



(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 I480269 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：101141370

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D239/56 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/11 美國

61/558,605

(71)申請人：輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：卡爾皮諾 菲利普 CARPINO, PHILIP A. (US)；康恩 艾德華 CONN, EDWARD LEE (US)；赫普沃斯 大衛 HEPWORTH, DAVID (GB)；孔 維雄 KUNG, DANIEL WEI-SHUNG (US)；洛克 班傑明 ROCKE, BENJAMIN NEIL (US)；羅格利 羅傑 RUGGERI, ROGER BENJAMIN (US)；瓦木斯 喬瑟 WARMUS, JOSEPH SCOTT (US)；張岩 ZHANG, YAN (CN)；道 羅柏特 DOW, ROBERT LEE (US)；道林 馬修 DOWLING, MATTHEW SCOTT (US)；歐爾 蘇薇 ORR, SUVI TUULA MARJUKKA (FI)；沙蒙斯 馬修 SAMMONS, MATTHEW FORREST (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2005/0020533A1

WO 2010/038043A1

R. Neidlein, et al., "Synthese von 3.4-sowie 4-substituierten
Uracilen und Thiouracilen" Arch. Pharmaz., 1972, 305, 596-601

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：2 共 235 頁

(54)名稱

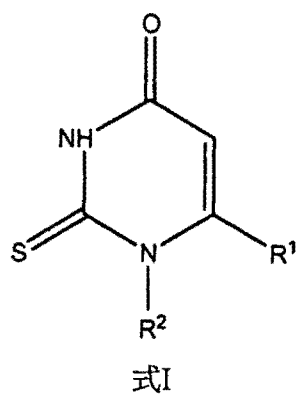
2-硫代嘧啶酮類

2-THIOPYRIMIDINONES

(57)摘要

骨髓過氧化酶抑制劑、含此抑制劑之藥學組成物及此抑制劑於治療(例如)心血管病況之用途。

Myeloperoxidase inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors to treat, for example, cardiovascular conditions.



發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101141370

※申請日：101 年 11 月 07 日

※IPC 分類：

C07D239/56 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

2-硫代嘧啶酮類

2-thiopyrimidinones

二、中文發明摘要：

骨髓過氧化酶抑制劑、含此抑制劑之藥學組成物及此抑制劑於治療(例如)心血管病況之用途。

三、英文發明摘要：

Myeloperoxidase inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors to treat, for example, cardiovascular conditions.

摘要

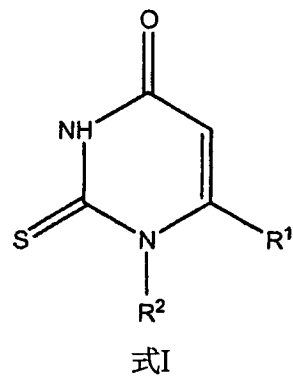
摘要

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於骨髓過氧化酶抑制劑、含此抑制劑之藥學組成物及此抑制劑於治療(例如)心血管病況之用途。

【先前技術】

本發明係關於骨髓過氧化酶抑制劑、含此抑制劑之藥學組成物及此抑制劑於治療(例如)心血管病況包括急性冠狀動脈症候群之用途。

骨髓過氧化酶(MPO)為一種隸屬於過氧化酶亞族之含血基質的酵素。動物之過氧化酶實例為乳過氧化酶、甲狀腺過氧化酶、嗜伊紅性白血球過氧化酶及骨髓過氧化酶。骨髓過氧化酶存在於嗜中性白血球之主要顆粒中及較少程度於單核白血球中。其由氯化物及過氧化氫中催化次氯酸之合成。所形成之次氯酸為可與各種細胞基質包括血基質蛋白、卟啉、硫醇、鐵硫中心、核苷酸、DNA、不飽和脂肪、胺及胺基酸反應之強力氧化劑。

此外，MPO 催化性反應及其產物已被發現在動脈粥狀硬化及心血管疾病之發展期間顯現促動脈粥狀之生物學活性。例如，骨髓過氧化酶之血漿含量與罹患不穩定性心絞痛的病患之心血管疾病的出現有關。骨髓過氧化酶已被報告可藉由 LDL 及 HDL 中脂肪及蛋白質的氧化而促成動脈粥狀硬化之發展。

再者，已有觀察指出，MPO 產生性氧化劑會降低一氧

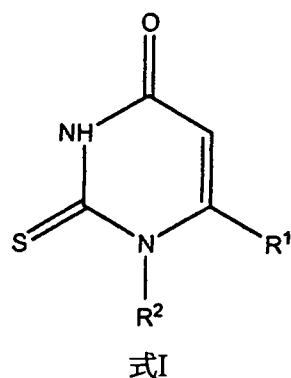
化氮(一種重要的血管擴張劑)之生物利用率。因此，高MPO血漿濃度與確立阻塞血管之再灌注療法之成功呈逆向相關。高MPO濃度亦與充血性心臟衰竭之活存率降低有關。此外，MPO已顯示在斑塊不穩定性(其導致斑塊破裂及心肌梗塞)中扮演一份角色。

因此，MPO被視為在一些導致心血管疾病的過程中扮演一份角色，包括 1)膽固醇運輸力減弱及動脈粥狀硬化斑塊朝不穩定狀態進展，2)動脈粥狀硬化斑塊之不穩定性及斑塊破裂，3)一氧化氮之消耗導致內皮功能及流動減弱，及 4)缺血後之病理學組織損傷促成心房纖維顫動以及伴隨左心室肥大之不利性心臟重塑導致充血性心臟衰竭。故MPO活性之抑制劑被提出以提供在預防及治療心血管疾病方面之顯著醫療優勢。

雖然MPO已廣泛地涉及心血管疾病之病原學及進展，然而MPO之生物學上安全且無毒性的抑制劑尚待發展。因此，仍需要具有骨髓過氧化酶抑制活性且可用於治療、預防或減少本文所述疾病表現之藥劑。

【發明內容】

本發明係關於式 I 化合物



或其藥學上可接受之鹽或前藥，其中

R^1 為隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環或由兩個獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；且

該 R^1 隨意地獨立地經氰基、鹵基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、胺甲鹽基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_2-C_4) 烷氧基、氰基 (C_1-C_4) 烷基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺基、胺羧基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺羧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、胺磺鹽基、 (C_1-C_4) 烷亞磺鹽基、 (C_1-C_4) 烷磺鹽基、或單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺基磺鹽基所單-、二-、或三取代，其中 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基中之任一者可隨意地經氟基所單-、二-、或三取代；或者其中 R^1 隨意地經隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環取代；

R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員直碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子替代，其中該硫隨意地經側氧基所單-或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單-、二-、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代，

且其中該碳鏈係隨意地經 Z 所單取代；

其中 Z 為隨意地具有一至三個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的部分飽和、完全飽和或完全不飽和三至七員環，或由兩個獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；

其中該 Z 隨意地獨立地經鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷羰基、胺基、硫基、胺基(C₁-C₆)烷羰基、羥基、二胺基亞甲基、胺甲醯基或(C₁-C₆)烷氧基所單-、二-、或三取代且其中該(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基取代基亦隨意地經一至三個鹵基取代，且其中該(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)烷氧基取代基亦隨意地經一至三個羥基取代；

前提是 R¹ 不為苯基，且 R² 不為(C₁-C₆)烷基。

本發明之又另一方面係關於治療哺乳動物(包括人類，男性或女性)之心血管病況之方法，其係藉將醫療有效量之式 I 化合物、其前藥、或該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽投服予有此治療需求之哺乳動物。

本文亦提供組成物，其包含藥學有效量之一或多種本

文所述之化合物以及藥學上可接受之載體、載劑、或稀釋劑。

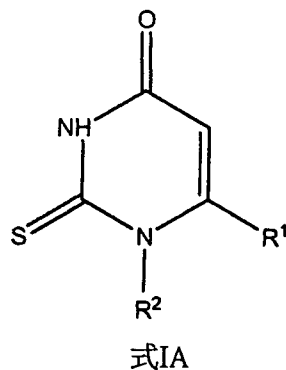
本發明亦關於藥學組合組成物，其包含：醫療有效量之組成物，該組成物包含：

第一種化合物，該第一種化合物為式 I 化合物、其前藥、或該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為血管收縮素轉化酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、非類固醇抗發炎藥、Xa 因子抑制劑或香豆素(warfarin)；及/或隨意的

藥學上可接受之載體、載劑、或稀釋劑。

本發明係關於式 IA 化合物，



或其藥學上可接受之鹽或前藥

其中

R^1 為隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環或由兩個獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；且

該 R^1 隨意地獨立地經氟基、鹵基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_2-C_4) 烷氧基、氟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷氧基、單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺基、胺羰基、單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺羰基、 (C_1-C_4) 烷硫基、胺磺醯基、 (C_1-C_4) 烷亞磺醯基、 (C_1-C_4) 烷磺醯基、或單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺基磺醯基所單 -、二 -、或三取代，其中 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基中之任一者可隨意地經氟基所單 -、二 -、或三取代；或者其中 R^1 隨意地經隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環取代；

R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員直碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧及硫之雜原子替代，且可隨意地經一至四個氮取代，其中該硫隨意地經側氧基所單 - 或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單 -、二 -、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代，

且其中該碳鏈係隨意地經 Z 所單取代；

其中 Z 為隨意地具有一至三個獨立地選自氧、硫及氮

之雜原子的部分飽和、完全飽和或完全不飽和三至七員環，或由兩個獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；

其中該 Z 隨意地獨立地經胺基、鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷羰基、胺基硫基、胺基(C₁-C₆)烷羰基、羥基、二胺基亞甲基、胺甲鹽基或(C₁-C₆)烷氧基所單-、二-、或三取代且其中該(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基取代基亦隨意地經一至三個鹵基取代，且其中該(C₁-C₆)烷基或(C₂-C₆)烷氧基取代基亦隨意地經一至三個羥基取代；

前提是 R¹ 不為未經取代之苯基，且 R² 不為未經取代之(C₁-C₆)烷基。

本發明亦關於治療心血管事件及病況之方法，其包含將醫療有效量之式 IA 化合物或其前藥或該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽投服予有此治療需求之哺乳動物，其中該心血管病況或事件為心臟衰竭、充血性心臟衰竭、周邊動脈疾病、肺性高血壓、血管炎、原發性或續發性心肌梗塞、缺血、缺血再灌注損傷、心房纖維顫動或冠狀動脈繞道手術(CABG)。

本發明亦關於治療病況之方法，其包含將醫療有效量之式 IA 化合物或其前藥或該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽投服予有此治療需求之哺乳動物，其中該病況為糖尿病、腎功能不全、透析、移植功能延遲恢復、移植器官排斥或因對比劑所致之腎病變。

本文亦提供組成物，其包含藥學有效量之一或多種本文所述之式 IA 化合物以及藥學上可接受之載體、載劑、或稀釋劑。

本發明亦關於藥學組合組成物，其包含：醫療有效量之組成物，該組成物包含：

第一種化合物，該第一種化合物為式 IA 化合物、其前藥、或該化合物或該前藥之藥學上可接受之鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為血管收縮素轉化酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、非類固醇抗發炎藥、Xa 因子抑制劑或香豆素(warfarin)；及/或隨意的

藥學上可接受之載體、載劑、或稀釋劑。

本文所提及之所有專利及專利申請案均併入本文中以供參考。

本發明之其他特徵及優點將經由本說明書及說明本發明之附加申請專利範圍而明瞭。

發明之詳細說明

較佳化合物群(定名為 A 群)含有具上示式 I 之彼些化合物且其中 R^1 為苯基、萘基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、咪唑基、環戊基、環己基、吡咯基、吡啶基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、苯並[b]呋喃基或噻吩基；且其中該 R^1 獨立地經氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、三氟 (C_1-C_4) 烷基、三氟 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基

所單 -、二 -、或三取代。

A 群化合物中之一群較佳化合物群定名為 B 群，其含有彼些化合物，其中 R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員直碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子替代，其中該硫隨意地經側氧基所單 - 或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單 -、二 -、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代；或者

R^2 為呋喃基 (C_1-C_4) 烷基、三唑基 (C_1-C_4) 烷基、吡啶基 (C_1-C_4) 烷基、吡嗪基 (C_1-C_4) 烷基、噻吩基 (C_1-C_4) 烷基、嘧啶基 (C_1-C_4) 烷基、咪唑基 (C_1-C_4) 烷基或吡咯啶基 (C_1-C_4) 烷基，該 R^2 環隨意地經 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代。

B 群化合物中之一群較佳化合物群定名為 C 群，其含有彼些化合物，其中 R^1 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、環戊基、環己基、吡咯基、吡啶基、苯並 [b] 噻吩基、苯並噻唑基、苯並 [b] 呋喃基或噻吩基；其中該 R^1 獨立地經 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代；且

R^2 為 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羧基 (C_1-C_4) 烷基、單 - 或

二-羥基 (C_2-C_6) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基、二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷胺基 (C_2-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基 (C_1-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺甲醯基胺基 (C_2-C_4) 烷基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷磺醯胺基 (C_2-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷胺磺醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺磺醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或 (C_1-C_4) 烷硫基烷基 (C_1-C_4)。

C 群化合物中之一群較佳化合物群定名為 D 群，其含有彼些化合物，其中 R^1 為苯基且該 R^1 獨立地經羥乙氧基、甲基、甲氧基、氟基或氯基所單-、二-、或三取代；且

R^2 為二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷基。

B 群化合物中之一群較佳化合物群定名為 E 群，其含有彼些化合物，其中 R^1 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、環戊基、環己基、吡咯基、吡啶基、苯並 [b] 噻吩基、苯並噻唑基、苯並 [b] 呋喃基或噻吩基；其中

該 R^1 獨立地經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代；且

R^2 為三唑基 (C_1-C_4) 烷基、吡啶基 (C_1-C_4) 烷基、吡嗪基 (C_1-C_4) 烷基、噻嗪基 (C_1-C_4) 烷基、嘧啶基 (C_1-C_4) 烷基、咪唑基 (C_1-C_4) 烷基或吡咯啶基 (C_1-C_4) 烷基，該 R^2 環隨意地經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代。

定名為 F 群之較佳化合物群含有具上示式 I 之彼些化合物且其中 R^1 為苯基且該 R^1 獨立地經羥乙氧基、甲基、甲氧基、氟基或氯基所單 -、二 -、或三 - 取代。

定名為 G 群之較佳化合物群含有具上示式 I 之彼些化合物且其中 R^2 為羥基 (C_2-C_4) 烷基、二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷基。

定名為 H 群之較佳化合物群含有具上示式 I 之彼些化合物且其中 R^2 為獨立地經胺基、胺甲醯基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基或二胺基亞甲基胺基所單 - 或二取代之 (C_1-C_4) 烷基。

定名為 I 群之較佳化合物群含有彼些化合物，其中化合物為

6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

2-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

1-(2-胺乙基)-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-(3-胺丙基)-6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甘胺醯胺；

2-{3-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍；

1-[(2S)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-[(2R)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；或

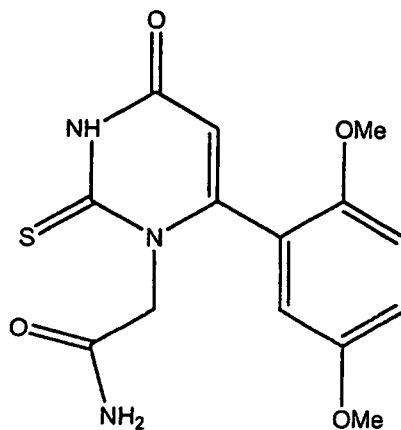
1-(2-胺乙基)-6-[2-(2-羥乙氧基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

或其藥學上可接受之鹽。

尤佳之化合物為

2-(6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

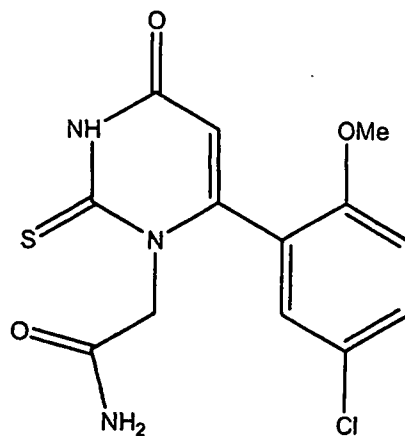
尤佳地，化合物為



另一尤佳之化合物為

2-(6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

尤佳之化合物為



C 群化合物中之一群較佳化合物群定名為 J 群，其含有彼些化合物，其中 R^1 為萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、苯並[b]呋喃基或噻吩基且該 R^1 獨立地經經乙氧基、甲基、甲氧基、氟基或氯基所單-、二-、或三取代；且

R^2 為二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷基。

定名為 K 群之較佳化合物群含有彼些化合物，其中化合物為

2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

2-[6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

1-[(2R)-2-胺丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

2-[6-(3-甲氧基-2-萘基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；或

2-[6-(1H-吲哚-4-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺或

其藥學上可接受之鹽。

定名為 L 群之較佳化合物群含有彼些化合物，其中化合物為

2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-5-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺；

N-(2-胺乙基)-2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺；

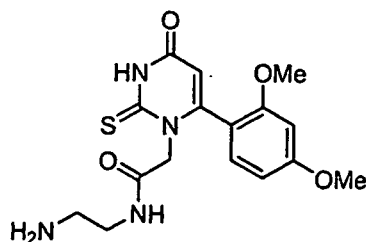
6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

6-[5-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；或

2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

尤佳之化合物為 N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

尤佳地，化合物為



較佳之心血管病況包括心臟衰竭、充血性心臟衰竭、周邊動脈疾病、肺性高血壓或血管炎。

其他較佳之心血管病況包括不穩定型心絞痛或已經歷

心肌梗塞之病患。

式 I 或 IA 化合物之藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼鹽。適當之酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸中所形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦谷胺酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及辛那酸鹽。

適當之鹼鹽係由可形成無毒性鹽之鹼中所形成。實例包括鋁、精胺酸、鈣、膽鹼、二乙胺、甘胺酸、賴胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、三甲胺及鋅鹽。酸及鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。欲回顧適當之鹽類，請參見 Stahl 及 Wermuth 之 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(Wiley-VCH, 2002)。

本發明化合物可以未溶劑化及溶劑化二種形式存在。本文所用之術語“溶劑化物”係說明一種分子複合物，其包含本發明化合物及一或多種藥學上可接受之溶劑分子，例

如乙醇。此溶劑分子為藥學技藝中常用之已知對接受者無害者，例如水、乙醇等等。其他溶劑可用於作為製備更理想溶劑化物中之中間溶劑化物，諸如甲醇、甲基第三丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、(S)-丙二醇、(R)-丙二醇、1,4-丁炔-二醇等等。當該溶劑為水時，則使用術語“水合物”。藥學上可接受之溶劑化物包括水合物及其他溶劑化物，其中結晶化之溶劑可經同位素取代，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -二甲亞砜。術語“水合物”意指其中溶劑分子為水之複合物。溶劑化物及/或水合物較佳地以結晶形式存在。

包括在本發明範圍內者為複合物諸如籠形包合物、藥物-宿主包涵體複合物，其中(與上述之溶劑化物不同)藥物及宿主係以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括者為含有二或多種有機及/或無機組份(其可為化學計量或非化學計量之量)之藥物的複合物。所得複合物可予離子化、部分離子化、或非離子化。欲回顧此些複合物，請參見 Haleblan 之 J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975 年 8 月)。

本發明化合物包括如上文所定義之式 I 或 IA 化合物、多形體、如下文所定義之其異構體(包括光學、幾何及互變異構體)以及式 I 或 IA 之同位素標記化合物。

本發明化合物可以前藥形式投服。故本身具有少許或無藥理學活性之式 I 或 IA 化合物的某些衍生物當投服至體內或體上時，可(例如)藉由水解分裂作用轉化成具有期望活性之式 I 或 IA 化合物。此些衍生物稱之為“前藥”。

[前藥使用之更進一步資訊可見於‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)and ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)]。

前藥可(例如)藉將式 I 或 IA 化合物中存在之適當官能基可如同 H. Bundgaard 於“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985)中所述地，以熟諳技藝者已知之某些部分作為“前部分”地予以替代而製得。

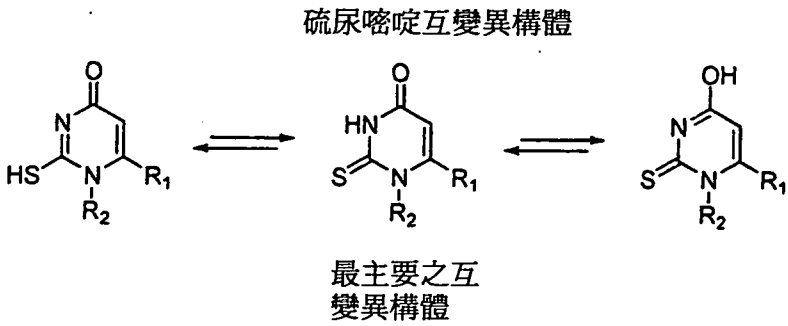
此前藥之一些實例包括：

- (i)當式 I 或 IA 化合物含有羧酸官能基(-COOH)時，為其酯，例如，將氫以(C₁-C₈)烷基替代；
- (ii)當式 I 或 IA 化合物含有醇官能基(-OH)時，為其醚，例如，將氫以(C₁-C₆)烷醯氧基甲基替代；及
- (iii)當式 I 或 IA 化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂或-NHR，其中 R≠H)時，為其醯胺，例如，將一或二個氫以(C₁-C₁₀)烷醯基替代。

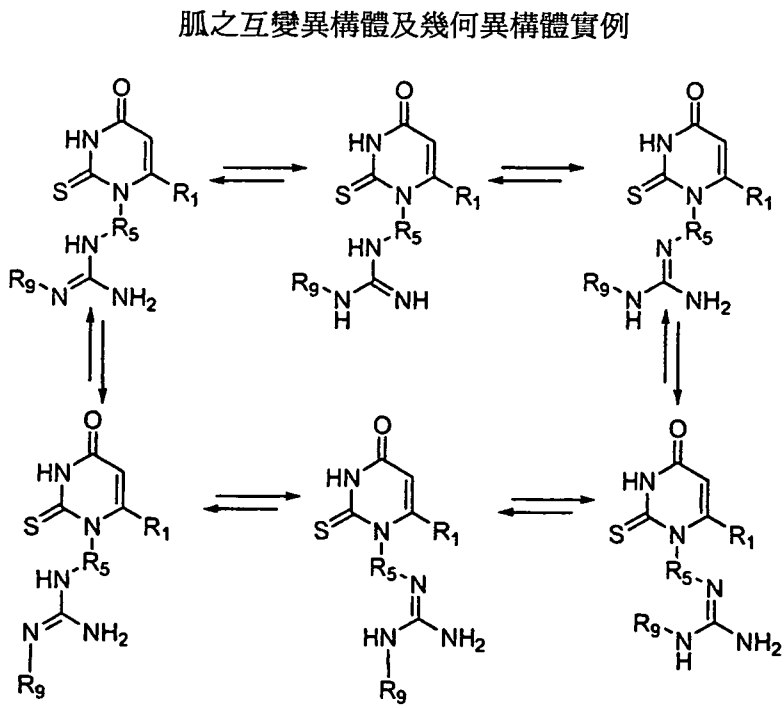
此外，某些式 I 或 IA 化合物本身可充作其他式 I 或 IA 化合物之前藥。

含有不對稱碳原子之式 I 或 IA 化合物可以二或多種立體異構體存在。當式 I 或 IA 化合物含有烯基或亞烯基或環烷基時，則可能存在幾何順式/反式(或 Z/E)異構體。當化合物含有(例如)酮基或肟基或芳族部分時，則可存在

互變異構體現象。由此可見單一化合物可顯現大於一種以上之異構體型式。例如，下列者為式 I 或 IA 化合物之互變異構體的說明。



在所申請專利化合物範圍內之其他互變異構體實例為下列說明之化合物的胍互變異構體。



包括在所申請專利之本發明化合物範圍內者為式(I)化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構體形式，包括顯現大於一種以上異構體型式之化合物，及其一或多種之混合物。亦包括者為酸加成或鹼鹽，其中抗衡離子為旋光性者，例如 D-乳酸鹽或 L-賴胺酸；或為消旋性者，例如 DL-酒石酸鹽或 DL-精胺酸。

本發明包括式(I)之所有藥學上可接受之同位素標記化合物，其中一或多個原子被具有相同原子數但原子質量或質量數異於自然界所一般發現之原子質量或質量數的原子所替代。

適於包括在本發明化合物中的同位素實例包括氫之同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳之同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯之同位素，諸如 ^{36}Cl ；氟之同位素，諸如 ^{18}F ；碘之同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮之同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧之同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷之同位素，諸如 ^{32}P ；及硫之同位素，諸如 ^{35}S 。

某些式(I)之同位素標記化合物，例如併入放射活性同位素者，可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。放射活性氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)特別可用於供此目的，因其易於併入且檢測方法方便之故。

以較重之同位素諸如氘(亦即 ^2H)取代則可能因為較大之代謝安定性，例如增加於活體內之半生期或降低劑量需求而得到某些醫療優勢，因此在一些狀況下可能較佳。

以正子發射同位素諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 取代則

可用於正子斷層造影 (PET) 研究中以檢查基質受體之佔有率。

式 (I) 之同位素標記化合物通常可藉熟諳技藝者已知之慣用技術或藉類似於附加之實例及製備例中所述之方法，使用適當之同位素標記試劑取代先前使用之未標記試劑製得。本文提及之“治療”等等包括治癒、減輕或預防性治療。

本文所用之“反應惰性溶劑”及“惰性溶劑”意指不與原材料、試劑、中間體或產物以不利地影響期望產物之產率的方式交互作用之溶劑或其混合物。

“藥學上可接受”意指載體、載劑、或稀釋劑及/或鹽必需可與配方之其他成分相容，且不會對其接受者有害。

本文所用之術語“藥學有效量”意指足以治療、預防、或延緩或減少本文所述適應症之症狀及生理學表現的式 I 或 IA 化合物 (或組合劑或式 I 或 IA 化合物與組合劑組合) 之量。

術語“室溫”意指介於 18 至 25°C 間之溫度，“HPLC”意指高壓液相層析，“MPLC”意指中壓液相層析，“TLC”意指薄層層析，“MS”意指質譜或質譜學或質譜術，“NMR”意指磁共振光譜學，“DCM”意指二氯甲烷，“DMSO”意指二甲亞砜，“DME”意指二甲氧基乙烷，“EtOAc”意指乙酸乙酯，“MeOH”意指甲醇，“Ph”意指苯基，“Pr”意指丙基，“trityl”意指三苯甲基，“ACN”意指乙腈，“DEAD”意指偶氮二羧酸二乙酯，且“DIAD”意指偶氮二羧酸二異丙酯。

應該理解的是，如果碳環或雜環部分可經由不同環原子鍵結或另連接至指定之基質上而未表明具體接合點時，則意指所有可能之點，無論經由碳原子或(例如)三價氮原子均可。例如，術語“吡啶基”意指 2-、3-、或 4-吡啶基，術語“噻吩基”意指 2-、或 3-噻吩基等等。通常，本發明化合物可藉由方法，其包括類似於化學技藝中已知之方法，尤其是依照本文所含之說明製得。

本文所用之術語單 -N- 或二 -N,N-(C₁-C_x) 烷基 ... 意指當其為二 -N,N-(C₁-C_x) 烷基 ... 時，該 (C₁-C_x) 烷基部分係獨立地採用 (x 意指整數)。

鹵基意指氯基、溴基、碘基、或氟基。

烷基意指直鏈飽和烴或支鏈飽和烴。此烷基之實例(假定指定之長度包含特定實例)為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、另丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、異己基、庚基及辛基。

烷氧基意指經由氧基鍵結之直鏈飽和烷基或支鏈飽和烷基。此烷氧基之實例(假定指定之長度包含特定實例)為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基、異己氧基、庚氧基及辛氧基。

下列段落係說明供本文所含一般環說明所用之例示環。

例示之具有一至三個獨立地選自氧、氮及硫及氧之雜

原子的五至六員芳族環包括苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。

例示之六員環包括 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、嘧啶基、1,2-二噁英基、1,3-二噁英基、1,4-二噁英基、嗎啉基、1,4-二噻英基、硫代嗎啉基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嘧嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三噻英基、4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、1,4-噁嗪基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,4-噁噻嗪基、鄰-異噁噻嗪基、對-異噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,2,6-噁噻嗪基、1,4,2-噁二嗪基及 1,3,5,2-噁二嗪基。

例示之由兩個獨立地隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五或六員環組成之二環包括吲哚基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-異吲哚基、吲哚啉基、環戊(b)吡啶基、吡喃並(3,4-b)吡咯基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並(b)噻吩基、苯並(c)噻吩基、1H-吲唑基、吲噁嗪基、苯並噁唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹噁啉基、1,8-萘啶基、蝶啶基、茛基、異茛基、萘基、四氫萘基、萘烷基、2H-1-苯並吡喃基、吡啶並(3,4-b)-吡啶基、吡啶並(3,2-b)-吡啶基、吡啶並(4,3-b)-吡啶基、2H-1,3-苯並噁嗪基、2H-1,4-苯並噁嗪基、1H-2,3-

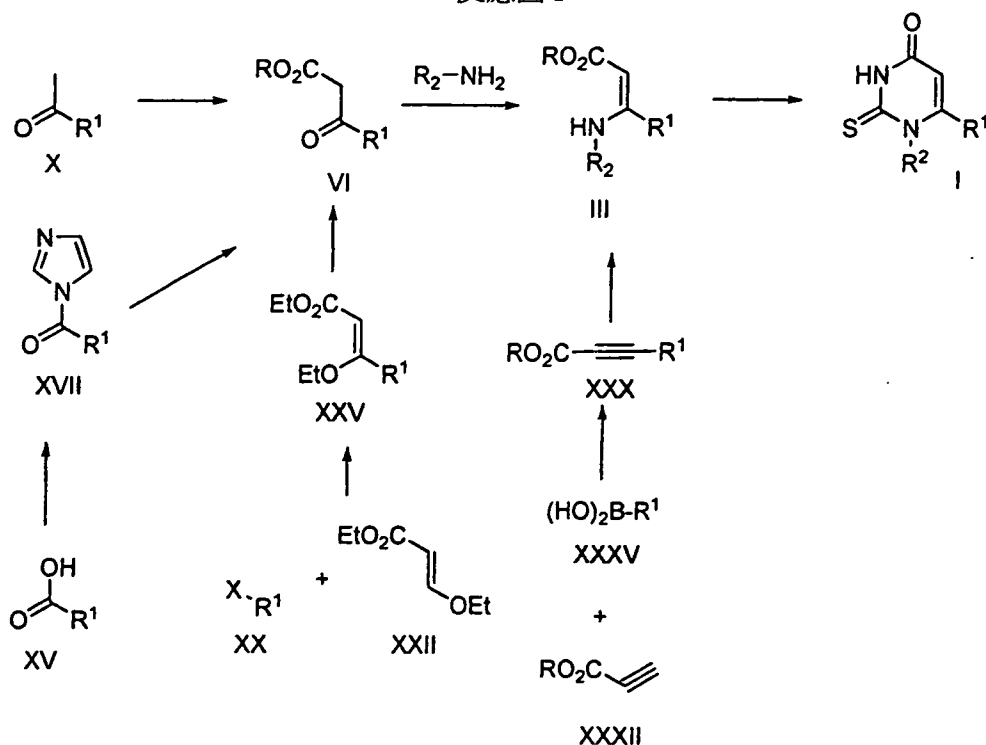
苯並嘔嗟基、4H-3,1-苯並嘔嗟基、2H-1,2-苯並嘔嗟基及4H-1,4-苯並嘔嗟基。

本發明之某些製造方法係提供作為本發明之進一步特色且藉由下列反應圖闡述。其他方法可於實驗區段中說明。製備式 I 或 IA 化合物之具體合成反應圖乃概述於下。

作為初始注意事項，式 I 或 IA 化合物之製備中，要注意的是，一些有用於製造本文所述化合物的製造方法可能需要對遠端官能基進行保護(例如式 I 或 IA 先質中之一級胺、二級胺、羧基)。對此保護作用之需求將依遠端官能基之特性及製造方法之條件而變。對此保護作用之需求係由熟諳技藝者輕易決定。此保護/脫保護法之使用亦在技藝中之技能範圍內。有關保護基團及其使用之一般說明請參見 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

例如，某些化合物之某些一級胺或羧酸官能基如果任其未經保護，則可能干擾分子中其他位置的反應。因此，此些官能基可藉適當保護基團保護且可將保護基團於接續步驟中移除。供保護胺及羧酸之適當保護基團包括肽合成中常用之彼些保護基團(諸如供保護胺之 N-丁氧羰基、苄氧羰基、及 9-苄基亞甲氧羰基以及供保護羧酸之低級烷基或苄酯)，其於所述之化學條件下通常不起化學反應且通常可予移除而不會化學地改變式 I 或 IA 化合物之其他官能基。

反應圖 I



熟諳技藝者知道存在著各種製造硫尿嘧啶之方法，包括將硫脲與各種含羰基之化合物進行縮合，或藉令尿嘧啶與硫雜化劑諸如五硫化二磷或勞氏 (Lawesson's) 試劑反應。在形成本發明硫尿嘧啶中，考慮建構方法以求以區域專一性方式於各種可能之異構體中增強期望之化合物是有用的。

式 I 或 IA 硫尿嘧啶化合物 (其中 R^1 及 R^2 乃如上所述) 可由式 III 烯胺中藉環化反應製得。將式 III 烯胺 (例如) 藉與異硫氰酸酯諸如異硫氰酸苯甲酯、異硫氰酸羧乙酯或較佳地異硫氰酸 (三甲基矽酯) (TMSNCS) 反應以環化成相應之式 I 或 IA 硫尿嘧啶。反應係於反應條件諸如極性質子惰性溶劑 (例如甲基四氫呋喃、四氫呋喃、二噁烷、異丁腈

或單純於異硫氰酸酯中)下、於約 20℃ 至約 150℃、通常約 85℃ (經由微波或熱加熱法)下持續進行約三小時至約四十八小時。

式 III 烯胺可便利地由式 VI β -酮酯中，藉與適當 R^2 -NH₂ 胺 (其中 R^2 乃如上所述或者其中於 R^2 中之反應官能基 (諸如一級胺) 為經適當保護之形式諸如胺基甲酸 O-第三丁酯) 反應製得。例如，令式 VI β -酮酯與 R^2 -NH₂ 胺於弱酸諸如乙酸中、於極性溶劑 (例如甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯或單純於胺中) 中、於約 20℃ 至約 120℃ 下反應約四小時至約七十二小時，通常約 80℃ 下反應約 12 小時。

如上所述，式 VI β -酮酯可 (例如) 由式 X 甲基酮、式 XV 羧酸、式 XX 芳基鹵或熟諳技藝者已知之其他先質中製得。

式 VI β -酮酯係由式 X 甲基酮中藉環氧甲醯化反應製得。例如，令式 X 甲基酮與碳酸二烷酯 (較佳碳酸二甲酯) 於醇化物鹼諸如第三丁醇鉀之存在下、於極性溶劑諸如甲基第三丁基醚或供碳酸二烷酯用之相應醇中、於約 15℃ 至約 100℃ 下，通常於室溫下反應約四小時至約四十八小時，通常十二小時。

式 VI β -酮酯亦可 (例如) 由羧酸中製得。例如，式 VI β -酮酯可由活化之羧酸中製得。將式 XV 酸藉與 1,1'-羰基二咪唑於極性溶劑中、通常於四氫呋喃中於 0℃ 至 100℃ 間之溫度，較佳於室溫下反應 1 小時至二十四小時，較佳三小時而便利地轉化成相應之 XVII 醯基咪唑。將所得醯

基咪唑 XVII 於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中之溶液藉與活化乙酸鹽物類之溶液諸如乙酸酯之烯醇化物或者較佳丙二酸單乙酯鎂於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，於 -80°C 至 100°C 間之溫度、較佳於室溫下反應一至四十八小時，較佳十二小時而轉化成相應之式 VI β -酮酯。

熟諳技藝者知道有各種其他的方法可用以由酸中製備 β -酮酯。

熟諳技藝者知道，式 VI β -酮酯亦可由式 XV 羧酸之酯諸如式 XV 羧酸之甲酯、乙酯、異丙酯、或第三丁酯，較佳異丙酯中，藉與活化之乙酸鹽物類諸如乙酸酯之烯醇化物，較佳乙酸異丙酯之烯醇化物、於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃、二噁烷、或甲苯、較佳於四氫呋喃中，於 -80°C 至 40°C 間之溫度、較佳於室溫下進行縮合反應一至二十四小時，較佳十二小時製備，即製得相應之式 VI β -酮酯。

此外，熟諳技藝者知道有各種方法將芳基鹵轉化成 β -酮酯包括下列之例示步驟。經由鈰媒介性偶合反應，將式 XX 芳基鹵(例如芳基溴)與式 XXII β -烷氧基丙烯酸酯諸如 3-乙氧基丙烯酸乙酯，使用鈰催化劑，通常雙(三-第三丁基磷)鈰(隨意地與氯化鋰)，於胺諸如 N,N-二環己基甲胺之存在下、於惰性氣氛諸如氮下、於約 90°C 至約 140°C 下，通常於約 110°C 下結合約四小時至約四十八小時，通常十二小時。將所得 XXV 烯醇醚藉以酸諸如水性氫氨酸於極性溶劑(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸)中、於約 15°C 至

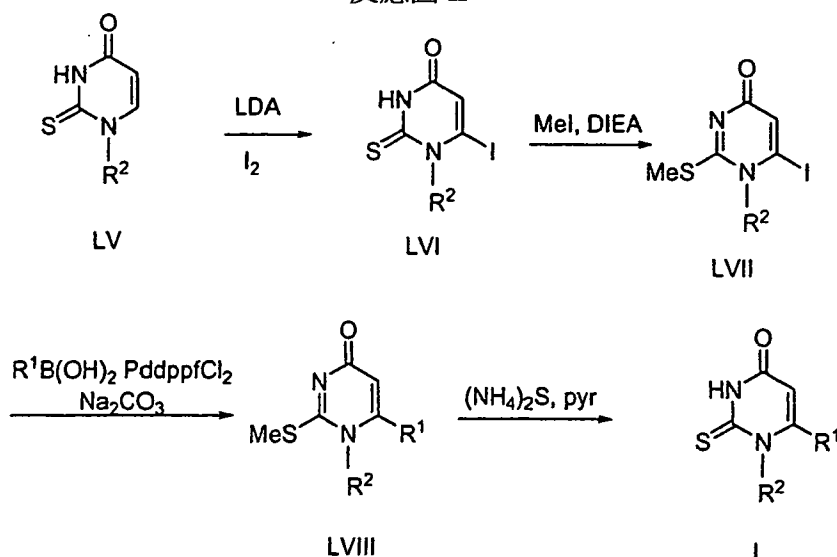
約 40°C 下，通常於約室溫下處理約三十分鐘至約六小時而轉化成相應之式 VI β -酮酯。

另外，式 III 烯胺可由式 XXX 丙炔酸酯中，經由下列之二步驟反應製得。

將式 XXXII 炔與式 XXXV 膦酸(其中 R^1 乃如上所述)偶合以經由過渡金屬媒介性偶合反應製得式 XXX 丙炔酸酯。例如，令適當 R^1 -膦酸於極性質子惰性溶劑諸如二氯甲烷中與碳酸銣、碘化銅、氧化銀(I)及丙烯酸第三丁酯於約 60°C 至約 100°C 之溫度下，通常於約 80°C 下反應約 30 分鐘至約六小時。

將所得式 XXX 丙炔酸酯藉以適當 R^2 - NH_2 胺(其中 R^2 乃如上所述)於弱酸諸如乙酸之存在下進行胺化反應以轉變成相應之式 III 烯胺。反應係於極性溶劑諸如乙醇或異丙醇中、於約 60°C 至約 100°C 之溫度下，通常於約 80°C 下持續進行約 24 小時至約 72 小時。

反應圖 II



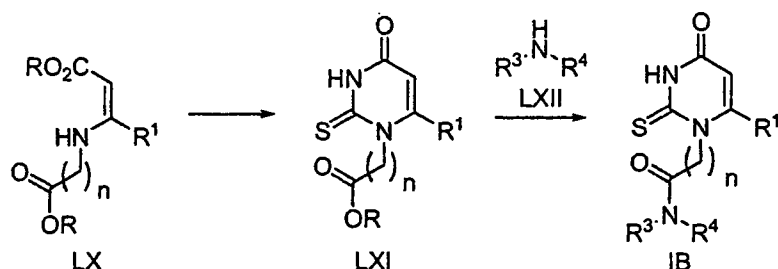
式 I 或 IA 硫尿嘧啶亦可如反應圖 II 所示地由式 LVI 6-鹵硫尿嘧啶中製得。

將式 LVI 鹵硫尿嘧啶中之硫羰基(例如)藉與碘基甲烷於鹼諸如二異丙基乙胺之存在下、於極性溶劑(例如乙腈)中、於約 15°C 至約 40°C 之溫度下,通常於室溫下反應約八小時至約二十四小時予以保護。令所得式 LVII 鹵化物與適當 R^1 -金屬物類(其中 R^1 為如上所定義者)進行過渡金屬媒介性偶合反應,例如藉與[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)及 R^1 -膦酸(其中 R^1 乃如上所述)與 1,4-二噁烷及水性碳酸鈉反應。將混合物於約 90°C 至約 150°C 之溫度下加熱,通常藉由接受於 120°C 之微波照射約十五分鐘至約一小時。將所得式 LVIII 化合物藉與親核試劑反應,通常藉與硫化銨於極性溶劑諸如吡啶中、於約 60°C 至約 150°C 之溫度下反應,通常藉 75°C 之微波照射約十五分鐘至約一小時予以脫保護,即製得式 I 或 IA 硫尿嘧啶。

式 LVI 鹵硫尿嘧啶可由相應之式 LV 硫尿嘧啶中藉(例如)兩步驟脫質子化/以碘進行鋰-鹵素交換而製得。通常將硫尿嘧啶以鹼諸如二異丙基胺化鋰、於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中、於約 -20°C 至約 -100°C 之溫度下,通常於 -78°C 下處理。然後令溶液加溫至約 0°C 至約 -25°C 之溫度,通常 -10°C 約十五分鐘至約一小時以製得相應之鋰中間體,其後冷卻至約 -60°C 至約 -80°C 之溫度,通常 -78°C,之後令鋰中間體與碘於適當極性質子惰性溶劑中反應約 5

