



(21)申請案號：112108367

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 03 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4439(2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/06/03 美國 62/345,315

(71)申請人：盧森堡商艾伯維公司 (盧森堡) ABBVIE S.A.R.L. (LU)
盧森堡
比利時商葛萊伯格有限公司 (比利時) GALAPAGOS NV (BE)
比利時

(72)發明人：歐登巴克 羅伯 J ALTENBACH, ROBERT J. (US)；伯丹 安卓 BOGDAN, ANDREW (US)；寇提 朱維尼 皮卓 都尼蘇 COTI, GHJUVANNI PETRU DIUNISU (FR)；寇瓦特 馬爾龍 D COWART, MARLON D. (US)；葛斯樂 史蒂芬 N GRESZLER, STEPHEN N. (US)；柯特曼 漢斯 KELGTERMANS, HANS (BE)；肯 菲利浦 R KYM, PHILIP R. (US)；凡 德 普拉斯 史蒂芬 艾蜜勒 VAN DER PLAS, STEVEN EMIEL (BE)；王學慶 WANG, XUEQING (CN)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

(56)參考文獻：

TW I351949B

TW I465449B

TW I515190B

WO 2013/038386A1

審查人員：蔡榮哲

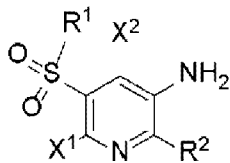
申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 159 頁

(54)名稱

經雜芳基取代之吡啶及使用方法

(57)摘要

本發明揭示式 I 化合物，

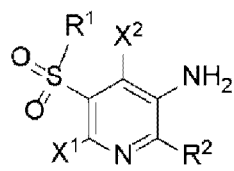


I

，

其中 X¹、X²、R¹ 及 R² 係如本文所定義。本發明係關於化合物及其在治療囊腫性纖維化中之用途，其製造方法，包含其之醫藥組合物，及藉由投與本發明化合物來治療囊腫性纖維化之方法。

The invention discloses compounds of Formula I,

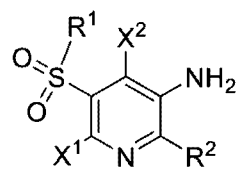


I

,

wherein X¹, X², R¹, and R² are as defined herein. The present invention relates to compounds and their use in the treatment of cystic fibrosis, methods for their production, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating cystic fibrosis by administering a compound of the invention.

特徵化學式：



I



I849782

【發明摘要】

分割案

【中文發明名稱】

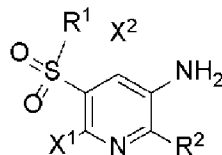
經雜芳基取代之吡啶及使用方法

【英文發明名稱】

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDINES AND METHODS OF
USE

【中文】

本發明揭示式I化合物，



I，

其中 X^1 、 X^2 、 R^1 及 R^2 係如本文所定義。本發明係關於化合物及其在治療囊腫性纖維化中之用途，其製造方法，包含其之醫藥組合物，及藉由投與本發明化合物來治療囊腫性纖維化之方法。

【英文】

The invention discloses compounds of Formula I,



I,

wherein X^1 , X^2 , R^1 , and R^2 are as defined herein. The present invention relates to compounds and their use in the treatment of cystic fibrosis, methods for their production, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating cystic fibrosis by administering a compound of the invention.

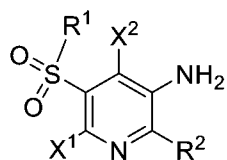
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經雜芳基取代之吡啶及使用方法

【英文發明名稱】

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDINES AND METHODS OF
USE

【技術領域】

本發明係關於作為囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)蛋白之調節劑的經取代之吡啶化合物，其適用於治療由CFTR介導及調節之疾病及病狀。本發明亦係關於含有本發明化合物之組合物，其製備方法及使用其治療之方法。

【先前技術】

ABC轉運體係調節多種藥理學試劑(例如藥物、異生物質、陰離子等)之轉運的同源膜轉運體蛋白家族，其結合且使用細胞三磷酸腺苷(ATP)進行其特異性活動。發現此等轉運體中之一些保護惡性癌細胞抵抗化學治療劑，充當多重抗藥蛋白(如MDR1-P糖蛋白或多重抗藥蛋白MRP 1)。迄今為止，已鑑別出48種ABC轉運體，該等轉運體基於其序列一致性及功能分成7個家族。

