦在高脂肪膳食誘發之肥胖症(DIO)研究中分析本發明化合物。分析之代表性方案如下。

本發明化合物易適於作為抗肥胖劑、胰島素增敏劑、高胰島素血症逆轉劑及肝脂肪變性逆轉劑供臨床使用。該活性係藉由在哺乳動物中相對於不含測試化合物之對照媒劑評估減少體重及體脂肪百分

比，降低血漿胰島素含量，減緩對口服葡萄糖激發作出反應之血漿胰島素及葡萄糖含量的上升及/或加速其下降，且降低肝臟脂質含量之化合物的量來確定。在投與測試化合物之前及期間，向史泊格多利大鼠餵食普通食物、高蔗糖膳食(例如AIN76A齧齒動物膳食；Research diets Inc. Cat #10001)或高脂肪膳食(例如Research diets Inc. Cat #12451)，持續3-8週。

藉由使用基於熟習此項技術者已知之標準程序的方法評估對脂質及碳水化合物代謝之多種參數的改變來展示本發明化合物之抗肥胖、胰島素增敏、高胰島素血症逆轉及肝脂肪變性逆轉潛力。舉例而言，在隨意餵食普通食物、高脂肪膳食或高蔗糖膳食3-8週時段後，藉由使用每日一次(Q.D.)、每日兩次(B.I.D)或每日三次(T.I.D.)給藥方案於水或生理食鹽水或者含有0.5%甲基纖維素之水或生理食鹽水中經口管飼而投與測試化合物來處理繼續接受膳食之動物，持續1-8週。在研究期間之多個時間及在處死(藉由CO₂窒息)時，自未麻醉大鼠之尾靜脈或自處死時動物之腔靜脈收集血液至含有肝素或EDTA之管中以供離心分離來製備血漿。使用熟習此項技術者已知之方法量測與抗肥胖、胰島素增敏、高胰島素血症逆轉及肝脂肪變性逆轉作用相一致改變的熟習此項技術者已知之脂質及碳水化合物代謝參數之血漿水準，該等參數包括(但不限於)膽固醇及三酸甘油酯、葡萄糖、胰島素、瘦素、脂聯素(adiponectin)、酮體、游離脂肪酸及甘油。

亦可藉由評估本發明化合物引起體重下降、體脂肪百分比(藉由例如雙能量x射線吸收測定(DEXA)分析量測)減少及血漿瘦素含量降低之潛力來展示本發明化合物之抗肥胖潛力。亦可藉由使用熟習此項技術者已知之提取及定量程序評估本發明化合物降低肝臟中之三酸甘油酯濃度之潛力來展示本發明化合物之抗肥胖及肝脂肪變性逆轉潛力。亦可藉由使用熟習此項技術者已知之程序評估本發明化合物減緩

對口服葡萄糖激發作出反應之血漿胰島素及葡萄糖含量的上升及/或加速其下降來展示本發明化合物之胰島素增敏及高胰島素血症逆轉潛力。

經由實例化合物I-181之作用例示本發明化合物之抗肥胖、胰島素增敏、高胰島素血症逆轉及肝脂肪變性逆轉潛力。當每日一次藉由於含0.5%甲基纖維素之生理食鹽水中以0、3、10及30 mg/kg之劑量經口管飼將化合物I-181投與在起始給藥之前已消耗高脂肪膳食4週且貫穿投與測試化合物2週中繼續消耗相同高脂肪膳食之史泊格多利大鼠時，相對於不伴隨有食物消耗減少之媒劑處理之對照動物，化合物I-181引起總體重隨劑量變化而下降。在用化合物I-181處理餵食高脂肪膳食之DIO大鼠之後總體重量測值降低之結果展示於圖11中。體重下降之程度與在研究結束時量測之血漿藥物含量成平行關係。所評估之所有化合物I-181劑量均減少已知作為全身脂肪質量之指標且因投與高脂肪膳食而增加之血漿瘦素含量，此指示體重下降為體脂肪減少之結果。亦評估接受標準普通食物膳食之動物的血漿瘦素含量(瘦型對照)以確定由化合物I-181引起之參數正常化的程度。所有三種化合物I-181劑量均使因高脂肪膳食而增加之血漿胰島素含量降至接近瘦型對照含量而不伴隨有血漿葡萄糖含量降低，此指示在用化合物I-181處理後胰島素敏感性改良。在用化合物I-181處理餵食高脂肪膳食之DIO大鼠之後血漿胰島素量測值降低之結果展示於圖12中。因高脂肪膳食而升高之肝臟三酸甘油酯在化合物I-181處理之後以劑量依賴性方式降低且在所評估之最高劑量下正常化達到瘦型對照含量。在用化合物I-181處理餵食高脂肪膳食之DIO大鼠之後肝臟三酸甘油酯及膽固醇量測值降低之結果展示於圖13中。用化合物I-181處理不會增加肝重量或肝功能標記物ALT及AST。在每日一次藉由於含0.5%甲基纖維素之生理食鹽水中以0、3、10及30 mg/kg之劑量經口管飼將化合物I-