分鐘至約四十八小時，通常八小時。

反應圖 III

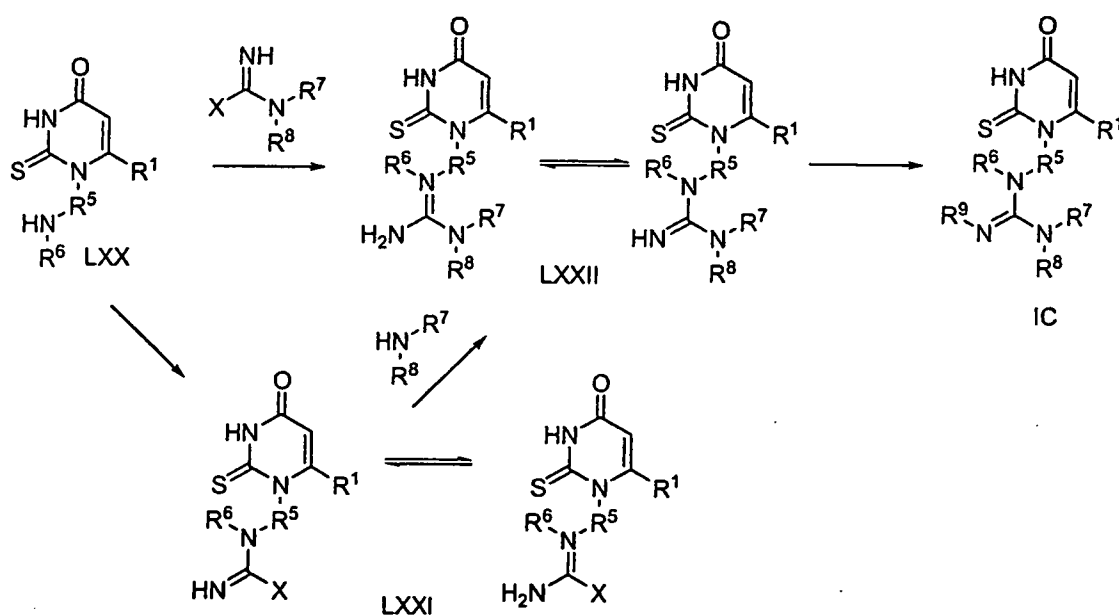


式 IB 及 LXI 硫尿嘧啶化合物 (其中 R¹ 乃如上所述且 R³ 及 R⁴ 雖然未特別於上文指出，然而意指一般上述之取代基) 可如同反應圖 III 所示地由式 LX 烯胺中製得。式 LXI 硫尿嘧啶 (其中 R 為烷基諸如甲基、乙基、異丙基或第三丁基，較佳為甲基或乙基) 可藉各種熟諳技藝者已知之方法諸如酸或鹼水解法，較佳地以 5 當量氫氧化鈉或氫氧化鋰、於極性溶劑諸如水、甲醇、乙醇、四氫呋喃或此些溶劑之混合液，較佳水及乙醇中，於介於 0℃ 至約 100℃ 間之溫度，較佳於室溫下處理一小時至二十四小時期間，較佳四小時而轉化成相應之羧酸，其中 R=H。所得式 LXI 羧酸可藉使用熟諳技藝者已知之醯胺偶合試劑，諸如丙烷膦酸酐 (T3P) 或 (CDI)，較佳地丙烷膦酸酐，於有機鹼諸如吡啶、三乙胺、咪唑或二異丙基乙胺，較佳地二異丙基乙胺之存在下，於極性溶劑諸如 N,N'-二甲基甲醯胺、二氯甲烷或乙酸乙酯，較佳地二氯甲烷中，於介於 0℃ 至溶劑迴流間之溫度，較佳地於室溫下 15 分鐘至四十八小

時期間，較佳十八小時而轉化成式 IB 醯胺。

式 LXI 硫尿嘧啶化合物可由式 LX 烯胺中，藉與異硫氰酸酯，諸如異硫氰酸 N-苯甲酯、異硫氰酸 N-羧乙酯或較佳地異硫氰酸(三甲基矽酯)(TMSNCS)，隨意地於極性質子惰性溶劑諸如甲基四氫呋喃、四氫呋喃、二噁烷、異丁腈、乙酸正丁酯、N,N'-二甲基甲醯胺，較佳地單純於異硫氰酸酯中，於介於 20℃ 至 150℃ 間之溫度、通常於約 85℃ 下(以微波反應器或慣用之熱源加熱)反應 15 分鐘至四十八小時，較佳三小時而製得。

反應圖 IV



式 IC、LXXI 及 LXXII 硫尿嘧啶可如同反應圖 IV 所示地由式 LXX 硫尿嘧啶中製得。

式 IC(硫尿嘧啶(其中 R¹ 乃如上所述且 R³-R⁹ 雖然未特別於上文指出，然而意指一般上述之取代基且其中 R⁶

至 R^9 中之至少一者係經由羰基部分鍵結至相應之胍氮)可由式 LXXII 硫尿嘧啶(其可以各種互變異構體形式諸如這些所示者存在)中，藉令 LXXII 胍與熟知技藝者已知之醯化劑諸如醯基氯或氯甲酸烷酯於水性鹼諸如碳酸鈉或碳酸氫鈉之存在下，於極性質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，於介於 0°C 至溶劑迴流間之溫度，較佳地於室溫下反應而製得，即得相應之式 IC 胍。另外，可令 LXXII 硫尿嘧啶與碳酸二烷酯於醇化物鹼諸如乙醇鈉之存在下，於極性溶劑諸如供碳酸二烷酯用之相應醇中，於介於 15°C 至約 100°C 間之溫度、較佳於 50°C 下反應四小時至四十八小時，較佳十五小時，即得相應之式 IC 胍。

式 LXXII 硫尿嘧啶可由相應之式 LXX 硫尿嘧啶中，藉與含 $R^7R^8\text{NCN}$ 之胍基化劑諸如苯並三唑- $R^7R^8\text{N}$ -甲亞胺、咪唑- $R^7R^8\text{N}$ -甲亞胺、或吡唑- $R^7R^8\text{N}$ -甲亞胺，於極性質子惰性溶劑、較佳地 $\text{N,N}'$ -二甲基甲醯胺中，於鹼較佳地二異丙基乙胺之存在下，於介於 15°C 至 60°C 間之溫度、較佳於室溫下反應四至七十二小時，較佳十八小時而製得。另外，式 LXX 胺可藉與甲亞胺試劑諸如 1,1-二(1H-苯並三唑-1-基)甲亞胺、1,1-二(1H-咪唑-1-基)甲亞胺或 1,1-二(1H-吡唑-1-基)甲亞胺，於鹼諸如二異丙基乙胺之存在下，於極性質子惰性溶劑諸如 $\text{N,N}'$ -二甲基甲醯胺中，於介於 15°C 至 100°C 間之溫度、較佳於室溫下反應四小時至四十八小時，較佳十八小時而轉化成活化硫尿嘧啶 LXXI，其中 X 為離基，諸如苯並三唑、咪唑、吡唑。所

得之式 LXXI 活化硫尿嘧啶可繼而以 R^7R^8NH 於鹼諸如二異丙基乙胺之存在下，於極性質子惰性溶劑諸如 N,N' -二甲基甲醯胺中，於介於 $20^{\circ}C$ 至 $120^{\circ}C$ 間之溫度、較佳於 $60^{\circ}C$ 下處理一小時至 24 小時，較佳三小時，即得式 LXXII 胍硫尿嘧啶。

供上述式 I 或 IA 化合物用之原材料及試劑亦可輕易獲得或可藉熟諳技藝者使用慣用之有機合成法輕易合成。例如，許多本文所用之化合物係與受到大量科學關注且有商業需求之化合物有關或由其中所衍出，因此許多之此化合物可於市面購得或者於文獻中報導或者可由其他一般可得之物質中藉文獻中報導之方法製得。

順式/反式異構體可藉熟諳技藝者詳知之慣用技術，例如層析法及分步結晶法分離。

立體異構體混合物可藉熟諳技藝者已知之慣用技術分離。[例如參見 E L Eliel 之“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994)]。

供製備/離析個別對映異構體之慣用技術包括由適當光學純先質中進行對掌性合成。

另外，消旋物(或消旋先質)可與適當之旋光化合物例如醇，或者如果當式(I)化合物含有酸性或鹼性部分時，與酸或鹼諸如酒石酸或 1-苯基乙胺反應。所得之非對映異構體混合物可藉層析法及/或分步結晶法分離，且非對映異構體中之一者或二者可藉熟練者詳知之法轉化成相應之純對映體。

本發明對掌性化合物(及其對掌性先質)可使用於樹脂上以不對稱固定相及以由含有 0 至 50%異丙醇(通常 2 至 20%)及 0-5%烷胺(通常 0.1%二乙胺)之烴(通常庚烷或己烷)所組成之流動相進行之層析法，通常 HPLC 法而得到對映體-富集形式。將洗提液濃縮後即得富集混合物。

式 I 或 IA 化合物之藥學上可接受之鹽可藉三種例示方法中之一或多種方法製備：

- (i)藉令式 I 或 IA 化合物與期望之酸或鹼反應；
- (ii)使用期望之酸或鹼以藉將式 I 或 IA 化合物適當先質中之酸-或鹼-不穩定性保護基團移除或藉將適當環狀先質例如內酯或內醯胺開環；或
- (iii)藉與適當酸或鹼反應或藉由適當離子交換柱以將一種式 I 或 IA 化合物之鹽轉化成另一者。

所有三種反應通常均於溶液中進行。所得之鹽可沈澱出且可藉過濾法收集或者可藉將溶劑蒸發而復收。所得鹽中之離子化程度可在完全離子化至幾乎未離子化間變化。

本發明化合物亦可與其他供治療本文所述疾病/病況之藥劑(例如抗動脈粥狀硬化劑及抗血栓劑)配合使用。

組合劑

本發明化合物可單獨投服或與一或多種外加之醫療劑組合投服。“組合投服”或“組合療法”意指本發明化合物及一或多種外加醫療劑係並行地投服予待治療的哺乳動物。當組合投服時，每一種組份可同時投服或於不同時點以任

何次序接續投服。因此，每一種組份可個別地但時間夠接近地投服以提供期望之療效。故本文所述之預防及治療方法包括組合劑之使用。

組合劑係以醫療有效量投服予哺乳動物。“醫療有效量”意指本發明化合物當單獨地或與外加醫療劑組合投服予哺乳動物時，有效以治療期望疾病/病況例如心血管病況諸如急性冠狀動脈症候群的量。

外加醫療劑包括抗凝血或凝血抑制劑、抗血小板或血小板抑制劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解或纖維蛋白溶解劑、抗心律不整劑、抗高血壓劑、鈣通道阻斷劑(L型及T型)、強心苷、利尿劑、礦物皮質類固醇受體拮抗劑、一氧化氮供應劑諸如有機硝酸鹽、一氧化氮促進劑諸如磷酸二酯酶抑制劑、降膽固醇/脂肪劑及脂肪變化療法、抗糖尿病劑、抗憂鬱劑、抗發炎劑(類固醇性及非類固醇性)、抗骨質疏鬆劑、荷爾蒙替代療法、口服避孕藥、抗肥胖劑、抗焦慮劑、抗增殖劑、抗腫瘤劑、抗潰瘍劑及胃食道逆流劑、生長激素及/或生長激素促分泌劑、甲狀腺模擬劑(包括甲狀腺荷爾蒙受體拮抗劑)、抗感染劑、抗病毒劑、抗細菌劑、及抗黴菌劑。

包括急重症加護病房用之藥劑，例如多巴酚丁胺(dobutamine)、多巴胺、腎上腺素、硝酸甘油、硝普鹽(nitroprusside)等等。

包括可用於治療血管炎之組合劑，例如咪唑硫嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、黴酚酸酯

(mycophenolate)、莫非替爾(mofetil)、利妥昔(rituximab)等等。

另一實施例中，本發明提供組合，其中第二種藥劑為至少一種選自 Xa 因子抑制劑、抗凝血劑、抗血小板劑、血栓抑制劑、血栓溶解劑、及纖維蛋白溶解劑之藥劑。

例示之 Xa 因子抑制劑包括阿哌沙班(apixaban)及利伐沙班(rivaroxaban)。

供與本發明化合物組合使用之適當抗凝血劑實例包括肝素(例如未分段及低分子量肝素諸如伊諾肝素(enoxaparin)及達肝素(dalteparin))。

另一較佳實施例中，第二種藥劑為至少一種選自香豆素(warfarin)、未分段肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素(hirudin)、阿加曲班(argatrobanas)、阿斯匹靈、普羅芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲芬那酸(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹啉(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、替羅非班(tirofiban)、伊非巴特(eptifibatide)、阿昔莫巴(abciximab)、美拉加群(melagatran)、二硫酸根合水蛭素(disulfatohirudin)、組織纖維蛋白溶酶原活化劑、改造型組織纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼鏈酶(anistreplase)、尿激酶、及鏈激酶之藥劑。

較佳之第二種藥劑為至少一種抗血小板劑。尤佳之抗血小板劑為阿斯匹靈及氯吡格雷(clopidogrel)。

本文中所用之述語抗血小板劑(或血小板抑制劑)意指可抑制血小板功能例如藉由抑制血小板的聚集、黏附或顆粒分泌之藥劑。藥劑包括(但不限定於)各種已知之非類固醇性抗發炎藥(NSAIDS)諸如阿斯匹靈、普羅芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲芬那酸(mefenamate)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)，及其藥學上可接受之鹽或前藥。非類固醇性抗發炎藥(NSAIDS)當中，以阿斯匹靈(乙醯水楊酸或ASA)及COX-2抑制劑諸如希樂葆(CELEBREX)或吡羅昔康(piroxicam)較佳。其他適當之血小板抑制劑包括IIb/IIIa拮抗劑(例如替羅非班(tirofiban)、伊非巴特(eptifibatide)、及阿昔莫巴(abciximab))、凝血噁烷-A₂-受體拮抗劑(例如伊非曲班(ifetroban))、凝血噁烷-A₂-合成酶抑制劑、PDE-III抑制劑(例如Pletal、雙嘍達莫(dipyridamole))、及其藥學上可接受之鹽或前藥。

本文中所用之述語抗血小板劑(或血小板抑制劑)亦欲包括ADP(腺嘌呤核苷二磷酸酶)受體拮抗劑，較佳為嘌呤激導性受體P₂Y₁及P₂Y₁₂之拮抗劑，以P₂Y₁₂之拮抗劑更佳。較佳之P₂Y₁₂受體拮抗劑包括替格瑞洛(ticagrelor)、普拉格雷(prasugrel)、噻氯匹啉(ticlopidine)及氯吡格雷(clopidogrel)，包括其藥學上可接受之鹽或前藥。氯吡格雷(clopidogrel)為更佳之藥劑。噻氯匹啉(ticlopidine)及氯吡格雷(clopidogrel)亦為較佳化合物，因為彼等已知使用

時對胃腸道溫和之故。

本文所用之術語凝血酶抑制劑(或抗凝血酶劑)意指絲胺酸蛋白酶凝血酶之抑制劑。藉由抑制凝血酶，則各種凝血酶媒介的過程諸如凝血酶媒介性血小板活化作用(亦即，例如，血小板聚集，及/或纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1及/或血清素的顆粒分泌)及/或纖維蛋白的形成受到中斷。有一些凝血酶抑制劑為熟諳技藝者已知且這些抑制劑預期與本化合物組合使用。此些抑制劑包括(但不限定於)硼精胺酸衍生物、硼肽、肝素、水蛭素(hirudin)、阿加曲班(argatroban)、及美拉加群(melagatran)，包括其藥學上可接受之鹽及前藥。硼精胺酸衍生物及硼肽包括脯酸之N-乙醯基及肽衍生物諸如賴胺酸、鳥胺酸、精胺酸、高精胺酸及其相應異硫脲鎘類似物之C-端 α -胺基脯酸衍生物。本文中所用之術語水蛭素(hirudin)包括水蛭素(hirudin)之適當衍生物或類似物(本文稱之為 hirulogs)，諸如二硫酸根合水蛭素(disulfatohirudin)。本文所用之術語血栓溶解劑或纖維蛋白溶解劑意指使血塊(血栓)溶解之藥劑。此些藥劑包括組織纖維蛋白溶酶原活化劑(天然或重組)及其改造形式、阿尼鏈酶(anistreplase)、尿激酶、鏈激酶、替奈替普酶(tenecteplase, TNK)、拉諾替普酶(lanoteplase, nPA)、VIIa因子抑制劑、PAI-1抑制劑(亦即組織纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑之失活劑)、 α 2-抗纖維蛋白溶酶抑制劑，及茴香醯化之纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物，包括其藥學上可接受之鹽或前藥。本文所用

之術語阿尼鏈酶(anistreplase)意指如同於(例如)EP 028,489 中所述的茴香醯化之纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物，其揭露內容乃併入本文中以供參考。本文所用之術語尿激酶欲意指雙鏈及單鏈尿激酶，後者在本文中亦稱之為尿激酶原。

適當抗心律不整劑之實例包括：第 I 類藥劑(諸如普羅帕酮(propafenone))；第 II 類藥劑(諸如美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、卡菲蒂羅(carvadiol)及普萘洛爾(propranolol))；第 III 類藥劑(諸如索他洛爾(sotalol)、多非利特(dofetilide)、胺碘酮(amiodarone)、阿齊利特(azimilide)及伊布利特(ibutilide))；第 IV 類藥劑(諸如地爾硫卓(diltiazem)及維拉帕米(verapamil))； K^+ 通道開啓劑諸如 I_{ACh} 抑制劑、及 I_{Kur} 抑制劑(例如化合物諸如述於 WO 01/40231 中者)。

本發明化合物可與抗高血壓劑組合使用且此抗高血壓活性可由熟諳技藝者根據標準分析法(例如血壓測量)輕易決定。適當抗高血壓劑之實例包括 α -腎上腺素激導性阻斷劑； β -腎上腺素激導性阻斷劑；鈣通道阻斷劑(例如地爾硫卓(diltiazem)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)及氨氯地平(amlodipine))；血管擴張劑(例如肼酞嗪(hydralazine))；利尿劑(例如氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪(flumethiazide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪(methylchlorothiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、

多噻嗪 (polythiazide)、苳噻嗪 (benzthiazide)、伊他尼酸 (ethacrynic acid)、替尼酸 (tricrynafen)、氯噻酮 (chlorthalidone)、托拉塞米 (torsemide)、呋塞米 (furosemide)、米索力明 (misolimine)、布美他尼 (bumetanide)、三胺蝶呤 (triamterene)、阿米洛利 (amiloride)、螺內酯)；腎素抑制劑；ACE 抑制劑 (例如卡托普利 (captopril)、佐芬普利 (zofenopril)、福辛普利 (fosinopril)、伊那普利 (enalapril)、西洛普利 (ceranopril)、西拉普利 (cilazopril)、地拉普利 (delapril)、噴托普利 (pentopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril) 及賴諾普利 (lisinopril))；AT-1 受體拮抗劑 (例如氯沙坦 (losartan)、伊貝沙坦 (irbesartan)、縝沙坦 (valsartan))；ET 受體拮抗劑 (例如西他仙坦 (sitaxsentan)、阿竹仙坦 (atsentan) 及揭露於美國專利號碼 5,612,359 及 6,043,265 中之化合物)；雙重 ET/AII 拮抗劑 (例如揭露 WO 00/01389 中之化合物)；中性內肽酶 (NEP) 抑制劑；血管肽酶抑制劑 (雙重 NEP-ACE 抑制劑) (例如格莫曲拉 (gemopatrilat) 及硝酸鹽))。例示之抗心絞痛劑為伊伐步雷定 (ivabradine)。

適當之鈣通道阻斷劑 (L 型或 T 型) 包括地爾硫卓 (diltiazem)、維拉帕米 (verapamil)、硝苯地平 (nifedipine)、及氨氯地平 (amlodipine) 與米貝地爾 (mibefradil)。

適當之強心苷實例包括洋地黃 (digitalis) 及烏巴因 (ouabain)。

一實施例中，式 I 或 IA 化合物可與一或多種利尿劑共同投服。適當之利尿劑實例包括 (a) 環利尿劑諸如呋塞米

(furosemide)(諸如 LASIXTM)、托拉塞米(torsemide)(諸如 DEMADTM)、布美他尼(bumetanide)(諸如 BUMEXTM)、及伊他尼酸(ethacrynic acid)(諸如 EDECRINTM)；(b)噻嗪(thiazide)型利尿劑諸如氯噻嗪(chlorothiazide)(諸如 DIURILTM、ESIDRIXTM 或 HYDRODIURILTM)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)(諸如 MICROZIDETM 或 ORETICTM)、苄噻嗪(benzthiazide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)(諸如 SALURONTM)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪(methylchlorothiazide)、多噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、及吲達帕胺(indapamide)(諸如 LOZOLTM)；(c)苯並吡咯酮(phthalinidine)型利尿劑諸如氯噻酮(chlorthalidone)(諸如 HYGROTONTM)、及美托拉宗(metolazone)(諸如 ZAROXOLYNTM)；(d)喹啉型利尿劑諸如喹噻酮(quinethazone)；及(e)保鉀利尿劑諸如三胺蝶呤(triamterene)(諸如 DYRENIUMTM)、及阿米洛利(amiloride)(諸如 MIDAMORTM 或 MODURETICTM)。

另一實施例中，式 I 或 IA 化合物可與環利尿劑共同投服。又另一實施例中，環利尿劑選自呋塞米(furosemide)及托拉塞米(torsemide)。又另一實施例中，一或多種式 I 或 IA 化合物可與呋塞米(furosemide)共同投服。又另一實施例中，一或多種式 I 或 IA 化合物可與托拉塞米(torsemide)(其可隨意地為控釋型或改良釋放型之托拉塞米)共同投服。

另一實施例中，式 I 或 IA 化合物可與噻嗪(thiazide)型利

利尿劑共同投服。又另一實施例中，噻嗪(thiazide)型利尿劑選自氯噻嗪(chlorothiazide)及氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)。又另一實施例中，一或多種式 I 或 IA 化合物可與氯噻嗪(chlorothiazide)共同投服。又另一實施例中，一或多種式 I 或 IA 化合物可與氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)共同投服。

另一實施例中，一或多種式 I 或 IA 化合物可與苯並吡咯酮(phthalinidine)型利尿劑共同投服。又另一實施例中，苯並吡咯酮(phthalinidine)型利尿劑為氯噻酮(chlorthalidone)。

適當組合之礦物皮質類固醇受體拮抗劑包括螺內酯及依普利酮(eplerenone)。

適當組合之磷酸二酯酶抑制劑之實例包括：PDE III 抑制劑(諸如西洛他唑(cilostazol))；及 PDE V 抑制劑(諸如西地那非(sildenafil))。

本發明化合物可與膽固醇調節劑(包括降膽固醇劑)諸如脂肪酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、HMG-CoA 合成酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶基因表現抑制劑、HMG-CoA 合成酶基因表現抑制劑、MTP/Apo B 分泌抑制劑、CETP 抑制劑、膽酸吸收抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、角鯊烯環氧酶抑制劑、角鯊烯環化酶抑制劑、組合之角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑、纖維酸類(fibrate)、菸鹼酸、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT 抑制劑或膽酸螯合劑或藥劑諸如

米波馬森(mipomersen)組合使用。

適當之降膽固醇/脂肪劑及脂肪變化療法包括：HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、NK-104(又名伊伐他汀(itavastatin)、或尼伐他汀(nisvastatin)或尼巴他汀(nisbastatin))及 ZD-4522(又名瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、或阿他伐他汀(atavastatin)或維沙他汀(visastatin)))；角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸類(fibrate)、膽酸螯合劑(諸如貴舒醇(questran))；ACAT 抑制劑；MTP 抑制劑；脂氧化酶抑制劑；膽固醇吸收抑制劑；及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑。

抗發炎劑亦包括 sPLA2 及 lpPLA2 抑制劑(諸如達拉地(darapladib))、5 LO 抑制劑(諸如阿妥路登(atrelueton))及 IL-1 與 IL-1r 拮抗劑(諸如卡那奴(canakinumab))。

其他抗動脈粥狀硬化劑包括可調節 PCSK9 作用之藥劑。

第 2 型糖尿病之心血管併發症係與骨髓過氧化酶(MPO)之有害濃度有關，因此本發明化合物可與抗糖尿病劑特別是抗第 2 型糖尿病劑組合使用。適當之抗糖尿病劑實例包括(例如胰島素、二甲雙胍(metformin)、DPPIV 抑制劑、GLP-1 激動劑、類似物及模擬劑、SGLT1 及 SGLT2 抑制劑)。適當之抗糖尿病劑包括乙醯基-CoA 羧化酶-(ACC)抑制劑諸如述於 WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555 及 WO2008065508 中者，二醯基甘油 O-醯

基轉移酶 1(DGAT-1)抑制劑諸如述於 WO09016462 及 WO2010086820 中者、AZD7687 或 LCQ908，二醯基甘油 O-醯基轉移酶 2(DGAT-2)抑制劑，單醯基甘油 O-醯基轉移酶抑制劑，磷酸二酯酶(PDE)-10 抑制劑，AMPK 活化劑，磺醯脲(例如乙醯磺環己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氫磺丙脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、優降糖(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺氮草脲(tolazamide)、及甲苯磺丁脲(tolbutamide))，美格列奈(meglitinide)， α -澱粉酶抑制劑(例如澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(trestatin)及 AL-3688)， α -葡萄糖苷水解酶抑制劑(例如阿卡波糖(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)、泊拉弟黴素-Q(pradimicin-Q)、及沙泊他汀(salbestatin))，PPAR γ 激動劑(例如巴格列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊沙格列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)及羅西格列酮(rosiglitazone))，PPAR α/γ 激動劑(例如 CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)，雙胍(例如二甲雙胍(metformin))，胰高血糖素樣肽 1(GLP-1)調節劑諸如激動劑(例如促胰島素分泌素-3(exendin-3)及

促胰島素分泌素-4(exendin-4))，利拉魯肽(liraglutide)，阿比魯泰(albiglutide)，依克那肽(exenatide, Byetta®)，阿比魯泰(albiglutide)，利西拉來(lixisenatide)，杜拉魯肽(dulaglutide)，西馬魯肽(semaglutide)，NN-9924，TTP-054，蛋白酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑(例如曲度奎明(trodesquamine)、西替歐醛(hyrtiosal)萃取物、及揭露於 Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381(2007)中之化合物)，SIRT-1 抑制劑(例如白藜蘆醇(resveratrol)、GSK2245840 或 GSK184072)，二肽基肽酶 IV (DDP-IV)抑制劑(例如於 WO2005116014 中者、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿洛列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉列汀(linagliptin)及沙克列汀(saxagliptin))，胰島素促分泌素，脂肪酸氧化作用抑制劑、A2 拮抗劑、c-jun 胺基終端激酶(JNK)抑制劑，葡萄糖激酶活化劑(GKα)諸如述於 WO2010103437、WO2010103438、WO2010013161、WO2007122482 中者、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658 或 GKM-001，胰島素，胰島素模擬劑，糖原磷酸化酶抑制劑(例如 GSK1362885)，VPAC2 受體激動劑，SGLT2 抑制劑諸如述於 E. C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559(2010 年 7 月)中者包括達帕格辛(dapagliflozin)、卡那格辛(canagliflozin)、安帕格辛(empagliflozin)、托福格辛(tofogliflozin, CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、

ISIS388626 及 LX4211 以及於 WO2010023594 中者，胰高血糖素受體調節劑諸如述於 Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137 中者，GPR119 調節劑尤其激動劑、諸如述於 WO2010140092、WO2010128425、WO2010128414、WO2010106457、Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 中者(例如 MBX-2982、GSK1292263、APD597 及 PSN821)，FGF21 衍生物或類似物諸如述於 Kharitononkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364 中者，TGR5(亦稱為 GPBAR1)受體調節劑尤其激動劑、諸如述於 Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry 2010, 10(4), 386-396 中者及 INT777，GPR40 激動劑諸如述於 Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 75-85 中者、包括(但不限定於) TAK875, GPR120 調節劑尤其激動劑，高親合力菸鹼酸受體(HM74A)活化劑，及 SGLT1 抑制劑諸如 GSK1614235。可與本發明化合物組合之進一步代表性抗糖尿病劑列表可見於(例如)WO2011005611 之第 28 頁 35 行至第 30 頁 19 行。較佳之抗糖尿病劑為二甲雙胍(metformin)及 DPP-IV 抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿洛列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉列汀(linagliptin)及沙克列汀(saxagliptin))。其他抗糖尿病劑可包括肉鹼棕櫚醯基轉移酶之抑制劑或調節劑，果糖 1,6-二磷酸酶之抑制劑，醛糖還原酶之抑制劑，礦物皮質類固醇

受體抑制劑，TORC2 之抑制劑，CCR2 及 / 或 CCR5 之抑制劑，PKC 同功型 (例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ) 之抑制劑，脂肪酸合成酶之抑制劑，絲胺酸棕櫚醯基轉移酶之抑制劑，GPR 81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3、視黃醇結合蛋白 4、葡萄糖皮質類固醇受體、生長激素抑制素受體 (例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 及 SSTR5) 之調節劑，PDHK2 或 PDHK4 之抑制劑或調節劑，MAP4K4 之抑制劑，IL1 族包括 IL1 β 之調節劑，RXR α 之調節劑。此外，適當之抗糖尿病劑包括列於 Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51 中之機轉。

熟諳技藝者知道，本發明化合物亦可與其他心血管或腦血管治療包括 PCI、支架植入術、塗藥支架、幹細胞療法及醫藥裝置諸如植入式起搏器、除纖顫器、或心臟再同步化療法配合使用。

骨髓過氧化酶活性已於神經發炎病況中證實，因此，本發明化合物可與神經發炎劑及神經退化劑於哺乳動物中組合使用。外加之神經發炎劑及神經退化劑實例包括抗憂鬱劑、抗精神病劑、抗疼痛劑、抗阿滋海默氏症劑、及抗焦慮劑。可與本發明化合物組合使用之特殊類別之抗憂鬱劑實例包括正腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRIs)、NK-1 受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑 (MAOIs)、單胺氧化酶之可逆性抑制劑 (RIMAs)、血清素及正腎上腺素再吸收抑制 (SNRIs)、促腎上腺皮質素釋放因

子 (CRF) 拮抗劑、及非典型抗憂鬱劑。適當之正腎上腺素再吸收抑制包括三級胺三環素及二級胺三環素。適當三級胺三環素及二級胺三環素之實例包括阿米替林 (amitriptyline)、氯米帕明 (clomipramine)、多塞平 (doxepin)、丙咪嗪 (imipramine)、曲米帕明 (trimipramine)、度硫平 (dothiepin)、布替林 (butriptyline)、去甲替林 (nortriptyline)、普羅替林 (protriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、地昔帕明 (desipramine) 及馬普替林 (maprotiline)。適當選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRIs) 之實例包括氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、及舍曲林 (sertraline)。適當單胺氧化酶抑制劑之實例包括異卡波肼 (isocarboxazid)、苯乙肼 (phenelzine)、及強內心普羅明 (tranylcyclopramine)。適當單胺氧化酶之可逆性抑制劑的實例包括嗎氯貝胺 (moclobemide)。用於本發明中之適當血清素及正腎上腺素再吸收抑制 (SNRIs) 實例包括文拉法辛 (venlafaxine)。適當非典型抗憂鬱劑之實例包括丁胺苯丙酮 (bupropion)、鋰、曲唑酮 (trazodone) 及維洛沙嗪 (viloxazine)。抗阿滋海默氏症劑之實例包括 NMDA 受體拮抗劑諸如美金剛胺 (memantine)；及膽鹼酯酶抑制劑諸如多奈哌齊 (donepezil) 及雪花蓮胺 (galantamine)。可與本發明化合物組合使用的適當類別之抗焦慮劑實例包括苯並二氮平類及血清素 1A 受體 (5-HT_{1A}) 激動劑、及 CRF 拮抗劑。適當之苯並二氮平類包括阿普唑侖 (alprazolam)、氯二氮平 (chlordiazepoxide)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯卓

酸(chlorazepate)、地西泮(diazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、及普拉西泮(prazepam)。適當 5-HT_{1A} 受體激動劑包括丁螺環酮(buspirone)及伊沙匹隆(ipsapirone)。適當促腎上腺皮質素釋放因子(CRF)拮抗劑包括維魯西芳(verucerfont)。適當非典型抗精神病劑包括帕利哌酮(paliperidone)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、奧氮平(olanzapine)、及喹硫平(quetiapine)。適當尼古丁乙醯膽鹼激動劑包括 CP-601927 及伐侖克林(varenicline)。抗疼痛劑包括普瑞巴林(pregabalin)、加巴噴丁(gabapentin)、可樂定(clonidine)、新狄斯明(neostigmine)、貝可芬(baclofen)、咪達唑侖(midazolam)、克他命(ketamine)及齊考諾肽(ziconotide)。

特別是當以單一劑量單位提供時，則組合之活性成分間潛在地存在化學交互作用。基此原因，故當式 I 或 IA 化合物與第二種醫療劑組合於單一劑量單位中時，乃將彼等調配以使得雖然活性成分組合於單一劑量單位中，但活性成分間之物理接觸被降至最小(亦即降低)。例如，一種活性成分可包有腸溶衣。藉將一種活性成分包上腸溶衣，則不僅可能使組合之活性成分間的接觸降至最小，亦可能控制其中一種組份於胃腸道中之釋放以致於其中一種組份不於胃中釋出而是於腸中釋出。有效成分中之一者亦可包上可在整個胃腸道中影響緩釋且亦用於使組合活性成分間的物理接觸降至最小的材料。再者，緩釋型組份可另包上腸溶衣以使此組份之釋出僅發生在腸內。又另一方法係涉

及組合產物之形成，其中一組份包上緩釋及/或腸釋聚合物，且其他組份亦包上聚合物諸如低黏度級羥丙基甲基纖維素(HPMC)或其他技藝中已知之材料以更進一步地將活性成分分離。聚合物包衣係用於形成另外之與其他組份交互作用的障壁。

亦有其他可使本發明組合產物之組份間的接觸降至最小的方法(無論是以單一劑型投服或以個別形式但於同時藉相同方式投服)將為一旦擁有本說明書的熟諳技藝者所輕易明瞭。

組合療法之治療中，本發明化合物及其他藥物醫療係藉由慣用方法投服予哺乳動物(例如人類，男性或女性)。

本發明之式 I 或 IA 化合物、其前藥及此化合物及前藥之鹽類均適於作為用於抑制哺乳動物尤其人類之骨髓過氧化酶的藥劑之醫療用途，故可用於治療牽連此作用之各種病況(例如本文所述者)。

咸信骨髓過氧化酶涉及蛋白質、脂肪及核酸之病理學氧化反應及促成不正常之膽固醇代謝、組織破壞、及器官功能障礙且可誘使或促成心血管疾病及相關不利結果之發展。

可根據本發明治療之疾病/病況包括(但不限定於)心血管病況、糖尿病(例如第 II 型糖尿病)及糖尿病併發症、血管病況、神經發炎性病況、神經退化性病況、疼痛、癌症、敗血症、NASH(非酒精性脂肪肝炎)、肺損傷及高血壓、腎病、及血管炎症候群尤其是關於 ANCA(抗嗜中性白

血球細胞質抗體)者等等。

已知骨髓過氧化酶之活化與心臟血管及相關疾病/病況之發展間呈現正相關，故本發明式 I 或 IA 化合物、其前藥及此化合物及前藥之鹽由於彼等之藥理學作用，可用於預防、阻止及/或回歸復原動脈粥狀硬化及其相關疾病狀態。

咸信骨髓過氧化酶(MPO)在心血管疾病之進展期間顯現促動脈粥狀硬化之生物學活性。再者，已有觀察指出，MPO 產生性氧化劑會降低一氧化氮(一種重要的血管擴張劑)之生物利用率。此外，MPO 已顯示藉由導致金屬蛋白酶之活化，致使斑塊纖維帽弱化及接續導致斑塊不穩定性及破裂而在斑塊不穩定性扮演一份角色。既然 MPO 具有這些廣範圍效應，故 MPO 已牽涉到廣泛之各種心血管疾病。

心血管疾病包括(但不限定於)冠狀動脈心臟病、急性冠狀動脈症候群、缺血性心臟病、首發性及再發性心肌梗塞、續發性心肌梗塞、非 ST 段升高型心肌梗塞、或 ST 段升高型心肌梗塞、缺血性猝死、短暫性缺血發作、周邊阻塞性動脈疾病、心絞痛、動脈粥狀硬化、高血壓、心臟衰竭(諸如充血性心臟衰竭)、舒張功能障礙(諸如左心室舒張功能障礙、舒張性心臟衰竭、及舒張性填充力喪失)、收縮功能障礙(諸如收縮性心臟衰竭伴隨射出分率降低)、心房纖維顫動、心律不整(心室)、缺血、肥厚性心肌病、心因性猝死、心肌及血管纖維化、動脈順應性受損、心肌壞

死性損害、血管損傷、左心室肥大、射出分率降低、心臟損害、血管壁肥大、內皮增厚、冠狀動脈之纖維蛋白樣壞死、不利性重塑、中風等等。而且，亦包括靜脈血栓、深部靜脈血栓、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓、腦動脈血栓、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞、及因為(a)人工瓣膜或其他植入物、(b)留置導管、(c)支架、(d)心肺血管繞道術、(e)血液透析、或(f)可促成血栓之使血液暴露至人工表面上的其他步驟所引起的血栓。要注意的是，血栓包括阻塞(例如繞道術後)及再阻塞(例如在經皮血管腔內冠狀動脈血管成形術之期間或之後)。

第 2 型糖尿病之心血管併發症係與 MPO 之有害濃度有關，因此本發明化合物可用以治療糖尿病及糖尿病併發症諸如大血管疾病、高血糖症、代謝症候群、葡萄糖耐受性受損、高尿酸血症、葡萄糖尿、白內障、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、肥胖症、異常血脂症、高血壓、高胰島素血症、及胰島素抗性症候群。

此外，金屬過氧化酶活性與疾病之連結已於神經發炎性及神經退化性病況中證實。因此，本發明化合物特別適應於治療哺乳動物包括人類之神經發炎性及神經退化性病況(亦即病症或疾病)諸如哺乳動物且較佳為人類之多發性硬化症；偏頭痛；癲癇；阿滋海默氏症；帕金森氏症；腦損傷；中風；腦血管疾病(包括腦動脈硬化、腦澱粉樣血管病、遺傳性腦出血及腦缺氧-缺血)；認知病症(包括健忘

症、老年失智症、HIV 相關性失智症、阿滋海默氏症相關性失智症、亨丁頓氏症相關性失智症、路易體失智症、血管型失智症、藥物相關性失智症、譫妄、及輕度認知障礙)；智力缺陷(包括唐氏症及易脆 X 症候群)；睡眠病症(包括嗜睡症、睡醒周期睡眠障礙、失眠症、擬夢症、及睡眠剝奪)及精神病症(諸如焦慮症(包括急性壓力症、廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、創傷後壓力症及強迫症)；佯病症(包括急性幻覺性躁狂)；衝動控制病症(包括強迫性賭博及間歇性狂暴症)；情緒病症(包括第一型躁鬱症、第二型躁鬱症、躁症、混合型情感狀態、重鬱症、慢性憂鬱症、季節性憂鬱症、精神病性憂鬱症、及產後憂鬱症)；精神運動障礙；精神病性障礙(包括精神分裂症、分裂情感性病症、精神分裂症樣症、及妄想症)；藥物依賴症(包括麻醉藥依賴症、酗酒、安非他命依賴症、古柯鹼依賴症、尼古丁依賴症、及藥物戒斷症候群)；飲食病症(包括厭食症、暴食症、狂食症、攝食過度、及食冰癖)；及小兒科精神病症(包括注意力不足症、注意力不足/過動症、品行障礙、及自閉症)，其包含將醫療有效量之式 I 或 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽投服予該哺乳動物。

其他發炎疾病或病症諸如氣喘、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、特發性肺纖維化、急性呼吸窘迫症候群、竇炎、鼻炎、牛皮癬、皮膚炎、葡萄膜炎、牙齦炎、動脈粥狀硬化、炎性腸病、腎絲球損傷、肝纖維化、敗血症、直腸炎、類風濕性關節炎、及與再灌注損傷、脊髓損傷及組

織損傷/癍痕化/黏附/排斥有關之發炎。

術語“因對比劑所致之腎病變”包括在使用顯影劑之步驟包括心臟手術、非心臟手術及移植手術之步驟後的對比劑誘導性腎病變。因對比劑所致之腎病變亦包括病患包括有原發性心肌梗塞或續發性心肌梗塞危險性之病患因使用加強型顯影對比劑所致之腎病變。

本發明式 I 或 IA 化合物、其前藥及此化合物及前藥之鹽在作為醫藥劑以治療哺乳動物(例如人類，男性或女性)之上述疾病/病況的用途係藉由本發明化合物於慣用之下述試管內及活體內分析中之活性證實。活體內分析(含技藝中技能範圍內之適當修改)可用於測定其他藥劑以及本發明化合物之活性。此分析亦提供一種方法可將本發明式 I 或 IA 化合物、其前藥及此化合物及前藥之鹽(或本文所述之其他藥劑)的活性彼此相比較及與其他已知化合物的活性相比較。這些比較結果可用於決定哺乳動物包括人類供治療此些疾病的劑量值。

下列擬案當然可由熟諳技藝者加以變化。

【實施方式】

MPO Amplex Red 活性分析

金屬過氧化酶(MPO)活性係藉監控 Amplex Red(10-乙醯基-3,7-二羥基吩噁嗪)(Invitrogn, Carlsbad, CA)被 MPO 氧化所產生之試鹵靈(resorufin)的形成而測得(Gomes, Fernandes et al. 2005)。分析混合物(100 微升總量)含有

50 mM NaPi pH 7.4、150 mM 氯化鈉、1 mM DTPA(二乙 烯 三 胺 五 乙 酸)、2%二 甲 亞 礬、2 μ M 過 氧 化 氫、30 μ M Amplex Red 且 藉 加 入 100 pM MPO(純 化 自 人 類 多 核 白 血 球 且 購 自 Calbiochem/EMD Biosciences, Gibbstown, NJ)以 令 反 應 開 始。所 有 分 析 均 於 96 孔 式、半 面 積、黑 色、未 結 合 表 面、聚 苯 乙 烯 盤 (Corning)中 進 行，且 試 鹵 靈 (resorufin)的 產 生(激 發 530 nm，發 射 580 nm)係 每 20 秒 於 備 有 Softmax Pro 軟 體 (Molecular Devices, Palo Alto, CA)之 Spectramax M2 微 量 盤 分 光 光 度 計 (Molecular Devices, Palo Alto, CA)上 監 控。用 於 測 定 背 景 反 應 率 之 反 應 係 由 所 有 分 析 組 份 及 4 微 升 500 單 位 /毫 升 牛 催 化 酶 (Sigma)於 50 mM KPi pH 7.0 中 所 組 成。將 背 景 率 由 每 一 反 應 進 行 曲 線 中 扣 除。所 有 數 據 均 使 用 非 線 性 回 歸 分 析 於 微 軟 Excel 及 Kaleidagraph(Synergy 軟 體)中 分 析。

欲 測 定 抑 制 劑 對 MPO 之 效 力 (k_{inact}/K_i)，乃 將 最 初 600 秒 反 應 進 行 曲 線 擬 合 成 方 程 式 1，其 中 V_0 為 初 始 速 率 (以 RFU/秒 表 示)且 t 為 時 間 (以 秒 表 示)，以 得 到 於 每 一 抑 制 劑 濃 度 下 之 酵 素 失 活 作 用 的 一 級 速 率 常 數 (k_{obs})。

$$\text{產物} = \frac{V_0}{k_{obs}} [1 - \exp(-k_{obs}t)] \quad (1)$$

方 程 式 1 為 徐 緩 結 合 抑 制 作 用 之 標 準 方 程 式 的 變 異，其 中 穩 態 速 度 (V_s)設 定 為 零。每 一 個 k_{obs} 值 乃 藉 由 扣 除 未 抑 制 反 應 的 k_{obs} 值 而 做 酵 素 自 動 失 活 之 校 正。然 後 將 已 校 正 之

k_{obs} 值對抑制劑濃度 ($[I]$) 繪圖且擬合成方程式 2

$$k_{obs} = \frac{k_{inact}[I]}{K_i + [I]} \quad (2)$$

其中 k_{inact} 為失活作用之最大速率且 K_i 為達到最大失活作用速率的一半時之抑制劑濃度 (Copeland 2005)。

以下表 1 及 (1A) 提供下列實例根據上述分析所得之骨髓過氧化酶抑制活性。

表1. 實例之 MPO k_{inact}/K_i

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
1	11600
2	12500
3	29300
4	8790
5	1280
6	12900
7	10900
8	12100
9	15000
10	619
11	6880
12	5010
13	745
14	5310
15	5420
16	6510
17	4460
18	8280
19	1960
20	1330
21	4530
22	6340
23	991
24	7640
25	9210
26	3180
27	15800
28	13700
29	14900
30	5870
31	7680
32	2120
33	4520
34	13100
35	4110
36	5980
37	6460
38	5240
39	4520
40	6430
41	5000