ABC轉運體藉由調節體內之多種重要生理學作用提供針對有害環境化合物之保護，且因此表示用於治療與轉運體缺陷相關之疾病、細胞藥物向外轉運及調節ABC轉運體活性可能有益之其他疾病的重要潛在藥物目標。

cAMP/ATP介導之陰離子通道CFTR係ABC轉運體家族中通常與疾病

相關之一個成員，其表現於多種細胞類型中，包括吸收性及分泌性上皮細胞，其中其調節通過膜之陰離子通量，以及其他離子通道及蛋白質之活性。CFTR於上皮細胞中之活性對維持全身(包括呼吸道及消化組織)電解質輸送至關重要(Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717)。

鑑別編碼 CFTR 之基因並測序(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080)。CFTR包含約1480個編碼由串聯重複跨膜域組成之蛋白質的胺基酸，該等結構域各含有六個跨膜螺旋及核苷酸結合域。跨膜結構域對由具有調節通道活性及細胞運輸的多個磷酸化位點之大型極性調節(R)-結構域連接。

囊腫性纖維化(CF)由此基因中誘導CFTR中之突變的缺陷引起。囊腫性纖維化係最常見之人類致命遺傳性疾病，且影響約0.04%之白人個體(Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041)，例如在美國，大約每2,500個嬰兒中有一個受影響，且高達1000萬人攜帶單個缺陷基因複本而無明顯不良作用；此外，攜帶單個基因複本之個體對霍亂及腹瀉引起之脫水展示提高之抵抗力。此作用可解釋群體內相對高頻之CF基因。

相比而言，具有兩個CF關聯基因之複本的個體遭受CF之致虛弱及致命作用，包括慢性肺感染。

在囊腫性纖維化患者中，內源性呼吸道上皮CFTR突變不能賦予氯化物及碳酸氫鹽在肺及其他組織中之上皮細胞中的滲透率，因此導致頂端陰離子分泌降低且破壞離子及流體輸送。此陰離子輸送減少引起肺中之黏液及病原體聚集增加，從而引起微生物感染，最終導致CF患者死亡。

除呼吸道疾病外，CF患者亦遭遇胃腸問題及胰臟功能障礙，其若未經治療則會導致死亡。此外，患有囊腫性纖維化之雌性個體遭遇生育能力降低，而患有囊腫性纖維化之雄性則不育。

已經由對CF染色體之CFTR基因之序列分析鑑別引起突變之多種疾病(Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080)。 $\Delta F508$ -CFTR係最常見之CF突變(存在於約90% CF患者中之至少1個對偶基因中)且在大約70%囊腫性纖維化病例中出現，其含有苯丙胺酸508之單個胺基酸缺失。此缺失阻止新生蛋白質正確摺疊，該蛋白質又無法離開內質網(ER)及運輸至質膜，且接著迅速降解。因此，膜中存在之通道數遠低於表現野生型CFTR之細胞。除削弱運輸外，突變亦導致有缺陷之通道閘控。實際上，即使藉由低溫(27°C)救援使 $\Delta F508$ -CFTR到達其用作cAMP活化氯離子通道之細胞質膜，但其活性相較於WT-CFTR顯著降低(Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant ($\Delta F508$) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl^- Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347-12350)。

亦已鑑別出改變通道調節或通道電導率之具有較低發生率之其他突

變。在通道調節突變之情形中，突變蛋白恰當地運輸且定位於質膜，但不能活化或不能用作氯離子通道(例如位於核苷酸結合域內之誤義突變)，此等突變之實例為G551D、G178R及G1349D。影響氯離子傳導率之突變使CFTR蛋白正確運輸至細胞膜但產生降低之氯離子流(例如位於跨膜結構域內之誤義突變)，此等突變之實例為R117H及R334W。

除囊腫性纖維化外，CFTR活性調節可能對並非直接由CFTR中之突變引起的其他疾病有益，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)。

COPD特徵在於進行性及不可逆氣流限制，此係由於黏液分泌過多、細支氣管炎及肺氣腫。COPD中常見之黏液分泌過多及黏液纖毛清除異常的潛在治療可由使用突變或野生型CFTR之活化劑組成。詳言之，通過CFTR之陰離子分泌增加可促進流體輸送至氣道表面液體中，使黏液與水化合且使纖毛周流體黏度達到最佳。所得提高之黏液纖毛清除率將幫助減輕與COPD相關之症狀。