181投與在起始給藥之前已消耗高蔗糖膳食4週且貫穿投與測試化合物兩週中繼續消耗相同高蔗糖膳食之史泊格多利大鼠的研究中，化合物I-181引起血漿膽固醇及三酸甘油酯含量隨劑量變化而降低。量測化合物I-181對血漿膽固醇及血漿三酸甘油酯之影響的膳食誘發之肥胖症研究的結果展示於下表4中。所示數據為n=每組14隻動物之平均值 ± SEM。

表4. 用I-181處理之後在餵食高蔗糖之DIO大鼠中之血漿膽固醇及三酸甘油酯降低

I-181劑量	血漿膽固醇* (mg/dL)			血漿三酸甘油酯* (mg/dL)		
	預放血	第7天	第14天	預放血	第7天	第14天
0 mg/kg	100 ± 3	106 ± 3	110 ± 6	170 ± 11	226 ± 16	195 ± 15
3 mg/kg	96 ± 2	94 ± 3	96 ± 3	144 ± 12	154 ± 15	171 ± 16
10 mg/kg	96 ± 3	82 ± 3	87 ± 3	183 ± 18	139 ± 10	165 ± 15
30 mg/kg	99 ± 3	78 ± 3	78 ± 2	166 ± 13	116 ± 9	118 ± 14
餵食普通食物之對照	109 ± 2	107 ± 3	107 ± 3	61 ± 5	69 ± 5	67 ± 5

儘管已描述本發明之許多實施例，但顯然可改變基本實例以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍界定，而非由以實例說明之特定實施例界定。

I655193

發明摘要

※ 申請案號： 106143212(由105139289分割)

※ 申請日： 101/11/09

※IPC 分類： **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

【發明名稱】

ACC抑制劑及彼等之用途

ACC INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供適用作乙醯基CoA羧化酶(ACC)抑制劑之化合物、其組合物及其使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds useful as inhibitors of Acetyl CoA Carboxylase (ACC), compositions thereof, and methods of using the same.

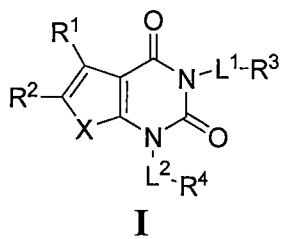
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

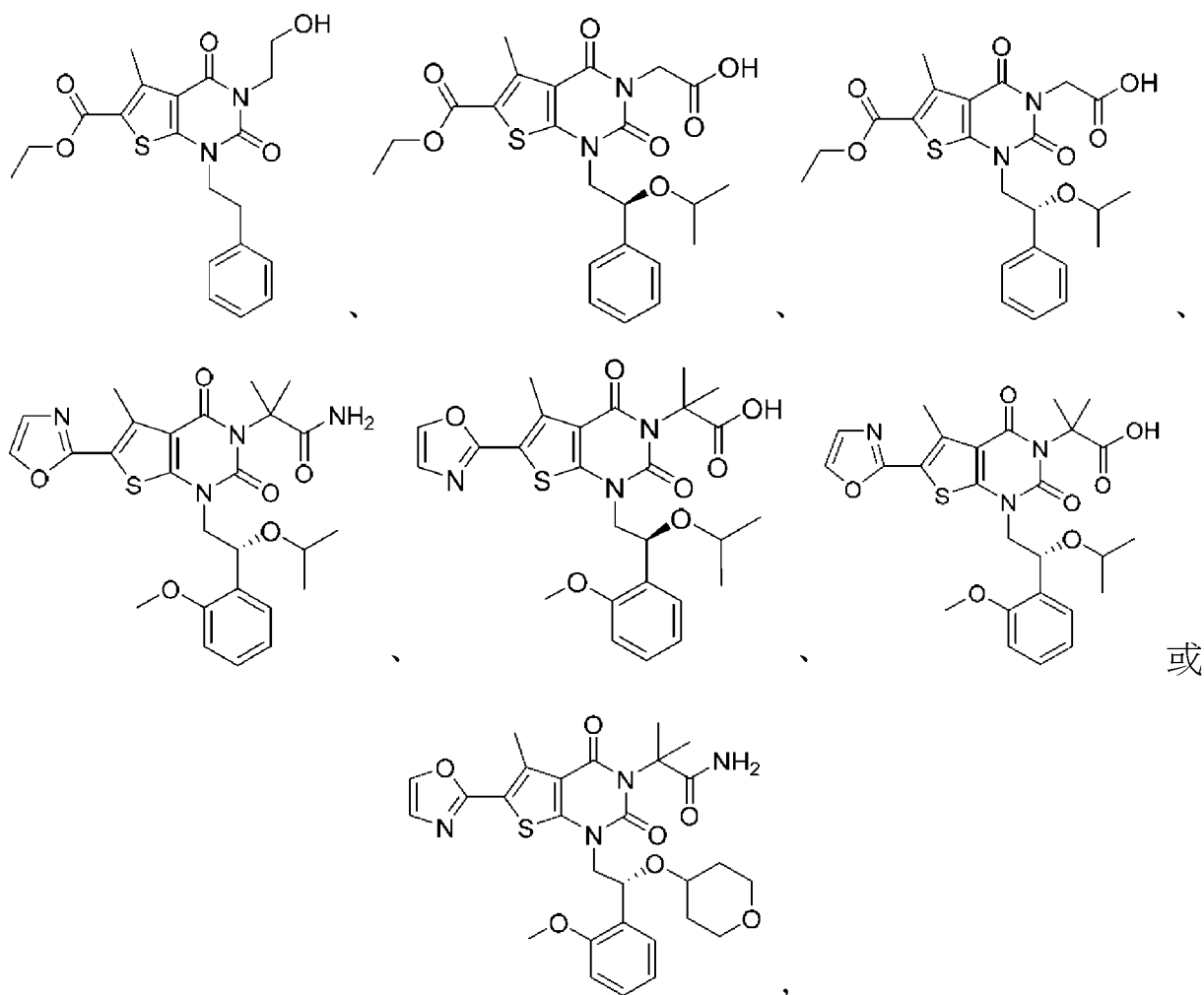
（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