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
42	6070
43	34600
44	3440
45	4000
46	1110
47	2340
48	6570
49	2230
50	2610
51	6180
52	33.4
53	3290
54	7070
55	7740
56	4770
57	13100
58	11700
59	8480
60	3470
61	3530
62	6930
63	12200
64	22500
65	7940
66	1580
67	7520
68	1160
69	4250
70	1590
71	3570
72	3580
73	9870
74	14400
75	2040
76	4190
77	6660
78	9730
79	1580
80	4130
81	24300
82	3390
83	3510
84	6630
85	10700
86	3960
87	15400

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
88	898
89	276
90	11600
91	9360
92	22100
93	5120
94	6930
95	15400
96	2200
97	6310
98	1870
99	2920
100	16100
101	4140
102	4200
103	41800
104	1210
105	27300
106	10500
107	1280
108	5800
109	914
110	864
111	10300
112	14900
113	25900
114	9770
115	4380
116	9920
117	11400
118	5500
119	25600
120	9720
121	15800
122	9310
123	3780
124	4610
125	10600
126	18200
127	5810
128	7680
129	18700
130	4830
131	14500
132	3840
133	15300

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
134	5350
135	6750
136	1920
137	701
138	4530
139	2890
140	10400
141	10500
142	4210
143	8110
144	6010
145	5080
146	8950
147	6500
148	6690
149	9770
150	8970
151	3740
152	4770
153	2200
154	1070
155	8090
156	16800
157	7320
158	1750
159	11400
160	7540
161	29600
162	8950
163	8090
164	14900
165	1280
166	8920
167	20300
168	8890
169	17800
170	4030
171	8590
172	2950
173	2910
174	10500
175	459
176	2160
177	5130
178	11100
179	2790

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
180	6960
181	7160
182	8200
183	4830
184	5970
185	9740
186	3930
187	5640
188	2180
189	2210
190	4090
191	14100
192	10800
193	458
194	2560
195	5350
196	5640
197	5650
198	8460
199	9080
200	4930
201	4350
202	8280
203	3450
204	3900
205	4900
206	7690
207	2400
208	3760
209	4360
210	968
211	6090
212	7590
213	4690
214	10700
215	1920
216	3260
217	3940
218	14100
219	1970
220	2420
221	6230
222	9820
223	3000
224	3280
225	5490

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
226	6280
227	745
228	615
229	5900
230	1740
231	1910
232	4520
233	2510
234	3060
235	2690
236	5740
237	2360
238	8740
239	1850
240	7070
241	7060
242	142
243	952
244	8970
245	1520
246	246
247	3060
248	3590
249	1050
250	7510
251	68
252	2480
253	12700
254	5630
255	3550
256	6520
257	3700
258	1460
259	4000
260	19700
261	2280
262	1730
263	4340
264	3620
265	3730
266	604
267	3840
268	6640
269	9510
270	20500
271	2010

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
272	3160
273	8180
274	22800
275	4730
276	6710
277	767
278	1560
279	386
280	430
281	1060
282	1180
283	2790
284	1470
285	1750
286	1500
287	2130
288	4230
289	1580
290	1890
291	2450
292	1070
293	1810
294	1910
295	793
296	1570
297	762
298	1080
299	2060
300	2460
301	3330
302	3630
303	5270
304	6290
305	6370
306	6740
307	14400
308	5340
309	3160
310	3110
311	2080
312	17100
313	973
314	429
315	1420
316	3060
317	7380

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
318	5240
319	7810
320	2390
321	2480
322	2800
323	10200
324	11300
325	1160
326	7480
327	1880
328	4370
329	963
330	5210
331	6330
332	3270
333	6100
334	6840
335	9820
336	589
337	13200
338	1280
339	10400
340	1450
341	14300
342	817
343	3570
344	8480
345	946
346	5890
347	378
348	1400

表 1A 提供下列實例根據上述分析所得之骨髓過氧化酶抑制活性。

表1A. 實例之MPO k_{inact}/K_i

Example #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
349	3630
350	8740
351	7870
352	6720

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
353	11000
354	1830
355	1540
356	2910
357	2940
358	1710
359	2660
360	2280
361	2060
362	2690
363	9680
364	6580
365	9290
366	13600
367	1340
368	3270
369	8040
370	9060
371	4570
372	6250
373	12800
374	4600
375	11300
376	7870
377	8770
378	5040
379	7370
380	4470
381	1970
382	2310
383	5230
384	2930
385	3530
386	4960
387	4720
388	8690
389	4910
390	6250
391	3480
392	5830
393	13600
394	4020

實例 #	MPO k_{inact}/K_i (1/s)/M)
395	6980
396	10900
397	4050
398	4780
399	4860
400	2650
401	4060
402	4810
403	13300
404	6200
405	5970
406	4480
407	18700
408	9890
409	18000
410	3150
411	15000
412	3980
413	6560
414	1680
415	3910
416	4480
417	9280
418	11500
419	1200
420	5210
421	4950
422	4460
423	3290
424	6870
425	13400
426	4410
427	5360
428	5890
429	6620
430	9440
431	3440
432	1410
433	3490
434	4070
435	2420
436	3710

實例 #	MPO k_{inact}/K_i ((1/s)/M)
437	3400
438	7550
439	9200
440	3310
441	3260
442	12300
443	7330
444	17400
445	7350
446	14200
447	17200
448	6490
449	12000
450	7730
451	16000
452	11600
453	27800

TPO Amplex Red 活性分析

TPO 活性係藉與 MPO 相同之方析以 2 μ M 過氧化氫、30 μ M Amplex Red 測量，且以得自表現人類 TPO 之 HEK293 細胞膜的 1.3 微克蛋白以令反應開始。將編碼全長人類 TPO 中 933 個胺基酸之 cDNA 選殖至可誘導表達載體 pcDNA5/frt/to(inVitrogen)中，使用 100 微克/毫升潮黴素(hygromycin)及 15 微克/毫升殺稻瘟素(blasticidine)於 DMEM w/10%胎牛血清中選出 293 個安定選殖株。當細胞達到 50-60%融合度時，TPO 的表現於含有以上加上 10 微克/毫升多西環素(doxycycline)及 5 微克/毫升高鐵血紅素(Sigma)之培養基中被誘導。藉於 PBS 中採收細胞以將膜由 HEK293hTPO 中離析出。將細胞以 1000×g 之速於 4℃

下丸化 5 分鐘，再懸浮於含無 EDTA 之蛋白酶抑制劑 (Roche) 的均質化緩衝液 (1 mM 碳酸氫鈉、PH 7.4) 中，然後於冰上培育 10 分鐘，其後進行道恩斯 (Dounce) 均質化。藉以 $1000\times g$ 之速於 4°C 下丸化 10 分鐘以將核及未溶解細胞移除。然後將上層液以 $25,000\times g$ 之速於 4°C 下離心 20 分鐘。令丸劑再懸浮於均質化緩衝液中，且再度以 $25,000\times g$ 之速於 4°C 下離心 20 分鐘。令最終丸劑再懸浮於含上述蛋白酶抑制劑之貯存緩衝液 (50 mM Tris pH 7, 150 mM 氯化鈉) 中。膜濃度係使用 BCA 蛋白分析法 (Pierce) 測定。TPO 活性係使用如上所述之 Amplex Red 分析法測量。以活性為基準製成整除份，再貯存於 -80°C 。

IC_{50} 值係藉將初始速率 (每一反應進行曲線之最初 200 秒) (以相對於未抑制 (二甲亞碟) 反應之抑制作用百分比表示) 隨著抑制劑濃度的變化繪圖而測知。將數據擬合成方程式 3

$$y = \frac{100}{1 + (x/\text{IC}_{50})^z} \quad (3)$$

其中 IC_{50} 為於 50% 抑制作用下之抑制劑濃度且 z 為 Hill 斜率 (於其反曲點時之曲線斜率)。

參考資料

Copeland, R.A. (2005). Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery A Guide for Medicinal Chemists and

Pharmacologists. Hoboken, Wiley.

Gomes, A., E.Fernandes, et al., (2005). "Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species." *J Biochem Biophys Methods* 65(2-3): 45-80.

用於 MPO 不可逆抑制作用之人類全血分析

欲測量 MPO 活性於本發明中、於生物學系統中之抑制作用，乃以收集自未經醫藥治療之人類志願者的全血於經肝素處理的試管 (APP Pharmaceuticals, LLC, cat#NDC#63323-047-10, #4710) 中進行生物分析。將血液分成整除份，再以不同濃度之 MPO 抑制劑或載劑對照組處理且以或不以細菌之脂多醣 (LPS, InVivogen, cat#tlrl-pelps) 共同處理以刺激血液白血球同時地產生過氧化氫 (一種必需之 MPO 基質) 及釋出 MPO。於室溫下培育 4 小時後，以 $2000\times g$ 之速於 4°C 下離心以收集血漿部分。

將血漿部分分為二份以供總 MPO 及活性 MPO 之分析。總 MPO 量係使用標準三明治 ELISA 測定 (補獲及檢測抗體：Cell Sciences, Cat#HP9048、及 Cell Sciences, Cat#HM2164、選殖株 266-6K1) 且相對於純化 MPO (骨髓過氧化酶，Calbiochem, cat#475911) 標準曲線 (其係藉於自體供血者之血漿中稀釋而製成) 計算出。MPO 活性係藉使用如同供 ELISA 法所述之補獲步驟補獲血漿中之總 MPO 而測知。將未結合之血漿材料包括未反應之 MPO 抑制劑清洗後，將 MPO 反應基質 [過氧化氫 (2 μM) 及

Amplex Red (Invitrogen, Cat# A12222)]加入，再藉使用螢光盤讀取器於動力分析中測量螢光之增加(激發 530 nm，發射 580 nm)而測得 Amplex Red 基質 MPO 催化性地轉化成試鹵靈(resorufin)之 V_{max} 。將補獲材料之 MPO 活性與於自體供血者之血漿中製成之純化 MPO(骨髓過氧化酶，Calbiochem, cat#475911)標準曲線相比較。每一樣品之“活性”骨髓過氧化酶百分比係由每一樣品在 Amplex Red 分析中之活性骨髓過氧化酶與得自 ELISA 之總骨髓過氧化酶的比率計算出。然後繪出 MPOi 濃度對 MPO 活性之劑量反應曲線圖以測得 IC50 值。

本發明化合物可經由任何可系統地或局部地遞送本發明化合物之方法投服。這些方法包括口服路徑、非經腸部、十二指腸內路徑、頰部、鼻內等等。通常，本發明化合物係經口投服，但當口服對目標不適合或者當病患不能攝取藥物時，則可使用非經腸部路徑(例如靜脈內、肌內、皮下或脊髓內)。

投服予人類病患方面，本文化合物之口服每日劑量可依(當然)投服模式及頻率、病患之疾病狀態、及年齡與病況等等而在 1 毫克至 5000 毫克之範圍內。3 毫克至 2000 毫克範圍內之口服每日劑量可予使用。進一步之口服每日劑量在 5 毫克至 1000 毫克之範圍內。為便利起見，本發明化合物可以單位劑型投服。如有需要，單位劑型之每日多重劑量可予使用以增加總每日劑量。單位劑型(例如)可為含有約 0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、

40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250、500、或 1000 毫克本發明化合物之片劑或膠囊。總每日劑量可以單一劑量或均分劑量投服且可由醫師斟酌而落在本文所提供的典型範圍之外。

投服予人類病患方面，本文化合物之輸注每日劑量可依(當然)投服模式及頻率、病患之疾病狀態、及年齡與病況等等而在 1 毫克至 2000 毫克之範圍內。進一步之輸注每日劑量在 5 毫克至 1000 毫克之範圍內。總每日劑量可以單一劑量或均分劑量投服且可由醫師斟酌而落在本文所提供的典型範圍之外。

這些化合物亦可投服予人類以外之動物(例如)以供上文詳述之適應症。每一活性成分的精確投服劑量將依任何因素包括動物型式及待治療疾病狀態型式、動物年齡、及投服路徑而變。

與式 I 或 IA 化合物配合使用之組合藥劑的劑量係使用有效於待治療之適應症者。此劑量可藉標準分析諸如以上提及及本文中所提供者來測定。組合劑可同時或以任何順序接續投服。

這些劑量係以具有約 60 公斤至 70 公斤之平均人類對象為基準。醫師將可輕易地決定體重落在此範圍外之對象諸如嬰兒及年長者的劑量。

給藥方式可予調整以提供最理想之期望反應。例如，可投服單一大丸藥、可於經過一段時間投服一些均分劑量

或者劑量可依醫療情況之急迫性而成比例地降低或增加。特別有利者為將非經腸部組成物調配成劑量單位形式以易於投服及達到劑量之一致性。本文所用之劑量單位形式意指適於作為供哺乳動物對象用之單元劑量的物理離散單位；每一單位含有預定量之經計算可產生期望療效之活性化合物且結合所需之藥學載體。本發明劑量單位形式之明細乃根據及直接依(a)化學醫療劑之唯一特性及待達成之特定醫療或預防效應，及(b)於合成此活性化合物以供治療個體易感性之技藝中所固有之限制而定。

因此，熟練之技藝者知道，以本文所提供之說明書為基準，劑量及給藥方式係根據醫療技藝中詳知之方法調整。亦即，最大可耐受劑量可輕易確立，提供病患可察覺之醫療利益的有效量亦可決定，還有用於將每一藥劑投服以提供病患可察覺之醫療利益的時間要求亦可決定。因此，雖然某些劑量及給藥方式已於本文中例示，然而這些實例在本發明之操作中當然不限制可提供予病患之劑量及給藥方式。

要注意的是，劑量值可隨著待減輕之病況的型式及嚴重度而變，且可包括單一或多重劑量。應該進一步理解的是，對任何特定對象而言，具體給藥方式經過一段時間後必需根據個體需求及投服或監督該組成物投服之人員的專業判斷而予以調整，而本文中所提及之劑量範圍僅供例示而不欲限制所請求專利的組成物之範圍或操作。例如，劑量可以藥物動力學或藥效學參數為基準（其包括臨床效應

諸如毒性效憑及/或實驗室值)進行調整。故，本發明包含由熟練技藝者決定之同一病患劑量遞增法。決定化學醫療劑投服之適當劑量及給藥方式已於相關技藝中詳知且當然由熟練之技藝者根據本文所揭露之教示內容完成。

本發明進一步包含式 I 或 IA 化合物用於作為醫藥(諸如單位劑量片劑或單位劑量膠囊)之用途。另一實施例中，本發明包含式 I 或 IA 化合物在用於製造治療一或多種先前於上文討論治療方法之區段中確認之病況的醫藥(諸如單位劑量片劑或單位劑量膠囊)之用途。

本發明之藥學組成物可製成(包裝或以散裝方式販賣)單一劑量單位或製成多個單一單位劑量。本文所用之“單位劑量”為包含預定量活性成分之藥學組成物的離散量。活性成分之量通常等於將投服予對象之劑量或為此劑量之便利部分諸如此劑量之一半或三分之一。

本文所述之化合物可以包含藥學有效量之式 I 或 IA 化合物、且結合一或多種藥學上可接受之賦形劑包括載體、載劑或稀釋劑之配方形式投服。本文之術語“賦形劑”意指用作為稀釋劑、輔劑、或載劑以供將醫療劑遞送予對象或加至藥學組成物中以改善其處理或貯存性質或允許或加速適於供口服、非經腸部、皮內、皮下或局部應用之固體劑型諸如片劑、膠囊、或溶液或懸浮液之形成的任何物質(本身非醫療劑)。賦形劑可包括(供闡述而非限制)稀釋劑、崩解劑、黏合劑、黏附劑、濕化劑、聚合物、潤滑劑、助流劑、安定劑、加入以遮蔽或抵消不愉快味道及氣

味之物質、調味劑、染料、香味劑、及加入以改善組成物外觀之物質。可接受之賦形劑包括(但不限定於)硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉及鈣鹽、碳酸鎂、滑石、明膠、金合歡膠、藻酸鈉、果膠、葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、蔗糖、澱粉、明膠、纖維素材料諸如烷酸之纖維素酯及纖維素烷酯、低熔點蠟、可可脂或粉、聚合物諸如聚乙烷基-吡咯啉酮、聚乙烯醇、及聚丙二醇、及其他藥學上可接受之材料。賦形劑之實例及其用途可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000)中。賦形劑之選擇將大程度地依諸如特定投服模式、賦形劑對溶解度及安定性之效應、及劑型之特性等因素而定。

本文之化合物可調配以供經口、頰部、鼻部、非經腸部(例如靜脈內、肌內或皮下)或直腸部投服或者調配成適於吸入投服之形式。本發明化合物亦可調配以供緩釋。

製備含某量活性成分之各種藥學組成物的方法係已知，或者由熟諳技藝者依照本說明書而明瞭。製備藥學組成物之方法的實例請參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000)。

根據本發明之藥學組成物可含有 0.1%至 95%之本發明化合物，較佳 1%至 70%。在任何情況下，待投服之組成物將含有有效以治療待治療對象之疾病/病況之量的根據本發明化合物。

既然本發明具有關於以可個別投服之活性成分的組合來治療本文所述疾病/病況之觀點，故本發明亦關於將個別藥學組成物組合於套組形式中。套組包含兩種個別之藥學組成物：式 I 或 IA 化合物、其前藥或此化合物或前藥之鹽及如上所述之第二種化合物。套組包含供容納個別組成物之工具諸如容器、分隔瓶、分隔箔包。通常，套組包括個別組份之投服指引。當個別組份較佳係以不同劑型投服時（例如經口及非經腸部）、於不同給藥間隔投服時、或當組合中之個別組份的滴定係由處方醫師所期望時，則以套組形式特別有利。

此套組之實例為所謂的吸塑包裝。吸塑包裝已於包裝工業中詳知且廣泛用於藥學單位劑型（片劑、膠囊等等）之包裝。吸塑包裝通常由較堅硬材質之薄板覆蓋上較佳為透明塑膠材質的箔所組成。包裝過程期間，凹槽係於塑膠箔中形成。凹槽具有待包裝片劑或膠囊之尺寸及形狀。其後，將片劑或膠囊置於凹槽內，再將較堅硬材質之薄板緊靠著塑膠箔於與凹槽形成的方向相反之箔面密封。結果，片劑或膠囊被密封在介於塑膠箔與薄板間之凹槽內。較佳地，薄板之強度為可藉由以手施壓至凹槽上因而於凹槽處之薄板中形成開口，故可將片劑或膠囊由吸塑包裝中移出者。然後將片劑或膠囊經由該開口移出。

可能合乎需要的是於套組上提供記憶輔助工具，例如緊鄰片劑或膠囊之數字形式，該些數字相當於所具體指定的片劑或膠囊必需予攝服之天數。此記憶輔助工具的另一

實例為印於卡片上的行事曆，例如如下“第一個星期，星期一，星期二，等等....第二個星期，星期一，星期二，....”等等。記憶輔助工具的其他變化將輕易可知。“每日劑量”可為於特定日攝取之單一片劑或膠囊或一些丸劑或膠囊。又，式 I 或 IA 化合物之每日劑量可由一粒片劑或膠囊所組成，而第二種化合物之每日劑量可由一些片劑或膠囊所組成且反之亦然。記憶輔助工具必需反應此。

本發明之另一具體實施例中，係提供設計以將每日劑量依其所欲之用途一次一份地分配之分配器。較佳地，分配器備有記憶輔助工具，以進一步幫助對給藥方式之順從性。此記憶輔助工具之實例為機械計數器，其顯示已分配之每日劑量數。此記憶輔助工具之另一實例為電池供電式微晶片記憶體連接著液晶讀出器或聲音提示信號，其(例如)可讀出已攝取之最後每日劑量的日期及/或提醒下一劑量在何時攝服。

再者，本發明具有關於以可共同投服之活性成分的組合來治療本文所述疾病/病況之觀點，故本發明亦關於將個別藥學組成物組合於單一劑型諸如(但不限定於)單一片劑或膠囊、雙層或多層片劑或膠囊中，或經由在片劑或膠囊內使用分隔組份或分隔間格。

活性成分可以於水性或非水性載劑(含或不含額外溶劑、共溶劑、賦形劑、或選自藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑、載劑、或載體之複合劑)中之溶液形式遞送。

例示之靜脈內配方乃製備如下：

配方：靜脈內溶液

活性成分	量
活性成分溶於 5%葡萄糖注射液,USP 中	150 毫克
5%葡萄糖注射液,USP	1.0 毫升

上述成分之溶液係以每分鐘約 1 毫升之速率由靜脈內投服予病患。

活性成分可以藥學上可接受之賦形劑調配成固態分散體或調配成自乳化藥物遞送系統 (SEDDS)。

活性成分可調配成即釋型或修改釋放型片劑或膠囊。另外，活性成分可於膠囊殼內以單獨之活性成分形式遞送而無額外之賦形劑。

一般實驗步驟

所有化學品、試劑及溶劑當購得時，均是購自商業來源且直接使用而不必進一步純化。質子核磁共振光譜 (^1H NMR) 係以 400 及 500 MHz Varian 光譜儀記錄。化學位移以位於四甲基矽烷低磁場之百萬分之份表示。峰形代表的意義如下：s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬單峰。質譜術 (MS) 係經由大氣壓化學離子化 (APCI) 或電子散射 (ES) 離子化源進行。除非另有註記，否則表中所報告之觀察質量 (Obs Mass) 相當於母分子加一的精確質量。矽膠層析主要係使用中壓 Biotage 或 ISCO 系統、使用藉各種商業販售商包括 Biotage 及 ISCO 所預先包裝的柱進行。微量分析係藉 Quantitative

Technologies Inc.進行且在計算值之 0.4%內。術語“濃縮”及“蒸發”意指於減壓下、於旋轉蒸發器上以小於 60℃ 之浴溫將溶劑移除。縮寫“min”及“h”分別代表“分鐘”及“小時”。

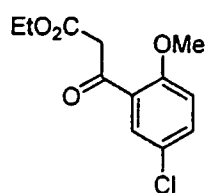
粉末 X 光繞射

粉末繞射分析係使用備有銅(Cu)照射源、固定狹縫(發散=1.0 毫米，防散射=0.6 毫米，及接收=0.6 毫米)及閃爍計數檢測器之 Bruker D8 繞射儀進行。數據係於 θ - θ 測角儀中、於銅波長 $K\alpha_1=1.54056\text{\AA}$ 下、由 3.0 至 40.0 之 2θ 角度使用 0.040 度之繞射步階間距及 2.0 秒之繞射步階時間收集。X 射線管電壓及安培分別設定為 40 kV 及 40 mA。樣品係藉置於 Nickel Disk (Gasser & Sons, Inc. Commack, NY)中且於數據收集期間旋轉而製備。再收集數據且使用 Bruker DIFFRAC Plus 軟體(2.6 版)分析。

I. β -酮酯路徑區段

A. 羧酸路徑區段

製備例 1

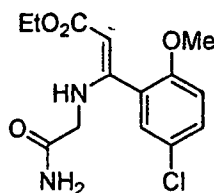


3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

將乙醇鎂(67.46 克, 589.51 毫莫耳)及四氫呋喃(1100 毫升)裝入已以氮吹洗之 3000 毫升 3 頸式圓底燒瓶內, 再於將丙二酸氫乙酯(162.26 克, 1.18 莫耳; 145.00 毫升稀釋於 100 毫升四氫呋喃中)加入之時, 將所得混合物攪拌, 再將混合物於 45℃ 下加熱 4 小時。此期間, 將 5-氯-2-甲氧基苯甲酸(100 克, 536 毫莫耳)及四氫呋喃(600 毫升)裝入已以氮吹洗之 2000 毫升 3 頸式圓底燒瓶內。將 1,1'-羰基二咪唑(95.59 克, 589.5 毫莫耳)分次加至此正於室溫下攪拌之混合物中以避免過度起泡。於室溫下攪拌 3 小時後, 將第二種溶液漸次加至第一種溶液中。加入後, 將反應混合物加熱至 45℃。20 小時後, 將反應混合物於減壓下濃縮, 其後將乙酸乙酯(1 升)繼而 2N 氫氯酸(500 毫升)加入。混合後, 分層, 再將有機相接續以 2N 氫氯酸(500 毫升)、飽和碳酸氫鈉(500 毫升)、及水(500 毫升)清洗。將有機相於減壓下濃縮, 將餘留物置於乙酸乙酯(1000 毫升)中並再度濃縮, 即得標題化合物(104.94 克)。

MS(ES+)257.2[M+1]⁺。 ¹H NMR 顯示產物為 7.5 : 1 酮 : 烯醇混合物。在酮互變異構體方面 : ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.85(d, J=2.93Hz, 1H)7.45(dd, J=8.90, 2.81Hz, 1H)6.92(d, J=8.78Hz, 1H)4.18(q, J=7.16Hz, 2H)3.95(s, 2H)3.90(s, 3H)1.24(t, J=7.07Hz, 3H)。

製備例 2

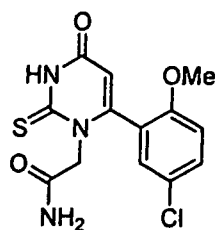


3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯

將甲醇(3.3 升)、甲醇鈉(102.4 克, 1.8 莫耳)、及甘胺醯胺氫氯酸鹽(202 克, 1.8 莫耳)裝入 5 升反應容器內。將混合物於 65℃ 下加熱 1 小時, 其後冷卻至 50℃, 再將乙酸(514.25 毫莫耳, 30.88 克, 29.47 毫升)及 3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(300 克, 1.03 莫耳)加入。加熱至迴流 16 小時後, 在將其冷卻至 10℃ 之時, 將反應混合物攪拌。30 分鐘後, 將所得固狀物藉真空過濾法收集, 拉乾以形成塊狀物, 將其於真空烘箱(20 毫米汞柱, 65℃)中乾燥 14 小時, 即得標題化合物(339.4 克)。

MS(ES+)313.2[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80(t, J=5.00Hz, 1H)7.47(dd, J=8.90, 2.81Hz, 1H)7.27(br.s., 1H)7.22(d, J=2.68Hz, 1H)7.14(d, J=8.78Hz, 1H)7.09(br.s., 1H),4.30(s, 1H)4.03(q, J=7.07Hz, 2H)3.80(s, 3H)3.56(br.s., 1H)3.45(br.s., 1H)1.18(t, J=7.07Hz, 3H)。

實例 1

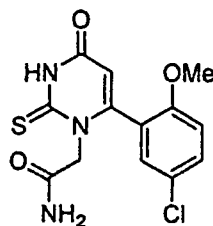


2-(6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺

將 3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯(15 克, 50.2 毫莫耳)、乙酸丁酯(150 毫升)及異硫氰酸三甲基矽酯(160.7 毫莫耳, 21.1 克, 22.7 毫升)裝入備有高效攪拌器之反應容器內, 再將混合物加熱至迴流。15 小時後, 將混合物冷卻至 30℃, 再以 1N 水性氫氧化鈉(112.5 毫升, 112.5 毫莫耳)處理。30 分鐘後, 將有機層分離出, 以另一份 1N 氫氧化鈉(37.5 毫升, 37.5 毫莫耳)萃取。將結合之水性相以二氯甲烷萃取兩次(2×45 毫升), 過濾, 再以 6N 氫氯酸處理直至達到 pH 2.5 為止。攪拌 1 小時後, 將所得固狀物藉真空過濾法離析, 再懸浮於 100 毫升 1:1 甲醇-水溶液中, 邊攪拌邊於 50℃ 下加熱 2 小時, 再冷卻至室溫, 其後藉真空過濾法收集固狀物, 拉乾再於真空烘箱(20 毫米汞柱, 50℃)中乾燥 12 小時, 即得 8.7 克棕褐色固狀之期望產物。

MS(ES+)326.0[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.85(s, 1H)7.57(dd, J=9.03, 2.68Hz, 1H)7.33(s, 1H)7.17-7.23(m, 2H)7.10(s, 1H)5.89(d, J=1.71Hz, 1H)5.41(br.s, 1H)3.89(br.s, 1H)3.84(s, 3H)。

實例 1 之另一製法



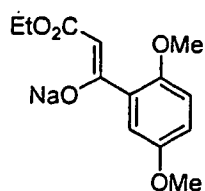
2-(6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺

將 3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯(20 克, 63 毫莫耳)之乙酸丁酯(140 毫升)及 N,N-二甲基甲醯胺(38 毫升)混合漿液以異硫氰酸三甲基矽酯(16.8 克, 125 毫莫耳)處理, 再將混合物於 115-120 °C 下加熱 5-6 小時。將混合物冷卻至 0-5 °C, 將乙酸丁酯(100 毫升)加入, 再將混合物漿化 8 小時。將所形成之固狀物過濾, 再將濾塊以乙酸丁酯(2×100 毫升)清洗。將固狀物於真空烘箱中、於 50 °C 下乾燥 12 小時成棕褐色固狀物。令固狀物於室溫下溶於 5:1 N,N-二甲基甲醯胺與水之混合液中, 再將額外之水徐緩加入以使材料結晶。將漿液冷卻至 10 °C, 再攪拌 8 小時, 其後過濾再以水清洗。將濾塊於真空烘箱中、於 50 °C 下乾燥 8 小時。令固狀物溶於 1:1 甲醇與水之混合液中, 再將漿液加熱至 50 °C, 且保持於此溫下 2 小時。於 30 分鐘期間冷卻至 10 °C 後, 將漿液保持於此溫下 1 小時, 過濾再以水清洗, 然後於真空烘

箱中、於 50℃ 下乾燥 8 小時，即得白色固狀之標題化合物。

MS(ES+) 326.0[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm
12.85(s, 1H) 7.57(dd, J=9.03, 2.68Hz, 1H) 7.33(s, 1H) 7.17-7.23(m, 2H) 7.10(s, 1H) 5.89(d, J=1.71Hz, 1H) 5.41(br.s, 1H) 3.89(br.s, 1H) 3.84(s, 3H)。

製備例 3



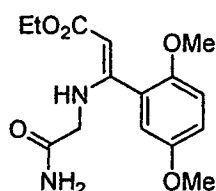
1-(2,5-二甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-醇鈉

將乙醇鎂(3.61 莫耳；413.52 克)及四氫呋喃(6.6 升)裝入 20 升反應容器內，再於將丙二酸氫乙酯(7.23 莫耳；888.89 毫升；994.67 克，以 20 毫升四氫呋喃稀釋)加入之時，將所得混合物攪拌，再將混合物於 45℃ 下加熱 4 小時。此期間，將 2,5-二甲氧基苯甲酸(3.29 莫耳；600.00 克)及四氫呋喃(3.6 升)裝入 20 升反應器內。將 1,1'-羰基二咪唑(3.61 莫耳；585.98 克)分次加至此正於室溫下攪拌之混合物中以避免過度起泡。於室溫下攪拌 3 小時後，將第二種溶液漸次加至第一種溶液中。加入後，將反應混合物加熱至 45℃。20 小時後，將反應混合物於減壓下濃縮，其後將乙酸乙酯(6 升)繼而 2N 氫氯酸(3 升)加入。混

合後，分層，再將有機相接續以 2N 氫氯酸 (3 升)、飽和碳酸氫鈉 (3 升)、及水 (3 升) 清洗。將有機相於減壓下濃縮，將餘留物置於乙酸乙酯 (6 升) 中並再度濃縮以得油狀物，將其與 5 升乙酸乙酯轉移至 20 升反應容器內，再以甲醇鈉 (3.45 莫耳；793.00 毫升之 4.35M 甲醇溶液) 處理。於室溫下攪拌 3 小時後，將另 6 升乙酸乙酯加入，再藉真空過濾法收集固狀物，然後於真空烘箱中、於 40℃ 下乾燥過夜，即得 661 克標題產物。

MS(ES+) 253.1 [M+1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.92 (d, J=3.0 Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.73 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H) 4.67 (s, 1H) 3.88 (q, J=7.0 Hz, 2H) 3.67 (s, 6H) 1.12 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

製備例 4



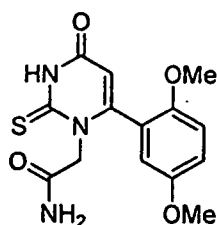
3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(2,5-二甲氧基苯基)丙烯酸 (Z)-乙酯

將甲醇 (3.3 升)、甲醇鈉 (102.4 克, 1.8 莫耳)、及甘胺鹽胺氫氯酸鹽 (202 克, 1.8 莫耳) 裝入 5 升反應容器內。將混合物於 65℃ 下加熱 1 小時，其後冷卻至 50℃，再將乙酸 (514.25 毫莫耳, 30.88 克, 29.47 毫升) 及 3-(2,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯 (300 克, 1.03 莫耳) 加入。於迴流

下加熱 16 小時後，在將其冷卻至 10℃ 之時，將反應混合物攪拌。30 分鐘後，將所得固狀物藉真空過濾法收集，拉乾以形成塊狀物，將其於真空烘箱(20 毫米汞柱，65℃)中乾燥 14 小時，即得標題化合物(339.4 克)。

MS(ES+)309.1[M+1]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84(t, J=4.7Hz, 1H)7.36(s, 1H)7.09(s, 1H)7.02(d, J=8.9Hz, 1H)6.97(dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H)6.74(d, J=2.8Hz, 1H)4.31(s, 1H)4.03(q, J=7.1Hz, 2H)3.74(s, 6H)3.58(br.s., 1H)3.47(br.s., 1H)1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。

實例 2



2-(6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺

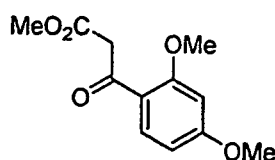
將 3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(2,5-二甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯(1.30 莫耳；400.00 克)、乙酸丁酯(3.4 升)及異硫氰酸三甲基矽酯(4.15 莫耳；585.67 毫升；544.96 克)裝入備有高效攪拌器之 5 升反應容器內，再將混合物加熱至迴流。16 小時後，將混合物冷卻至 40℃，再以 2N

水性氫氧化鈉(1.95 升)處理。將有機層分離出，以另一份 2N 氫氧化鈉(0.325 升)萃取。將結合之水性相過濾，以二氯甲烷萃取兩次(2×1.6 升)，再於室溫下徐緩加至已充分攪拌之 3N 水性氫氯酸溶液(1.3 升)。攪拌 30 分鐘後，將所得固狀物藉真空過濾法離析，以水潤洗，再拉乾以得水濕塊(640 克)。於 90℃ 下令塊狀物溶於二甲基甲醯胺(2.4 升)中，再於將水(2 升)徐緩加至溶液中時予以攪拌。將混合物漸次冷卻至室溫，將所得固狀物藉真空過濾法離析，以水潤洗，再拉乾以得 245 克固狀物。然後令此固狀物懸浮於 1.25 升甲醇中，再於將 1.25 升水加入之時予以攪拌。將混合物邊攪拌邊於 50℃ 下加熱 2 小時，然後冷卻至 10℃ 2 小時，其後藉真空過濾法收集固狀物，拉乾，其後於真空烘箱(20 毫米汞柱，60℃)中乾燥，即得期望產物。

MS(ES+)322.2[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.80(s, 1H)7.32(br.s., 1H)7.06-7.11(m, 2H) 7.06(br.s., 1H)6.74-6.77(m, 1H)5.82(d, J=2.20Hz, 1H) 5.37(br.s., 1H)3.88(br.s., 1H)3.78(s, 3H)3.70(s, 3H)。

B. 甲基酮路徑區段

製備例 5

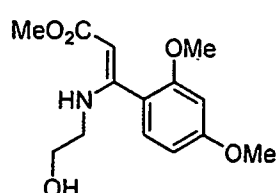


3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

將第三丁醇鉀(1M 之四氫呋喃液，108.77 毫升，108.77 毫莫耳)其後 2,4-二甲氧基乙醯苯(10.00 克，54.38 毫莫耳)及碳酸二甲酯(13.93 毫升，163.15 毫莫耳)之甲基第三丁基醚(50 毫升)溶液於 1.5 小時期間經由添加漏斗加至於氮下之備有機械攪拌器的三頸式圓底燒瓶中。添加期間，反應由初始之混濁黃色混合物轉為濃稠紅-橙色漿液。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將水性檸檬酸溶液(0.5N，110.95 毫升，54.39 毫莫耳)經由添加漏斗加入以令反應中止。反應中止期間觀察到放熱反應且固狀物溶解而得橙色混合物。繼而分層，再將水性層以甲基第三丁基醚(2×25 毫升)萃取。將結合之有機萃取物濃縮至低量。將庚烷(50 毫升)加入，有棕色固狀物沈澱。將所得漿液於氮下於室溫下攪拌過夜。將固狀物過濾及於氮下乾燥，即得米色粉狀之標題化合物(11.05 克，85%產率)。

MS(ES+)239.1[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz，CDCl₃) δ 7.95 (d，J=8.78Hz，1H)6.57(dd，J=8.78，2.20Hz，1H)6.45 (d，J=2.20Hz，1H)3.94(s，2H)3.88(s，3H)3.87(s，3H)3.73(s，3H)。

製備例 6

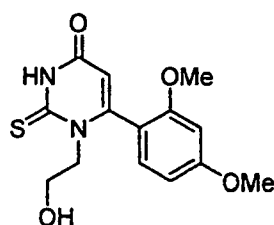


3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙烯酸(Z)-甲酯

將乙醇胺(0.88 毫升，14.69 毫莫耳)加至 3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(3.50 克，14.69 毫莫耳)及乙酸(0.17 毫升，2.94 毫莫耳)之異丙醇(70 毫升)混合液中，再將反應混合物加熱至 83℃。於二、四及六小時，將另外之乙醇胺(0.88 毫升，14.69 毫莫耳)加至反應混合物中。於 80℃ 下攪拌 48 小時後，將反應混合物冷卻，再於減壓下濃縮，其後令餘留物於氮下懸浮於等份飽和碳酸氫鈉溶液與水中。攪拌過夜後，將固狀物藉真空過濾法收集，再於真空烘箱中、於 30℃ 下乾燥過夜，即得米色粉狀之標題化合物(2.72 克，63%)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.77(t, $J=5.37\text{Hz}$, 1H) 7.13(d, $J=8.29\text{Hz}$, 1H) 6.47-6.52(m, 2H) 4.53(s, 1H) 3.84(s, 3H) 3.82(s, 3H) 3.66(s, 3H) 3.61(td, $J=5.45$, 5.45 Hz, 2H) 3.15(td, $J=5.53$, 5.53 Hz, 2H)。

實例 3



6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

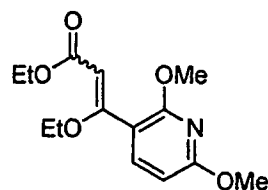
將異硫氰酸(三甲基矽酯)(23.80 毫升，168.79 毫莫耳)加至

3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙烯酸(Z)-甲酯 (9.50 克, 33.77 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(100 毫升)溶液中, 再將反應混合物於 85℃ 下加熱。攪拌過夜後, 將反應混合物冷卻, 以水性 1N 氫氧化鈉溶液(1×250 毫升, 然後 1×50 毫升)萃取, 將結合之水性層以二氯甲烷(2×50 毫升)清洗, 再將水性相以濃氫氯酸酸化至 pH 4。將所得固狀物過濾, 以水(2×50 毫升)清洗, 再於氮下乾燥過夜以得淡黃色粉末。於 90℃ 下令產物溶於 N,N-二甲基甲醯胺(70 毫升)中, 然後將水(80 毫升)加至此熱溶液中。令其冷卻至室溫再攪拌過夜後, 將固狀物藉真空過濾法收集, 以水清洗, 再於高度真空下乾燥, 即得灰白色粉狀之標題化合物(6.7 克, 61%)。

MS(ES+) 309.1 [M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.68(s, 1H) 7.24(d, J=8.29Hz, 1H) 6.69(d, J=2.44Hz, 1H) 6.65(dd, J=8.42, 2.32Hz, 1H) 5.70(d, J=2.20Hz, 1H) 4.69(t, J=4.88Hz, 1H) 4.50(ddd, J=13.42, 7.07, 4.15Hz, 1H) 3.83(s, 3H) 3.82(s, 3H) 3.59(dt, J=13.42, 7.32Hz, 1H) 3.46-3.55(m, 1H) 3.38-3.46(m, 1H)。

C. 芳基鹵路徑區段

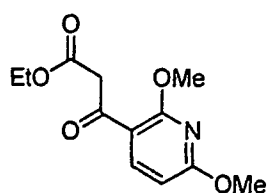
製備例 7



3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-乙氧基丙烯酸(Z,E)-乙酯

將雙(三-第三丁基膦)鈹(47 毫克, 0.092 毫莫耳)及氯化鋰(292 毫克, 0.27 毫莫耳)加至備有迴流冷凝器之燒瓶中, 再將儀器於真空下抽空且再填充氮數次。將已脫氣之無水1,4-二噁烷溶液(8 毫升)於氮下經由套管加至此燒瓶中, 繼而將 3-溴-2,6-二甲氧基吡啶(500 毫克, 2.29 毫莫耳)、N,N-二環己基甲胺(540 微升, 2.52 毫莫耳)及 3-乙氧基丙烯酸乙酯(1.0 毫升, 6.88 毫莫耳)加入, 再將所得橙色溶液加熱至 110℃。20 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 以水令反應中止, 再以乙酸乙酯稀釋。繼而分層, 再將水性層以乙酸乙酯萃取。將結合之有機萃取物以鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。再將餘留物藉於矽膠上使用 0-50%乙酸乙酯/庚烷洗提進行層析予以純化, 即得琥珀色油狀之標題化合物(604 毫克, 94%)。¹H NMR 顯示產物係由 2.5:1 之 E/Z 異構體混合物所構成。

製備例 8



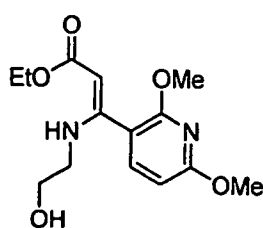
3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯

將 3N 水性氫氯酸 (3.5 毫升) 漸次加至 3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (600 毫克, 2.13 毫莫耳) 之二氯甲烷 (18 毫升) 溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時, 然後小心加至飽和碳酸氫鈉溶液 (30 毫升) 中。繼而分層, 再將水性層以二氯甲烷萃取。令結合之有機萃取物通過棉塞中以乾燥, 再於真空中濃縮。將所得油狀物藉急驟層析 (0-60% 乙酸乙酯 / 庚烷) 予以純化, 即得白色固狀之標題化合物 (515 毫克, 95% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.22 (d, $J=8.59\text{ Hz}$, 1H) 6.40 (d, $J=8.39\text{ Hz}$, 1H) 4.20 (q, $J=7.03\text{ Hz}$, 2H) 4.03 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 3.94 (s, 2H) 1.26 (t, $J=7.13\text{ Hz}$, 3H)。

D. 胺之脫保護路徑及衍生化

製備例 9



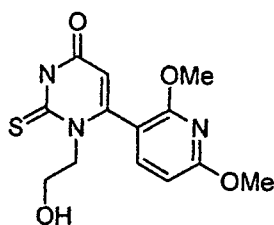
3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙烯酸(Z)-乙酯