乾眼病之特徵在於眼淚產生減少，及淚膜脂質、蛋白質及黏蛋白分佈異常。許多因素均可導致乾眼病，其中一些包括老化、關節炎、Lasik眼部手術、化學/熱灼傷、藥劑、過敏及諸如囊腫性纖維化及休格連氏症候群之疾病。增加經由CFTR之陰離子分泌可增強流體自角膜內皮細胞及眼睛周圍的分泌腺輸送，且最終改善角膜水合作用，因此幫助緩解乾眼病相關症狀。休格連氏症候群係一種自體免疫疾病，其中免疫系統損害全身之產生水分的腺體，包括眼睛、口、皮膚、呼吸道組織、肝臟、陰道及腸道。確定症狀包括眼、口及陰道乾燥，以及肺病。休格連氏症候群亦與類風濕性關節炎、全身性狼瘡、全身性硬化症及多肌炎/皮肌炎有關。咸信

疾病起因在於有缺陷之蛋白質運輸，其治療選擇有限。因此，調節CFTR活性可幫助不同器官水合且幫助提高相關症狀。

除CF外，已顯示 $\Delta F508$ -CFTR誘導之有缺陷之蛋白質運輸係多種其他疾病之潛在基礎，詳言之內質網(ER)之有缺陷功能可阻止CFTR蛋白離開EP及/或降解摺疊異常蛋白質之疾病(Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3 ; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1 ; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1)。

多種遺傳性疾病與等效於CF中CFTR觀察到之缺陷的有缺陷ER加工相關，諸如I型糖基化病CDG；遺傳性肺氣腫(α -1-抗胰蛋白酶(PiZ變體))；先天性甲狀腺高能症；成骨不全(I型、II型或IV型原膠原)；遺傳性低纖維素原血症(血纖維蛋白原)；ACT缺乏(α -1-抗凝乳蛋白酶)；尿崩症(DI)；神經腦垂體性DI (升壓素激素N2-受體)；腎源性DI (水通道蛋白II)；恰克-馬里耶-杜斯症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome) (周邊髓鞘蛋白22)；佩梅氏病(Perlizaeus-Merzbacher disease)；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (APP及早老素)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、進行性核上麻痺、皮克氏病(Pick's disease)；若干聚麩醯胺酸神經病症，諸如亨廷頓氏病

(Huntington's disease)、I型脊髓小腦失調、脊髓延髓肌肉萎縮、齒狀紅核蒼白球丘腦下部萎縮及肌強直性萎縮；以及海綿狀腦病，諸如遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease) (朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病(Fabry disease) (溶酶體 α -半乳糖苷酶A)、斯托斯勒-謝恩克爾症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群。

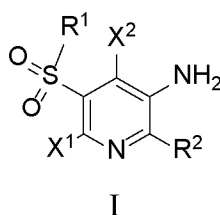
除上調CFTR活性外，CFTR調節劑降低陰離子分泌可能對治療分泌性腹瀉有益，其中上皮細胞水輸送由於促泌素活化之氯離子輸送而顯著增加。機制涉及cAMP提高及CFTR刺激。

不管何種原因，所有腹瀉均可見過度氯離子輸送，且導致脫水、酸中毒、生長受損及死亡。急性及慢性腹瀉在全世界仍為嚴重醫學問題，且為導致5歲以下兒童死亡之營養不良的重要因素(每年5,000,000例死亡)。此外，在慢性發炎性腸病(IBD)及/或後天免疫缺乏症候群(AIDS)患者中，腹瀉係危險病狀。

因此，需要能夠調節CFTR之新穎化合物。詳言之，本發明揭示可用作治療囊腫性纖維化之CFTR調節劑之化合物。本發明亦提供製備此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊腫性纖維化之方法。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽，



其中

X^1 及 X^2 係以下獨立選擇之基團

H；

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C_{1-4} 烷氧基；或

$-NR^{8A}R^{8B}$ ；

$-NR^{9A}R^{9B}$ ；

環丙基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

苯氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；或

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

R^1 係

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C_{1-4} 烷氧基；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S

組成之群的雜原子，其與苯基稠合，其中該單環雜環及該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；或
 $-NR^6R^7$ ；

R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 C_{3-7} 環烷基、鹵基或- OCH_3 取代；

$-OR^{11}$ ；

$-OH$ ；

鹵基；

$-CN$ ；

$-OC(O)R^{10}$ ；

$-OS(O)_2OH$ ；

$-NHC(=S)R^{11}$ ；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

C₃₋₇環烷基；其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

各R⁴獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

各R⁵獨立地選自由以下組成之群：

-OH；

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之C₁₋₄烷氧基、鹵基或-OH取代；及

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

R⁶係H、C₁₋₄烷基或C₃₋₇環烷基，其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

R⁷係

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代
鹵基；

苯基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代
鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地選自由以下組成之群