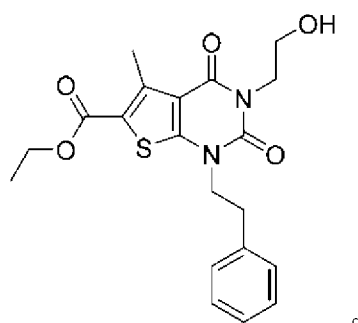
申請專利範圍

1. 一種化合物，

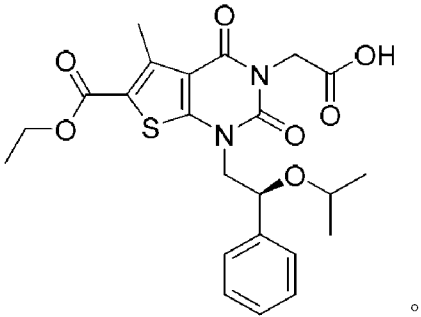


或其醫藥學上可接受之鹽。

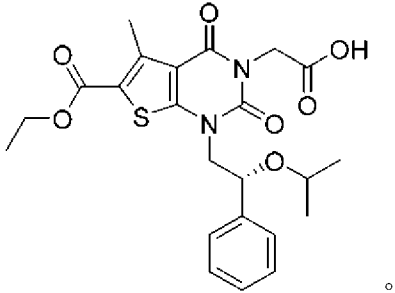
2. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



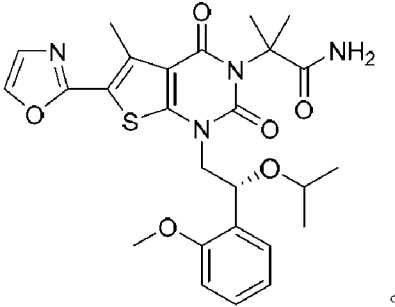
3. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



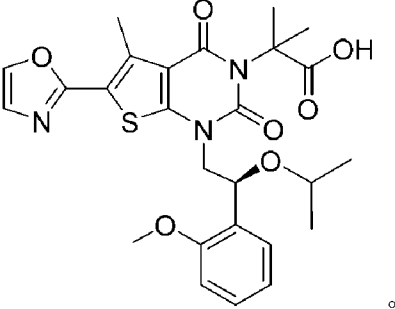
4. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



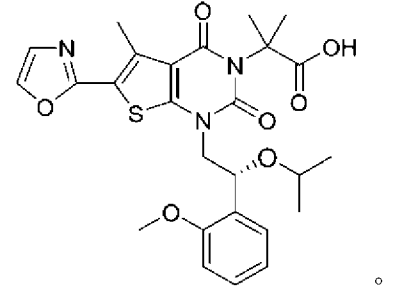
5. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



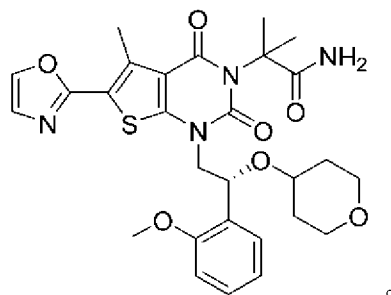
6. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



7. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



8. 如請求項1之化合物，其中該化合物為



9. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。