將 2-胺基乙醇 (0.60 毫升, 9.9 毫莫耳) 其後乙酸 (0.63 毫升, 9.9 毫莫耳) 加至 3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯 (500 毫克, 1.97 毫莫耳) 之乙醇 (4 毫升) 溶液中。將反應混合物加熱至 90°C 16 小時, 冷卻至室溫, 再於真

空中濃縮。將餘留物分配於乙酸乙酯與水之間。將有機層於真空中濃縮，再將粗製材料藉於矽膠上以 20-80% 乙酸乙酯/庚烷洗提進行層析予以純化，即得清澈膠狀之標題化合物 (573 毫克，98%)。

MS(ES⁺) 297.3 [M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.75 (br.s., 1H) 7.44(d, J=8.05Hz, 1H) 6.34(d, J=8.05Hz, 1H) 4.51(s, 1H) 4.14(q, J=7.16Hz, 2H) 3.97(s, 3H) 3.95(s, 3H) 3.64(td, J=5.53, 5.53Hz, 2H) 3.17(td, J=5.53, 5.53Hz, 2H) 1.96(br.s., 1H) 1.27(t, J=7.07Hz, 3H)。

實例 4



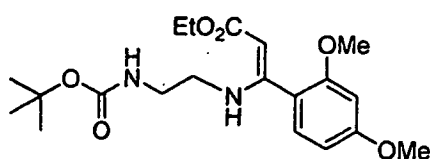
6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

將異硫氰酸(三甲基矽酯)(0.30 毫升，2.0 毫莫耳)加至 3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙烯酸(Z)-乙酯(100 毫克，0.34 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(1.0 毫升)溶液中，再將反應混合物於 80℃ 下加熱 4 小時。將已冷卻之反應混合物以乙酸乙酯稀釋，再以飽和水性碳酸氫鈉溶液

清洗。繼而分層，再將有機層於真空中濃縮。將餘留物以甲醇碾磨，再將所得固狀物藉真空過濾法收集，即得白色固狀之標題化合物(16 毫克，16%)。

MS(ES⁺)310.2[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.60 (d, J=8.29Hz, 1H)6.47(d, J=8.05Hz, 1H)5.76(s, 1H)4.66-4.75(m, 1H)4.01(s, 3H)3.98(s, 3H)3.77-3.85(m, 2H)3.57-3.63(m, 1H)。

製備例 10



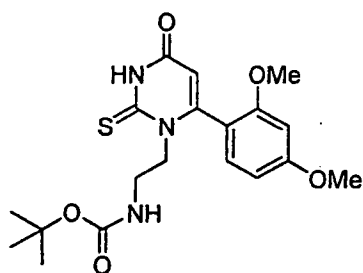
3-(2-(第三丁氧羰基胺基)乙胺基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯

將 3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(41.91 克，166 毫莫耳)、2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(54.7 克，342 毫莫耳)、及乙酸(16.14 克，269 毫莫耳)之乙醇(180 毫升)溶液於迴流加熱 5.3 小時。藉旋轉蒸發法移除大部分溶劑後，將所得油狀物分配於乙酸乙酯(約 300 毫升)與 10%(w/v)水性氯化銨之間。將乙酸乙酯層分離出，然後以水、10%(w/v)水性氯化銨(3 毫升)、及鹽水(10 毫升)清洗。將乙酸乙酯層以飽和水性碳酸氫鈉清洗，將鹽水(6 毫升)加入，再令乳膠沈降。將乙酸乙酯層最後以鹽水清洗

及於硫酸鈉上乾燥。將乙酸乙酯層之揮發性組份蒸發後可得黏滯、琥珀色太妃糖狀物(62.3 克, 95%)。此粗製產物乃直接使用而不必進一步純化。

LCMS(ESI)m/z : 395.4[M+H](100%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.43(s, 9H), 3.03-3.21(m, 4H), 3.83(s, 6H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 4.51(s, 1H), 4.88(br.s., 1H), 6.47(d, J=1.7Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=8.3Hz, 1H), 8.65(br.s., 1H)。

實例 5



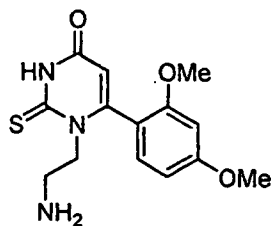
2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基胺基甲酸第三丁酯

將異硫氰酸(三甲基矽酯)(66 毫升, 470 毫莫耳)加至 3-(2-(第三丁氧羰基胺基)乙胺基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)丙烯酸(Z)-乙酯(62.3 克, 158 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(160 毫升)溶液中。於迴流下、於氮下加熱 15 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 再藉將飽和水性碳酸氫鈉(470 毫升)小心加入以令反應中止。將反應混合物以二氯甲烷萃取, 再

將水性層以二氯甲烷再萃取兩次。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，再蒸發以得黃-琥珀色泡沫狀物，將其藉於矽膠上以 0-80% 乙酸乙酯之庚烷液洗提進行層析予以純化，以得 49.2 克固狀物。於 70℃ 下令這些固狀物再懸浮之 1:1 乙酸乙酯/庚烷中 1 小時，然後於室溫下再 1 小時。將所得固狀物藉真空過濾法離析出，以另外之 1:1 乙酸乙酯/庚烷潤洗，再於濾器上拉乾。即得白色、微晶固狀之標題化合物(38.3 克，59.5%產率)。

LCMS(ESI) m/z : 408.3[M+H](100%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , 主要的旋轉異構體) δ 1.40(s, 9H), 3.23-3.45(m, 2H), 3.74(dt, $J=14.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.68-4.81(m, 2H), 5.81(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.51(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.58(br.s., 1H)。

實例 6



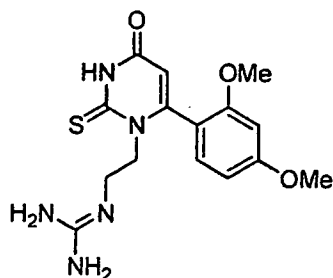
1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽

將乙醯氯(55 毫升，770 毫莫耳)於 3 分鐘期間徐緩加至已於冰/水浴中冷卻的乙醇(50 毫升，860 毫莫耳)之乙酸乙酯

(390 毫升)溶液中。5 分鐘後，將冷卻浴移除，攪拌 45 分後，將溶液加至 2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(31.7 克，77.8 毫莫耳)中。經過一段時間後有懸浮液形成，再攪拌 5 小時後，將固狀物藉真空過濾法收集，以乙酸乙酯潤洗。將固狀物拉乾，再進一步於真空下乾燥，即得 26.6 克(99.3%)無色固狀之期望產物。

LCMS(ESI)m/z : 291.3[M-NH₃+H](100%) , 308.3[M+H](33%) , 615.5[2M+H](2.3%) 。 ¹H NMR(500MHz , CD₃OD) δ 3.06 (ddd , J=12.9 , 7.8 , 5.9Hz , 1H) , 3.12(ddd , J=12.9 , 7.7 , 6.4Hz , 1H) , 3.87(s , 3H) , 3.89(s , 3H) , 4.14 (ddd , J=14.0 , 7.8 , 5.9Hz , 1H) , 4.82(ddd , J=14.0 , 7.7 , 6.4Hz , 1H) , 5.80(s , 1H) , 6.70(dd , J=8.3 , 2.2Hz , 1H) , 6.73(d , J=2.2Hz , 1H) , 7.27(d , J=8.3Hz , 1H) 。

實例 7



2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胍

將二異丙基乙胺(0.22 毫升, 1.3 毫莫耳)加至 1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽(181.6 毫克, 0.528 毫莫耳)(實例 6 產物)及 1H-吡啶-1-甲脒氫氨酸鹽(90.6 毫克, 0.618 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.55 毫升)懸浮液中。於 55℃ 下加熱 1 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 以乙醇(1.6 毫升)稀釋, 再將固狀產物藉真空過濾法收集, 以另外之乙醇潤洗。於室溫下令離析出之固狀物再懸浮於乙醇(2.1 毫升)中 3 小時, 其後再度藉真空過濾法收集且再以另外之乙醇潤洗。乾燥後即得無色固狀之期望產物。此產物之溶解度數據與其兩性離子形式一致。

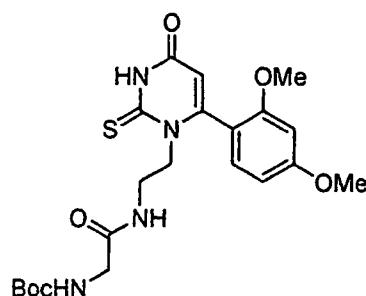
^1H NMR(500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+2$ 下降 20.%DCI 在 D_2O 中)) δ 3.31-3.37(m, 1H), 3.67(ddd, $J=14.8, 8.6, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.99(m, 1H), 3.90(s, 6H), 4.66-4.77(m, 1H), 5.80(s, 1H), 6.69(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。

2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胍氫氨酸鹽

令以上反應產物(116.3 毫克, 0.333 毫莫耳)懸浮於二噁烷中, 再以 4.0 M 氫氨酸/二噁烷溶液(0.30 毫升, 1.2 毫莫耳)處理。徹底渦動後, 將混合物中之揮發性組份移除, 即得白色固狀物(130.6 毫克, 0.338 毫莫耳)。

LCMS(ESI) m/z : 350.1[M+H](100%)。

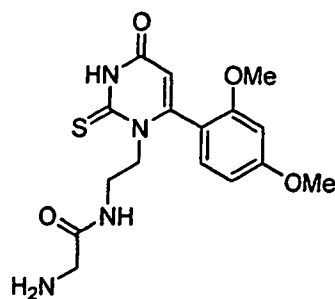
製備例 11



2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯

將 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(182 毫克, 0.48 毫莫耳)及第三丁氧羰基胺基-乙酸(70 毫克, 0.4 毫莫耳)及二異丙基乙胺(336 毫克, 1.6 毫莫耳)加至 1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氯酸鹽(123 毫克, 0.4 毫莫耳)(實例 6 產物)之無水二氯甲烷(4 毫升)溶液中。於室溫下攪拌過夜後, 將反應混合物於減壓下濃縮, 再將餘留物藉製備薄層層析(1:1 石油醚: 乙酸乙酯)予以純化, 即得 2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(120 毫克, 65%)。

實例 8

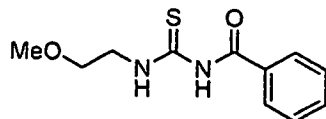


2-胺基-N-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)乙醯胺氫氨酸鹽

將氫氨酸之乙酸乙酯溶液(2 毫升)加至 2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙胺基)-2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(70 毫克, 0.15 毫莫耳)之乙酸乙酯(2 毫升)溶液中。於室溫下攪拌 4 小時後, 將反應混合物於減壓下濃縮, 即得固狀之 2-胺基-N-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)乙醯胺氫氨酸鹽(65 毫克, 100%)。

II. 6-碘-硫尿嘧啶路徑區段

製備例 12

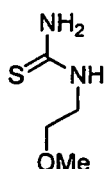


N-((2-甲氧基乙基)硫代胺甲醯基)苯甲醯胺

將 2-甲氧基乙胺(17.7 毫升, 202.2 毫莫耳)於 30 分鐘期間逐滴加至於室溫下於氫下之正攪拌的異硫氰酸苯甲醯酯(30.00 克, 183.8 毫莫耳)之二氯甲烷(300 毫升)溶液

中，再將混合物於室溫下攪拌 16 小時。將混合物接續以 10% 水性檸檬酸 (75 毫升)、水 (75 毫升) 及鹽水 (75 毫升) 清洗，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。所得黃色油狀物於靜置後固化，即得標題化合物 (41.85 克，96%)。此材料係直接使用於下一步中而不必進一步純化。

製備例 13

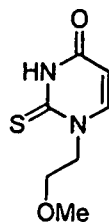


1-(2-甲氧基乙基)硫脲

將 N-((2-甲氧基乙基)硫代胺甲醯基)苯甲醯胺 (41.82 克，175.5 毫莫耳)、碳酸鉀 (24.25 克，175.5 毫莫耳) 之甲醇 (200 毫升) 與水 (200 毫升) 溶液於室溫下攪拌 16 小時。將混合物於真空中濃縮，再將水性層以乙酸乙酯 (5×100 毫升) 萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。所得黃色油狀物於靜置後固化，即得標題化合物 (21.38 克，91%)。此材料係直接使用於下一步中而不必進一步純化。

MS(ES⁺) 135.1 [M+1]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (br.s., 1H) 6.46 (br.s., 1H) 5.81 (br.s., 1H) 3.80 (br.s., 2H) 3.48-3.65 (m, 2H) 3.40 (s, 3H)。

製備例 14

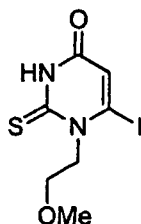


1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

於室溫下、於氬下，將新鮮製備之 0.96N 甲醇鈉之甲醇溶液(250 毫升，239.0 毫莫耳)於 30 分鐘期間逐滴加至正攪拌的 1-(2-甲氧基乙基)硫脲(21.38 克，159.3 毫莫耳)及 3,3-二乙氧基丙酸乙酯(46.5 毫升，239.0 毫莫耳)之甲醇(300 毫升)溶液中。將反應混合物加熱至 60℃ 45 分鐘，再冷卻至室溫。將溶劑於減壓下移除，再將甲苯(250 毫升)加至餘留物中。將混合物於迴流下攪拌另 3 小時，然後冷卻至室溫。將水(200 毫升)加入，繼而分層。將水性層以二氯甲烷(50 毫升)清洗，以 2N 水性氫氯酸中和，再以二氯甲烷(3×200 毫升)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。再將餘留物由異丙醇(200 毫升)中予以再結晶，即得淡黃色結晶固狀之標題化合物(13.3 克，45%)。

MS(ES+)187.1[M+1]⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.81 (br.s., 1H)7.39(d, J=7.81Hz, 1H)5.94(d, J=8.00Hz, 1H), 4.39(dd, J=5.27, 4.49Hz, 2H)3.73(dd, J=5.07, 4.29Hz, 2H)3.36(s, 3H)。

製備例 15

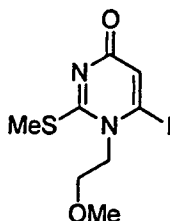


6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

於 -78°C 下、於氬下將正丁基鋰(2N 之己烷液，30.0 毫升，60.0 毫莫耳)逐滴加至正攪拌之二異丙胺(8.3 毫升，59.10 毫莫耳)之四氫呋喃(50 毫升)溶液中。將反應混合物徐緩加溫至 -20°C ，然後冷卻至 -78°C 。於 -78°C 下將 1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮(5.0 克，26.85 毫莫耳)之四氫呋喃(50 毫升)溶液逐滴加入。將反應混合物於 1 小時期間徐緩加溫至 -10°C ，然後冷卻至 -78°C 。於 -78°C 下將碘(15.0 克，59.07 毫莫耳)之四氫呋喃(50 毫升)溶液加入，再將反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。將反應以飽和水性氯化銨(200 毫升)稀釋，再將有機溶劑於減壓下移除。將水性餘留物以 1N 水性氫氯酸酸化至 pH 4，再以二氯甲烷(3×300 毫升， 1×200 毫升)萃取。將結合之有機層以 10% 水性硫代硫酸鈉溶液(400 毫升)，鹽水(300 毫升)清洗，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。於室溫下將所得餘留物於二氯甲烷中攪拌，再將固狀物藉過濾法收集，即得淺棕色固狀之標題化合物(9.05 克，54%)。將濾液濃縮，再藉急驟層析(0-25% 二氯甲烷/乙酸乙酯)予以純化，即得第二批乳黃色固狀之標題化合物(3.10 克，18%)(72% 結合產率)。

MS(ES+)313.0[M+1]⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.88 (br.s., 1H)6.70(s, 1H)4.88(br.s., 2H)3.78(t, J=6.05Hz, 2H)3.40(s, 3H)。

製備例 16



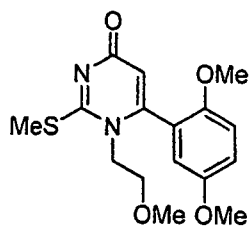
6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮

將二異丙基乙胺(5.0 毫升, 28.83 毫莫耳)及碘甲烷(9.0 毫升, 144.17 毫莫耳)加至正攪拌之 6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮(9.00 克, 28.83 毫莫耳)之乙腈(200 毫升)溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時, 再於真空中濃縮。將餘留物分配於二氯甲烷(200 毫升)與 1N 水性氫氯酸(100 毫升)之間。繼而分層, 再將有機層以鹽水(100 毫升)清洗, 於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將所得餘留物藉以二氯甲烷/庚烷熱碾磨予以純化, 即得乳黃色固狀之標題化合物(4.05 克, 43%)。

MS(ES+)327.0[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 6.77 (s, 1H)4.42(t, J=6.34Hz, 2H)3.69(t, J=6.34Hz, 2H)3.40(s, 3H)2.58(s, 3H)。

IIA. Suzuki 路徑區段

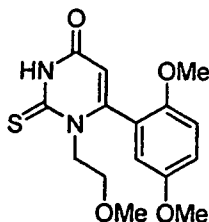
製備例 17



6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮

將已脫氣之 1,4-二噁烷 (2 毫升)，其後已脫氣之碳酸鈉 (65 毫克，0.61 毫莫耳) 之水 (0.7 毫升) 溶液加至 6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮 (100 毫克，0.31 毫莫耳)、(2,5-二甲氧基苯基)膦酸 (0.37 毫莫耳，1.2 當量) 與 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鉀 (II) (14 毫克，0.017 毫莫耳，0.05 當量) 之混合物中。令此反應混合物於 120℃ 下接受微波照射 30 分鐘，此粗製反應混合物係直接用於下一步驟中。

實例 9



6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

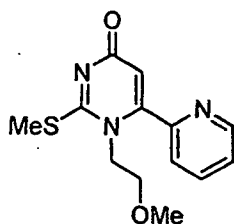
將硫化銨 (1 毫升，14.63 毫莫耳) 及吡啶 (1 毫升，12.41 毫

莫耳)加至先前 Suzuki 偶合反應所得之粗製反應混合物 (0.31 毫莫耳理論產量)中，再令混合物於 75℃ 下接受微波照射 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，置於二氯甲烷 (10 毫升)及水 (10 毫升)中，然後以 2N 氫氧化鈉鹼化。繼而分層，再將水性層以二氯甲烷 (2×10 毫升)萃取。然後將水性層以 2N 水性氫氯酸酸化至 pH 6，再以乙酸乙酯 (3×10 毫升)萃取。將結合之有機萃取物於硫酸鎂上乾燥，再於真空中濃縮。將粗製反應混合物藉急驟層析予以純化，即得固狀之期望產物 (38 毫克，兩步驟得 38%)。

MS(ES+)323.1[M+1]⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.14 (br.s., 1H), 7.01(dd, J=8.90, 3.10Hz, 1H), 6.89(d, J=9.16Hz, 1H), 6.80(d, J=3.21Hz, 1H), 5.84(d, J=1.83Hz, 1H), 4.70(dt, J=13.74, 4.35Hz, 1H), 3.83-3.92(m, 1H), 3.78-3.82(m, 6H), 3.73-3.79(m, 1H), 3.44(ddd, J=9.96, 5.84, 3.89Hz, 1H), 3.16(s, 3H)。

IIB.Negishi 路徑區段

製備例 18

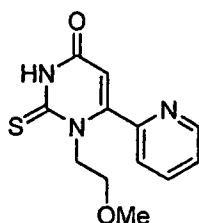


1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4(1H)-酮

於 -78℃ 下，將正丁基鋰 (2.0M, 0.32 毫升, 0.64 毫莫耳)

徐緩加至 2-溴吡啶 (0.058 毫升, 0.61 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (2 毫升) 液中。30 分鐘後, 將無水氯化鋅 (92 毫克, 0.67 毫莫耳) 加入, 再於將反應混合物加溫至室溫之時予以攪拌另 30 分鐘。將 6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮 (200 毫克, 0.61 毫莫耳), 其後參(二苳叉丙酮)二鈹(0) (27 毫克, 0.03 毫莫耳)、2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基聯苯 (26 毫克, 0.06 毫莫耳) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 加至反應混合物中, 然後將反應混合物加熱至 80°C。攪拌過夜後, 將產物以乙酸乙酯 (3×10 毫升) 萃取, 再以水 (3×10 毫升) 清洗。然後將水性層以 2M 氫氯酸酸化至 pH 4, 再將產物以二氯甲烷 (3×10 毫升) 萃取及於硫酸鎂上乾燥。將溶劑於真空中移除, 即得橙色油狀 (100 毫克) 之 1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-4(1H)-酮 (37%) 與 1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮 (32%) 的混合物。

實例 10



1-(2-甲氧基乙基)-6-(吡啶-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

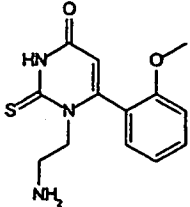
將粗製 1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)-6-(吡啶-2-基)嘧啶-

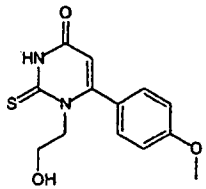
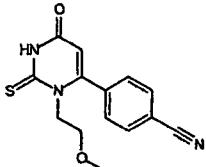
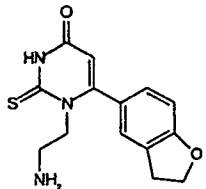
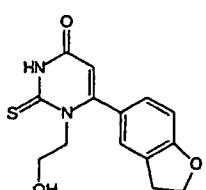
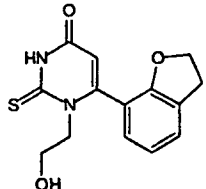
4(1H)-酮 (100 毫克， 0.36 毫莫耳)、 硫化銨溶液 (0.2 毫升， 0.64 毫莫耳)及吡啶 (0.2 毫升)於二噁烷 (2 毫升)中、 於 70℃ 下攪拌 4 小時。 將反應混合物以水 (10 毫升)稀釋， 以 2M 氫氧化鈉鹼化， 再以二氯甲烷 (3×10 毫升)清洗。 將水性層以 2M 氫氨酸酸化至 pH 6， 再將產物以乙酸乙酯 (3×10 毫升)萃取。 將結合之有機層以水 (3×10 毫升)、 鹽水 (3×10 毫升)清洗， 於硫酸鎂上乾燥， 再於真空中濃縮。 將粗製材料藉使用酸性方法進行質量導向自動純化予以純化， 即得棕色固狀產物 (3 毫克， 3%)。

MS(ES+)264.07[M+1]⁺。 ¹H NMR(400MHz， CDCl₃) δ 8.76 (br.s， 1H)， 7.92(br.s， 1H)， 7.48-7.54(m， 2H)， 7.32(br d， 1H)， 5.95(br d， 1H)， 4.65(br.s， 2H)， 3.64(br.s， 2H)。

下列表 2 實例係依如上所述之羧酸路徑段落之製備例， 由相應之羧酸中製備以得中間體 β-酮-酯， 其後使用上述於 I. β-酮酯路徑區段中的其他方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

表2. 源自羧酸路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
11		1-(2-胺乙基)-6-(2-甲氧基,苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	278.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.58 - 7.98 (m, 3 H), 7.54 (td, J=8.20, 1.60 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=7.56, 1.60 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.08 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.60 (ddd, J=13.51, 7.79, 6.41 Hz, 1 H), 3.82 - 3.87 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.76 - 2.91 (m, 2 H)

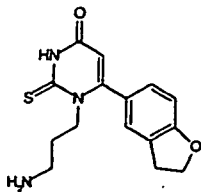
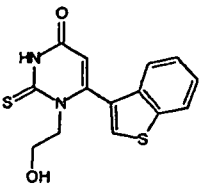
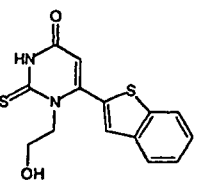
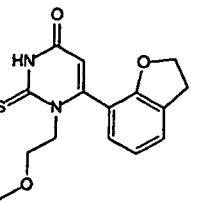
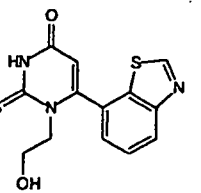
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
12		1-(2-羥乙基)-6-(4-甲氧基, 苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.0	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.38 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 4.37 (t, J=6.22 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.74 (t, J=6.34 Hz, 2 H)
13		4-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]苯甲腈	288.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.53 (br. s, 1 H), 7.80 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.65 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H)
14		1-(2-胺乙基)-6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮 氫氨酸鹽	290.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 7.79 (br. s., 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.24 (dd, J=8.01, 1.74 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.61 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 4.34 (t, J=8.01 Hz, 2 H), 3.24 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 2.89 - 3.02 (m, 2 H)
15		6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	291.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.68 (br. s., 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 5.70 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.75 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 4.60 (t, J=9.06 Hz, 2 H), 4.19 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 3.53 (td, J=5.60 Hz, 2 H), 3.23 (t, J=8.71 Hz, 2 H)
16		6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	291.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.50 (br. s., 1 H), 7.33 (d, J=7.10 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=7.56 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 4.64 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 3.30 (t, J=8.70 Hz, 1 H), 1.86 (t, J=5.95 Hz, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
17		2-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	292.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (br. s., 1 H), 7.48 (td, J=7.90, 1.60 Hz, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 5.76 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 5.22 - 5.48 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H)
18		1-(3-胺丙)-6-(2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	292.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.55 (ddd, J=8.00, 8.00, 1.30 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=7.42, 1.37 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.39 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=7.40, 7.40 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.58 (dt, J=15.13, 7.66 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 2.73 (t, J=7.81 Hz, 2 H), 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H)
19		1-(2-胺乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	292.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.99 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (br, 3H), 7.74 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96-4.02 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).
20		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	294.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 8.30 (dd, J=4.81, 1.14 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=8.70, 4.58 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.70, 1.37 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.33 (br. s., 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.55 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H)
21		1-(2-羥乙基)-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	294.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.69 (t, J=5.38 Hz, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.44 - 3.60 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H)

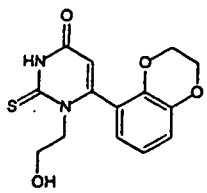
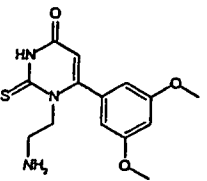
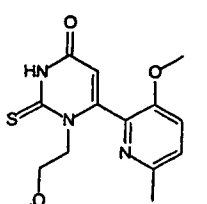
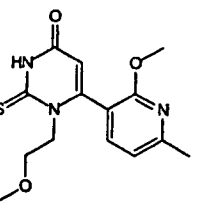
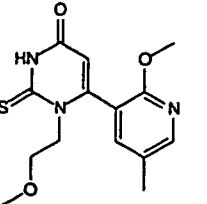
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
22		1-(2-羥乙基)- 6-(3-甲氧基-6- -甲基吡啶-2- 基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	294.1	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 7.33 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 4.18 - 4.35 (m, 2 H), 3.91 - 3.98 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
23		1-(2-甲氧基 乙基)-6-(2-甲 氧基吡啶-3- 基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	294.2	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 9.76 (br. s, 1 H), 8.32 (dd, J=5.04, 1.83 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=7.33, 1.83 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=7.33, 5.04 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 4.76 (dt, J=13.74, 3.43 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.69 - 3.86 (m, 2 H), 3.40 (dt, J=10.00, 4.20 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H)
24		1-(2-羥乙基) -6-[2-(甲硫基)苯基]-2-硫基 -2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	295.0	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 9.54 (br. s, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 4.71 (dt, J=13.74, 5.38 Hz, 1 H), 3.88 (td, J=11.28, 5.38 Hz, 1 H), 3.80 (dt, J=13.74, 5.95 Hz, 1 H), 3.70 (td, J=11.05, 5.15 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.87 (t, J=5.72 Hz, 1 H)
25		1-(2-胺乙基)- 6-(4-氟-2-甲 氧基苯基)-2- 硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮氫酸鹽	296.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.89 (s, 1 H), 7.80 (br. s., 3 H), 7.44 (dd, J=8.39, 6.64 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=11.22, 2.24 Hz, 1 H), 6.97 (ddd, J=8.40, 8.40, 2.20 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.54 - 4.66 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H), 2.88 (br. s, 2 H)
26		1-(2-胺乙基) -6-(5-氟-2-甲 氧基苯基)-2- 硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮氫酸鹽	296.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.91 (s, 1 H), 7.88 (br. s., 3 H), 7.42 (td, J=8.78, 3.12 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.20, 3.12 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=9.27, 4.20 Hz, 1 H), 5.88 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 3.85 - 3.93 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H)

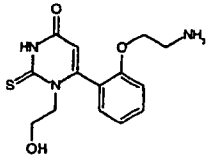
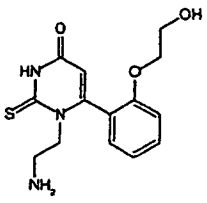
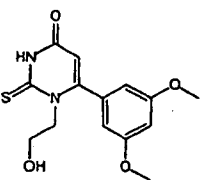
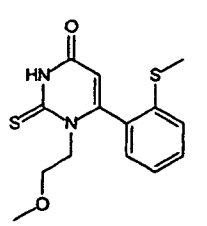
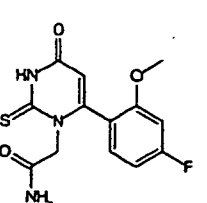
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
27		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	297.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.33 (dd, J=8.39, 6.44 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J=10.83, 2.24 Hz, 1 H), 6.82 (ddd, J=8.40, 8.40, 2.30 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 - 3.83 (m, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 1 H)
28		6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	297.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (br. s., 1 H), 7.37 (ddd, J=8.70, 8.70, 2.90 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.42, 3.05 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=9.03, 4.15 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H)
29		2-[6-(1H-吲哚-4-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	301.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.49 (br. s., 1 H), 7.54 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.17 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 6.36 (br. s., 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.16 - 5.34 (m, 1 H), 3.77 - 3.96 (m, 1 H)
30		1-(3-胺丙基)-6-(1H-吲哚-4-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	301.1	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.60 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=3.14 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=7.66 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=6.97 Hz, 1 H), 6.37 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 1 H), 2.63 (t, J=7.84 Hz, 2 H), 1.79 - 2.05 (m, 2 H)
31		2-[6-(1-苯並呋喃-7-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	301.9	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.88 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H), 6.99 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
32		1-(3-胺丙基)-6-(1H-吲哚-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮甲酸鹽	302.1	1.36分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
33		6-(1H-吲哚-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	302.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.63 (s, 1 H), 7.45 (t, J=8.01 Hz, 2 H), 7.22 (t, J=7.79 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.33 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.64 (br. s., 2 H), 3.60 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.03 (s, 3 H)
34		1-(3-胺丙基)-6-(1-苯並呋喃-7-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	302.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.91 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=6.85, 2.45 Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.03 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.48 - 4.60 (m, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 2.67 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H)
35		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	303.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.30 (br. s., 1 H), 8.30 (dd, J=4.81, 1.60 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.01, 1.60 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.17 (dd, J=7.79, 4.58 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.44 (br. s., 2 H), 3.45 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H)
36		1-(2-胺乙基)-6-(1-苯並噻吩-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	304.0	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 7.92-7.94 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H)
37		2-[6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	304.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.74 (br. s., 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 6.85 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.59 (t, J=8.62 Hz, 1 H), 3.20 (t, J=8.88 Hz, 2 H)

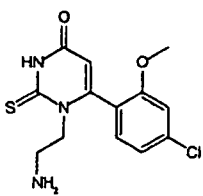
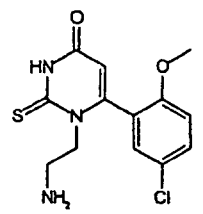
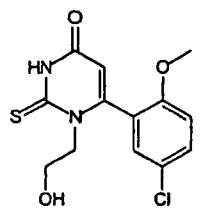
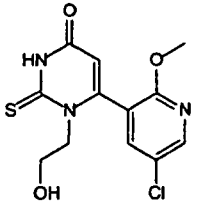
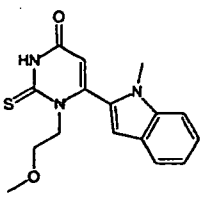
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
38		1-(3-胺丙基)-6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮 氫氨酸鹽	304.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.74 (s, 1 H), 7.81 (br. s., 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.23 (dd, J=8.36, 2.09 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.79 Hz, 1 H), 4.61 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 4.10 (t, J=6.97 Hz, 2 H), 3.25 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H)
39		6-(1-苯並噻吩-3-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) 7.97 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.46-7.45 (m, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.65-4.63 (m, 1 H), 3.90-3.85 (m, 1 H), 3.84-3.80 (m, 1 H), 3.62-3.61 (m, 1 H)
40		6-(1-苯並噻吩-2-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 6.06 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.86 (t, J=6.18 Hz, 1 H), 4.31 (t, J=6.18 Hz, 2 H), 3.63 (td, J=6.40, 6.40 Hz, 2 H)
41		6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-7-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.89 (br. s., 1 H), 7.31 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 6.93 (t, J=7.56 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 4.63 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 3.28 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H)
42		6-(1,3-苯並噻唑-7-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.91 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H) 8.24 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=7.83, 7.34 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.03 (s, 1 H) 4.72 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 4.22 - 4.31 (m, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 1 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H)

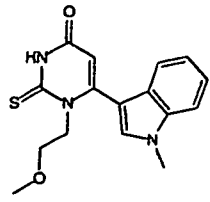
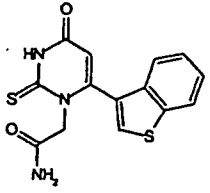
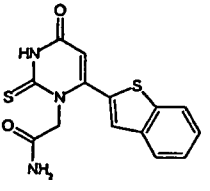
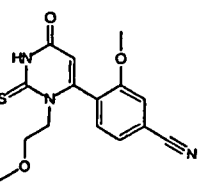
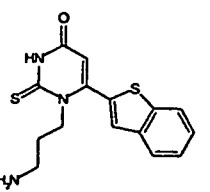
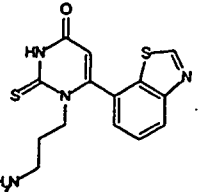
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
43		1-(3-胺丙基)- 6-(2-甲氧基 -5-甲基)-2- 硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮 氫氯酸鹽	306.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.79 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 3 H), 7.34 (dd, J=8.29, 1.22 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 5.78 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.62 (br. s., 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.47 - 2.56 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.84 (s, 1 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H)
44		2-[6-(2-甲氧 基-5-甲基吡 啶-3-基)-4-側 氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧 啶-1(2H)-基] 乙醯胺	306.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.82 (br.s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.50 (br.s., 1H), 3.87 (s, 4H), 2.20 (s, 3H).
45		1-(3-胺丙基)- 6-(2-甲氧基-5 -甲基吡啶-3- 基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮三 氟乙酸鹽	306.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (br.s., 2H), 5.90 (s, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 2H).
46		6-[2-(2-羥乙 基)苯基]-1-(2- 甲氧基乙基)-2- 硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	307.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.41 (d, J=7.10 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=7.79, 6.87 Hz, 1 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.48 (dt, J=13.68, 5.07 Hz, 1 H), 3.81 - 3.99 (m, 3 H), 3.65 (ddd, J=10.25, 6.93, 5.27 Hz, 1 H), 3.58 (dt, J=10.36, 5.24 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.83 (dt, J=14.25, 6.96 Hz, 1 H), 2.72 (dt, J=14.20, 7.00 Hz, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
47		6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.57 (br. s, 1 H), 7.02 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=7.90, 7.90 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=7.56, 1.37 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.73 (dt, J=14.14, 5.52 Hz, 1 H), 4.30 (s, 4 H), 3.97 (dt, J=14.31, 5.78 Hz, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H)
48		1-(2-胺乙基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫酸鹽	308.0	3.442分 柱：XBRIDGE-C18 4.6x75毫米 3.5微米；流動相 -A=0.1%三氟乙酸之乙腈液，B=0.1%三氟乙酸之水液；時間(分)/%B= 0/90，0.8/90，1.8/55，3/5，6.5/5，7/90；流速：0.8毫升/分，柱溫=40°C；稀釋劑：CAN
49		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	308.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.41 (br. s., 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 4.22 - 4.38 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.57 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
50		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	308.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.56 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.72 (dt, J=13.57, 3.86 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.67 - 3.83 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H)
51		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	308.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 8.11 (s, 1 H), 7.56 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.64 - 4.76 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)

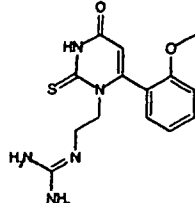
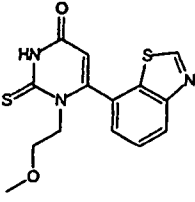
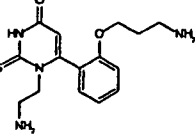
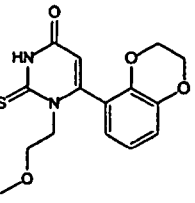
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
52		6-[2-(2-氨基 乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4 (1H)-酮甲酸 鹽	308.2	2.14分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米， 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保持 於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
53		1-(2-胺乙基) -6-[2-(2-羥乙 氧基)苯基]-2 -硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H) -酮氫氨酸鹽	308.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.09 (ddd, J=12.9, 7.6, 6.1 Hz, 1 H), 3.19 (ddd, J=12.9, 7.6, 6.5 Hz, 1 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 4.16 (ddd, J=10.6, 4.7, 3.5 Hz, 1 H), 4.22 (ddd, J=10.8, 6.1, 3.9 Hz, 1 H), 4.26-4.37 (m, 1 H), 4.60-4.74 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 7.15 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J=8.5, 7.5, 1.8 Hz, 1 H)
54		6-(3,5-二甲氧 基苯基)-1-(2- 羥乙基)-2-硫 基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)- 酮	309.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.72 (br. s, 1 H), 6.67 (d, J=2.26 Hz, 2 H), 6.62 (t, J=2.30 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 4.77 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 4.14 (t, J=6.45 Hz, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 3.57 (td, J=5.90 Hz, 2 H)
55		1-(2-甲氧基 乙基)-6-[2-(甲硫基)苯基]-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4 (1H)-酮	309.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.66 (br. s, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 1 H), 7.28 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=6.64 Hz, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 3.68 - 3.81 (m, 2 H), 3.41 - 3.51 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)
56		2-[6-(4-氟-2- 甲氧基苯基) -4-側氧基-2- 硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H) -基]乙醯胺	310.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (s, 1 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.17 (dd, J=8.30, 6.93 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.13, 2.15 Hz, 1 H), 6.97 (br. s., 1 H), 6.86 (td, J=8.44, 2.24 Hz, 1 H), 5.78 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 5.36 (br. s., 2 H), 3.28 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
57		1-(3-胺丙基)- 6-(4-氟-2-甲氧 基苯基)-2-硫 基-2,3-二氫噻 啉-4(1H)-酮氫 氨酸鹽	310.0	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.36 (dd, J=8.39, 6.44 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=10.83, 2.24 Hz, 1 H), 6.85 (td, J=8.30, 2.34 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.51 - 4.63 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 2.76 (t, J=7.81 Hz, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H)
58		1-(3-胺丙基)- 6-(5-氟-2-甲 氧基苯基)-2- 硫基-2,3-二 氫噻啉-4(1H)- 酮氫氨酸鹽	310.0	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.31 (td, J=8.59, 3.12 Hz, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 2 H), 5.81 (s, 1 H), 4.51 - 4.64 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 2.77 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H)
59		2-[6-(5-氟-2-甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫噻啉 -1(2H)-基]乙 醯胺	310.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.35 (br. s., 2 H) 3.83 (s, 3 H) 5.85 - 5.90 (m, 1 H) 7.03 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.07 (br. s., 1 H) 7.19 (dd, J=9.15, 4.27 Hz, 1 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.38 (td, J=8.72, 3.05 Hz, 1 H) 12.85 (br. s., 1 H)
60		6-(2-氟-6-甲 氧基苯基)-1- (2-甲氧基乙 基)-2-硫基- 2,3-二氫噻啉 -4(1H)-酮	311.1	1H NMR (400 MHz, 氖仿 -d) δ ppm 10.08 (br. s., 1 H), 7.44 (ddd, J=8.30, 8.30, 6.80 Hz, 1 H), 6.82 (t, J=8.47 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.49 - 4.65 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H)
61		1-(2-胺乙基)- 6-(2-氯-4-甲氧 基苯基)-2-硫 基-2,3-二氫噻 啉-4(1H)-酮氫 氨酸鹽	311.9	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 3 H), 7.55 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.36, 2.09 Hz, 1 H), 5.91 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.53 - 4.71 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.73 - 3.84 (m, 1 H), 2.92 - 3.08 (m, 1 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
62		1-(2-胺乙基)- 6-(4-氯-2-甲氧 基苯基)-2-硫基 -2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮氫氯 酸鹽	312.0	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d3) δ ppm 7.34 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.60 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.13, 1.72 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.97 - 3.16 (m, 2 H)
63		1-(2-胺乙基)- 6-(5-氯-2-甲 氧基苯基)-2- 硫基-2,3-二 氫嘧啶-4 (1H)-酮氫氯 酸鹽	312.2	1.67分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米， 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保 持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
64		6-(5-氯-2-甲氧 基苯基)-1-(2- 羥乙基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	313.2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H) 7.57 (dd, J=8.78, 2.68 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.83 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 4.44 - 4.52 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.53 (dt, J=13.66, 6.83 Hz, 1 H) 3.42 (ddd, J=10.12, 6.46, 3.90 Hz, 1 H)
65		6-(5-氯-2-甲氧 基吡啶-3-基)-1 -(2-羥乙基)-2- 硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	314.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.38 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 5.93 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.36 - 3.51 (m, 2 H)
66		1-(2-甲氧基乙 基)-6-(1-甲基 -1H-吲哚-2-基) -2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮	316.0	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.90 (br. s, 1 H), 7.67 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.21 (dd, J=7.10, 7.10 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.71 (br. s, 1 H), 4.34 (br. s, 1 H), 3.72 - 3.84 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H)