H；及

C₁₋₄烷基；

R^{9a}及R^{9b}獨立地選自由以下組成之群

H；

C₁₋₄烷基；及

C₃₋₇環烷基；及

各R¹⁰獨立地選自由以下組成之群

C₁₋₆烷基；及

苯基；其中苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

各R¹¹獨立地選自由以下組成之群

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成

之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；及

苯基；其中苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；及各 R^A 獨立地選自由以下組成之群

-CN，

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。

本發明之另一態樣係關於包含本發明化合物及醫藥載劑之醫藥組合物。此類組合物可根據本發明方法投與，通常作為治療或預防與囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子活性相關之病狀及病症的治療方案之一部分。在一特定態樣中，醫藥組合物可另外包含適於與本發明化合物組合使用之其他治療活性成分。在一更特定態樣中，另一治療活性成份係治療囊腫性纖維化之藥劑。

此外，適用於本文揭示之醫藥組合物及治療方法的本發明化合物在製備及使用時係醫藥學上可接受的。

本發明之另一態樣係關於一種治療或預防哺乳動物之與囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子活性相關之病狀及病症的方法。更特定言之，該方法適用於治療或預防與囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能障礙、慢性阻塞性肺病或慢性阻塞性氣道疾病相關之病狀及病症。因此，本發明之化合物及組合物適用作治療或預防囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子調節之

疾病的藥劑。

化合物、包含化合物之組合物、製備化合物之方法及藉由投與化合物治療或預防病狀及病症之方法進一步描述於本文中。

在一特定態樣中，提供本發明化合物，其用於治療囊腫性纖維化。
在一特定態樣中，提供本發明化合物，其用於治療由I類、II類、III類、IV類、V類及/或VI類突變引起之囊腫性纖維化。

本發明亦提供包含本發明化合物及適用於藥物之醫藥載劑的醫藥組合物。在一特定態樣中，醫藥組合物係用於治療囊腫性纖維化。

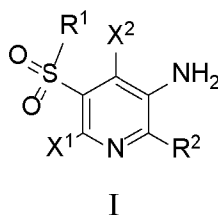
本發明之此等及其他目的描述於以下段落中。此等目的不應視為限制本發明之範疇。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2016年6月3日申請之美國臨時申請案第62/345,315號之優先權，其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

本文描述式I化合物，



其中X¹、X²、R¹及R²係如上文[發明內容]及下文[實施方式]中所定義。此外，亦包括包含此類化合物之組合物及使用此類化合物及組合物治療病狀及病症之方法。

本文中包括之化合物可含有本文中在任何取代基中或在式中出现一次以上的一或多個變數。變數每次出現時之定義與其另一次出現時之定義無關。此外，取代基之組合僅在此類組合產生穩定化合物時為容許的。穩

定化合物係可自反應混合物分離之化合物。

定義

應注意，如本說明書及既定申請專利範圍中所用，除非上下文明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種化合物」包括單一化合物以及一或多種相同或不同化合物，提及「一種醫藥學上可接受之載劑」意謂單一醫藥學上可接受之載劑以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及其類似物。

除非明確地作相反說明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，以下術語具有下文所呈現之含義：

如本文所用，術語「烷氧基」意謂如本文所定義經由氧原子連接至母分子部分之烷基。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。在一些情況下，烷氧基部分中之碳原子數目由字首「C_{x-y}」指示，其中x係取代基中碳原子之最小數目且y係最大數目。因此，舉例而言，「C₁-C₆烷氧基」意謂含有1至6個碳原子之烷氧基取代基，且「C₁-C₄烷氧基」意謂含有1至4個碳原子之烷氧基取代基。

如本文所用，術語「烷基」意謂飽和、直鏈或分支鏈烴鏈基。在一些情況下，烷基部分中之碳原子數目由字首「C_x-C_y」指示，其中x係取代基中碳原子之最小數目且y為最大數目。因此，舉例而言，「C₁-C₆烷基」意謂含有1至6個碳原子之烷基取代基，且「C₁-C₄烷基」意謂含有1至4個碳原子之烷基取代基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、

1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基及1,2,2-三甲基丙基。

如本文所用，術語「C₃₋₇環烷基」意謂環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，除非另外指明，否則其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「C₃-C₆環烷基」意謂環丙基、環丁基、環戊基及環己基，除非另外指明，否則其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「C₄-C₆環烷基」意謂環丁基、環戊基及環己基，除非另外指明，否則其各自視情況經取代。