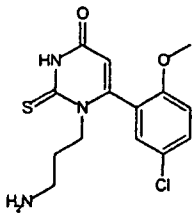
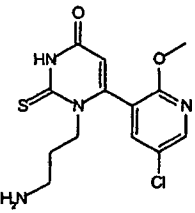
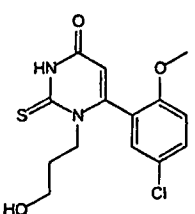
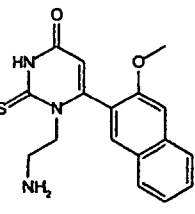
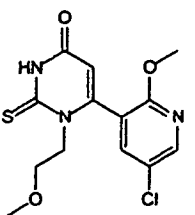
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
67		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	316.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.70 (br. s., 1 H), 7.50 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.61 (br. s., 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H)
68		2-[6-(1-苯並噻吩-3-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	318.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.99 - 8.12 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.77 (d, J=6.18 Hz, 1 H), 7.42 - 7.57 (m, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 5.17 - 5.68 (m, 1 H), 3.77 - 4.25 (m, 1 H)
69		2-[6-(1-苯並噻吩-2-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	318.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.63 (br. s, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.34 (br. s, 1 H), 6.97 (br. s., 1 H), 6.03 - 6.11 (m, 1 H), 4.53 - 5.06 (m, 2 H)
70		3-甲氧基-4-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]苯甲腈	318.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.71 (dt, J=14.20, 3.43 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.80 (td, J=9.79, 3.78 Hz, 1 H), 3.64 (ddd, J=14.20, 9.39, 4.35 Hz, 1 H), 3.36 (ddd, J=10.30, 4.35, 3.21 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H)
71		1-(3-胺丙基)-6-(1-苯並噻吩-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	318.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.90 (br. s., 1 H), 8.06 - 8.11 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.73 (br. s., 3 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H)
72		1-(3-胺丙基)-6-(1,3-苯並噁唑-7-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	319.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.98 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.29 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.72 (m, J=9.78 Hz, 2 H), 7.52 (br. s., 3 H), 6.10 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 1 H), 3.49 - 3.82 (m, 3 H), 1.68 - 1.87 (m, 2 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
73		6-(1-苯並噻吩 -7-基)-1-(2-甲 氧基乙基)-2- 硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	319.4	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.72 (br. s, 1 H), 7.94 (dd, J=8.01, 0.69 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=5.50 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=7.67 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=5.50 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.55 (dt, J=14.03, 4.89 Hz, 1 H), 4.06 (dt, J=13.40, 6.58 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, J=10.42, 6.98, 5.04 Hz, 1 H), 3.47 (dt, J=10.42, 5.09 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H)
74		6-(1-苯並噻吩 -4-基)-1-(2-甲 氧基乙基)-2- 硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	319.4	¹ H NMR (301 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H), 8.16 (t, J=4.48 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=5.51 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=4.36 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=5.51 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.31 (ddd, J=13.31, 7.57, 5.74 Hz, 1 H), 3.84 (dt, J=13.37, 6.74 Hz, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H)
75		6-(1,3-苯並噻 唑-2-基)-1-(2- 甲氧基乙基)- 2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮	320.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.91 (br. s., 1 H), 8.14 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, J=8.01, 7.10, 1.15 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, J=7.80, 7.80, 0.90 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.04 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H)
76		1-(3-胺丙基)-6- (2,3-二氫-1,4-苯 並二噁英-6-基) -2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮氫氨酸鹽	320.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 3 H), 7.07 (s, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 5.77 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.30 (s, 4 H), 4.03 - 4.18 (m, 2 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 1.76 - 1.93 (m, 2 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
77		2-{2-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}胍氨酸鹽	320.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1 H), 7.65 (br. t, J=6.10, 6.10 Hz, 1 H), 7.53 (td, J=7.93, 1.46 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7.56, 1.46 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=7.44 Hz, 2 H), 6.97 (br. s., 4 H), 5.80 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 4.54 (br. d, J=13.70 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.63 (m, J=9.03 Hz, 1 H), 3.53 (td, J=9.33, 4.51 Hz, 1 H), 3.17 - 3.22 (m, 1 H)
78		6-(1,3-苯並噁唑-7-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	320.4	¹ H NMR (301 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.97 (br. s., 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.26 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.48 (dt, J=14.00, 4.82 Hz, 1 H), 4.11 - 4.32 (m, 1 H), 3.45 - 3.69 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H)
79		1-(2-胺乙基)-6-[2-(3-胺基丙氧基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮胍氨酸鹽	321.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.57 (t, J=7.42 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=6.83 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=7.03 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 4.17 - 4.25 (m, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 2.97 - 3.18 (m, 4 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H)
80		6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	321.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.79 (br. s., 1 H), 7.00 (dd, J=8.24, 1.60 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=7.90 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=7.56, 1.60 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.70 (dt, J=13.91, 4.84 Hz, 1 H), 4.29 (s, 4 H), 3.94 (dt, J=14.08, 6.93 Hz, 1 H), 3.70 (ddd, J=10.19, 7.67, 5.95 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, J=10.25, 6.13, 4.24 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR光譜數據或HPLC滯留時間及條件
81		1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	321.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.85 (s, 1 H), 7.80 (br. s., 3 H), 7.11 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.58-4.69 (m, 1 H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 2.82-2.95 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H):
82		1-(3-胺丙基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 3 H), 7.13 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=5.38 Hz, 2 H), 5.81 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H)
83		2-[6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	322.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.75 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 2 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.98 - 5.44 (m, 1 H), 3.94 - 4.29 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H)
84		1-(2-胺乙基)-6-(2,5-二甲氧基-4-甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).
85		1-(3-胺丙基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.0	3.567分(柱：XBRIDGE-C18 4.6x75毫米 3.5微米；流動相-A=0.1%三氟乙酸之乙腈液，B=0.1%三氟乙酸之水液；時間(分)/%B= 0/90，0.8/90，1.8/55，3/5，6.5/5，7/90 流速：0.8毫升/分，柱溫=40℃；稀釋劑：CAN
86		2-[6-(3,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	322.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 6.62 (d, J=1.74 Hz, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 5.83 (d, J=1.92 Hz, 1 H), 5.17 (br. s, 1 H), 4.08 (br. s, 1 H), 3.75 (s, 6 H)

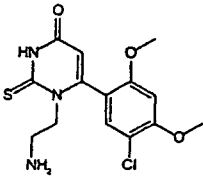
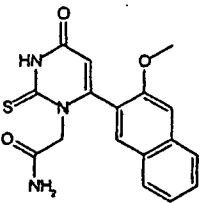
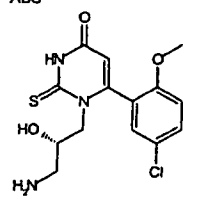
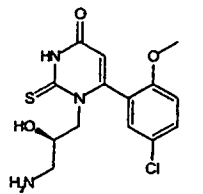
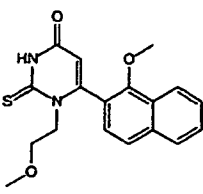
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
87		1-(3-胺丙基)-6-(2,5-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.08 - 7.12 (m, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.76 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H)
88		1-(3-胺丙基)-6-[2-(2-羥乙氧基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.2	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 1.81-1.92 (m, 1 H), 2.05 (dq, J=13.4, 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 2.76 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 3.90-4.02 (m, 1 H), 4.16 (ddd, J=11.0, 4.6, 3.7 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, J=10.7, 5.9, 4.1 Hz, 1 H), 4.45-4.59 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 7.13 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, J=8.4, 7.6, 1.3 Hz, 1 H)
89		[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酸	323.1	2.09分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米, 於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈, 保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速: 2毫升/分
90		1-(2-胺乙基)-6-(5-氟-2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	325.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.88 (s, 1 H), 7.87 (br.s., 3 H), 7.32 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83-3.92 (m, 1 H), 2.87-2.98 (m, 2 H).
91		1-(3-胺丙基)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	326.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.88 (s, 1 H), 7.66 (br.s., 3 H), 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.80, 2.45 Hz, 1 H), 5.89 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 2 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H)

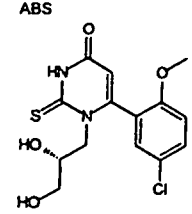
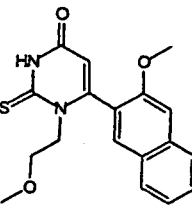
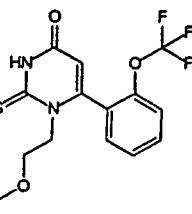
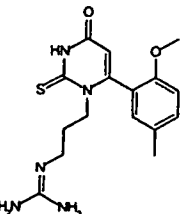
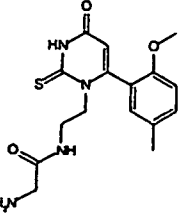
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
92		1-(3-胺丙基)- 6-(5-氯-2-甲 氧基苯基)-2 -硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H) -酮氫氨酸鹽	326.3	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.57 (dd, J=9.03, 2.68 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 2.80 (t, J=7.81 Hz, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H)
93		1-(3-胺丙基) -6-(5-氯-2-甲 氧基吡啶-3- 基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮氫 氨酸鹽	326.9	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 8.37 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.74 - 3.85 (m, 1 H), 2.84 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H)
94		6-(5-氯-2-甲氧 基苯基)-1-(3- 羥丙基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	327.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.51 (dd, J=8.93, 2.52 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.52 (ddd, J=13.91, 9.79, 4.69 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (ddd, J=14.43, 10.08, 5.27 Hz, 1 H), 3.36 (t, J=6.18 Hz, 2 H), 1.82 - 1.96 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H)
95		1-(2-胺乙基)- 6-(3-甲氧基-2 -萘基)-2-硫基 -2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮氫 氨酸鹽	327.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.92 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.90 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 7.73 (br. s., 3 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 5.92 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.58 - 4.69 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 2.79 - 2.99 (m, 2 H)
96		6-(5-氯-2-甲氧 基吡啶-3-基)-1 -(2-甲氧基乙基) -2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)-酮	328.0	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.79 (br. s., 1 H), 8.24 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 5.78 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.76 (dt, J=14.37, 2.89 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.86 (td, J=9.96, 3.43 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, J=14.20, 9.85, 3.89 Hz, 1 H), 3.36 (dt, J=10.36, 3.52 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
97		1-(2-胺乙基)- 6-(2-甲氧基喹 啉-3-基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮三 氟乙酸鹽	328.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.92 (br.s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.83-7.65 (m, 6 H), 7.38 (t, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3 H), 2.98-3.18 (m, 2 H).
98		1-(3-胺丙基)-2- 硫基-6-[2-(2H- 1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮 氫氨酸鹽	328.9	0.893分 柱：LCMS-Q Supelco 3x30毫米；流動相：由0%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
99		2-[4-側氧基-2- -硫基-6-[2-(2H- 1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3,4-二氫 嘧啶-1(2H)-基] 乙醯胺	329.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.79 (d, 1H).:
100		1-(2-羥乙基)-6- (3-甲氧基-2-萘 基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4(1H)-酮	329.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 (d, J=9.16 Hz, 2 H), 7.54 (ddd, J=8.13, 6.98, 0.92 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.41 (ddd, J=8.24, 6.87, 0.92 Hz, 1 H), 5.87 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.68 (br. s., 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H)
101		1-(2-甲氧基乙 基)-2-硫基-6- [2-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)苯基] -2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	330.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (br. s., 1 H), 8.14 (s, 2 H), 8.05 (d, J=7.67 Hz, 1 H), 7.77 (td, J=7.67, 2.09 Hz, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H)

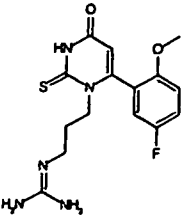
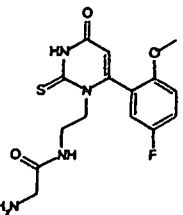
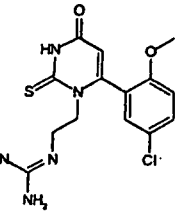
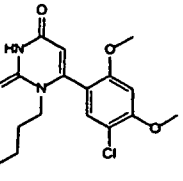
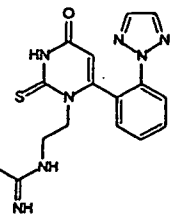
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
102		6-(2-乙氧基苯基)-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	333.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.25 - 10.39 (m, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.88 - 6.99 (m, 1 H) 5.81 - 5.88 (m, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.34 - 3.44 (m, 1 H) 3.05 - 3.13 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 1.63 - 1.78 (m, 1 H) 1.40 - 1.49 (m, 1 H) 1.32 - 1.38 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 1 H)
103		2-{3-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍	334.1	1.31分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米， 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保 持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
104		6-(2-乙氧基苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	335.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.15 (br. s., 1 H) 7.45 (ddd, J=8.29, 7.51, 1.76 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=7.51, 1.66 Hz, 1 H) 7.03 (ddd, J=7.41, 0.78 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.83 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 4.69 (ddd, J=13.46, 5.66, 4.10 Hz, 1 H) 4.10 (q, J=6.89 Hz, 2 H) 3.68 - 3.85 (m, 2 H) 3.50 (ddd, J=9.71, 6.19, 3.61 Hz, 1 H) 3.43 (spt, J=6.05 Hz, 1 H) 1.37 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.02 (dd, J=6.05, 1.76 Hz, 6 H)
105		1-(3-胺丙基)-6-(2,4-二甲氧基-5-甲苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	335.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.76 (s, 1H), 7.68 (br.s., 3H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.68 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 2H):.

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
106		1-(3-胺丙基)-6-(2,5-二甲氧基-4-甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	336.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄): δ 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H).
107		2-[6-(5-氟-2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	339.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.11 (br.s., 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.83 (br.s., 1 H), 5.72 (br.s., 1 H), 5.41 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72-3.82 (m, 1 H).
108		1-(3-胺丙基)-6-(5-氟-2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	339.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H):.
109		1-(2-甲氧基乙基)-6-[3-(甲磺醯基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	341.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.70 (br. s., 1 H), 8.08 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.72 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.22 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H)
110		1-(2-甲氧基乙基)-6-[4-(甲磺醯基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	341.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 8.08 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.81 (s, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 3.66 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H)

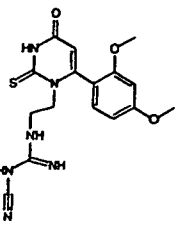
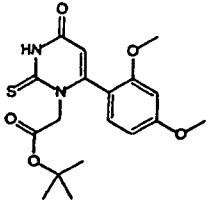
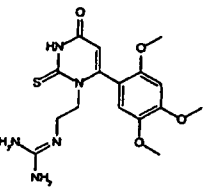
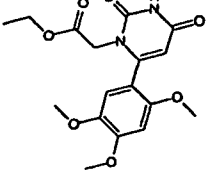
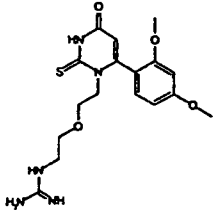
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
111		1-(2-胺乙基)-6-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	342.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.87 (br. s, 1 H), 7.80 (br. s, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.84 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H)
112		2-[6-(3-甲氧基-2-萘基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	342.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.84 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.52 (ddd, J=8.24, 7.10, 1.14 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 5.42 - 5.70 (m, 1 H), 4.05 - 4.26 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H)
113		1-[(2S)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	342.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1 H), 7.69 (br. s, 3 H), 7.56 (dd, J=9.06, 2.79 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.79 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=9.06 Hz, 1 H), 5.87 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 5.74 (d, J=5.57 Hz, 1 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H)
114		1-[(2R)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	342.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 1 H), 7.69 (br. s, 3 H), 7.56 (dd, J=9.06, 2.79 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.79 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=9.06 Hz, 1 H), 5.87 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 5.74 (d, J=5.57 Hz, 1 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H)
115		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1-甲氧基-2-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	343.0	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 7.71 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=6.30, 3.09 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 4.02 (ddd, J=14.03, 8.30, 5.38 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 1 H), 3.36 (dt, J=9.90, 4.78 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
116		6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	343.0	1.942分(柱：AQUITY BEH C-18, 2.1x50毫米, 1.7微米；流動相：A-0.1%FA之乙腈液,B-0.1%FA之水液；T/B%(分)：0/90, 0.7/90, 2/55, 3/55, 3.8/5, 5.8/5, 6/90；流速：0.5毫升/分，稀釋劑：CAN)
117		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基-2-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	343.4	1H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.76 (br. s., 1 H), 7.80 (t, J=8.36 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55 (ddd, J=8.13, 7.10, 1.03 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, J=8.07, 6.93, 1.03 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.90 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.70 - 3.86 (m, 2 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H)
118		1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-6-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	347.1	1H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.79 (br. s., 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 5.86 (s, 1 H), 4.57 - 4.73 (m, 1 H), 3.71 - 3.94 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H)
119		2-{3-[6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍	348.2	1.37分Waters XBridge C18 4.6x50毫米, 5微米 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 流速：2.0毫升/分。 氫氧化銨 0.03%。 流速：2毫升/分
120		N-{2-[6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甘胺醯胺氫氯酸鹽	349.2	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.37 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (br. s., 0 H), 3.55 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H)

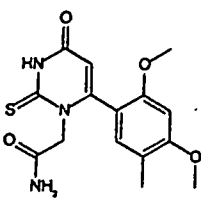
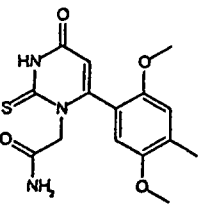
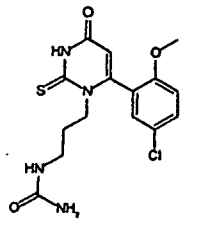
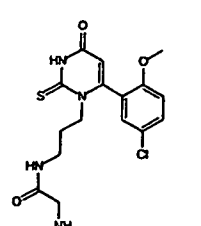
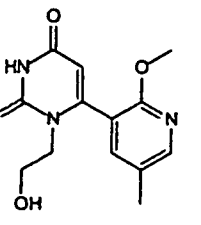
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
121		2-(2-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基)胍氨酸鹽	350.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1 H), 7.61 (br. t, J=6.10, 6.10 Hz, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 6.98 (br. s., 3 H), 6.93 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 4.54 (br. d, J=14.30 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.47 - 3.60 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H)
122		6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1-[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氨酸鹽	352	3.641分 柱：XBridge-C18， 4.6x75毫米，3.5微米；流動相： A-0.1%FA之乙腈液，B-0.1%FA 之水液；T(分)/B%：0/90， 0.8/90，1.8/55，3/5，6.5/5， 7/90，流速：0.8毫升/分， 柱溫=40°C，稀釋劑：CAN
123		6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氨酸鹽	352.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H), 9.08 (br. s., 1 H), 8.14 - 8.52 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 5.92 - 6.00 (m, 1 H), 4.90 - 5.04 (m, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 3 H), 3.63 - 3.77 (m, 1 H), 2.98 - 3.20 (m, 3 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H)
124		2-[4-側氧基-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	352.1	1.23分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米， 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保 持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
125		1-(3-胺丙基)-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氨酸鹽	352.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 - 1.91 (m, 2 H) 2.53 - 2.60 (m, 2 H) 3.57 (s, 2 H) 3.69 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 1 H) 5.79 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.86 (br. s., 2 H) 12.76 (s, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
126		2-{3-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍	352.2	1.22分 Waters XBridge C18 4.6x50毫米, 5微米 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈, 保 持於5%水/95%乙腈至5.0分。 流速: 2.0毫升/分。 氫氧化鉍 0.03%。 流速: 2毫升/分
127		N-{2-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-(2H)-基]乙基}甘氨酸氫氨酸鹽	353.2	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) d ppm 7.30 (td, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.82 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H)
128		2-{2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}胍氫氨酸鹽	354.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.88 (s, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.58 (dd, J=9.03, 2.68 Hz, 1 H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 7.20 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 4 H), 5.91 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 4.54 (br. d, J=13.40 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.55 (dt, J=9.33, 4.97 Hz, 1 H), 3.17 - 3.25 (m, 1 H)
129		1-(3-胺丙基)-6-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	356.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (s, 1 H), 7.75 (br. s., 3 H), 7.49 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.83 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H)
130		1-(2-{4-側氧基-2-硫基-6-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}胍)氫氨酸鹽	357.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.12 (d, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H).

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
131		2-{3-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍三氟乙酸鹽	364.1	2.44分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分
132		6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	366.0	3.639分 柱：XBRIDGE-C18 4.6x75毫米 3.5微米；流動相-A=0.1%FA之乙腈液，B=0.1%FA之水液；時間(分)/%B= 0/90，0.8/90，1.8/55，3/5，6.5/5，7/90 流速：0.8毫升/分，柱溫=40℃；稀釋劑：甲醇
133		2-{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍	368.1	1.38分 Waters XBridge C18 4.6x50毫米，5微米 於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。流速：2.0毫升/分。氫氧化銨 0.03%。流速：2毫升/分
134		N-{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}乙醯胺	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12.73 (s, 1 H), 7.62 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.21 (s, 0 H), 5.83 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 4.12 - 4.27 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 2.78 (q, J=6.2 Hz, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 0 H), 1.61 (s, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H)
135		N-{2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甘胺鹽胍氫氨酸鹽	369.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 7.54 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 3.46 (t, 2 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
136		1-氨基-3-(2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基)胍	375.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.17 (d, 1 H), 6.70-6.88 (br, 1 H), 6.55-6.65 (m, 4 H), 5.69 (s, 1 H), 4.43-4.45 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.59-3.68 (m, 1 H), 3.30-3.40 (m, 1 H), 3.16-3.17 (m, 1 H).
137		[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酸第三丁酯	379.1	2.59分 Waters XBridge C18 4.6x50毫米, 5微米 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈, 保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 流速: 2.0毫升/分。 氫氧化銨 0.03%。 流速: 2毫升/分
138		2-{2-[4-側氧基-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}胍氫氨酸鹽	380.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=6.10 Hz, 1 H), 6.98 (br. s., 4 H), 6.89 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.81 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 4.54 (br. d, J=14.15 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.53 (ddt, J=14.45, 8.72, 5.49, 5.49 Hz, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H)
139		[4-側氧基-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酸乙酯	381.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 9.60 (br. s., 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.39 (br. d, J=17.40 Hz, 1 H), 4.24 (br. d, J=17.80 Hz, 1 H), 4.02 - 4.18 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.18 (t, J=7.13 Hz, 3 H)
140		1-(2-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙氧基}乙基)胍甲酸鹽	393.8	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄): δ 8.38 (br.s., 1H), 7.21 (d, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 7H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H).

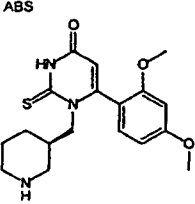
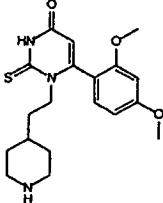
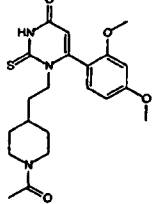
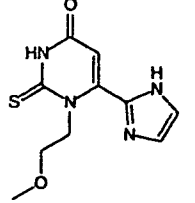
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
141		2-({3-[4-側氧基 -2-硫基-6-(2,4,5 -三甲氧基苯基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]丙基) 胍三氟乙酸鹽	394.1	1.60分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米， 於4.0分期間95%水/5%乙腈 線性至5%水/95%乙腈，保 持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
142		1-(2-胺乙基)-6 -(1H-吲哚-4-基)-2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮氫氨酸鹽	270.1 [M- NH3+ 1]+	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 11.13 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=3.14 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.66 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 4.32 (dt, J=14.28, 7.14 Hz, 1 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H)
143		1-(2-胺乙基)- 6-(1-苯並呋喃 -7-基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮氫氨酸鹽	270.9 [M- NH3+ 1]+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.01 (br. s, 1 H), 8.13 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.34, 1.96 Hz, 1 H), 7.67 (br. s, 3 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.14 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.57 - 4.73 (m, 1 H), 3.85 - 4.02 (m, 1 H), 3.03 - 3.09 (m, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H)
144		1-(2-胺乙基)-2 -硫基-6-[2-(2H -1,2,3-三唑-2- 基)苯基]-2,3- 二氫嘧啶-4(1H)- 酮氫氨酸鹽	297.9 [M- NH3+ 1]+	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4): δ 8.11 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (s, 1H):
145		2-[6-(5-氯-2-甲 氧基吡啶-3-基) -4-側氧基-2-硫 基-3,4-二氫嘧啶 -1(2H)-基]乙醯胺	325.0 [M-H]-	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 5.56 - 5.72 (m, 1 H), 4.06 - 4.21 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
146		2-[6-(2,4-二甲氧基-5-甲基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	358.0 [M+N a] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.55 (br, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.35 (br.s., 1 H), 3.93 (br.s., 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H).
147		2-[6-(2,5-二甲氧基-4-甲基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	358.0 [M+N a] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄): δ 6.86 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).
148		1-[3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基]脲	367.2 [M-1] ⁻	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12.72 (br. s, 1 H), 7.57 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.61 (m, J=10.0 Hz, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.49 (dd, J=11.6, 5.7 Hz, 1 H)
149		N-[3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基]甘胺醯胺氫酸鹽	381.2 [M-1] ⁻	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8.29 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 7.87 - 8.16 (m, 2 H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.17 - 4.32 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.56 - 3.73 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 2.80 - 3.00 (m, 2 H), 1.74 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H)
150		1-(2-羥乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 8.14 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 3.96 (d, 3 H), 3.85 (dt, 1 H), 3.70 (dt, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H)

下列表 3 實例係依如上所述之甲基酮路徑段落之製備

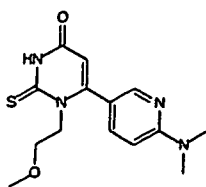
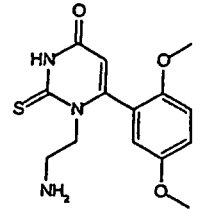
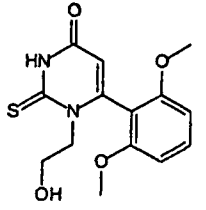
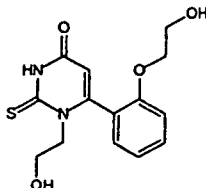
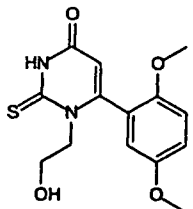
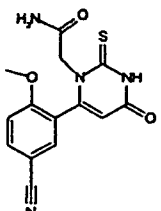
例，由相應之甲基酮中製備以得中間體 β -酮-酯，其後使用述於 I. β -酮酯路徑區段的其他方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

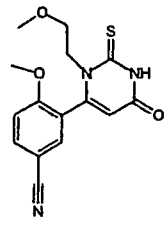
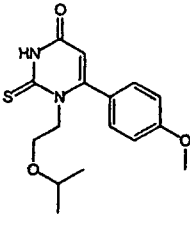
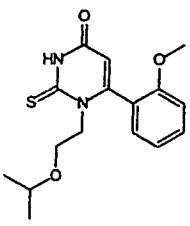
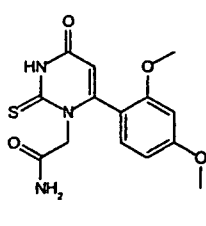
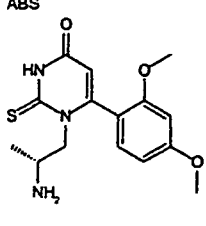
表3. 源自甲基酮路徑之實例

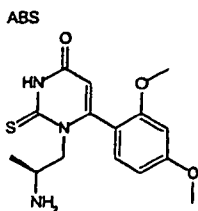
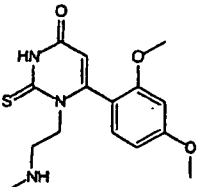
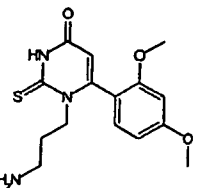
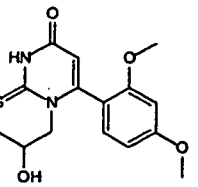
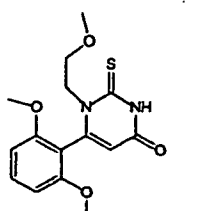
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
151		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(3R)-哌啶-3-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	362.0	3.653分 柱：XBRIDGE-C18 4.6x75毫米 3.5微米；流動相 -A=0.1%FA之乙腈液，B=0.1% FA之水液；時間(分)/%B= 0/90，0.8/90，1.8/55，3/5，6.5/5，7/90；流速：0.8毫升/分，柱溫=40℃；稀釋劑：CAN
152		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-哌啶-4-基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	376.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4): δ 7.26 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.56-4.67 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 2H), 2.82-2.89 (t, 2H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.341.48 (m, 2H), 1.08-1.29 (m, 2H).
153		1-[2-(1-乙醯基哌基-4-基)乙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	440.1 [M+N a] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4): δ 7.25 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.70-3.80 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.33-1.57 (m, 4H), 0.68-1.10 (m, 2H).
154		6-(1H-咪唑-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	253.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.26 (br. s., 2 H), 6.04 (s, 1 H), 4.84 (br. s., 2 H), 3.63 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H)

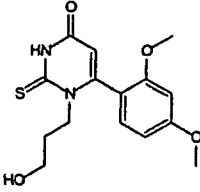
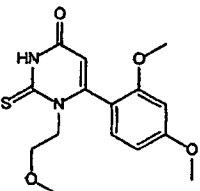
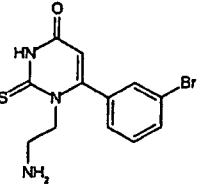
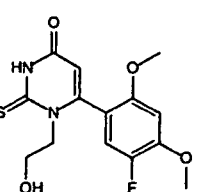
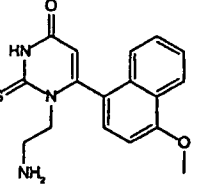
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
155		1-(2-羥乙基)-6-(3-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.43 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J=8.47, 2.52, 0.92 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=2.29, 2.29 Hz, 1 H), 7.00 (ddd, J=7.80, 2.30, 0.92 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.77 (t, J=6.18 Hz, 2 H)
156		1-(2-羥乙基)-6-(2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.51 (ddd, J=8.24, 7.30, 1.80 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=7.56, 1.60 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J=7.60, 7.60, 0.90 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 3.83 - 3.91 (m, 5 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H)
157		6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.00 (br. s., 1 H), 7.40 (t, J=7.79 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.45 (s, 3 H)
158		6-(2-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	281.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.47 (ddd, J=7.60, 7.60, 1.80 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, J=7.80, 7.80, 1.40 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, J=9.85, 8.47, 0.92 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.64 (dt, J=14.08, 4.64 Hz, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 3.70 (ddd, J=10.53, 7.33, 5.04 Hz, 1 H), 3.48 (dt, J=10.42, 5.09 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H)
159		1-(2-胺乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氯酸鹽	292	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 - 12.90 (m, 1 H) 7.95 (br. s., 3 H) 7.36 (dd, J=8.42, 1.83 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 5.78 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H)

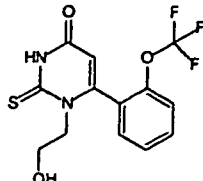
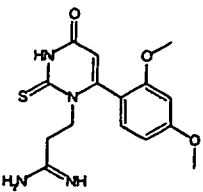
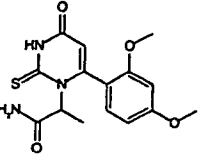
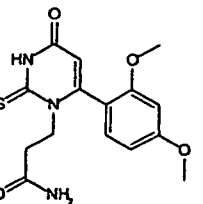
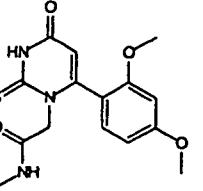
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
160		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.53 (ddd, J=8.00, 8.00, 1.80 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7.33, 1.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, J=7.60, 7.60, 0.90 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.71 (ddd, J=13.74, 5.95, 4.12 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.68 (ddd, J=10.53, 7.79, 5.95 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J=10.42, 6.53, 4.12 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H)
161		1-(2-羥乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.71 (br. s, 1 H) 7.32 (ddd, J=8.39, 2.15, 0.59 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.70 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 4.43 - 4.51 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.47 - 3.55 (m, 1 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H)
162		1-(2-羥乙基)-6-(1-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	299.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 7.99 - 8.13 (m, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 4 H), 5.87 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.23 - 4.37 (m, 1 H), 3.34 - 3.51 (m, 3 H)
163		3-[3-(2-羥乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-4-甲氧基苯甲腈	304.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (s, 1 H) 8.03 (dd, J=8.78, 1.95 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.87 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.57 - 3.64 (m, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 2 H)
164		2-[6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	306.0	1.44分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米, 於4.0分期間 95%水/5%乙腈 線性至 5%水/95%乙腈, 保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速: 2毫升/分

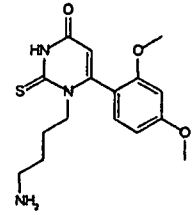
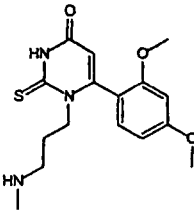
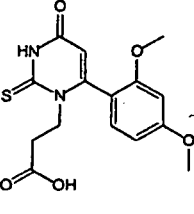
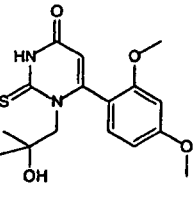
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
165		6-[6-(二甲氨基)吡啶-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 8.07 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=9.62, 2.29 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=9.62 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.40 (br. s., 2 H), 3.71 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.33 (s, 6 H), 3.26 (s, 3 H)
166		1-(2-胺乙基)-6-(2,5-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氯酸鹽	308.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.87 (s, 1 H) 7.93 (br. s., 3 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (d, J=2.73 Hz, 1 H) 5.82 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 4.54 - 4.64 (m, 1 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 2.85 - 2.97 (m, 2 H)
167		6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	309.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.72 (br. s., 1 H), 7.45 (t, J=8.36 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.47 Hz, 2 H), 5.71 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 3.94 (t, J=7.21 Hz, 2 H), 3.76 (s, 6 H), 3.35 (t, J=7.56 Hz, 2 H)
168		6-[2-(2-羥乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	309.1	1.57分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間 95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
169		6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	309.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.72 (s, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 6.95 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 5.77 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 4.72 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 4.44 - 4.50 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.51 - 3.64 (m, 2 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H)
170		2-[6-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	317.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.76 - 3.94 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 5.92 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 7.10 (br. s., 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 12.88 (br. s., 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
171		4-甲氧基-3-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]苯甲脢	318.1	2.34分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間 95%水/5%乙腈線性至 5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。 (0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分
172		1-(2-異丙氧基乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	321.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.19 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 6.97 (d, J=8.97 Hz, 2 H) 5.84 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=5.46 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.68 (t, J=5.66 Hz, 2 H) 3.47 (spt, J=6.08 Hz, 1 H) 1.06 (d, J=6.05 Hz, 6 H)
173		1-(2-異丙氧基乙基)-6-(2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	321.5	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.53 (ddd, J=8.39, 7.61, 1.76 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=7.41, 1.76 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.08 (ddd, J=7.51, 7.51, 0.98 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 4.69 (ddd, J=13.51, 6.58, 3.90 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.78 (dt, J=13.61, 7.34 Hz, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.50 (ddd, J=9.80, 7.07, 4.00 Hz, 1 H) 3.38 (spt, J=6.11 Hz, 1 H) 0.99 (dd, J=6.15, 2.44 Hz, 6 H)
174		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙鹽胺	322.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.75 (s, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.08 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 6.69 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.61 (dd, J=8.54, 2.20 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 3.87 (br. s., 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)
175		1-[(2R)-2-胺丙基-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮]氫氨酸鹽	322.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.21 - 7.31 (m, 1 H), 6.71 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.77 - 5.85 (m, 1 H), 5.10 - 5.24 (m, 1 H), 3.87 - 3.90 (m, 3 H), 3.83 - 3.86 (m, 3 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 0.90 - 1.15 (m, 3 H)

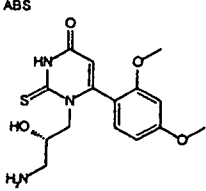
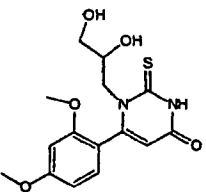
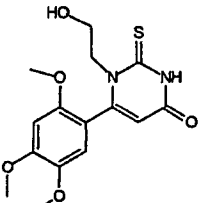
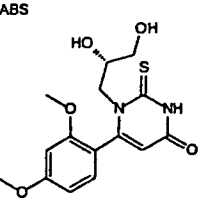
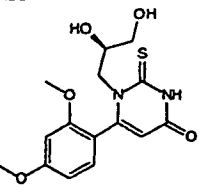
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
176		1-[(2S)-2-胺丙基-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	322.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 6.67 - 6.76 (m, 2 H), 5.80 - 5.85 (m, 1 H), 5.13 - 5.25 (m, 1 H), 3.87 - 3.92 (m, 6 H), 3.51 - 3.76 (m, 2 H), 0.95 - 1.16 (m, 3 H)
177		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[2-(甲胺基)乙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮甲酸鹽	322.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.27 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J=8.47, 2.52 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 2.99 - 3.16 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
178		1-(3-胺丙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮甲酸鹽	322.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.16 - 3.62 (m, 3 H), 2.39 - 2.44 (m, 2 H), 1.52 - 1.81 (m, 2 H)
179		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥丙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	323.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.57 - 9.72 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 6.45 - 6.60 (m, 2 H), 5.82 (dd, J=13.05, 2.52 Hz, 1 H), 4.41 - 4.93 (m, 1 H), 4.27 - 4.41 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (m, 3 H), 3.53 - 3.69 (m, 1 H), 0.94 - 1.05 (m, 3 H)
180		6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	323.1	2.50分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分

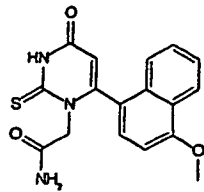
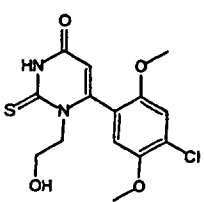
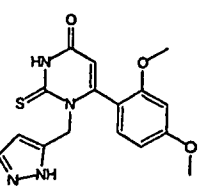
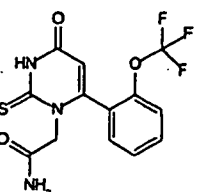
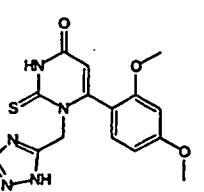
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
181		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥丙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	323.1	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 9.46 (br. s., 1 H), 7.11 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.64 - 4.75 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80-3.89 (m, 2H), 3.49 (t, J=5.72 Hz, 1 H), 1.56 - 1.83 (m, 2 H)
182		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	323.2	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) 9.80 (bs, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.80 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.70 (dt, J=13.5, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H) 3.82 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.16 (s, 3H)
183		1-(2-胺乙基)-6-(3-溴苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮 氫氨酸鹽	M+1 (-NH ₂) = 311.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12.88 (br. s., 1 H), 7.86 (br. s., 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.26 (br. s., 2 H), 2.94 (m, 2 H)
184		6-(5-氟-2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	326.8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) d ppm 7.12 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 4.60 - 4.73 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.76 - 3.86 (m, 2 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H)
185		1-(2-胺乙基)-6-(4-甲氧基-1-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮 氫氨酸鹽	327.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.92 (br. s, 1 H), 8.24 (dd, J=7.44, 1.95 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.49 - 7.65 (m, 6 H), 7.08 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.47 (ddd, J=13.91, 8.87, 5.15 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.77 (ddd, J=12.31, 8.87, 6.30 Hz, 1 H)

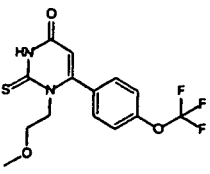
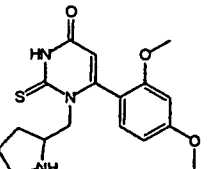
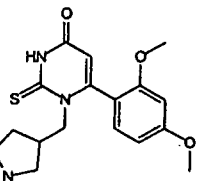
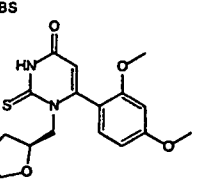
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
186		1-(2-羥乙基)- 2-硫基-6-[2-(三氟甲氧基) 苯基]-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	333.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.89 (br.s., 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 5.89 (d, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.01- 3.95 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 1.83 (s, 1H).
187		3-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]丙脒 三氟乙酸鹽	335.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.23 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.41, 2.15 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.97 (dt, J=14.57, 5.72 Hz, 1 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.87 (ddd, J=14.48, 8.22, 5.50 Hz, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H)
188		2-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]丙脒 胺	336.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.79 (br. s., 1 H), 7.11 - 7.25 (m, 1 H), 6.48 - 6.64 (m, 2 H), 5.85 - 5.91 (m, 1 H), 5.42 - 5.75 (m, 2 H), 4.35 - 4.76 (m, 1 H), 3.85 - 3.90 (m, 3 H), 3.81 - 3.85 (m, 3 H), 1.85 (m, J=6.87 Hz, 3 H)
189		3-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]丙脒 胺	336.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.66 (br. s, 1 H), 7.23 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.21 (br. s., 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 6.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.31 - 4.44 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H)
190		2-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]-N-甲 基乙脒胺	336.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=8.47, 2.06 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 5.24 - 5.43 (m, 1 H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 - 3.81 (m, 3 H), 2.45 (d, J=4.58 Hz, 3 H)

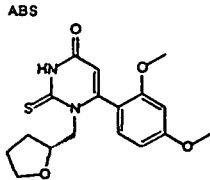
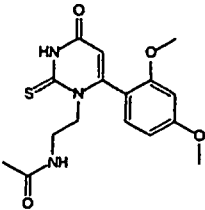
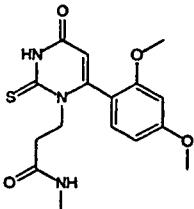
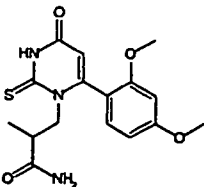
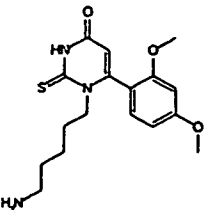
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
191		1-(4-胺丁基)- 6-(2,4-二甲氧 基苯基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啉-4(1H)-酮氫 氨酸鹽	335.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 7.85 (br. s., 3 H), 7.31 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=8.36, 2.79 Hz, 1 H), 5.75 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.29 - 4.48 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 1.38 - 1.66 (m, 2 H), 1.21 - 1.37 (m, 2 H)
192		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-[3-(甲 胺基)丙基]-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啉-4(1H)-酮氫 氨酸鹽	336.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.75 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 2 H), 7.28 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J=8.47, 2.29 Hz, 1 H), 5.73 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.39 (t, J=4.92 Hz, 2 H), 1.63 - 1.92 (m, 2 H)
193		3-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啉- 1(2H)-基]丙酸	337.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H), 7.30 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.82 - 3.87 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H)
194		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(2-羥基 -2-甲基丙基)-2- 硫基-2,3-二氫嘧 啉-4(1H)-酮	337.1	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 9.89 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J=8.70, 1.83 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.11 - 5.30 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.46 - 3.64 (m, 1 H), 1.11 (br. s., 3 H), 0.96 (br. s., 3 H)

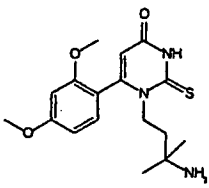
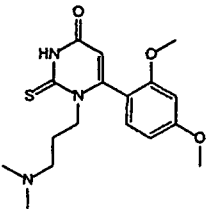
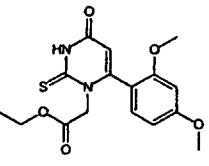
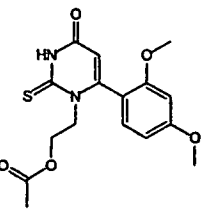
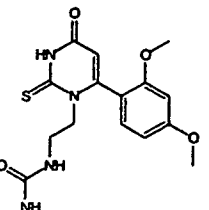
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
195		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥基-2-甲基丙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	337.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.07 (br. s., 1 H), 7.13 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.95 (br. s., 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.54 (dd, J=11.91, 3.21 Hz, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 1.83 (br. s., 1 H), 0.62 (d, J=6.87 Hz, 3 H)
196		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(4-羥丁基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	337.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.20 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=8.20, 2.34 Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 4.44 - 4.56 (m, 1 H), 3.85 (s, 6 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.32 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 1.40 - 1.56 (m, 1 H), 1.16 - 1.32 (m, 2 H)
197		1-[(2R)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	338.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.72 - 12.82 (m, 1 H), 7.61 - 7.74 (m, 3 H), 7.16 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 - 6.75 (m, 2 H), 5.70 - 5.79 (m, 1 H), 5.60 - 5.65 (m, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 1 H), 3.77 - 3.86 (m, 6 H), 2.72 - 2.85 (m, 2 H)
198		1-(2-胺乙基)-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	338.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.79 (s, 1 H), 7.92 (br. s., 3 H), 6.99 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.76 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 4.55 (dt, J=13.96, 6.88 Hz, 1 H), 3.93 (dt, J=14.06, 7.03 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 2.80 - 2.97 (m, 2 H)
199		1-(3-胺基-2-羥丙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	338.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.69 - 12.76 (m, 1 H), 7.61 - 8.08 (m, 3 H), 7.13 - 7.26 (m, 1 H), 6.56 - 6.71 (m, 2 H), 5.65 - 5.76 (m, 1 H), 5.60 (m, J=4.90 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.15 - 4.30 (m, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 6 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 2.61 - 2.95 (m, 2 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
200		1-[(2S)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮三氟乙酸鹽	338.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (m, 1 H), 7.63 (br. s, 3 H), 7.18-7.28 (m, 1 H), 6.60-6.75 (m, 2 H), 5.71-5.80 (m, 1 H), 5.58-5.66 (m, 1 H), 4.54-4.62 (m, 1 H), 4.08-4.23 (m, 1 H), 3.78-3.85 (m, 6 H), 3.23-3.41 (m, 1 H), 2.71-2.83 (m, 1 H), 2.38-2.45 (m, 1 H)
201		1-(2,3-二羥基丙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	339.2	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 10.33 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 6.52 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.23 - 3.68 (m, 4 H)
202		1-(2-羥乙基)-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	339.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.68 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.43 - 4.51 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H)
203		1-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	339.2	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 10.33 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 6.52 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.23 - 3.68 (m, 4 H)
204		1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	339.2	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 10.33 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 6.52 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.23 - 3.68 (m, 4 H)

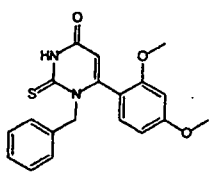
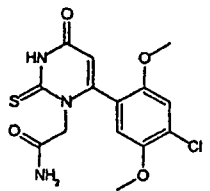
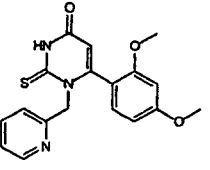
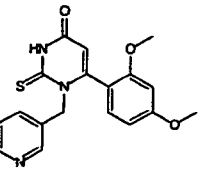
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
205		2-[6-(4-甲氧基-1-萘基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	342.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.90 (br. s, 1 H), 8.25 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.06 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.98 (br. s., 1 H), 5.92 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 5.10 - 5.35 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H)
206		6-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	343	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ ppm 9.88 (br. s., 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.73 (dt, J=14.20, 5.15 Hz, 1 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.59 - 3.73 (m, 1 H), 1.95 (br. s., 1 H)
207		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(1H-吡唑-5-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	345.1	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.48 (br. s., 1 H), 6.90 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=5.12 Hz, 1 H), 5.95 - 6.13 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 4.88 - 5.01 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H)
208		2-(4-側氧基-2-硫基-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺	345.9	¹ H NMR (400 MHz, Methoanol-d ₃) d ppm 7.67 (ddd, J=7.7, 7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 5.89 (s, 1 H), 5.50 (br.s., 1 H), 4.01 (br.s., 1H)
209		6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-1-(1H-1,2,4-三唑-5-基甲基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	346.0	1.84分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分

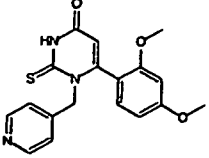
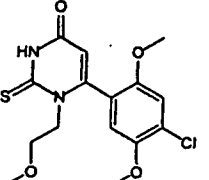
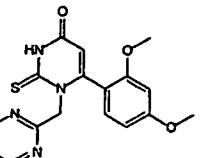
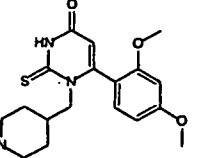
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
210		1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	347.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.53 (br. s., 1 H), 7.42 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.34 (br. s., 2 H), 3.67 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H)
211		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(吡咯啶-2-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	348.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.89 (s, 1 H), 9.25 (br. s, 1 H), 8.08 - 8.71 (br. m., 1 H), 7.24 - 7.42 (m, 1 H), 6.74 (d, J=2.33 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J=8.61, 2.09 Hz, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 4.97 - 5.07 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 6 H), 3.61 - 3.78 (m, 2 H), 2.96 - 3.17 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.13 - 1.26 (m, 1 H)
212		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(吡咯啶-3-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	348.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (s, 1 H), 8.77 (br. s., 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 1 H), 6.73 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=8.36, 2.09 Hz, 1 H), 5.76 - 5.79 (m, 1 H), 4.60 - 4.75 (m, 1 H), 3.84 (br. s., 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 3.01 - 3.13 (m, 1 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 1.62 - 1.79 (m, 1 H)
213		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(2S)-四氫咪喃-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	349.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.59 (br. s, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 1 H), 6.56 (dd, J=8.24, 1.83 Hz, 1 H), 6.43 - 6.51 (m, 1 H), 5.75 - 5.82 (m, 1 H), 4.67 (dd, J=13.74, 2.29 Hz, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.79 - 3.83 (m, 3 H), 3.54 (q, J=7.20 Hz, 1 H), 3.39 (dd, J=13.28, 10.08 Hz, 1 H), 3.15 (q, J=7.17 Hz, 1 H), 1.89 - 2.02 (m, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 1.45 - 1.54 (m, 1 H), 1.23 - 1.35 (m, 1 H)

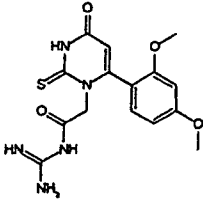
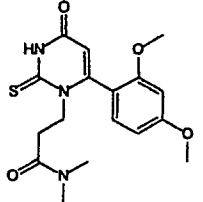
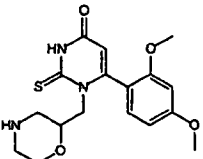
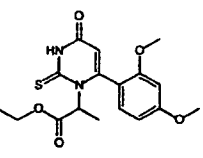
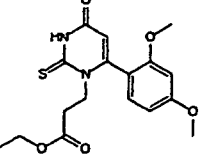
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
214		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(2R)-四氫咪喃-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	349.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 6.63 - 6.68 (m, 2 H) 5.70 - 5.74 (m, 1 H) 4.71 (dd, J=14.07, 2.74 Hz, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 3.84 - 3.88 (m, 6 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.43 - 3.50 (m, 1 H) 3.22 (dt, J=8.26, 6.72 Hz, 1 H) 1.93 (m, J=12.46, 7.89, 7.89, 6.16 Hz, 1 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.31 - 1.40 (m, 1 H)
215		N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}乙醯胺	350.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.70 (br. s., 1 H), 7.77 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.61 - 6.70 (m, 2 H), 5.70 (s, 1 H), 4.50 (dt, J=13.40, 5.21 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.59 (dt, J=13.62, 6.70 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H)
216		3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-甲基丙醯胺	350.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.63 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.25 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.64 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.37 - 4.53 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.45 (d, J=4.58 Hz, 3 H)
217		3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-2-甲基丙醯胺	350.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.50 - 12.85 (m, 1 H) 7.15 - 7.34 (m, 2 H) 6.55 - 6.83 (m, 3 H) 5.64 - 5.77 (m, 1 H) 4.34 - 4.67 (m, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 6 H) 3.46 - 3.71 (m, 1 H) 2.75 - 3.13 (m, 1 H) 0.66 - 0.90 (m, 3 H)
218		1-(5-胺戊基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	349.9	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.24 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.66 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 2.83 (br. s, 2 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 1.41 - 1.57 (m, 3 H), 1.05 - 1.24 (m, 2 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
219		1-(3-胺基-3-甲基丁基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.28 (d, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.49 (br.s., 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.50-3.60 (br.s., 1H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 1.42-1.55 (m, 1 H), 0.89 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H):
220		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[3-(二甲胺基)丙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H), 7.29 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=8.47, 2.06 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.29 - 4.47 (m, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.50 - 3.68 (m, 1 H), 3.41 - 3.51 (m, 1 H), 2.74 (br. s., 1 H), 2.55 (br. s., 6 H), 1.79 - 1.94 (m, 1 H), 1.63 - 1.78 (m, 1 H)
221		[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酸乙酯	351.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.94 (s, 1 H), 7.11 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 5.18 - 5.40 (m, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 1 H), 4.02 (dt, J=10.88, 7.16, 7.16, 3.66, 3.66 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 1.08 (t, J=7.10 Hz, 3 H)
222		乙酸2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酯	351.2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.78 (br. s., 1 H) 7.28 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.67 (dd, J=8.29, 2.20 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 4.70 (dt, J=14.70, 4.36 Hz, 1 H) 4.29 (ddd, J=11.95, 7.81, 4.39 Hz, 1 H) 4.02 (dt, J=11.71, 4.64 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.77 - 3.81 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H)
223		1-[2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基]脲	351.2	1.80分Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
224		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(3-羥基- 2,2-二甲基丙基)- 2-硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	351.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.31 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.63 - 6.69 (m, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 5.19 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.50 (d, J=14.66 Hz, 1 H), 3.29 (d, J=10.53 Hz, 1 H), 3.05 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 0.83 (s, 3 H), 0.66 (s, 3 H)
225		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(5-羥戊 基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4(1H)- 酮	351.1	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.22 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=1.95 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=8.29, 2.20 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 3.40 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.25 - 1.36 (m, 2 H), 1.03 - 1.20 (m, 2 H)
226		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(2-異丙 氧基乙基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	351.1	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 9.58 (br. s., 1 H) 7.15 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 6.55 (dd, J=8.40, 2.35 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 5.79 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 4.64 - 4.71 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.49 (ddd, J=9.58, 5.86, 3.13 Hz, 1 H) 3.46 (dt, J=12.31, 6.25 Hz, 1 H) 1.04 (dd, J=6.06, 1.37 Hz, 6 H)
227		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-[3-(甲硫 基)丙基]-2-硫基 -2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	353.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 4.45 (br.s., 1 H), 3.84 (s, 6H), 3.70 (br.s., 1 H), 2.22 (tt, d=6.4, 6.4 Hz, 2 H), 1.85-1.91 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.59-1.65 (m, 1 H)

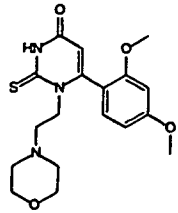
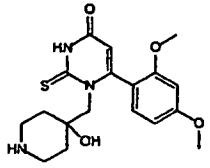
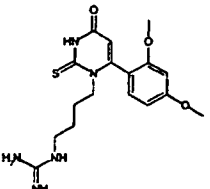
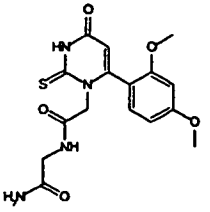
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
228		1-苄基-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	355.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.84 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 6.84 - 6.93 (m, 2 H), 6.72 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.34 (dd, J=8.47, 2.06 Hz, 1 H), 5.96 (d, J=16.03 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.94 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H)
229		2-[6-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	356.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.20 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.65 (br. s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H)
230		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	356.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H), 8.43 (dd, J=4.58, 0.90 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J=7.60, 7.60, 1.80 Hz, 1 H), 7.11 (ddd, J=7.79, 5.04, 0.92 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.43 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 6.02 (d, J=16.03 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.95 (d, J=16.49 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H)
231		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-3-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	356.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.56 (br. s., 1 H), 8.46 (dd, J=4.81, 1.60 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J=8.00, 1.80, 1.80 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J=8.01, 4.81, 0.92 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.88 (d, J=15.11 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.06 (d, J=15.57 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H)

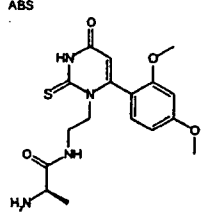
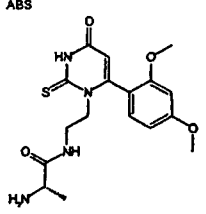
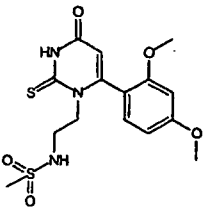
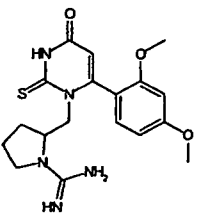
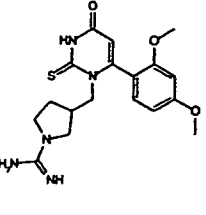
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
232		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(吡啶-4 -基甲基)-2-硫基 -2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	356.1	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 11.02 (br. s, 1 H), 8.48 (d, J=5.95 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=5.95 Hz, 2 H), 6.77 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.88 - 5.90 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.93 - 5.08 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H)
233		6-(4-氯-2,5-二甲 氧基苯基)-1-(2- 甲氧基乙基)-2- 硫基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	357.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.50 (dt, J=14.14, 5.41 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.52 (dt, J=9.96, 6.93 Hz, 1 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H)
234		6-(2,4-二甲氧 基苯基)-1-(嘧 啶-2-基甲基)- 2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮	357.0	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿 -d) δ ppm 9.81 (br. s., 1 H), 8.59 (d, J=4.81 Hz, 2 H), 7.12 (t, J=4.81 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J=8.36, 1.95 Hz, 1 H), 6.21 (d, J=17.40 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 4.94 (d, J=17.17 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H)
235		6-(2,4-二甲氧 基苯基)-1-(哌 啶-4-基甲基)- 2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮氫氨酸鹽	362.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (d, J=1.86 Hz, 1 H), 8.66 - 8.77 (m, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.37 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=2.33 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=8.37, 2.33 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.33 Hz, 1 H), 4.51 - 4.77 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67 - 3.79 (m, 1 H), 3.03 - 3.20 (m, 2 H), 2.57 - 2.80 (m, 2 H), 1.98 - 2.16 (m, 1 H), 1.56 - 1.71 (m, 1 H), 1.38 - 1.52 (m, 1 H), 1.11 - 1.27 (m, 1 H), 0.78 - 0.99 (m, 1 H)

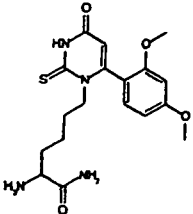
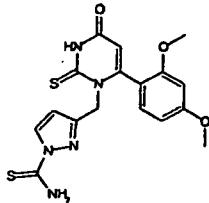
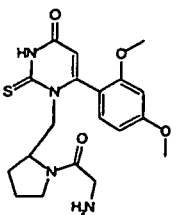
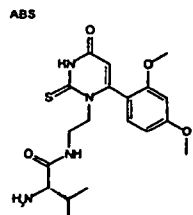
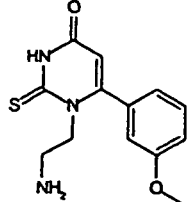
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
236		N-[胺基(亞胺基)甲基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺三氟乙酸鹽	364.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.19 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J=8.41, 2.35 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.44 (br. d, J=15.10 Hz, 1 H), 4.55 (br. d, J=17.40 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H)
237		3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N,N-二甲基丙醯胺	364.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.71 (br. s, 1 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.39 - 4.55 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.81 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H)
238		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(嗎啉-2-基甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	364.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.19 (d, J=8.39 Hz, 1 H), 6.57 - 6.69 (m, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 4.74 (dd, J=14.45, 2.15 Hz, 1 H), 4.33 (ddt, J=11.18, 8.44, 2.39 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J=12.98, 3.61 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=1.17 Hz, 6 H), 3.54 - 3.68 (m, 3 H), 3.13 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 2.95 (td, J=12.69, 3.90 Hz, 1 H), 2.67 (t, J=11.91 Hz, 1 H)
239		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙酸乙酯	365.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.69 - 12.78 (m, 1 H), 7.09 - 7.31 (m, 1 H), 6.61 - 6.73 (m, 2 H), 5.75 - 5.83 (m, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 3.91 - 4.18 (m, 2 H), 3.75 - 3.85 (m, 6 H), 1.67 (d, J=6.90 Hz, 3 H), 1.09 - 1.24 (m, 3 H)
240		3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙酸乙酯	365.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (s, 1 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.75 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 3.94 (q, J=6.87 Hz, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.59 (td, J=10.19, 6.18 Hz, 2 H), 1.08 (t, J=7.10 Hz, 3 H)

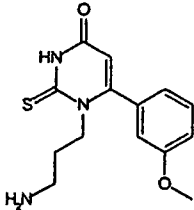
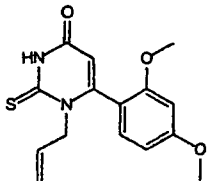
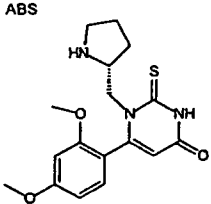
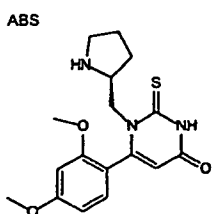
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
241		N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺氫氨酸鹽	364.8	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.28 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H).
242		N~2~-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甘胺醯胺	365.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 7.14 (d, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.64-2.79 (m, 2H).
243		N-(2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基)甘胺酸氫氨酸鹽	365.9	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.88 (br, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (m, 2H).
244		甘胺酸2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙酯甲磺酸鹽	366.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 2.37 (s, 3 H), 3.71 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.04 (ddd, J=14.8, 6.8, 5.5 Hz, 1 H), 4.28 (dt, J=11.7, 5.3 Hz, 1 H), 4.51 (ddd, J=11.6, 6.7, 5.1 Hz, 1 H), 4.97 (dt, J=14.5, 5.0 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.65-6.72 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H)
245		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-{3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	365.9	1.58分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期間 95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至 5.0分。(0.05%三氟乙酸)。 流速：2毫升/分

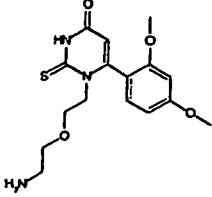
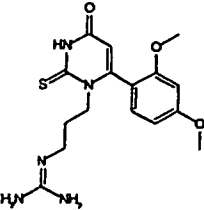
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
246		{2-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4-側 氧基-2-硫基-3,4 -二氫嘧啶-1(2H) -基]乙氧基}乙酸	388.9 [M+N a] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄): δ 7.25 (d, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.61 (m, 1H).
247		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-[(5-甲基 吡嗪-2-基)甲基] -2-硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	371.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.98 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J=8.36, 2.18 Hz, 1 H), 5.81 (d, J=16.26 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.88 (d, J=16.72 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.71 (br. s., 3 H), 2.39 (s, 3 H)
248		2-[6-(2,4-二甲氧 基苯基)-4-側氧 基-2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H)-基]乙磺醯胺	372.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.76 (br. s., 1 H), 7.26 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 6.66 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=8.47, 2.06 Hz, 1 H), 5.72 (d, J=1.60 Hz, 1 H), 4.57 (br. s., 1 H), 3.92 - 4.06 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.08 - 3.29 (m, 2 H)
249		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-[2-(1H- 咪唑-2-基胺基) 乙基]-2-硫基-2,3 -二氫嘧啶-4(1H) -酮	374.0	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.05 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 6.71 (s, 2 H) 6.62 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.43 (dd, J=8.42, 2.07 Hz, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 4.84 (br. s., 1 H) 3.90- 3.93 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.26 - 3.33 (m, 2 H)
250		1-[2-(4,5-二氫- 1H-咪唑-2-基胺 基)乙基]-6-(2,4- 二甲氧基苯基)- 2-硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮	376.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.21 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 6.68 - 6.73 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.72 - 4.84 (m, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.23 (d, J=15.23 Hz, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
251		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-(2-嗎啉 -4-基乙基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	377.8	1HNMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.89 (br.s., 1H), 7.13 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.68 (br.s., 1H), 3.81- 3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 4H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 4H).
252		6-(2,4-二甲氧基 苯基)-1-[(4-羟基 嘧啶-4-基)甲基] -2-硫基-2,3-二氫 嘧啶-4(1H)-酮氫 氯酸鹽	378.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 8.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=10.00 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.63 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 5.74 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=14.64 Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 3.05 (d, J=11.95 Hz, 1 H), 2.97 (d, J=11.22 Hz, 1 H), 2.86 (q, J=11.63 Hz, 2 H), 1.88 (td, J=13.54, 3.90 Hz, 1 H), 1.55 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 1.48 (td, J=13.42, 4.15 Hz, 1 H), 1.29 (d, J=13.42 Hz, 1 H)
253		1-{4-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4-側氧 基-2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H)-基] 丁基}胍	378.0	1HNMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.57 (br, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.02-3.06 (t, 2H), 1.76- 1.78 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 1H), 1.33-1.40 (m, 2H).
254		N~2~-{2-[6-(2,4- 二甲氧基苯基) -4-側氧基-2-硫 基-3,4-二氫嘧啶 -1(2H)-基]乙基 }甘氨酸	305.1 [M- NHC H ₂ CO NH ₂] +	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.69 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.34 (br. d, J=16.2 Hz, 1 H), 5.33 (br. d, J=14.9 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 6.61 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
255		N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}-D-丙胺鹽胺三氟乙酸鹽	379.2	7.51分 Chiralcel OD-H 4.6毫米x25公分， 75%二氧化碳/25%甲醇 (0.2%異丙胺)。 流速：2.5毫升/分
256		N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}-L-丙胺鹽胺三氟乙酸鹽	379.2	6.32分 Chiralcel OD-H 4.6毫米x25公分， 75%二氧化碳/25%甲醇 (0.2%異丙胺)。 流速：2.5毫升/分
257		N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甲磺醯胺	386.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.48 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.62 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.27 - 3.47 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H)
258		2-{[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]甲基}吡咯啉-1-甲脒三氟乙酸鹽	390.1	1.72分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期 間95%水/5%乙腈線性至5%水 /95%乙腈，保持於5%水/95% 乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙 酸)。流速：2毫升/分
259		3-{[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]甲基}吡咯啉-1-甲脒三氟乙酸鹽	390.1	1.69分 Waters Atlantis dC18 5微米4.6x50毫米，於4.0分期 間95%水/5%乙腈線性至5%水 /95%乙腈，保持於5%水/95% 乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙 酸)。流速：2毫升/分

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
260		6-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]正丙胺鹽胺氫氨酸鹽	393.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=8.39, 2.54 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.48 - 4.59 (m, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 3.75 - 3.81 (m, 1 H), 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.14 - 1.25 (m, 2 H)
261		3-[[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]甲基]-1H-吡唑-1-硫代甲酰胺	404.2	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.47 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=8.29, 2.20 Hz, 1 H), 6.32 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 5.80 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 5.77 (d, J=17.08 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=16.34 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H)
262		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(1-甘胺鹽基吡咯啶-2-基)甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	405.1	0.83分 柱：Xtimate C18，21x30 毫米，3微米；流動相：由10% 乙腈(0.06%三氟乙酸)之水(0.06% 三氟乙酸)液至80%乙腈(0.06%三 氟乙酸)之水(0.06%三氟乙酸) 液。波長：220 nm
263		N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}-L-纈胺鹽胺三 氟乙酸鹽	407.3	5.74分 柱：XBRIDGE-C18 4.6毫米x150毫米 5微米； 流動相-A=0.1%三氟乙酸之 乙腈液，B=0.1%三氟乙酸 之水液；相A=5%至1.5分， 線性至100%至10分。 流速：1.5毫升/分
264		1-(2-胺乙基)-6-(3-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	278.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 7.81 (br. s., 3 H), 7.46 (t, J=7.67 Hz, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 2 H), 7.07 (d, J=7.67 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.31 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 2 H)

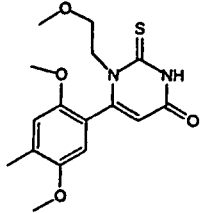
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
265		1-(3-胺丙基)-6-(3-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	292.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.80 (s, 1 H), 7.73 (br. s, 3 H), 7.45 (dd, J=9.05, 7.58 Hz, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 2 H), 7.07 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H)
266		1-烯丙基-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.35 (br. s., 1 H), 7.04 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 6.47 - 6.50 (m, 1 H), 5.82 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 5.72 (ddt, J=16.78, 10.93, 5.46, 5.46 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J=15.80, 5.07 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J=10.34, 0.98 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J=17.27, 0.88 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J=15.80, 6.05 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H)
267		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(2R)-吡咯啉-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	348.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H), 9.25 - 9.43 (m, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 7.25 - 7.43 (m, 1 H), 6.73 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.42, 1.83 Hz, 1 H), 5.73 - 5.85 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 6 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 2.93 - 3.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.73 (m, 2 H), 1.14 - 1.25 (m, 1 H)
268		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(2S)-吡咯啉-2-基甲基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	348.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H), 9.25 - 9.43 (m, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 7.25 - 7.43 (m, 1 H), 6.73 (d, J=1.46 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.42, 1.83 Hz, 1 H), 5.73 - 5.85 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 6 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 2.93 - 3.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 1 H), 1.50 - 1.73 (m, 2 H), 1.14 - 1.25 (m, 1 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
269		1-[2-(2-胺基乙氧基)乙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮氫氨酸鹽	352.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (br. s, 1 H), 7.73 (br. s, 3 H), 7.29 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.66 (dd, J=8.36, 2.09 Hz, 1 H), 5.76 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.55 - 4.68 (m, 1 H), 3.83 (s, 6 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 2.80 - 2.90 (m, 2 H)
270		2-[3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基]胍三氟乙酸鹽	364.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.22 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J=8.41, 2.15 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.51 - 4.63 (m, 1 H), 3.86 (s, 6 H), 3.75 - 3.83 (m, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 1.67 - 1.79 (m, 1 H)

下 列 表 4 實 例 係 依 如 上 所 述 之 芳 基 鹵 路 徑 段 落 之 製 備 例，由 相 應 之 芳 基 鹵 中 製 備 以 得 中 間 體 β-酮-酯，其 後 使 用 述 於 I. β-酮 酯 路 徑 區 段 的 方 法 以 及 熟 諳 此 藝 者 已 知 之 標 準 方 法 及 技 術 製 得。

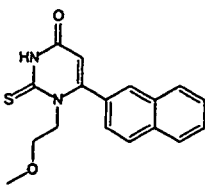
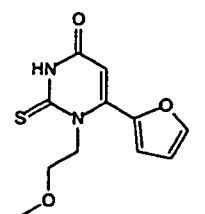
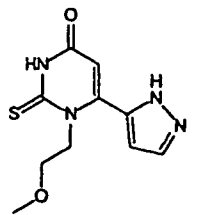
表4. 源自芳基鹵路徑之實例

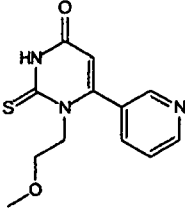
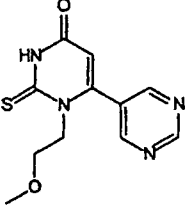
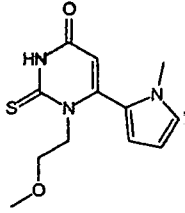
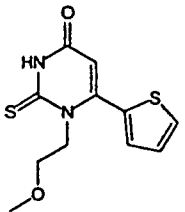
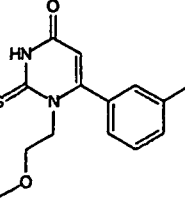
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
271		1-(2-羥乙基)-6-[2-(2-甲氧基乙基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	306.9	¹ H NMR (500 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.31 (br. s., 1 H), 7.48 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=7.60 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.57 (dt, J=13.80, 5.80 Hz, 1 H), 3.92 (dt, J=14.00, 5.90 Hz, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 2 H), 3.61 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.88 (dt, J=14.45, 7.04 Hz, 1 H), 2.73 (dt, J=14.45, 5.95 Hz, 1 H)
272		2-{2-[3-(2-胺乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]苯氧基}乙醯胺三氟乙酸鹽	320.9	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.26 - 3.33 (m, 1 H) 4.46 (dt, J=13.72, 6.92 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 4.70 - 4.81 (m, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 7.08 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=7.32, 1.22 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H)
273		6-(2,5-二甲氧基-4-甲苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	323.2	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 6.97 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 1 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 - 3.81 (m, 1 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H)
274		1-(2-羥乙基)-6-(4-甲氧基-1-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	329.0	2.53分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分

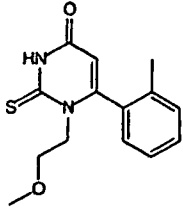
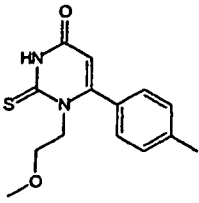
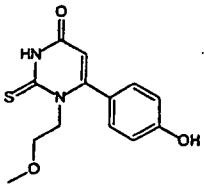
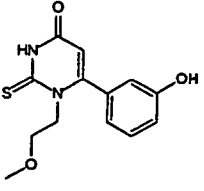
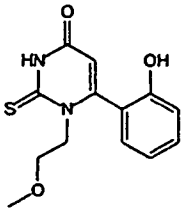
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
275		6-(2,5-二甲氧基-4-甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	337.1	2.79分 Waters Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分

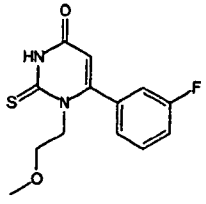
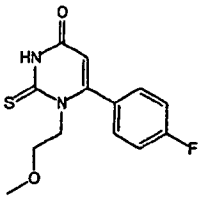
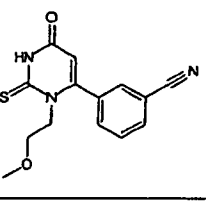
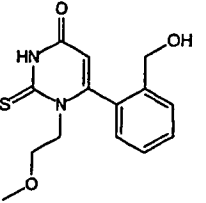
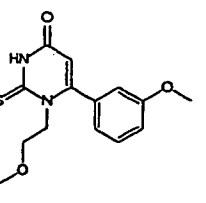
下列表 5 實例係由 6-碘-1-(2-甲氧基乙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮及適當膦酸芳酯中，依如上所述之 Suzuki 路徑區段中之製備例及步驟，以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

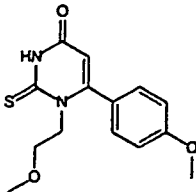
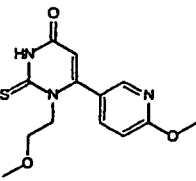
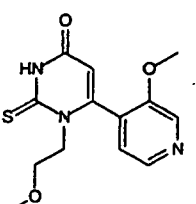
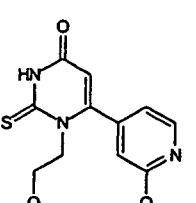
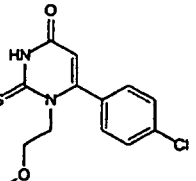
表5. 源自Suzuki路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
276		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	313.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.93 - 8.05 (m, 4 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.52 (dd, J=8.24, 1.83 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H)
277		6-(2-呋喃基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	253.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.80 (dd, J=1.83, 0.92 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=3.66, 0.92 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=3.21, 1.83 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.66 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.73 (t, J=6.18 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H)
278		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1H-吡唑-5-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	253.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.81 (br. s., 1 H), 6.66 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.76 (br. s., 2 H), 3.66 (t, J=6.18 Hz, 2 H), 3.17 (s, 3 H)

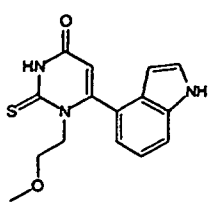
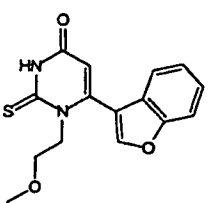
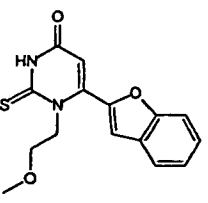
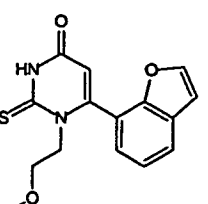
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
279		1-(2-甲氧基乙基)-6-吡啶-3-基-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	264.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.76 (br. s., 1 H), 8.76 (dd, J=4.81, 1.60 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.72 (ddd, J=7.80, 2.10, 2.10 Hz, 1 H), 7.45 (ddd, J=7.79, 4.58, 0.92 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.34 (br. s., 2 H), 3.67 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H)
280		3-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫-4,5'-聯嘧啶-6(1H)-酮	265.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.90 (s, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 3.67 (t, J=4.81 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H)
281		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	266.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 6.87 (dd, J=2.70, 1.80 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J=3.66, 1.83 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J=3.66, 2.75 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.50 (br. s., 2 H), 3.62 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H)
282		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-噻吩基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	269.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 7.53 (dd, J=5.04, 1.37 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=3.66, 0.92 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=5.04, 3.66 Hz, 1 H), 6.02 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.53 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.74 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H)
283		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	277.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.55 (br. s., 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.12 - 7.16 (m, 2 H), 5.83 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.38 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)

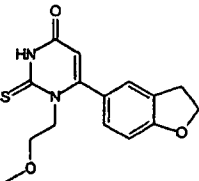
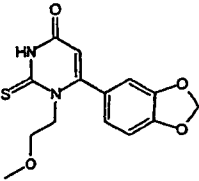
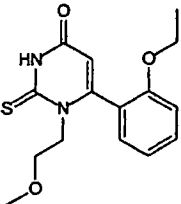
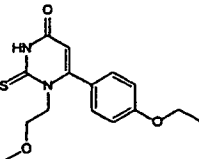
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
284		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	277.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H), 7.41 (ddd, J=7.80, 7.80, 1.80 Hz, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.23 (dd, J=6.87, 1.83 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.57 (dt, J=13.74, 5.04 Hz, 1 H), 3.89 (dt, J=13.28, 6.87 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J=10.53, 7.33, 5.04 Hz, 1 H), 3.56 (dt, J=10.53, 5.04 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)
285		1-(2-甲氧基乙基)-6-(4-甲基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	277.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.71 (br. s., 1 H), 7.29 (d, J=7.79 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 4.39 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)
286		6-(3-羥苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br. s., 1 H), 9.97 (s, 1 H), 7.29 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.72 (s, 1 H), 4.29 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 3.46 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H)
287		6-(2-羥苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.1	¹ H NMR (301 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.75 (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H), 7.27 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 6.79 (br. s., 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.20 (t, J=6.54 Hz, 1 H), 3.45 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H)
288		6-(2-羥苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	279.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.34 (td, J=7.90, 1.60 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=7.67, 1.49 Hz, 1 H), 6.94 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.76 (ddd, J=13.51, 5.72, 4.58 Hz, 1 H), 3.97 (dt, J=13.91, 7.13 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, J=10.25, 7.38, 6.64 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, J=10.42, 6.41, 4.24 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H)

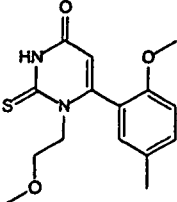
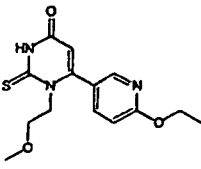
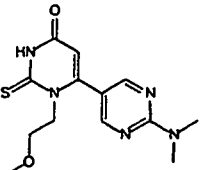
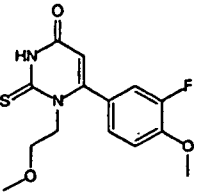
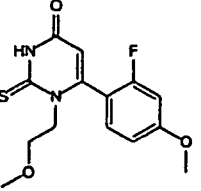
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
289		6-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	281.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.00 (br. s., 1 H), 7.47 (ddd, J=8.10, 8.10, 5.70 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J=8.10, 8.10, 2.10 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 5.85 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 4.36 (br. s., 2 H), 3.66 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 3 H)
290		6-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	281.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H), 7.35 (dd, J=8.93, 5.27 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J=8.20 Hz, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 4.35 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.65 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H)
291		3-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]苯甲腈	288.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.70 (br. s., 1 H), 7.81 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 5.82 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.23 (s, 3 H)
292		6-[2-(羥甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (br. s., 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 5.27 (t, J=5.38 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.39 (dt, J=9.85, 6.75 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H)
293		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.42 (t, J=8.24, 8.24 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J=8.24, 2.75, 0.92 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=2.75, 1.37 Hz, 1 H), 6.99 (ddd, J=7.79, 1.83, 0.92 Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.39 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.64 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.15 (s, 3 H)

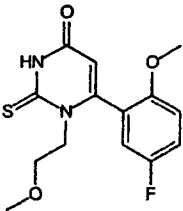
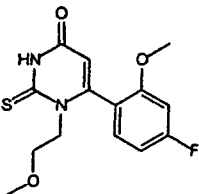
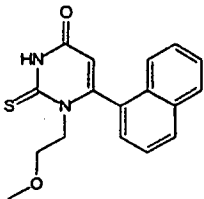
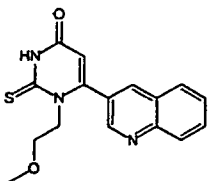
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
294		1-(2-甲氧基乙基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	293.2	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.62 (br. s., 1 H), 7.28 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 5.83 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 4.41 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.64 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H)
295		1-(2-甲氧基乙基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	294.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.53 (br. s., 1 H), 8.16 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.70, 0.92 Hz, 1 H), 5.84 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.68 (t, J=5.27 Hz, 3 H), 3.23 (s, 3 H)
296		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	294.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.61 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.40 (d, J=4.81 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=4.81 Hz, 1 H), 5.77 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.73 (dt, J=13.97, 3.43 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.80 (td, J=9.62, 3.89 Hz, 1 H), 3.68 (ddd, J=13.80, 9.33, 4.58 Hz, 1 H), 3.36 (dt, J=10.08, 3.89 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H)
297		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	294.2	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.59 (br. s., 1 H), 8.29 (dd, J=5.04, 0.92 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=5.27, 1.60 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 5.81 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.66 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H)
298		6-(4-氯苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	297.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.53 (d, J=7.79 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 4.38 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.62 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.16 (s, 3 H)

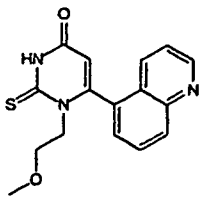
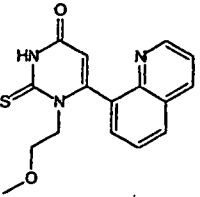
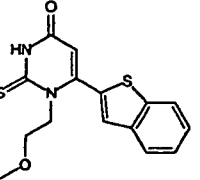
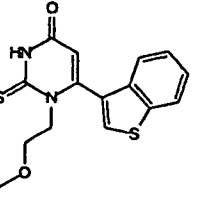
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
299		6-(2-氯苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	297.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 5.83 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H)
300		6-(3-氯苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	297.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.47 - 7.57 (m, 3 H), 7.39 (ddd, J=7.30, 1.40 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 4.36 (br. s., 2 H), 3.64 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.16 (s, 3 H)
301		6-(1H-吲哚-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	302.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.55 (br. s., 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 7.73 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.38 (dd, J=3.43, 2.52 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H), 6.65 (ddd, J=3.09, 1.95, 0.92 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.46 (br. s., 2 H), 3.63 (br. s., 2 H), 3.15 (s, 3 H)
302		6-(1H-吲哚-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	302.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.81 (s, 1 H), 11.66 (br. s., 1 H), 7.59 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.67 Hz, 1 H), 7.05 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 4.55 (t, J=5.84 Hz, 2 H), 3.52 (t, J=5.84 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H)
303		6-(1H-吲哚-5-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	302.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=2.75 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.36, 1.49 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 5.90 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.60 (t, J=5.84 Hz, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 3 H)

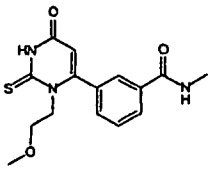
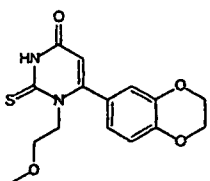
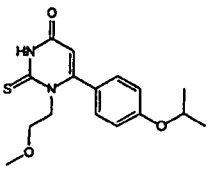
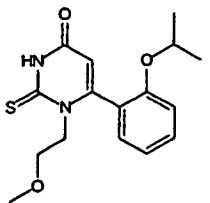
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
304		6-(1H-吲哚-4-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-巯基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	302.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.55 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=3.21 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=7.79 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=7.10 Hz, 1 H), 6.31 (d, J=2.98 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.57 - 4.70 (m, 1 H), 4.15 (dt, J=13.34, 6.50 Hz, 1 H), 3.56 (dt, J=10.19, 6.58 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, J=10.76, 6.18, 5.04 Hz, 1 H), 2.93 (s, 3 H)
305		6-(1-苯並呋喃-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-巯基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	303.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.69 (br. s., 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.42 (td, J=7.67, 1.14 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=6.87 Hz, 1 H), 6.02 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 4.49 (br. s., 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H)
306		6-(1-苯並呋喃-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-巯基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	303.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H), 7.68 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.44 (t, J=7.67 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.25 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.66 (br. s., 2 H), 3.78 (t, J=5.84 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H)
307		6-(1-苯並呋喃-7-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-巯基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	303.4	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.48 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, J=7.79, 1.37 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=7.30, 7.30 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=7.56, 1.15 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.57 - 4.76 (m, 1 H), 3.93 - 4.10 (m, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 3.33 - 3.50 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H)

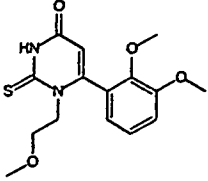
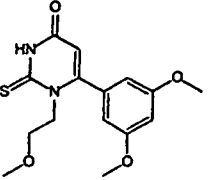
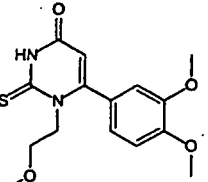
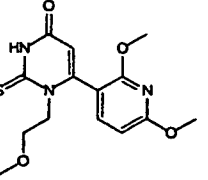
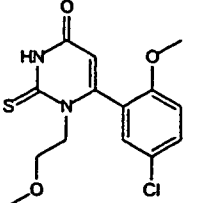
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
308		6-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.97 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.01, 2.06 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.84 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.67 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=5.50 Hz, 1 H), 3.64 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.28 (t, J=8.93 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H)
309		6-(1,3-苯並二噁茂-5-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 6.96 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.92 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 4.43 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.17 (s, 3 H)
310		6-(2-乙氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.51 (ddd, J=8.36, 7.44, 1.60 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7.56, 1.60 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.08 (t, J=7.30 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 4.15 (q, J=7.20 Hz, 2 H), 3.82 - 3.92 (m, 1 H), 3.69 (ddd, J=10.08, 7.79, 5.95 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J=10.19, 6.30, 4.12 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 1.36 (t, J=7.10 Hz, 3 H)
311		6-(4-乙氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.36 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 4.44 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 4.10 (q, J=6.87 Hz, 2 H), 3.61 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 1.42 (t, J=7.10 Hz, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
312		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.2	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.03 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 5.81 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72 (ddd, J=10.19, 7.90, 5.72 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, J=10.19, 6.30, 4.12 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H)
313		6-(6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	308.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.60 (br. s., 1 H), 8.13 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.47, 2.06 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.42 (q, J=7.02 Hz, 2 H), 4.37 (br. s, 2 H), 3.68 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 1.43 (t, J=6.87 Hz, 3 H)
314		2'-(二甲胺基)-3-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫-4,5'-聯嘧啶-6(1H)-酮	308.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.83 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 2 H), 5.83 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.43 (br. s., 2 H), 3.72 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.26 (s, 6 H)
315		6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	311.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.58 (br. s., 1 H), 7.13 (dd, J=11.22, 2.06 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.70, 1.83 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 5.81 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.65 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H)
316		6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	311.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.49 (br. s., 1 H), 7.22 (t, J=8.47 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J=11.68, 2.06 Hz, 1 H), 5.86 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.48 (dd, J=9.85, 4.81 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H)