如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)或氟(F)。

如本文所用，術語「單環雜環」或「單環雜環的」意謂三員、四員、五員、六員、七員或八員完全飽和單環碳環，其中一或多個碳環原子經獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子置換。3員及4員單環雜環有一個碳環原子經選自由O、N及S組成之群的雜原子置換。5員、6員、7員及8員單環雜環可有一、二或三個碳環原子經選自由O、N及S組成之群的雜原子置換。五員單環雜環之實例包括環中含有以下之該等單環雜環：1 O；1 S；1 N；2 N；3 N；1 S及1 N；1 S及2 N；1 O及1 N；或1 O及2 N。5員單環雜環基之非限制性實例包括1,3-二氧雜環戊烷基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、咪唑啉基、噁唑啉基、咪唑啉基、異噁唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、噻唑啉基及噻唑啉基。六員單環雜環之實例包括環中含有以下之該等單環雜環：1 O；2 O；1 S；2 S；1 N；2 N；3 N；1 S，1 O及1 N；1 S及1 N；1 S及2 N；1 S及1 O；1 S及2 O；1 O及1 N；及1 O及2

N。6員單環雜環基之實例包括四氫哌喃基、二氫哌喃基、1,4-二氧雜環己烷基、1,4-二噻烷基、六氫嘧啶、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、硫代嗎啉基、硫氧雜環己基及三噻烷基。單環雜環之代表性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氮丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、氧雜環丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、硫代哌喃基及三噻烷基。

如本文所用，術語「4員至6員單環雜環」或「4員至6員單環雜環的」意謂如上文所定義之4員、5員或6員單環雜環。4至6員單環雜環之非限制性實例包括氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,4-二氧雜環己烷基、哌嗪基、哌啶基、硫代嗎啉基及嗎啉基。

如本文所用，術語「3員至6員單環雜環」或「3員至6員單環雜環的」意謂如上文所定義之3員、4員、5員或6員單環雜環。3員至6員單環雜環之非限制性實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌嗪基、哌啶基、硫代嗎啉基及嗎啉基。

如本文所用，術語「5員至11員螺雜環」意謂3員至6員單環雜環之同一碳原子上之兩個取代基連同該碳原子一起形成第二環系統之3員至6員單

環雜環；其中該第二環系統係C₃₋₆環烷基或3員至6員單環雜環。5員至11員螺雜環之實例包括(但不限於) 1-氧雜螺[4.4]壬-3-基及1-氧雜螺[4.5]癸-3-基。

如本文所用，術語「7員至11員螺雜環」意謂4員至6員之同一碳原子上之兩個取代基連同該碳原子一起形成第二環系統之4員至6員單環雜環；其中該第二環系統係C₄₋₆環烷基或4員至6員單環雜環。7員至11員螺雜環之特定實例係6-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛基及2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基。

除非另外指明，否則單環雜環及螺雜環(包括例示性環)視情況經取代，且經由包含於環系統內之任何碳原子或任何氮原子連接至母分子部分。雜環內之氮原子可視情況經氧化或可視情況經四級銨化。

如本文所用，術語「5員至6員單環雜芳基」意謂五員或六員單環芳族環結構，其中一或多個環碳原子經獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子置換。五員環含有兩個雙鍵。5員環亦可含有一個選自由O及S組成之群的雜原子；或可含有一、二、三或四個氮原子及視情況存在之一個氧或一個硫原子。6員環含有三個雙鍵及一、二、三或四個氮原子。5員至6員單環雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基及三嗪基。除非另外指明，否則5員至6員單環雜芳基(包括例示性環)視情況經取代，且經由包含於環系統內之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接至母分子部分。雜芳基環中之氮原子可視情況經氧化及可視情況經四級銨化。

如本文所用，術語「苯氧基」意謂經由氧原子連接至母分子部分之苯基。

如本文所用，術語「雜原子」意謂氮(N)、氧(O)或硫(S)。

術語「放射性標記」係指其中至少一個原子為放射性原子或放射性同位素之本發明化合物，其中放射性原子或同位素自發地發射 γ 射線或高能粒子，例如 α 粒子或 β 粒子，或正電子。此類放射性原子之實例包括(但不限於) ^3H (氚)、 ^{14}C 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。

若部分描述為「經取代」，則非氫基團代替該部分之任何可取代原子之氫基團。因此，舉例而言，經取代之雜環部分係其中至少一個非氫基團代替雜環上之氫基團的雜環部分。應認識到，若部分上存在多於一個取代，則各非氫基團可相同或不同(除非另外說明)。

若部分經描述為「視情況經取代」，則部分可(1)未經取代或(2)經取代。若部分經描述為視情況經至多特定數目之非氫基團取代，則部分可(1)未經取代；或(2)經至多該特定數目之非氫基團或至多該部分上可取代位置之最大數目的非氫取代基(取較小值)取代。因此，舉例而言，若部分經描述為視情況經至多3個非氫基團取代之雜芳基，則具有少於3個可取代位置之任何雜芳基將視情況經僅至多與該雜芳基所具有之可取代位置一樣多之非氫基團取代。舉例而言，四唑基(其僅具有一個可取代位置)將視情況經至多一個非氫基團取代。進一步舉例而言，若胺基氮經描述為視情況經至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮將視情況經至多2個非氫基團取代，而二級胺基氮將視情況經僅至多1個非氫基團取代。

術語「經一或多個取代」係指一至四個取代基。在一個實施例中，其係指一至三個取代基。在其他實施例中，其係指一或兩個取代基。在另

一實施例中，其係指一個取代基。

術語「治療(treat/treating/treatment)」係指緩解或消除疾病及/或其附帶症狀之方法。在某些實施例中，「治療」係指改善至少一個不可由個體辨別之身體參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體上(例如可辨別症狀之穩定化)、生理上(例如身體參數之穩定化)或兩者上調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指減緩疾病或病症之進展。

術語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指預防疾病及/或其附帶症狀發作或防止個體患上疾病之方法。如本文所用，「預防」亦包括延遲疾病及/或其附帶症狀之發作及降低個體患上或顯現疾病或病症之風險。

片語「治療有效量」意謂當單獨或與另一治療劑結合投與以用於在特定個體或個體群體中治療時，化合物或其醫藥學上可接受之鹽足以在一定程度上預防顯現或緩解所治療病狀或病症之症狀中之一或多者的量。

「治療有效量」可視化合物、疾病及其嚴重程度及待治療之個體之年齡、體重、健康狀況等而變化。舉例而言，在人類或其他哺乳動物中，治療有效量可在實驗室或臨床環境中以實驗方式確定，或對於所治療之特定疾病及個體可為美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)或等效外國機構之準則所要求之量。

本文定義術語「個體」係指動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、豬、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似動物。在較佳實施例中，個體為人類。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

如本文所用，「I類突變」係指干擾蛋白質合成之突變。其導致在

mRNA中引入終止轉譯之過早信號(終止密碼子)。截短CFTR蛋白不穩定且快速降解，因此，淨效應係頂端膜處無蛋白質。特定言之，I類突變係指 p.Gly542X (G542X)、W1282X、c.489+1G>T (621+1G>T) 或 c.579+1G>T (711+1G>T)突變。更特定言之，I類突變係指G542X；或W1282X突變。

如本文所用，「II類突變」係指影響蛋白質成熟之突變。此等情況導致產生無法正確摺疊及/或輸送至其在頂端膜上之功能位點的CFTR蛋白。詳言之，II類突變係指 p.Phe508del (F508del)、p.Ile507del 或 p.Asn1303Lys (N1303K)突變。更特定言之，II類突變係指F508del或N1303K突變。

如本文所用，「III類突變」係指改變CFTR通道之調節的突變。突變CFTR蛋白恰當運輸且定位至質膜，但不能活化，或其不能用作氯離子通道。詳言之，III類突變係指p.Gly551Asp (G551D)、G551S、R553G、G1349D、S1251N、G178R、S549N突變。更特定言之，III類突變係指G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R或S549N突變。

如本文所用，「IV類突變」係指影響氯離子傳導之突變。CFTR蛋白正確輸送至細胞膜，但產生降低之氯離子流或「閘控缺陷」(多數係位於跨膜結構域內之誤義突變)。詳言之，IV類突變係指p.Arg117His (R117H)、R347P或p.Arg334Trp (R334W)突變。

如本文所用，「V類突變」係指減少頂端膜處正常功能CFTR含量或導致「傳導缺陷」之突變(例如部分異常剪接突變或低效輸送誤義突變)。詳言之，V類突變係指c.1210-12T[5] (5T對偶基因)、c.S3140-26A>G (3272-26A>G)、c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T)突變。

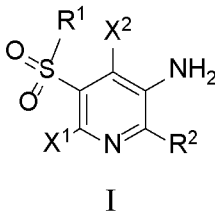
如本文所用，「VI類突變」係指降低存在的或影響其他通道之調節的CFTR之穩定性，導致CFTR蛋白固有不穩定性之突變。實際上，儘管具有功能，但CFTR蛋白在細胞表面處不穩定且由細胞機構快速移除及降解。特定言之，VI類突變係指急救F508del、120del23、N287Y、4326delITC或4279insA突變。更特定言之，VI類突變係指急救F508del突變。