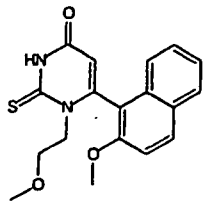
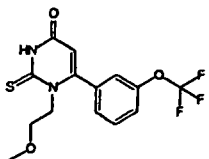
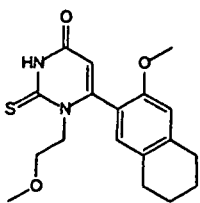
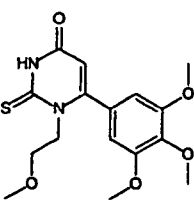
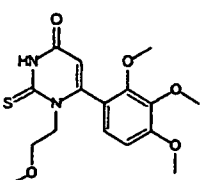
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
317		6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	311.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.58 (br. s, 1 H), 7.17 (ddd, $J=9.05$, 7.90, 3.21 Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J=7.79$, 3.21 Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J=9.16$, 4.12 Hz, 1 H), 5.79 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72 - 3.80 (m, 2 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H)
318		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	311.2	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.58 (br. s., 1 H), 7.21 (dd, $J=8.24$, 6.41 Hz, 1 H), 6.78 (ddd, $J=8.20$, 8.20, 2.30 Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J=10.53$, 2.29 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 1 H), 3.16 (s, 2 H)
319		1-(2-甲氧基乙基)-6-(1-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	313.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 8.07 (dd, $J=6.87$, 2.75 Hz, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 4 H), 5.92 (s, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 (ddd, $J=10.42$, 6.07, 4.58 Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H)
320		1-(2-甲氧基乙基)-6-喹啉-3-基-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	314.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.99 (br. s., 1 H), 8.89 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J=8.01$, 1.14 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, $J=8.59$, 6.98, 1.37 Hz, 1 H), 7.69 (ddd, $J=8.24$, 6.87, 1.37 Hz, 1 H), 5.95 (d, $J=0.92$ Hz, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 2 H), 3.68 (t, $J=4.81$ Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H)

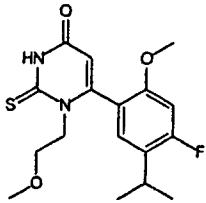
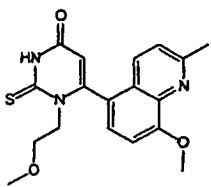
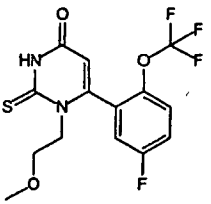
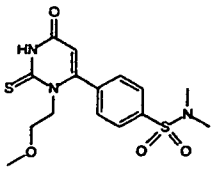
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
321		1-(2-甲氧基乙基)-6-喹啉-5-基-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	314.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.50 (br. s., 1 H), 9.02 (dd, J=4.12, 1.60 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.47 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.47, 7.33 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=7.10, 0.69 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.59, 4.24 Hz, 1 H), 5.96 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 4.45 (dt, J=14.14, 4.84 Hz, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 1 H), 3.60 (ddd, J=10.48, 6.35, 4.69 Hz, 1 H), 3.49 (dt, J=10.30, 4.92 Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H)
322		1-(2-甲氧基乙基)-6-喹啉-8-基-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	314.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.82 (br. s., 1 H), 8.95 (dd, J=4.12, 1.83 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=8.47, 1.60 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=6.87, 1.37 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=8.24, 6.87 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=8.24, 4.12 Hz, 1 H), 5.93 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.65 (ddd, J=13.74, 5.04, 3.66 Hz, 1 H), 3.75 (ddd, J=10.30, 8.24, 5.50 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, J=13.97, 8.24, 5.72 Hz, 1 H), 3.36 (ddd, J=10.30, 5.50, 3.66 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H)
323		6-(1-苯並噻吩-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	319.4	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.81 (br. s., 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 6.10 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.57 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.74 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H)
324		6-(1-苯並噻吩-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	319.4	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.88 (br. s., 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 5.98 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.66 (dt, J=13.97, 4.10 Hz, 1 H), 3.92 - 4.07 (m, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H)

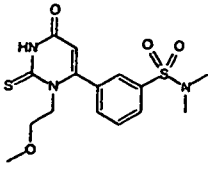
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
325		3-[3-(2-甲氧基 乙基)-6-側氧基 -2-硫基-1,2,3,6- 四氫嘧啶-4-基] -N-甲基苯甲醯 胺	320.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃) δ ppm 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 2 H), 5.81 (s, 1 H), 4.36 (br. s., 2 H), 3.60 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H)
326		6-(2,3-二氫-1,4- 苯並二噁英-6-基)-1-(2-甲氧基乙 基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4(1H) -酮	321.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.49 (br. s., 1 H), 6.94 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=8.24, 2.29 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.42 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 4 H), 3.65 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H)
327		6-(4-異丙氧基苯 基)-1-(2-甲氧基 乙基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4(1H) -酮	321.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.59 (br. s., 1 H), 7.25 (d, J=9.16 Hz, 2 H), 6.95 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 5.83 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.62 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 4.42 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.64 (t, J=5.72 Hz, 2 H), 3.18 - 3.21 (m, 3 H), 1.38 (d, J=6.41 Hz, 6 H)
328		6-(2-異丙氧基苯 基)-1-(2-甲氧基 乙基)-2-硫基-2,3- 二氫嘧啶-4(1H) -酮	321.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.13 (br. s., 1 H), 7.45 (ddd, J=8.00, 7.80, 1.60 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=7.56, 1.60 Hz, 1 H), 7.02 (ddd, J=7.80, 7.70, 0.92 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.74 (ddd, J=13.74, 5.04, 3.66 Hz, 1 H), 4.62 (spt, J=6.00 Hz, 1 H), 3.86 (ddd, J=13.85, 7.90, 6.18 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J=10.08, 8.24, 5.50 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, J=10.08, 6.18, 3.89 Hz, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 1.35 (d, J=5.95 Hz, 3 H), 1.28 (d, J=5.95 Hz, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
329		6-(2,3-二甲氧基 苯基)-1-(2-甲氧 基乙基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	323.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.48 (br. s., 1 H), 7.15 (dd, J=8.20 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.24, 1.37 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=7.79, 1.37 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 4.67 (dt, J=13.74, 4.58 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72 (ddd, J=10.30, 8.01, 5.95 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, J=10.30, 6.18, 4.12 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H)
330		6-(3,5-二甲氧基 苯基)-1-(2-甲氧 基乙基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	323.1	1H NMR (300 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H), 6.55 (t, J=2.30 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=2.30 Hz, 2 H), 5.88 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 4.39 (t, J=5.51 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.68 (t, J=5.51 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H)
331		6-(3,4-二甲氧基 苯基)-1-(2-甲氧 基乙基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	323.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.27 (br. s., 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 3 H), 5.88 (s, 1 H), 4.33 - 4.49 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H)
332		6-(2,6-二甲氧基 吡啶-3-基)-1-(2- 甲氧基乙基)-2- 硫基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	324.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.77 (br. s., 1 H), 7.43 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.75 (ddd, J=13.60, 3.50, 3.50 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.85 (ddd, J=13.74, 8.70, 5.50 Hz, 1 H), 3.77 (ddd, J=9.20, 9.20, 4.10 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J=9.60, 4.60, 4.60 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H)
333		6-(5-氯-2-甲氧基 苯基)-1-(2-甲氧 基乙基)-2-硫基- 2,3-二氫嘧啶- 4(1H)-酮	327.1	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.51 (dd, J=8.70, 2.75 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.67 - 4.76 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.73 - 3.81 (m, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
334		6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	327.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 10.18 (br. s., 1 H), 7.26 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.93, 2.06 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H)
335		6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	327.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.96 (br. s., 1 H), 7.17 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.24, 1.83 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=1.37 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.64 - 4.77 (m, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.36 - 3.47 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H)
336		4-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	334.2	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.53 - 7.60 (m, 4 H), 5.82 (s, 1 H), 4.40 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.62 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H)
337		6-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	335.2	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 7.37 (dd, J=8.59, 2.18 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.69 (dt, J=13.80, 4.89 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.76 - 3.82 (m, 1 H), 3.66 (ddd, J=10.19, 7.79, 6.07 Hz, 1 H), 3.41 (ddd, J=10.25, 6.24, 4.12 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.90 (spt, J=7.10 Hz, 1 H), 1.24 (dd, J=6.87, 2.98 Hz, 6 H)
338		6-[6-(二甲胺基)-4-甲氧基吡啶-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	337.2	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.61 (br. s., 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.78 (dt, J=14.08, 3.72 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (dt, J=13.74, 6.41 Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 1 H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.16 (s, 6 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	1H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
339		1-(2-甲氧基乙基)-6-(2-甲氧基-1-萘基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	343.4	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) 9.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.39-7.43 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 2.88 (s, 3H)
340		1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	347.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.56 (br. s., 0 H), 7.53 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 5.84 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.34 (br. s., 2 H), 3.66 (br. s., 2 H), 3.20 (s, 3 H)
341		1-(2-甲氧基乙基)-6-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	347.5	1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d3) δ ppm 6.96 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 3.86 (dt, J=14.03, 7.30 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67 (ddd, J=10.30, 7.56, 6.41 Hz, 1 H), 3.41 (ddd, J=10.36, 6.35, 4.12 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.72 (br. s., 2 H), 1.75 - 1.86 (m, 4 H)
342		1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	353.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.91 (br. s., 1 H), 6.59 (s, 2 H), 5.88 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.39 (t, J=5.50 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.88 (s, 6 H), 3.73 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H)
343		1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-6-(2,3,4-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	353.1	1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.49 (br. s., 1 H), 6.92 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 5.83 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 3.93 - 3.98 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.73 (ddd, J=10.08, 8.01, 5.72 Hz, 1 H), 3.46 (ddd, J=10.08, 6.18, 3.89 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H)

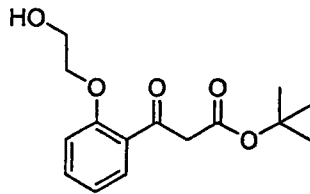
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
344		6-(4-氟-5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	353.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₃) δ ppm 7.23 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=12.14 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.69 (dt, J=13.45, 4.15 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.64 - 3.81 (m, 2 H), 3.40 (ddd, J=9.79, 5.55, 3.66 Hz, 1 H), 3.19 (spt, J=7.10 Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 1.24 (d, J=6.87 Hz, 6 H)
345		1-(2-甲氧基乙基)-6-(8-甲氧基-2-甲基喹啉-5-基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	358.2	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.86 (br. s., 1 H), 7.84 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.70 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 4.49 (dt, J=14.08, 5.09 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 3.61 (ddd, J=10.99, 6.87, 4.58 Hz, 1 H), 3.49 (dt, J=10.30, 5.38 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H)
346		6-[5-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	365.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.58 (br. s., 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.15 (dd, J=7.90, 3.09 Hz, 1 H), 5.83 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 4.68 (dt, J=14.20, 3.32 Hz, 1 H), 3.88 (td, J=9.85, 3.66 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J=13.91, 9.45, 3.89 Hz, 1 H), 3.39 (dt, J=10.36, 3.75 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H)
347		4-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-N,N-二甲基苯磺醯胺	370.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 9.84 (br. s., 1 H), 7.90 (d, J=6.87 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=6.87 Hz, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 4.32 (br. s., 2 H), 3.66 (t, J=4.35 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.81 (s, 6 H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
348		3-[3-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-N,N-二甲基苯磺醯胺	370.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.14 (br. s., 1 H), 7.91 (ddd, J=8.24, 1.80, 1.50 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=1.60, 1.60 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=7.80, 7.80 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J=7.80, 1.40, 1.40 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.77 (s, 6 H)

I. β-酮酯路徑區段之追加

E. 酯路徑區段

製備例 19



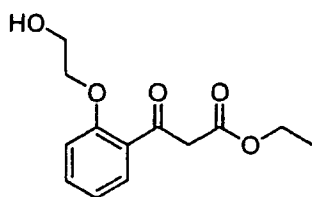
3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)-3-側氧基丙酸第三丁酯

於 -78 °C 下，將新鮮製備之二異丙基胺化鋰 (37 毫升，1.85M 之四氫呋喃液) 於 15 分鐘期間逐滴加至乙酸第三丁酯 (7.96 克，68.5 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (100 毫升) 中，再將混合物於 -78 °C 下攪拌 30 分鐘。於 -78 °C 下，將 2H-苯並[e][1,4]二氧雜環庚-5(3H)-酮 (10.2 克，62.3 毫莫耳) 以溶於四氫呋喃 (50 毫升) 中之溶液形式逐滴加入，再連續攪拌 30 分鐘。將飽和碳酸氫鈉溶液加入，再將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥 (硫酸鈉)，再於減壓下濃縮，

即得黃色油狀之標題化合物(6.0 克，77.9%)，其係直接用於下一步驟中而不必進一步純化。

MS(ES⁺)303.2[M+Na]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.85(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H)7.50(ddd, J=8.5, 7.1, 1.8Hz, 1H)7.05(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H)6.97(d, J=8.4Hz, 1H)4.16-4.20(m, 2H)4.01(d, J=4.3Hz, 2H)3.90(s, 2H)2.79((br.s, 1H)1.33(s, 9H)。

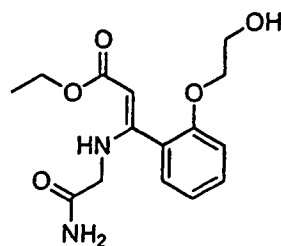
製備例 20



3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

將 3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)-3-側氧基丙酸第三丁酯(2.0 克，7.14 毫莫耳)之乙醇(20 毫升)液於微波反應器中、於 120℃ 下加熱 90 分鐘。將混合物冷卻至室溫，再將溶劑於減壓下濃縮以得黃色油狀物。將粗製產物藉急驟層析(30-40%乙酸乙酯：石油醚)予以純化，即得黃色固狀之標題化合物。

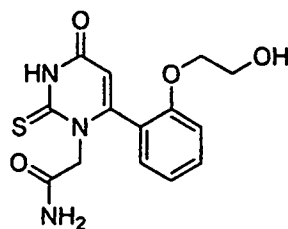
製備例 21



3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)丙烯酸(Z)-乙酯

於室溫下將三乙胺(3.21 克，31.7 毫莫耳)加至 3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(2 克，7.94 毫莫耳)及甘胺鹽胺氫氨酸鹽(3.5 克，31.7 毫莫耳)之甲醇(20 毫升)溶液中。將混合物於 40℃ 下攪拌 20 分鐘。將乙酸(1.9 克，31.7 毫莫耳)加入，再將混合物於 80℃ 下攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫，再將飽和碳酸氫鈉(200 毫升)加入。將有機層分離出，乾燥(硫酸鈉)及濃縮以得黃色固狀物。將固狀物以乙酸乙酯(20 毫升)清洗，再將餘留物於減壓下乾燥，即得白色固狀之標題化合物。此材料係直接使用而不必進一步純化。

實例 349



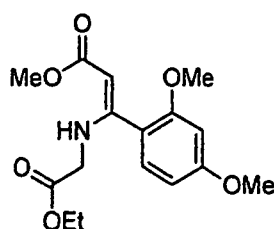
2-(6-(2-(2-羥乙氧基)苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺

將異硫氰酸三甲基矽酯(1.7 克，12.9 毫莫耳)加至 3-((2-胺基-2-側氧基乙基)胺基)-3-(2-(2-羥乙氧基)苯基)丙烯酸(Z)-乙酯(1.0 克，3.25 毫莫耳)之四氫呋喃(15 毫升)溶液中，再將混合物於 80℃ 下攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒至含水之燒瓶內，再以二氯甲烷(3×100 毫升)萃取。將結合之有機層乾燥，再於減壓下濃縮以得黃色固狀物，將其藉急驟層析(2-5%甲醇：二氯甲烷)予以純化，即得黃色固狀之標題化合物(330 毫克，31.7%)。

MS(ES+)343.9[M+Na]⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆)δ: 12.77(s, 1H), 7.44-7.53(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.02(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.98(br.s., 1H) 5.74-5.82(m, 1H), 5.34(br.s., 1H), 4.84(br.s., 1H), 4.00-4.16(m, 2H), 3.93(br.s., 1H), 3.65(q, J=4.4 Hz, 2H)

III. 醯胺偶合路徑區段

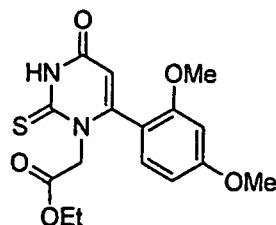
製備例 22



3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)丙烯酸(Z)-甲酯

將甘胺酸甲酯氫氨酸鹽(10.5 克, 83.9 毫莫耳)其後乙酸(1.20 毫升, 21 毫莫耳)及三乙胺(8.5 克, 83.9 毫莫耳)加至 3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(5.0 克, 21 毫莫耳)之乙醇(30 毫升)溶液中, 再將反應混合物於 100℃ 下加熱 18 小時。冷卻至室溫後, 將餘留物分配於乙酸乙酯與飽和水性氯化銨之間。將有機層以鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥, 再於真空中濃縮。令粗製產物溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 通過矽膠塞中過濾(以 15-35%乙酸乙酯之庚烷液洗提), 再於真空下乾燥, 即得黃色固狀之標題化合物(4.7 克, 69%)。此材料係用於下一步驟中而不必進一步純化。
 MS(ES+)324.3[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.95 (br.s, 1H)7.14(d, J=10.57Hz, 1H)6.49(dd, J=8.28, 2.07Hz, 1H)6.46(d, J=2.07, 1H)4.60(s, 1H)4.16(q, J=7.80Hz, 2H)3.83(s, 3H)3.80(s, 3H), 3.69(s, 3H), 1.24(t, J=7.80Hz, 3H)。

製備例 23



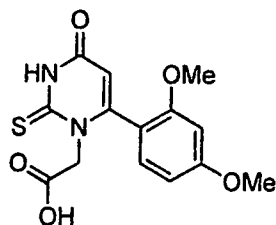
2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯

將異硫氰酸(三甲基矽酯)(12.9 毫升, 90.8 毫莫耳)加至 3-

(2,4-二甲氧基苯基)-3-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基)丙烯酸(Z)-甲酯(4.68 克, 15.1 毫莫耳)之 2-甲基四氫呋喃(38 毫升)溶液中。將所得溶液以氮氣吹洗 3 次, 再將混合物於 110℃ 下加熱 18 小時。將混合物冷卻至室溫, 再將溶劑於減壓下移除以得紅色固狀物。令此餘留物懸浮於 3:1 庚烷/乙酸乙酯混合液(200 毫升)中, 再將其於室溫下攪拌 1 小時。將固狀物過濾, 再以二氯甲烷(100 毫升)碾磨, 於減壓下濃縮, 再於真空下乾燥, 即得粉紅色固狀之標題化合物(4.42 克, 87%)。此材料係用於下一步驟中而不必進一步純化。

MS(ES+)351.5[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 9.91(br s, 1H)7.13(d, J=6.12Hz, 1H)6.54(s, 1H)6.51(d, J=6.12Hz, 1H)5.86(s, 1H)5.44-5.40(m, 1H)4.25-4.20(m, 1H)4.16-4.06(m, 2H), 3.86(s, 3H)3.83(s, 3H), 1.20(t, J=6.12Hz, 3H)。

製備例 24



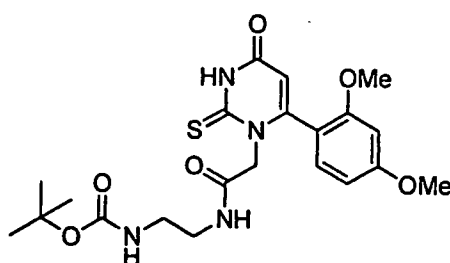
2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙酸

將 6N 水性氫氧化鈉(16.9 毫升)加至 2-(6-(2,4-二甲氧基苯

基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (6.8 克, 20.3 毫莫耳)之甲醇(34 毫升)溶液中, 再將溶液於 35℃ 下攪拌 3 小時。將混合物於減壓下濃縮, 再將水(100 毫升)加入。將水性層以乙酸乙酯(2×200 毫升)清洗, 再以濃氫氯酸酸化至 pH 約 2。將所得酸性水性溶液以乙酸乙酯(3×200 毫升)萃取, 再將結合之有機層以硫酸鈉乾燥, 再於減壓下濃縮, 即得 6.53 克(99%)白色固狀之標題化合物。

MS(ES+)323.2[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.16 (d, J=8.86Hz, 1H)6.67(s, 1H)6.64(d, J=8.86Hz, 1H) 5.79(s, 1H)5.52-5.40(m, 1H)4.34-4.19(m, 1H)3.87(s, 3H)3.86(s, 3H)。

製備例 25



(2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

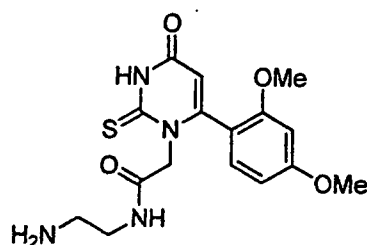
將(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(40 克, 250 毫莫耳)及吡啶(30 毫升)加至 2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙酸(40 克, 124 毫莫耳)之

N,N-二甲基甲醯胺(300 毫升)溶液中，再將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。將溶液冷卻至 0℃，再將其以氮氣吹洗 3 次。10 分鐘後，於 0℃ 下將 50%丙烷膦酸酐(T3P)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(109 毫升)逐滴加入，再連續攪拌 1 小時，其後將水/冰浴移除，再連續攪拌 4 小時。將反應溶液徐緩倒至正攪拌之水性氫氨酸溶液(2500 毫升，0.5M)中，再將懸浮液於室溫下攪拌 1 小時。將所形成之固狀物過濾，再將濾塊以 0.5M 氫氨酸溶液(500 毫升)其後水(500 毫升)清洗。將固狀物於真空烘箱中、於 50℃ 下乾燥 20 小時以得 54.6 克淡米色粉末。令此固狀物懸浮於乙酸乙酯(500 毫升)中，邊攪拌邊於氮氣流下加熱至 70℃ 1 小時，然後於室溫下 18 小時。將懸浮液冷卻至 0℃，再將固狀物過濾，將濾塊以冷(0℃)乙酸乙酯(100 毫升)清洗，再於真空烘箱中、於 50℃ 下乾燥 9 小時以得 49.0 克灰白色固狀物。令此固狀物懸浮於乙腈(300 毫升)中，再於 70℃ 下、於氮氣流下攪拌 18 小時。將混合物冷卻至 0℃，再將所得固狀物過濾，以冷乙腈(50 毫升)清洗，再於真空烘箱中、於 50℃ 下乾燥 8 小時以得 46.5 克灰白色固狀物。令此固狀物懸浮於乙酸乙酯(350 毫升)中，邊攪拌邊於氮氣流下加熱至 70℃ 1 小時，然後於室溫下 18 小時。將懸浮液冷卻至 0℃，再將固狀物過濾，將濾塊以冷(0℃)乙酸乙酯(50 毫升)清洗，再於真空烘箱中、於 50℃ 下乾燥 9 小時，即得灰白色粉狀之標題化合物(45.4 克，78.8%)。

MS(ES+)465.3[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.99

(br.s. , 1H)7.16(d , J=7.65Hz , 1H)6.65(s , 1H)6.62(d , J=7.65Hz , 1H)5.78(s , 1H)5.51-5.41(m , 1H)4.22-4.14(m , 1H)3.87(s , 3H)3.85(s , 3H)3.19-3.11(m , 2H)3.06-3.00(m , 2H)1.42(s , 9H)。

實例 241



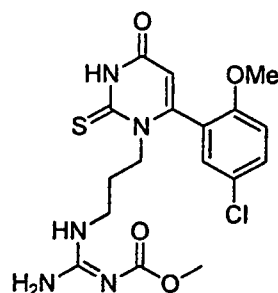
N-(2-胺乙基)-2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺氫氨酸鹽

將乙醯氯(1.55 毫升)於 5 分鐘期間逐滴加至於氮下之冷(0℃)乙醇(21.5 毫升)中，然後將反應混合物於 50℃ 下加熱 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，再將(2-(2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 克，2.15 毫莫耳)加入，其後加熱至 50℃ 1 小時。將混合物冷卻至室溫，再於減壓下濃縮。令餘留物懸浮於乙醇(10 毫升)中，加熱至 75℃ 20 分鐘，將乙酸乙酯(20 毫升)加入，再連續加熱另 20 分鐘。於 18 小時期間邊攪拌邊令混合物徐緩冷卻至室溫。將所得沈澱物過濾，再於真空烘箱中、於 70℃ 下乾燥 20 小時，即得白色固狀之標題化合物(751 毫克，87%)。

MS(ES⁺)365.2[M+1]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.81(br.s., 1H)8.26(br.s., 1H)8.01(br.s., 2H)7.08(d, J=7.91Hz, 1H)6.70(s, 1H)6.62(d, J=7.91Hz, 1H)5.78(s, 1H)5.41-5.35(m, 1H)4.07-4.02(m, 1H)3.84(s, 3H)3.83(s, 3H)3.20-3.16(m, 2H)2.74-2.64(m, 2H)。

IV. 胍路徑區段

實例 350



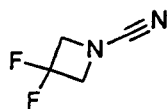
[胺基{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胺基]甲叉]胺基甲酸甲酯

於室溫下將 N,N-二異丙基乙胺(0.024 毫升, 0.14 毫莫耳)加至 1-(3-胺丙基)-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮(依類似於實例 6 之法製得; 50 毫克, 0.14 毫莫耳)及[胺基(1H-吡啶-1-基)甲叉]胺基甲酸甲酯(28 毫克, 0.16 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.46 毫升)溶液中, 再將混合物攪拌 72 小時。將溶劑於減壓下移除, 令餘留物溶於二甲亞砷(0.9 毫升)中, 再使用質量引發自動純化法予以純化, 即得標題化合物(4.9 毫克)。

MS (ES+) 425.9 [M+H]⁺。滯留時間：1.54 分；方法：
XBridge C18 5 微米

4.6×50 毫米，於 4.0 分期間 95%水/5%乙腈線性至 5%水/95%乙腈，保持於 5%水/95%乙腈至 5.0 分。(0.03%氫氧化銨)。流速：2 毫升/分。

製備例 26

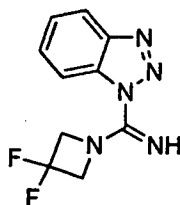


3,3-二氟四氫吡啶-1-甲腈

將 3,3-二氟四氫吡啶氫氨酸鹽(600 毫克，4.63 毫莫耳)之二氯甲烷(15.4 毫升)懸浮液以三乙胺(1.48 毫升)處理。將反應混合物冷卻至 0℃，以溴化氰(3M 之二氯甲烷液，2.01 毫升，6.02 毫莫耳)處理，再將反應混合物於 0℃ 下攪拌 2 小時。將反應混合物以水(10 毫升)及飽和碳酸氫鈉(5 毫升)稀釋，再以乙酸乙酯(3×50 毫升)及二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮。令粗製產物溶於二氯甲烷(30 毫升)中，再以飽和水性氯化銨(2×15 毫升)清洗。將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾，再於真空中濃縮，即得淡棕色固狀之標題化合物(490 毫克，89%)。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 4.52(t, 4H)。

製備例 27

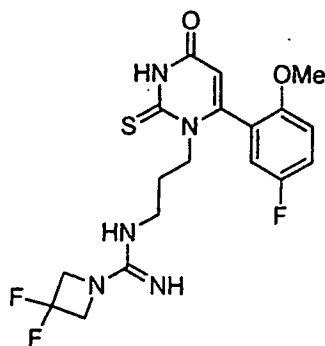


1-(1H-苯並三唑-1-基)-1-(3,3-二氟四氫吡啶-1-基)甲亞胺

將 3,3-二氟四氫吡啶-1-甲腈 (135 毫克, 1.14 毫莫耳) 及 苯並三唑 (136 毫克, 1.14 毫莫耳) 於 1,2-二氯乙烷 (0.2 毫升) 混合液於氮下加熱至 80℃ 30 分鐘。將針插入以加速溶劑之蒸發, 再將混合物於 80℃ 下加熱 45 分鐘。將所得固狀物以乙醚 (2×3 毫升) 清洗, 再於減壓下乾燥, 即得灰白色固狀之標題化合物 (160 毫克, 51%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.15 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.67 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8.4 Hz), 4.64 (t, 4H, J=12.8 Hz)。

實例 351



3,3-二氟-N-{3-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-

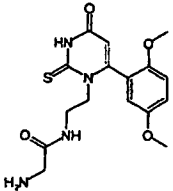
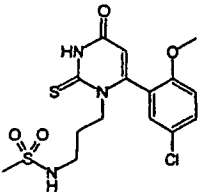
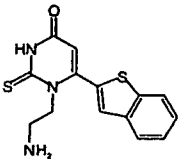
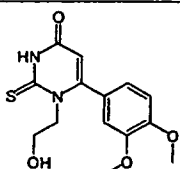
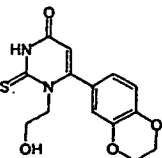
3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}丙基}四氫吡啶-1-甲脒

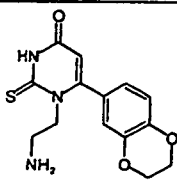
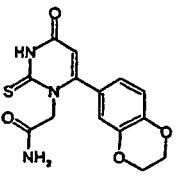
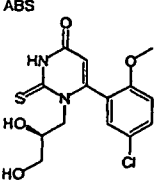
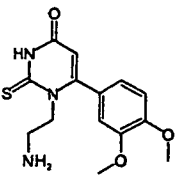
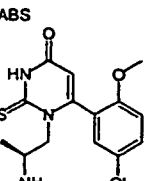
於氮下，將 N,N-二異丙基乙胺 (0.061 毫升，0.35 毫莫耳) 加至 1-(3-胺丙基)-6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮 (依類似於實例 6 之法製得；50 毫克，0.14 毫莫耳) 及 1-(1H-苯並三唑-1-基)-1-(3,3-二氟四氫吡啶-1-基)甲亞胺 (47.5 毫克，0.174 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (0.46 毫升) 溶液中，再於 60°C 下、於氮下加熱 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，再以 4N 氫氯酸之二噁烷液 (0.25 毫升) 處理。將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，然後於真空中濃縮，再與庚烷 (3×10 毫升) 共沸。令餘留物溶於水 (1 毫升) 中，再使用中壓逆相 (C18) 層析 (100:0 至 70:30 水/乙腈) 予以純化，即得白色固狀之標題化合物 (22 毫克，33%)。

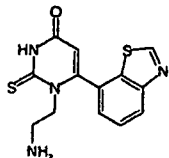
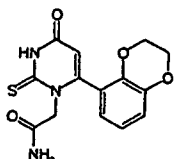
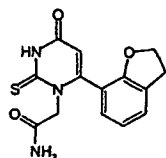
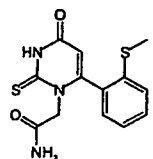
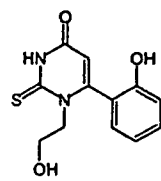
MS(ES+) 428.2 [M+1]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (ddd, 1H, J=9.1, 8.2, 3.2 Hz), 7.21-7.24 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.45 (td, 4H, J=11.4, 4.7 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.80 (br s, 1H), 3.12 (td, 2H, J=6.0, 2.4 Hz), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H)。

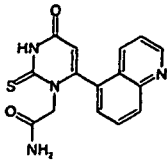
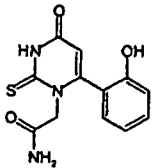
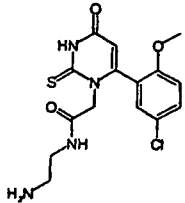
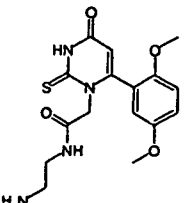
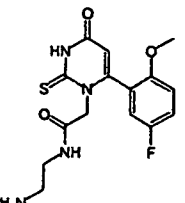
下列表 6 實例 (表 2 之追加) 係依如上所述之羧酸路徑區段之製備例，由相應之羧酸中製備以得中間體 β-酮-酯，其後使用其他述於 I. β-酮酯路徑區段中的方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

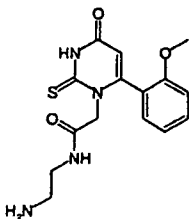
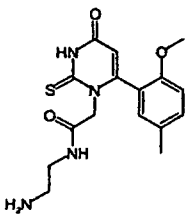
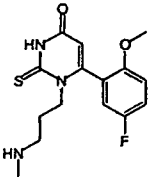
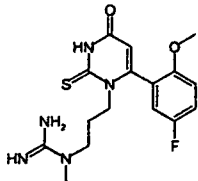
表6. 源自羧酸路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
352		N-[2-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-噻基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基]甘胺鹽胺	365.2	0.32分 Waters Acquity HSS T3, 2.1x50毫米, C18, 1.7微米; A: 0.1%甲酸之水液; 流動相B: 0.1%甲酸之乙腈液 A: 0.1%氨之水液; 流動相B: 0.1%氨之乙腈液 流速1.25毫升/分
353		N-[3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-噻基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基]甲磺醯胺	404.0	¹ H NMR (400 MHz, 氫仿 -d) δ ppm 7.59 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H) 7.54 (d, J=2.7 Hz, 1H) 7.22 (d, J=9.0 Hz, 1H) 6.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J=2.2 Hz, 1H) 4.28 (br. s., 1H) 3.84 (s, 3H) 3.65 (br. s., 1H) 2.75-2.78 (m, 3H) 2.71 (tt, J=12.7, 6.3 Hz, 2H) 1.71-1.81 (m, 1H) 1.56-1.66 (m, 1H)
354		1-(2-胺乙基)-6-(1-苯並噻吩-2-基)-2-噻基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	305.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.09 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 3H), 7.98 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (br. s., 2H), 6.12 (s, 1H), 4.50 (br. s., 2H), 3.12 (br. s., 2H)
355		6-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-噻基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	309.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.72 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (q, J=6.1 Hz, 2H)
356		6-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-6-基)-1-(2-羥乙基)-2-噻基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	307.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.72 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 4H), 4.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.55 (q, J=6.1 Hz, 2H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
357		1-(2-胺乙基)- 6-(2,3-二氫- 1,4-苯並二噁 英-6-基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	306.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 7.89-8.01 (m, 3H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.92- 7.02 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 4.30 (br. s., 4H), 2.91-2.98 (m, 2H)
358		2-[6-(2,3-二氫- 1,4-苯並二噁 英-6-基)-4-側 氧基-2-硫基- 3,4-二氫嘧啶 -1(2H)-基]乙 醯胺	320.0	2.039分 Symmetry-C18 2.1x50 毫米 3.5微米 流動相-A=0.1% FA之乙腈液，B=0.1%FA之水 液；時間(分)/%B= 0/90， 0.5/90，2/55，3/55，3.5/10， 6.5/10，7/90；流速：0.5 毫升/分，柱溫=40℃； 稀釋劑：乙腈
359		6-(5-氯-2-甲 氧基苯基)-1 -[(2S)-2,3-二 羥基丙基]-2 -硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H) -酮	343.0	2.018分 AQUITY BEH C-18， 2.1x50毫米 1.7微米 流動相- A=0.1%FA之乙腈液，B=0.1% FA之水液；時間/%B(分)= 0/90 ，0.7/90，2/55，3/55，3.8/5， 5.8/5，6/90；流速：0.5毫升/分 ，稀釋劑：乙腈，柱溫 - 40℃
360		1-(2-胺乙基)- 6-(3,4-二甲氧 基苯基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	308.1	¹ H NMR (600MHz, DMSO- d6) δ ppm 8.44 (br. s., 4H), 7.17 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (t, J=7.2 Hz, 2H)
361		1-[(2S)-2-胺丙 基]-6-(5-氯-2- 甲氧基苯基)- 2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H) -酮	326.1	4.82分 XBridge C-18 4.6x150毫米，3.5微米 M相 ：A=乙腈；B=5 mM乙酸銨 之水液；時間(分)/% B：0/95 ，1/95，3/5，10/5，10.05/95 流速：0.8毫升/分， 稀釋劑：乙腈

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
362		1-(2-胺乙基)- 6-(1,3-苯並噁 唑-7-基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	305.1	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.28 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.80-8.10 (m, 3H), 7.68-7.77 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H)
363		2-[6-(2,3-二氫 -1,4-苯並二噁 英-5-基)-4-側 氧基-2-硫基- 3,4-二氫嘧啶 -1(2H)-基]乙 醯胺	319.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 12.84 (br. s., 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, J=1.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.42 (br. s, 1H), 4.26-4.38 (m, 4H), 3.93-4.07 (m, J=7.0 Hz, 1H)
364		2-[6-(2,3-二氫 -1-苯並呋喃-7 -基)-4-側氧基 -2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H) -基]乙醯胺	304.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.87-6.95 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.38- 5.53 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.98-4.11 (m, 1H), 3.24 (t, J=9.0 Hz, 3H)
365		2-[6-[2-(甲硫 基)苯基]-4-側 氧基-2-硫基- 3,4-二氫嘧啶 -1(2H)-基]乙 醯胺	307.8	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.48- 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=18.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)
366		1-(2-羥乙基)- 6-(2-羥苯基)- 2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H) -酮	264.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 12.71 (br. s., 1H), 10.25 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.72 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, J=6.0 Hz, 2H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
367		2-[4-側氧基-6-(喹啉-5-基)-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	313.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.75-13.08 (m, 1H), 9.00 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.62 (br. s., 2H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.00 (s, 1H)
368		2-[6-(2-羥苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	277.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.37 (br. s., 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.30-7.36 (m, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.16 (d, J=5.0 Hz, 1H)
369		N-(2-胺乙基)-2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	369.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 3H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.43 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H)
370		N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	365.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.18 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.82 (br. s., 3H), 7.01-7.16 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.25-5.53 (m, 1H), 4.02 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (br. s., 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 2H)
371		N-(2-胺乙基)-2-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	353.1	0.849分LCMS-C(4#-302) Ultimate XB-C 18 2.1×30毫米 流動相：由0乙腈(0.1%三氟乙酸)之水(0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈(0.1%三氟乙酸)之水(0.1%三氟乙酸)液

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
372		N-(2-胍乙基)-2-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	335.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 8.28 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.27 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.45 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J=16.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 2H)
373		N-(2-胍乙基)-2-[6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	349.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.34 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.44 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
374		6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1-[3-(甲胍基)丙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	324.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₃): δ ppm 7.33 (td, J=8.03, 3.01 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.66-4.50 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.73 (br m, 1H), 2.86 (t, J=7.53 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H)
375		1-{3-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}-1-甲基胍	366.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.82 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.17-7.06 (br m, 4H), 5.86 (d, J=2.01 Hz, 1H), 4.45-4.31 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.54 (br m, 1H), 3.19-3.12 (br m, 2H), 2.75-2.65 (m 3H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H)

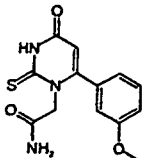
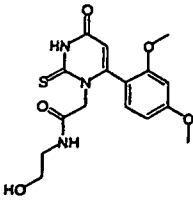
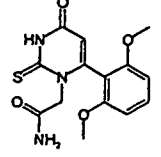
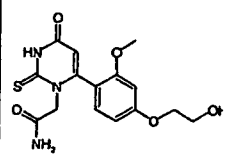
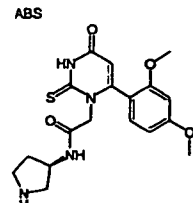
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
376		N-脒基-2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	367.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.08 (s, 1 H), 11.64 (br s, 1 H), 8.19 (br s, 4 H), 7.61 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.22 (d, J=9.03 Hz, 1H), 6.00 (s, 1 H), 5.15 (br s, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H)
377		2-[6-(5-氯-2-羥基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	312.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (br. s., 1H), 10.64 (br. s., 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.10 (d, J=9.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.47 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 1H)

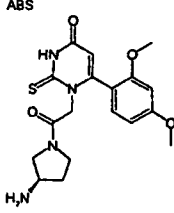
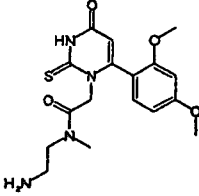
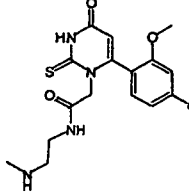
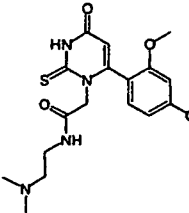
下列表 7 實例 (表 3 之追加) 係依如上所述之甲基酮路徑區段之製備例，由相應之甲基酮中製備以得中間體 β-酮-酯，其後使用述於 I. β-酮酯路徑區段的其他方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

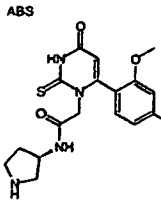
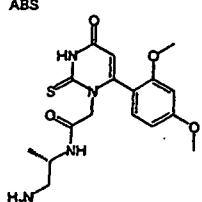
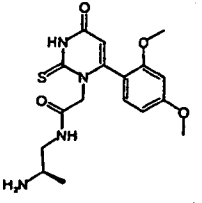
表7. 源自甲基酮路徑之實例

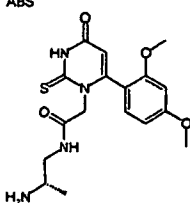
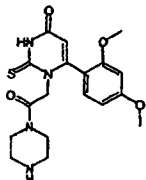
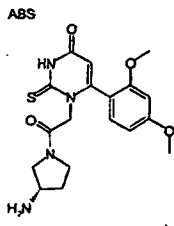
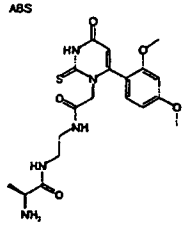
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR HPLC
378		N-(2-胺乙基)-2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-5-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	395.1	1.10分 Xtimate C18 , 2.1×30毫米 流動相：由0%乙腈之水液 (0.1%三氟乙酸之水液) 至30%乙腈之水液 (0.1%三氟乙酸之水液)

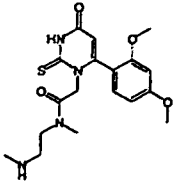
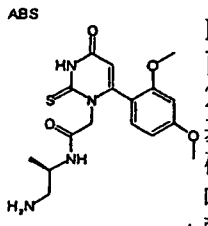
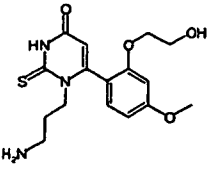
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
379		6-[2-(2-羥乙氧基)-5-甲氧基苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	339.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄): δ ppm 7.11-7.04 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 6H), 3.68-3.60 (m, 1H)
380		2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-5-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	374.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.79 (s, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.99-7.15 (m, 3H), 6.76 (br. s., 1H), 5.81 (s, 1H), 5.24-5.43 (m, 1H), 4.73-4.92 (m, 1H), 4.01 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.0 Hz, 2H)
381		1-(2-[(2-胺乙基)胺基]乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	351.1	0.77分 Waters Acqity HSS T3, 2.1x50毫米, C18, 1.7微米; A: 0.1%甲酸之水液; 流動相B: 0.1%甲酸之乙腈液 A: 0.1%氨之水液; 流動相B: 0.1%氨之乙腈液 流速1.25毫升/分
382		1-(2-胺乙基)-2-硫基-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	331.9	3.41分 Waters symmetry 2.1x50毫米 5微米 流動相: 由0%乙腈之水液(0.1%三氟乙酸)至30%乙腈之水液(0.1%三氟乙酸)
383		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[(2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-基)乙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	351.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.68 (br. s., 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.85-3.81 (m, 6H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.55 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.97-3.01 (m, 1H) 2.84 (br. s., 2H)