化合物

本發明化合物具有如上所述之通式I。

可變基團之特定值如下。適當時此類值可與上文或下文中定義之其他值、定義、申請專利範圍或實施例中之任一者一起使用。

某些實施例涉及式I化合物，



其中

X¹及X²係以下獨立選擇之基團

H；

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C₁₋₄烷氧基；或

-NR^{8A}R^{8B}；

-NR^{9A}R^{9B}；

環丙基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

苯氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；或

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

R^1 係

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C_{1-4} 烷氧基；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其與苯基稠合，其中該單環雜環及該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；或

$-NR^6R^7$ ；

R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C₃₋₇環烷基；其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之C₃₋₇環烷基、鹵基或-OCH₃取代；

-OR¹¹；

-OH；

鹵基；

-CN；

-OC(O)R¹⁰；

-OS(O)₂OH；

-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

C₃₋₇環烷基；其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群

的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：

-OH；

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 C_{1-4} 烷氧基、鹵基或-OH取代；及

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

R^6 係H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

R^7 係

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

苯基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

各 R^{8a} 及 R^{8b} 獨立地選自由以下組成之群

H；及

C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 及 R^{9b} 獨立地選自由以下組成之群

H；

C_{1-4} 烷基；及

C_{3-7} 環烷基；及

各 R^{10} 獨立地選自由以下組成之群

C_{1-6} 烷基；及

苯基；其中苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

各 R^{11} 獨立地選自由以下組成之群

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；及

苯基；其中苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；及

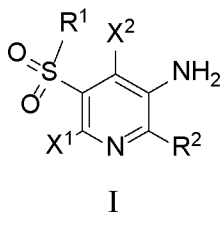
各 R^A 獨立地選自由以下組成之群

-CN，

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。某些實施例涉及式I化合物，



其中

X¹及X²係以下獨立選擇之基團

H；

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C₁₋₄烷氧基；或

-NR^{8A}R^{8B}；

-NR^{9A}R^{9B}；

環丙基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

苯氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；或

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

R¹係

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C₁₋₄烷氧基；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其與苯基稠合，其中該單環雜環及該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；或
 $-NR^6R^7$ ；

R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之環丙基取代；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之環丙基、鹵基或 $-OCH_3$ 取代；

$-OR^{11}$ ；

$-OH$ ；

鹵基；

$-CN$ ；

-OC(O)R¹⁰；

-OS(O)₂OH；

-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

C₃₋₇環烷基；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

各R⁴獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

各R⁵獨立地選自由以下組成之群：

-OH；

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之C₁₋₄烷氧基、鹵基或-OH取代；及

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

R⁶係H、C₁₋₄烷基或C₃₋₇環烷基，其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

R⁷係

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

苯基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

各R^{8a}及R^{8b}獨立地選自由以下組成之群

H；及

C₁₋₄烷基；

R^{9a}及R^{9b}獨立地選自由以下組成之群

H；

C₁₋₄烷基；及

C₃₋₇環烷基；及

各R¹⁰獨立地選自由以下組成之群

C₁₋₆烷基；及

苯基；及

各R¹¹獨立地選自由以下組成之群

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

C₃₋₇環烷基；及

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係苯基，其視情況經一、二或三個獨立選擇之 R^4 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係未經取代之苯基。

在式I之某些實施例中， R^1 係苯基，其經一或兩個獨立選擇之 R^4 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係苯基，其經一個獨立選擇之 R^4 基團取代。

在式I之某些實施例中，各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：氟；視情況經1、2或3個氟之取代之 C_{1-4} 烷基；及視情況經1、2或3個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基。

在式I之某些實施例中，各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：視情況經1、2或3個氟取代之 C_{1-4} 烷基；及視情況經1、2或3個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基。

在式I之某些實施例中，各 R^4 選自由以下組成之群：F、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 及 $-OCF_3$ 。在式I之一些實施例中， R^4 選自由以下組成之群：F、 $-CF_3$ 及 $-OCF_3$ 。在式I之一些實施例中， R^4 係 $-CH(CH_3)_2$ 。在式I之一些實施例中， R^4 係F。在式I之一些實施例中， R^4 係 $-CF_3$ 。在式I之一些實施例中， R^4 係 $-OCF_3$ 。