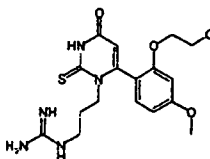
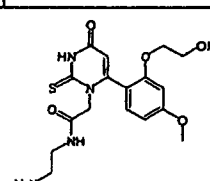
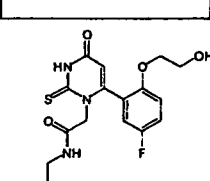
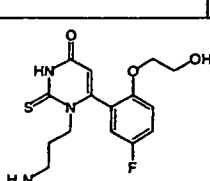
實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
384		2-[6-(3-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	292.0	3.661分 XBRIDGE-C18, 4.6x75毫米 3.5微米流動相: A-0.1%FA之乙腈液, B-0.1% FA之水液; T(分)/B%: 0/90, 0.8/90, 1.8/55, 3/5, 6.5/5, 7/90, 流速:0.8毫升/分, 柱溫=40℃, 稀釋劑: 乙腈
385		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-(2-羥乙基)乙醯胺	365.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.98 (br. s., 1H) 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H) 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.60 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H) 5.77 (s, 1H) 5.50 (br. s., 1H) 4.20 (d, J=15.1 Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.41-3.53 (m, 2H) 3.14-3.22 (m, 2H)
386		2-[6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	321.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.75 (br. s., 1H) 7.45 (t, J=8.5 Hz, 1H) 7.13 (br. s., 1H) 6.92 (s, 1H) 6.77 (d, J=8.0 Hz, 2H) 5.76 (s, 1H) 4.33-4.80 (m, 2H) 3.74(s, 1H)
387		2-[6-[4-(2-羥乙氧基)-2-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	352.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.76 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 4.04 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.89 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (t, J=4.8 Hz, 2H)
388		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]乙醯胺	391.2	0.965分LCMS-AI(4#-302) Ultimate XB-C 18 2.1x30毫米流動相: 由0乙腈(0.1%三氟乙酸)之水(0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈(0.1%三氟乙酸)之水(0.1%三氟乙酸)液

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
389		1-[2-[(3R)-3-氨基吡咯啉-1-基]-2-側氧基乙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	413.2	0.972分LCMS-AI(4#-302) Ultimate XB-C 18 2.1x30毫米 流動相：由0乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
390		N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-甲基乙醯胺	379.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.65 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.02 (br. s., 2H), 2.97 (s, 3H)
391		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-[2-(甲胺基乙基)乙醯胺	379.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.34 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.42 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 2H), 2.69 (s, 3H)
392		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]乙醯胺	393.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.19 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.95 (d, J=18.1 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 6H)

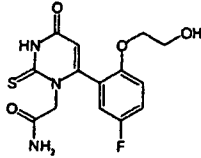
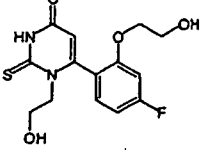
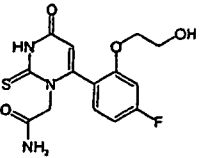
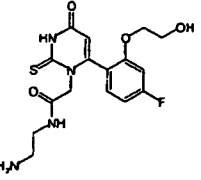
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
393		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]乙醯胺	391.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.16 (dd, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (dt, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.39-5.62 (m, 1H), 4.16-4.34 (m, 2H), 3.88 (d, J=3.5 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 1H)
394		N-[(2S)-1-胺基丙-2-基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	379.2	¹ H NMR (400MHz, 甲醇 -d ₄ , rotameric mixture) δ ppm 7.20 (d, J=8.0 Hz, 0.4H) 7.14 (d, J=8.5 Hz, 0.6H) 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.61 (td, J=2.3, 8.5 Hz, 1H) 5.81 (s, 0.6H), 5.79 (s, 0.4H) 5.63 (d, J=15.6 Hz, 1H) 5.35-5.27 (m, 1H) 4.35 - 4.27 (m, 0.4H) 4.20 (d, J=16.6 Hz, 0.6H) 4.05-3.94 (m, 1H) 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 1H) 3.85 (d, J=1.5 Hz, 3H) 3.04 - 2.92 (m, 0.7H) 2.89 - 2.77 (m, 1.3H) 1.19 (d, J=6.5 Hz, 1H) 1.05 (d, J=7.0 Hz, 2H)
395		N-[(2R)-2-胺丙基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	379.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.22 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.37-5.64 (m, 1H), 4.35 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J=2.5 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.34-3.47 (m, 3H), 1.25 (dd, J=13.3, 5.8 Hz, 3H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
396		N-[(2S)-2-胺丙基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	379.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 3H), 7.07 (dd, J=11.8, 8.3 Hz, 1H), 6.65-6.73 (m, 1H), 6.59 (ddd, J=8.4, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.28-5.50 (m, 1H), 4.06 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J=2.5 Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.21 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.93-3.09 (m, 2H), 0.93-1.06 (m, 3H)
397		6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[2-側氧基-2-(哌嗪-1-基)乙基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	391.2	0.879分 Xtimate C18, 2.1×30毫米, 3微米 流動相: 由0%乙腈之水液 (0.0685%三氟乙酸之水液) 至60%乙腈之水液 (0.0685%三氟乙酸之水液)
398		1-[2-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-基]-2-側氧基乙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	413.0	0.988分 LCMS-AI(4#-302) Ultimate C 18, 2.1×30毫米, 3微米 流動相: 由0%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
399		N-[2-([6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯基)乙基]-L-丙胺醯胺	436.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.33 (s, 1H) 8.12 (br. s., 1H) 8.06 (br. s., 1H) 7.07 (d, J=8.5 Hz, 1H) 6.68 (d, J=2.5 Hz, 1H) 6.56-6.63 (m, 1H) 5.77 (s, 1H), 5.38 (br. s., 1H) 4.22 (br., 3H) 3.97 (d, J=13.6 Hz, 1H) 3.82-3.88 (m, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.37-3.48 (m, 1H) 2.99 (br. s., 4H) 1.17 (d, J=7.0 Hz, 3H)

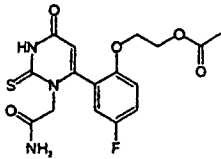
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC
400		2-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4-側 氧基-2-硫基-3,4 -二氫嘧啶-1(2H) -基]-N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]乙醯胺	393.2	¹ H NMR (甲醇 -d ₄ , 旋轉異構 體混合物) δ ppm 7.18 (d, J=8.5 Hz, 0.6H) 7.13 (d, J=8.5 Hz, 0.4H) 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.56-6.63 (m, 1H) 5.74-5.81 (m, 1H) 5.66 (d, J=16.6 Hz, 1H) 4.23-4.38 (m, 1H) 3.87-4.00 (m, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.53 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 0.6H) 3.34-3.40 (m, 0.4H) 3.14-3.27 (m, 1H) 2.93 (s, 2H) 2.84 (s, 1H) 2.57-2.73 (m, 2H) 2.38 (s, 2H) 2.33 (s, 1H)
401		N-[(2R)-1-胺基 丙-2-基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯 基)-4-側氧基-2- 硫基-3,4-二氫嘧 啶-1(2H)-基]乙 醯胺	379.1	¹ H NMR (400MHz, 甲醇 -d ₄ , 旋轉異構體 混合物) δ ppm 7.20 (d, J=8.0 Hz, 0.4H) 7.14 (d, J=8.5 Hz, 0.6H) 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.61 (td, J=2.3, 8.5 Hz, 1H) 5.81 (s, 0.6H) 5.79 (s, 0.4H) 5.63 (d, J=15.6 Hz, 1H) 5.35-5.27 (m, 1H) 4.35-4.27 (m, 0.4H) 4.20 (d, J=16.6 Hz, 0.6H) 4.05- 3.94 (m, 1H) 3.89 (s, 2H) 3.87 (s, 1H) 3.85 (d, J=1.5 Hz, 3H) 3.04 - 2.92 (m, 0.7H) 2.89 - 2.77 (m, 1.3H) 1.19 (d, J=6.5 Hz, 1H) 1.05 (d, J=7.0 Hz, 2H)
402		1-(3-胺丙基)-6- [2-(2-羥乙氧基) -4-甲氧基苯基] -2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮	352.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 12.75 (s, 1H), 7.73 (br s, 3 H), 7.28 (d, J=8.03 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.51 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1H), 5.77- 5.73 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.10 (t, J=5.02 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 3.64 (t, J=5.02 Hz, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
403		1-(3-{6-[2-(2-羥 乙氧基)-4-甲氧 基苯基]-4-側氧 基-2-硫基-3,4- 二氫嘧啶-1(2H) -基}丙基)胍	394.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 12.70 (s, 1H), 7.35 (t, J=6.02 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.22-6.74 (br s, 4H), 6.71 (d, J=2.51 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.03, 2.51 Hz, 1H), 5.73 (d, J=2.01 Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.74 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 1.85- 1.68 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H)
404		N-(2-胺乙基)-2- {6-[2-(2-羥乙氧 基)-4-甲氧基苯 基]-4-側氧基-2 -硫基-3,4-二氫 嘧啶-1(2H)-基} 乙醯胺	395.12	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 8.35- 8.26 (m, 0.3H), 7.18 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.01 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.52-5.37 (br m, 1H), 4.42-4.29 (br m, 1H), 4.20- 4.09 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 5H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.00- 2.90 (m, 2H)
405		N-(2-胺乙基)-2- {6-[5-氟-2-(2- 羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-硫 基-3,4-二氫嘧 啶-1(2H)-基}乙 醯胺	383.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.27(td, J=9.03, 3.01 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.03, 4.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.03, 2.51 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.50-5.38 (br m, 1H), 4.36-4.26 (br m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.84 (t, J=4.02 Hz, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H)
406		1-(3-胺丙基)-6- [5-氟-2-(2-羥乙 氧基)苯基]-2-硫 基-2,3-二氫嘧 啶-4(1H)-酮	340.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 7.31 (td, J=9.03, 3.01 Hz, 1H), 7.25- 7.18 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.57-4.44 (br s, 1H), 4.03- 3.90 (br m, 2H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.84 (t, J=4.02 Hz, 2H), 2.79 (t, J=8.03 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
407		1-(3-{6-[5-氟 -2-(2-羥乙氧 基)苯基]-4- 側氧基-2-硫 基-3,4-二氫 嘧啶-1(2H)- 基}丙基)胍	382.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.30 (td, J=9.03, 3.01 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.60-4.46 (br m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H)
408		3-[6-(2,4-二甲 氧基苯基)-4- 側氧基-2-硫 基-3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]丙腈	318.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.57 (br s, 1H), 7.22 (d, J= 8.53 Hz, 1H), 6.62 (dd, J= 8.53, 2.51 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.51 Hz, 1H), 5.85 (d, J= 2.51 Hz, 1H), 4.67-4.53 (br m, 1H), 4.19-4.05 (br m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H)
409		6-[2-(2-羥乙氧 基)-4-甲氧基苯 基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二 氫嘧啶-4(1H)- 酮	338.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.65 (s, 1 H), 7.22 (br s, 1 H), 6.78-6.53 (br m, 2 H), 5.68 (br s, 1H), 4.90-4.78 (br m, 1H), 4.72-4.62 (br m, 1H), 4.59-4.42 (br m, 1H), 4.19-3.97 (br m, 2H), 3.81 (br s, 3H), 3.64 (br s, 3H)
410		2-[6-(4-甲氧基 苯基)-4-側氧基 -2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H)- 基]乙醯胺	314.1	0.905分LCMS-C(4#-302) Ultimate XB-C 18 2.1x30毫米 流動相：由0%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
411		6-[5-氟-2-(2-羥 乙氧基)苯基]-1 -(2-羥乙基)-2-硫 基-2,3-二氫嘧啶 -4(1H)-酮	326.8	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.25 (td, J=9.03, 3.01 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H)

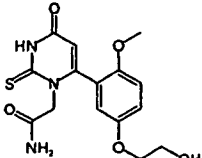
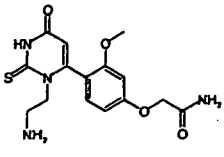
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
412		2-{6-[5-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	362.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.25 (td, J= 9.03, 3.01, 1H), 7.15 (dd, J=9.03, 4.02 Hz, 1H), 7.06 (dd, J= 8.03, 3.01 Hz, 1H), 5.84 (s, 3H), 5.67-5.42 (br s, 1H), 4.37-4.18 (br s, 1H), 4.14 (t, J=4.52 Hz, 2H), 3.83 (t, J=4.02 Hz, 2H)
413		6-[4-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	327.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.71 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, J= 11.54, 2.01 Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.53, 2.51 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.73 (d, J=2.01 Hz, 1H), 4.97-4.79 (br s, 1H), 4.77-4.62 (br s, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.64 (br t, J=4.52 Hz, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H)
414		2-{6-[4-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	362.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J=11.54 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.52-5.22 (br s, 1H), 4.97-4.81 (br m, 1H), 4.17-4.05 (br m, 2H), 4.02-3.85 (br s, 1H), 3.69-3.60 (br m, 2H)
415		N-(2-胺乙基)-2-{6-[4-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	383.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.33-8.24 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, J= 10.90, 1.71 Hz, 1H), 6.81 (td, J=8.03, 2.01 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.52-5.39 (br m, 1H), 4.37-4.26 (br m, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.85 (br t, J=4.02 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
416		2-[6-(2,3-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	322.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.77 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.42 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
417		2-[6-(4-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	326.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 5.83 (s, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 3.86 (s, 4H)
418		2-[6-(2-甲氧基-4-甲苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	306.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.85 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
419		1-(2-[6-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙氧基)胍	354.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.45 (br. s., 1H), 7.30 (td, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H), 3.97-4.16 (m, 3H), 3.89 (s, 3H)
420		2-[6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	374.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.72 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (br. s., 1H), 6.69 (br. s., 1H), 6.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.08 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (br. s., 2H)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
421		乙酸2-[2-[3-(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基]-4-氟基苯氧基]乙酯	404.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.09 (s, 0.6H), 7.57 (br. s., 0.2H), 7.27 (td, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 3.3 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 0.2H), 5.83 (s, 1H), 5.67 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.30-4.46 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.12 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H)

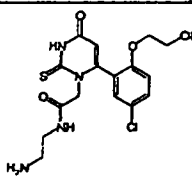
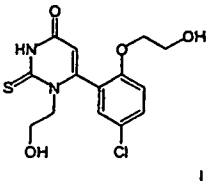
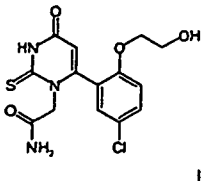
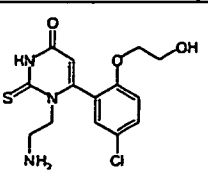
下列表 8 實例 (表 4 之追加) 係依如上所述之芳基鹵路徑區段之製備例，由相應之芳基鹵中製備以得中間體 β-酮-酯，其後使用述於 I. β-酮酯路徑區段的方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

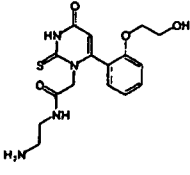
表8. 源自芳基鹵路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
422		2-[6-[5-(2-羥乙氧基)-2-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	352.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.09-7.18 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.88 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.46-5.63 (m, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.00 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 5H)
423		2-[4-[3-(2-胺乙基-6-側氧基-2-硫基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)-3-甲氧基苯氧基]乙醯胺	351.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (s, 1H) 8.06 (br s, 3H) 7.69 (s, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.30 (d, J=8.53 Hz, 1H) 6.82 (d, J=2.01 Hz) 1H) 6.67 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H) 5.75 (s, 1H) 4.71-4.60 (br s, 1H) 4.51 (s, 2H) 3.94-3.81 (m, 4H) 2.95-2.80 (m, 2H)

下列表 9 實例係依如上所述之酯路徑區段之製備例，由相應之芳基酯或內酯中製備以得中間體 β -酮-酯，其後使用述於 I. β -酮酯路徑區段的方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

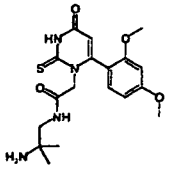
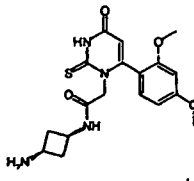
表9. 源自酯路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
424		N-(2-胺乙基)-2-{6-[5-氯-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-磺基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	398.9	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.50 (dd, J=9.03, 3.01 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1H), 5.56-5.43 (br m, 1H), 4.31-4.06 (m, 4H), 3.84 (t, J= 4.52 Hz, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 2H)
425		6-[5-氯-2-(2-羥乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-磺基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	342.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.73 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.28-7.15 (br m, 1H), 5.88-5.72 (br m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.73-3.52 (br m, 4H)
426		2-{6-[5-氯-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-磺基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺	378.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (br. s, 1H), 7.54 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 4.86 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 3.95 (br. s., 1H), 3.58-3.70 (m, 2H)
427		1-(2-胺乙基)-6-[5-氯-2-(2-羥乙氧基)苯基]-2-磺基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮	341.9	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.49 (br. s., 1H) 7.56 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1H) 7.22 (d, J=9.0 Hz, 1H) 5.87 (s, 1H) 4.62 (br. s., 2H) 4.12-4.30 (m, 3H) 3.85 (br. s., 2H) 3.14-3.25 (m, 1H) 3.04-3.13 (m, J=8.0 Hz, 1H)

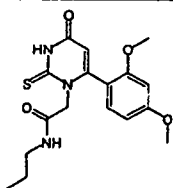
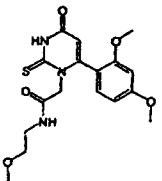
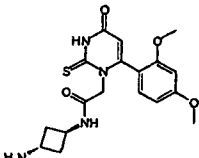
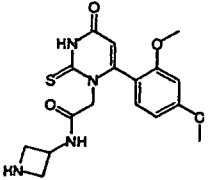
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
428		N-(2-胺乙基)- 2-[6-[2-(2-羥乙 氧基)苯基]-4- 側氧基-2-硫基 -3,4-二氫嘧啶- 1(2H)-基]乙醯 胺	365.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 8.28 (t, J=5.8 Hz, 1H) 7.48-7.55 (m, 1H) 7.27 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.06 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H) 5.85 (s, 1H), 5.44 (br. s., 1H) 4.31 (d, J=15.1 Hz, 1H) 4.13-4.20 (m, 2H) 3.85 (ddd, J=5.4, 3.9, 2.3 Hz, 2H) 3.33- 3.40 (m, 2H) 2.92 (t, J=5.8 Hz, 2H)

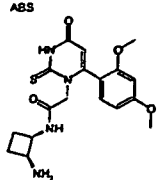
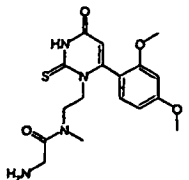
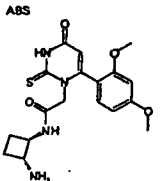
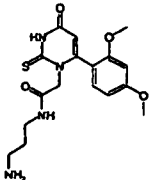
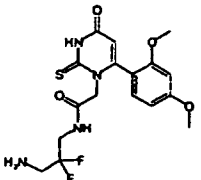
下列表 10 實例係依如上所述之 III. 醯胺偶合路徑區段之製備例，由相應之硫尿嘧啶羧酸中製備，及藉使用述於 I. β-酮酯路徑區段的方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

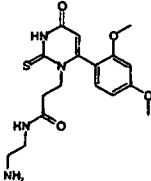
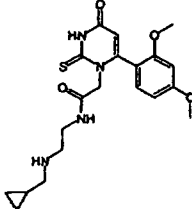
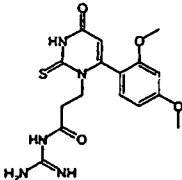
表10. 源自醯胺偶合路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
429		N-(2-胺基-2-甲 基丙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯 基)-4-側氧基-2- 硫基-3,4-二氫 嘧啶-1(2H)-基] 乙醯胺	392.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 8.42 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.41 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 1.22- 1.29 (m, 5H), 1.26 (d, J=5.5 Hz, 6H)
430		N-(順式-3-胺基 環丁基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯 基)-4-側氧基-2- 硫基-3,4-二氫 嘧啶-1(2H)-基] 乙醯胺	391.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 8.31 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 2H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
431		1-[2-(3-胺基四 氫吡啶-1-基)-2 -側氧基乙基]-6 -(2,4-二甲氧基 苯基)-2-硫基-2,3 -二氫嘧啶-4(1H) -酮	377.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ ppm 7.21 (dd, J=14.05, 8.53 Hz, 1 H), 6.70-6.58 (m, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 5.38-5.28 (br m, 1H), 5.18-5.09 (br m, 1H), 4.44- 4.25 (m, 5H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 6H)
432		N-(1-胺基-2-甲 基丙-2-基)-2-[6 -(2,4-二甲氧基 苯基)-4-側氧基 -2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H)- 基]乙醯胺	392.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 12.81 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79-7.63 (br s, 3H), 7.08 (d, J=8.03 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (d, J= 8.50 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)
433		N-[(2R,3R)-3-胺 基丁-2-基)-2-[6 (2,4-二甲氧基苯 基)-4-側氧基-2- 硫基-3,4-二氫嘧 啶-1(2H)-基]乙 醯胺	393.1	0.931分 Xtime C18 2.1x30毫米 3微米 流動相：由0%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至60%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
434		2-[6-(2,4-二甲氧 基苯基)-4-側氧 基-2-硫基-3,4-二 氫嘧啶-1(2H)-基]-N-乙基乙醯胺	349.9	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.75 (br, 1H), 7.20 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.55 (dd, J= 8.53, 2.51 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.51 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.62 (br, 1H), 5.12 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.85(s, 3 H), 3.81 (s, 3H), 3.36-3.24 (m, 1 H), 3.24-3.14 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.53 Hz, 3H)

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
435		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-丙基乙醯胺	364.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.61 (br, 1H), 7.21 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.51 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (br, 1H), 5.15 (br, 1H), 4.26 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.48 (q, J=7.03, 2H), 0.88 (t, J=7.03 Hz, 3H)
436		2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺	402.1	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.59 (br, 1H), 7.22 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.51 Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 3H), 3.36-3.28 (m, 4H)
437		N-(反式-3-胺基環丁基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	391.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.13 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.01 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.68-5.43 (br s, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.27-4.13 (br m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H)
438		N-(四氫吡啶-3-基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	377.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.71 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.60 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

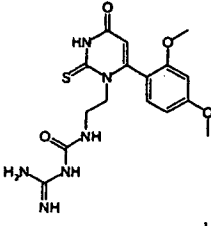
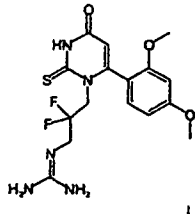
實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
439		N-[(1S,2S)-2-氨基環丁基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	391.1	0.903分 Xtimate C18 2.1×30毫米 3微米 流動相：由0%乙腈之水液 (0.0685%三氟乙酸之水液) 至60%乙腈之水液 (0.0685%三氟乙酸之水液)
440		N-[2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基]-N-甲基甘胺醯胺	378.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.90 (s, 0.33H), 12.75 (s, 0.66H), 8.02 (br s, 3H), 7.33 (d, J=8.53 Hz, 0.33H), 7.30 (d, J=8.53 Hz, 0.66H), 6.72-6.66 (m, 2H), 5.83 (s, 0.33H), 5.73 (s, 0.66H), 4.66-4.44 (br m, 1H), 3.86-3.81 (m, 6H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.40 (s, 1H)
441		N-[(1R,2R)-2-氨基環丁基]-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	391.2	0.897分 Xtimate C18 2.1×30毫米 3微米 流動相：由0%乙腈 (0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液至 60%乙腈(0.1%三氟乙酸) 之水(0.1%三氟乙酸)液
442		N-(3-胺丙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	379.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.25 (t, 0.5H), 7.17 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.19-4.35 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H).
443		N-(3-胺基-2,2-二氟丙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	437.1	0.888分 Xtimate C18 2.1×30毫米 3微米 流動相： 由0%乙腈之水液(0.1%三氟 乙酸之水液)至60%乙腈之水 液(0.1%三氟乙酸之水液)

實例 #	結構	化合物名	觀察質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
444		N-(2-胺乙基)-3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙醯胺	379.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.23 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.01 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.81-4.70 (br s, 1H), 4.07-3.95 (br m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.93-3.32 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H).
445		N-{2-[(環丙基甲基)胺基]乙基}-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺	419.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.42-8.35 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 0.5 H), 7.30-7.33 (m, 0.5H), 7.18 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44-5.28 (br s, 1H), 4.35-4.22 (br m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 2H).
446		N-脒基-3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙醯胺	377.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H) 8.51-7.95 (br m, 4H) 7.27 (d, J=8.53 Hz, 1H) 6.69 (d, J=2.01 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1H) 5.76 (d, J=2.01 Hz, 1H) 4.57-4.41 (br m, 1H) 4.03-3.90 (br m, 1H) 3.86-3.78 (m, 6H) 2.82-2.71 (m, 2H).

下列表 11 實例係依如上所述之 IV. 胍路徑區段之製備例，由相應之硫尿嘧啶胺中製備，及藉使用述於 I. β-酮酯路徑區段的方法以及熟諳此藝者已知之標準方法及技術製得。

表11. 源自胍路徑之實例

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR光譜數據或 HPLC滯留時間及條件
447		1-氨基-3-{[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍	377.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.78 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J=9.03,4.02 Hz, 1H), 6.94-6.31 (brs, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.58 (br m, 1H), 2.91-2.75 (m, 2H), 1.77-1.66 (br m, 1H), 1.61-1.46 (br m, 1H).
448		1-(2-{6-[5-氯-2-(2-羥乙氧基)苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙基)胍	383.9	1.31分 Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%甲酸)。流速：2毫升/分
449		1-{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}-2-乙基胍	395.9	1.62分 Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分
450		N-{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}吡咯啶-1-甲脒	422.0	2.02分 Atlantis dC18 5微米 4.6x50毫米，於4.0分期間95%水/5%乙腈線性至5%水/95%乙腈，保持於5%水/95%乙腈至5.0分。(0.05%三氟乙酸)。流速：2毫升/分
451		1-{3-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}-3-(2,2-二氟丙基)胍	446.2	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.62 (td, J = 14.0, 6.4 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.67 (t, J = 18.2 Hz, 3H).

實例 #	結構	化合物名	觀察 質量	¹ H NMR 光譜數據或 HPLC 滯留時間及條件
452		1-脒基-3-[2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基]脒	393.1	1.002分 Xtimate C18 2.1×30毫米 3微米 流動相： 由0%乙腈(0.1%三氟乙酸)之 水(0.1%三氟乙酸)液至60% 乙腈(0.1%三氟乙酸)之水 (0.1%三氟乙酸)液
453		2-[3-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]-2,2-二氟丙基]脒	400.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 12.96 (s, 1 H), 7.81-7.72 (m, 1 H), 7.59-7.24 (br s, 4H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 1 H), 6.64 (dd, J=8.53,2.01 Hz, 1H), 5.82 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 5.79-5.61 (m, 1 H), 3.89-3.80 (m, 6 H), 3.75-3.62 (m, 2 H)

將本申請案中引述之所有公開，包括(但不限定於)核准專利、專利申請案、及期刊文章之整體各以引用方式併入本文。

雖然本發明已經由以上所揭露之實施例說明，然而熟諳此藝者輕易明白所詳述之具體實施例僅供闡述本發明。應了解，在不偏離本發明精髓之情況下，可做出各種修改。

【圖式簡單說明】

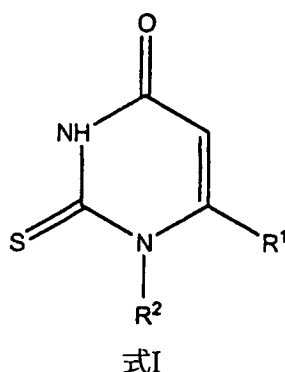
圖 1 為展示實例 1 結晶形式之 x 光粉末繞射圖(垂直軸：強度(CPS)；水平軸：2θ(度))。

圖 2 為展示實例 2 結晶形式之 x 光粉末繞射圖(垂直軸：強度(CPS)；水平軸：2θ(度))。

第 101141370 號

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式 I 之化合物



或其藥學上可接受之鹽

其中

R^1 為隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環或由獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的兩個稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；且

該 R^1 隨意地獨立地經氰基、鹵基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_2-C_4) 烷氧基、氰基 (C_1-C_4) 烷基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺基、胺羧基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺羧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、胺磺醯基、 (C_1-C_4) 烷亞磺醯基、 (C_1-C_4) 烷磺醯基、或單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺基磺醯基所單-、二-、或三取代，其中 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基中之任一者可隨意地經氟基所單-、二-、或三取代；或者其中 R^1 隨意地經

隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環取代；

R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子替代，其中該硫隨意地經側氧基所單-或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單-、二-、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代，

且其中該碳鏈係隨意地經 Z 所單取代；

其中 Z 為隨意地具有一至三個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的部分飽和、完全飽和或完全不飽和三至七員環，或由獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的兩個稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；

其中該 Z 隨意地獨立地經鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷羰基、胺基、硫基、胺基 (C_1-C_6) 烷羰基、羥基、二胺基亞甲基、胺甲醯基或 (C_1-C_6) 烷氧基所單-、二-、或三取代且其中該 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基取代基亦隨意地經一至三個鹵基取代，且其中該 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烷氧基取代基亦隨意地經一至三個羥基取代；

前提是 R^1 不為未經取代之苯基，或 R^2 不為未經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為苯基、萘基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、咪唑基、環戊基、環己基、吡咯基、吡啶基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、苯並[b]呋喃基或噻吩基；且其中該 R^1 獨立地經氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基、 (C_2-C_4) 烷氧基、三氟 (C_1-C_4) 烷基、三氟 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基所單-、二-、或三取代。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子替代，其中該硫隨意地經側氧基所單-或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單-、二-、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代；或者

R^2 為呋喃基 (C_1-C_4) 烷基、三唑基 (C_1-C_4) 烷基、吡啶基 (C_1-C_4) 烷基、吡嗪基 (C_1-C_4) 烷基、噻吩基 (C_1-C_4) 烷基、嘧啶基 (C_1-C_4) 烷基、咪唑基 (C_1-C_4) 烷基或吡咯基 (C_1-C_4) 烷基，該 R^2 環隨意地獨立地經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基所單-、二-、或三取代。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^1 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、環戊基、

環己基、吡咯基、呋喃基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、
苯並[b]呋喃基或噻吩基；其中該 R^1 獨立地經 (C_1-C_4) 烷
基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、氰基、三氟甲
基、三氟甲氧基或鹵基所單-、二-、或三取代；且

R^2 為 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羧基 (C_1-C_4) 烷基、單-或
二-羥基 (C_2-C_6) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基、二胺基亞甲基胺
基 (C_2-C_4) 烷基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷胺基 (C_2-C_4) 烷
基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基 $(C_1-$
 $C_4)$ 烷基、胺甲鹽基 (C_1-C_4) 烷基、胺甲鹽基胺基 (C_2-C_4) 烷
基、單-N-或二-N,N- (C_1-C_4) 烷基胺甲鹽基 (C_1-C_4) 烷基、胺
基 (C_2-C_4) 烷基胺甲鹽基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基
 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、 $(C_1-$
 $C_4)$ 烷氧羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷磺鹽胺基 (C_2-C_4)
烷基、 (C_1-C_4) 烷胺磺鹽基 (C_1-C_4) 烷基、胺磺鹽基 (C_1-C_4)
烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或 (C_1-C_4) 烷硫基烷基 (C_1-C_4) 。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

R^1 為苯基且該 R^1 獨立地經羥乙氧基、甲基、甲氧基、氰
基或氨基所單-、二-、或三取代；且

R^2 為二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲鹽基 (C_1-C_4) 烷
基、羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲鹽基 (C_1-C_4)
烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰
基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷
基。

6. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

R^1 為苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、環戊基、環己基、吡咯基、吡啶基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、苯並[b]呋喃基或噻吩基；其中該 R^1 獨立地經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代；且

R^2 為三唑基 (C_1-C_4) 烷基、吡啶基 (C_1-C_4) 烷基、吡嗪基 (C_1-C_4) 烷基、噻吩基 (C_1-C_4) 烷基、嘧啶基 (C_1-C_4) 烷基、咪唑基 (C_1-C_4) 烷基或吡咯基 (C_1-C_4) 烷基，該 R^2 環隨意地獨立地經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基所單 -、二 -、或三取代。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為苯基且該 R^1 獨立地經羥乙氧基、甲基、甲氧基、氟基或氯基所單 -、二 -、或三取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為羥基 (C_2-C_4) 烷基、二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為獨立地經胺基、胺甲醯基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基、 (C_1-C_4) 烷羰基胺基或二胺基亞甲基胺基所單 - 或二取代之 (C_1-C_4) 烷基。

10. 一種化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該化合物為

6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-(2-胺乙基)-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

2-[6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

2-[6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

1-(2-胺乙基)-2-硫基-6-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-(3-胺丙基)-6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

N-{2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙基}甘胺醯胺；

2-{3-[6-(2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]丙基}胍；

1-[(2S)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

1-[(2R)-3-胺基-2-羥丙基]-6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；或

1-(2-胺乙基)-6-[2-(2-羥乙氧基)苯基]-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮

或其藥學上可接受之鹽。

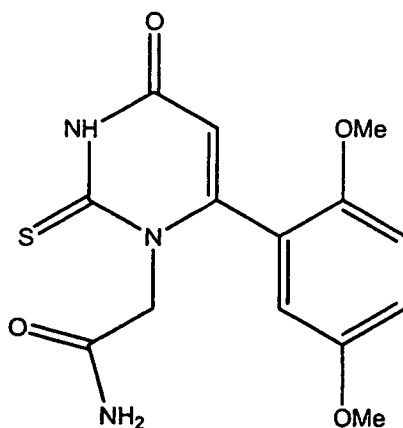
11. 一種化合物

2-(6-(2,5-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

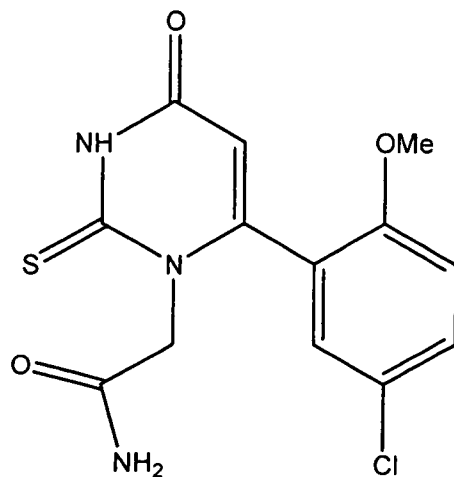
12. 一種化合物

2-(6-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

13. 一種具有下式之化合物



14. 一種具有下式之化合物



15. 一種藥學組成物，其包含醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽以及藥學上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

16. 根據申請專利範圍第 15 項之藥學組成物，其係用於治療哺乳動物之心血管病況。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其中該心血管病況為心臟衰竭、周邊動脈疾病、肺性高血壓或血管炎。

18. 根據申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其中該哺乳動物具有不穩定型心絞痛或具有經歷心肌梗塞。

19. 一種藥學組合組成物，其包含：醫療有效量之組成物，該組成物包含：

第一種化合物，該第一種化合物為根據申請專利範圍第 1 項之化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為血管收縮素轉化酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、非類固醇抗發炎藥、Xa 因子抑制劑或香豆素 (warfarin)；及

藥學上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

20. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

R^1 為萘基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯並[b]噻吩基、苯並噻唑基、苯並[b]呋喃基或噻吩基且該 R^1 獨立地經羥乙氧基、甲基、甲氧基、氟基或氨基所單-、二-、或三取代；且

R^2 為二胺基亞甲基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_2-C_4) 烷基胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰基胺基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_3-C_4) 羥烷基或胺基 (C_2-C_4) 烷基。

21. 一種化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該化合物為

2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

2-[6-(2-甲氧基-5-甲苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；

1-[(2R)-2-胺丙基]-6-(2,4-二甲氧基苯基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

2-[6-(3-甲氧基-2-萘基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺；或

2-[6-(1H-吲哚-4-基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺。

22. 一種化合物或其藥學上可接受之鹽，其中該化合物為

2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-5-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺；

N-(2-胺乙基)-2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺；

6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；

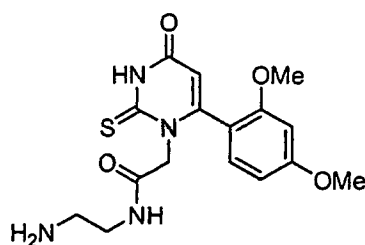
6-[5-氟-2-(2-羥乙氧基)苯基]-1-(2-羥乙基)-2-硫基-2,3-二氫嘧啶-4(1H)-酮；或

2-{6-[2-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}乙醯胺。

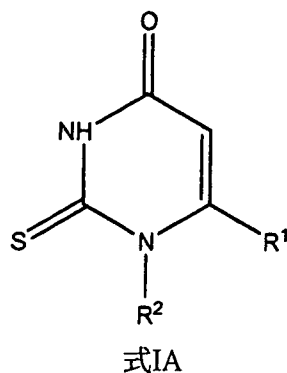
23. 一種化合物

N-(2-胺乙基)-2-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-4-側氧基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基]乙醯胺或其藥學上可接受之鹽。

24. 一種具有下式之化合物



25. 一種具有式 IA 之化合物



或其藥學上可接受之鹽

其中

R^1 為隨意地具有一至三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環或由獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的兩個稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；且

該 R^1 隨意地獨立地經氰基、鹵基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、胺甲醯基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_2-C_4) 烷氧基、氰基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷氧基、胺基 (C_1-C_4) 烷羰氧基 (C_1-C_4) 烷氧基、單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺基、胺羰基、單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺羰基、 (C_1-C_4) 烷硫基、胺磺醯基、 (C_1-C_4) 烷亞磺醯基、 (C_1-C_4) 烷磺醯基、或單 -N- 或二 -N,N- (C_1-C_4) 烷胺基磺醯基所單 -、二 -、或三取代，其中 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基中之任一者可隨意地經氟基所單 -、二 -、或三取代；或者其中 R^1 隨意地經隨意地具有一至三個獨立地選自

氮、硫及氧之雜原子的五至六員芳族環取代；

R^2 為完全飽和、部分不飽和或完全不飽和之一至十四員碳鏈，其中該碳(非連接碳)

a. 可為支鏈

b. 可隨意地經一或二個獨立地選自氧及硫之雜原子替代，且可隨意地經一至四個氮替代，其中該硫隨意地經側氧基所單-或二取代，

c. 可隨意地獨立地經鹵基所單-、二-、或三取代，

d. 可隨意地經羥基所單取代，及

e. 可隨意地經側氧基所單取代，

且其中該碳鏈係隨意地經 Z 所單取代；

其中 Z 為隨意地具有一至三個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的部分飽和、完全飽和或完全不飽和三至七員環，或由獨立地隨意地具有一至四個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子的兩個稠合部分飽和、完全飽和或完全不飽和五至六員環組成之二環；

其中該 Z 隨意地獨立地經胺基、鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷羰基、胺基硫基、胺基 (C_1-C_6) 烷羰基、羥基、二胺基亞甲基、胺甲醯基或 (C_1-C_6) 烷氧基所單-、二-、或三取代且其中該 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基取代基亦隨意地經一至三個鹵基取代，且其中該 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烷氧基取代基亦隨意地經一至三個羥基取代；

前提是 R^1 不為未經取代之苯基，或 R^2 不為未經取代之 (C_1-C_6) 烷基。

26. 一種藥學組成物，其包含醫療有效量之根據申請專利範圍第 25 項之化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽以及藥學上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之藥學組成物，其係用於治療心血管事件及病況，其中該心血管病況或事件為心臟衰竭、周邊動脈疾病、肺性高血壓、血管炎、原發性或續發性心肌梗塞、缺血、缺血再灌注損傷、心房纖維顫動或冠狀動脈繞道手術。

28. 根據申請專利範圍第 26 項之藥學組成物，其係用於治療病況，其中該病況為透析、移植功能延遲恢復、移植器官排斥或因顯影劑所致之腎病變。

29. 一種藥學組合組成物，其包含：醫療有效量之組成物，該組成物包含：

第一種化合物，該第一種化合物為根據申請專利範圍第 25 項之化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為血管收縮素轉化酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、非類固醇抗發炎藥、Xa 因子抑制劑或香豆素(warfarin)；及

藥學上可接受之載體、載劑或稀釋劑。

圖1 實例1之X光粉末繞射圖

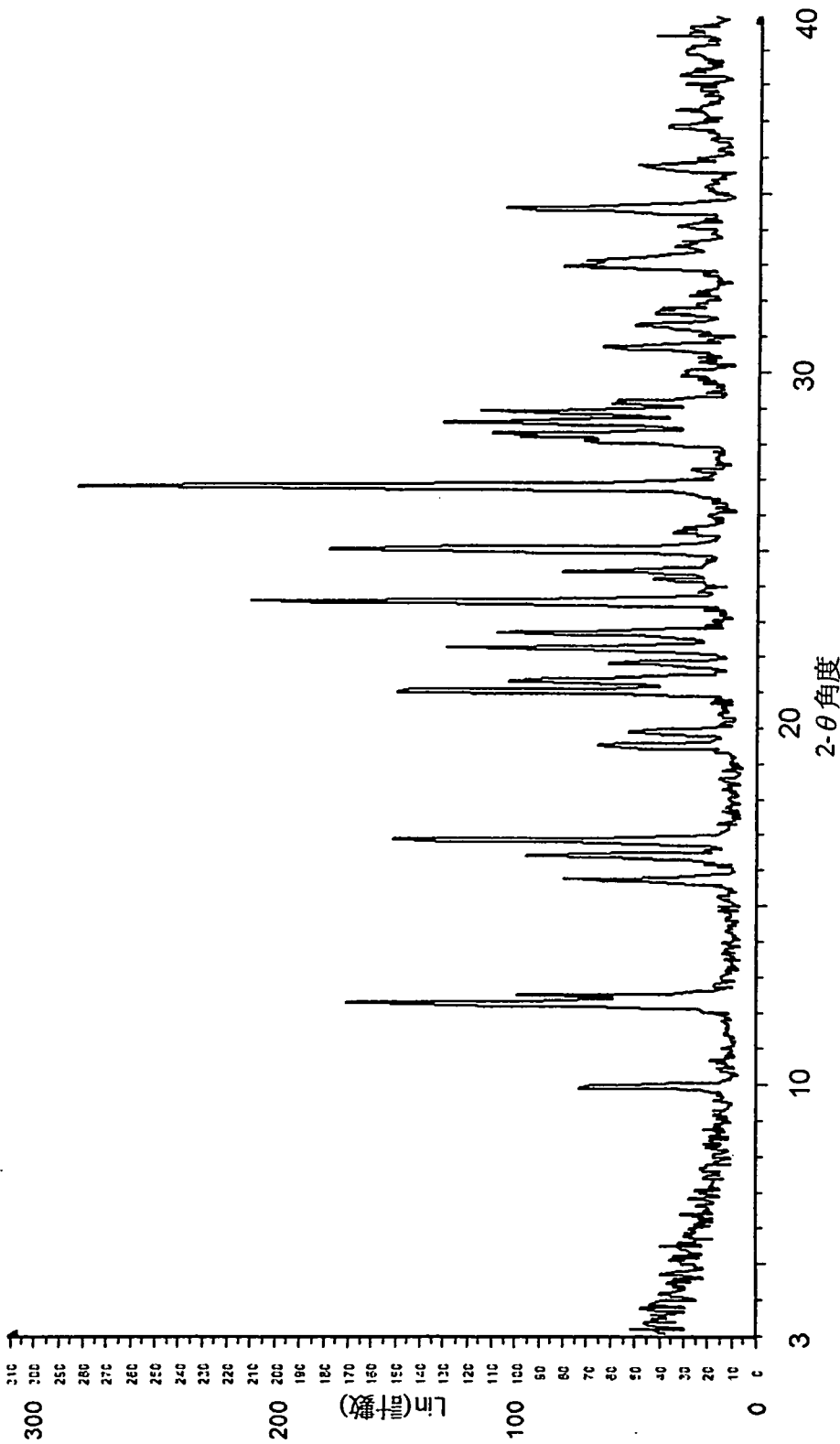


圖2 實例2之X光粉末繞射圖