在式I之某些實施例中， R^1 係經一個 $-OCF_3$ 取代之苯基。

在式I之某些實施例中， R^1 係N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2

或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經1、2或3個獨立選擇之R⁵基團取代。

在式I之某些實施例中，R¹係N-連接4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由N及O組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經1、2或3個獨立選擇之R⁵基團取代。在式I之一些此類實施例中，各R⁵獨立地選自由以下組成之群：F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃。在式I之一些此類實施例中，各R⁵獨立地選自由F、-CH₃、t-Bu、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OH及-OCF₃組成之群。

在式I之某些實施例中，R¹係氮雜環丁烷基、吡咯啶基、嗎啉基或哌啶基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R⁵基團取代。在式I之一些此類實施例中，各R⁵獨立地選自由以下組成之群：F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、t-Bu、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃。

在式I之某些實施例中，R¹係哌啶基，其視情況經1或2個獨立選擇之R⁵基團取代。在式I之一些此類實施例中，各R⁵獨立地選自由以下組成之群：F、-CH₃、t-Bu、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃。在一些此類實施例中，R¹係經兩個氟基取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個氟基取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個甲基取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經兩個甲基取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個-CF₃基團取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個-OCH₃基團取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個-OCF₃基團取代之哌啶基。在式I之一些此類實施例中，R¹係經一個t-Bu基團取代之哌啶基。

在式I之某些實施例中，R¹係N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2

或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其與苯基稠合，其中該單環雜環及該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係未經取代之3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基。

在式I之某些實施例中， R^1 係 C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之-OH、 C_{1-4} 烷氧基或包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係未經取代之 C_{1-4} 烷基。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 C_{1-4} 烷基，其經-OH取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 C_{1-4} 烷基，其經 C_{1-4} 烷氧基取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 C_{1-4} 烷基，其經包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 $-CH_2CH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 $-CH_2CH_2OH$ 。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些此類實施例中， R^1 係 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^1 係 C_1 烷基，其經四氫呋喃取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係 C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^1 係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在式I之一些此類實施例中， R^1 係環戊基。

在式I之某些實施例中， R^1 係 $-NR^6R^7$ 。

在式I之某些實施例中， R^1 係 $-NR^6R^7$ ；其中

R^6 係H、 $-CH_3$ 或環丙基；其中該環丙基視情況經1或2個獨立選擇之 R^5 基團取代；及

R^7 係

C_{1-4} 烷基；

C_{1-4} 烷基，其經1、2或3個氟取代；

C_{1-4} 烷基，其經一個苯基取代，其中該苯基視情況經1、2或3個以下獨立選擇之基團取代

氟；

C_{1-4} 烷基，其視情況經1、2或3個氟取代；或

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經1、2或3個氟取代；

C_{2-4} 烷基，其經一個 C_{1-4} 烷氧基取代；或

C_{1-4} 烷基，其經一個包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環取代；其中該單環雜環視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係- NR^6R^7 ；其中

R^6 係H、- CH_3 、環丁基或環丙基；其中該環丁基及環丙基視情況經1或2個獨立選擇之 R^5 基團取代；及

R^7 係

C_{1-4} 烷基；

C_{1-4} 烷基，其經1、2或3個氟取代；

C_{1-4} 烷基，其經一個苯基取代，其中該苯基視情況經1、2或3個以下獨立選擇之基團取代

氟；

C_{1-4} 烷基，其視情況經1、2或3個氟取代；或

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經1、2或3個氟取代；

C_{2-4} 烷基，其經一個 C_{1-4} 烷氧基取代；或

C_{1-4} 烷基，其經一個包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環取代；其中該單環雜環視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^7 係 C_{1-4} 烷基，其經一個苯基取代，其中該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 $-CF_3$ 、氟或 C_{1-4} 烷氧基取代。在一些此類實施例中， R^7 係 C_{1-4} 烷基，其經一個苯基取代，其中該苯基未經取代。

在式I之某些實施例中， X^1 係H；鹵基； C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代； C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代； $-NR^{12A}R^{12B}$ ；視情況經取代之環丙基；視情況經取代之苯氧基；或視情況經取代之苯基。

在式I之某些實施例中， R^1 係 $-NR^6R^7$ ；其中

R^6 係 $-CH_3$ ；及

R^7 係

C_{1-4} 烷基，其經一個苯基取代，其中該苯基視情況經1、2或3個以下獨立選擇之基團取代

氟；

C_{1-4} 烷基，其視情況經1、2或3個氟取代；或

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經1、2或3個氟取代；

C_{2-4} 烷基，其經一個 C_{1-4} 烷氧基取代；或

C_{1-4} 烷基，其經一個包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環取代；其中該單環雜環視情況經1、2或3個獨立

選擇之 R^5 基團取代。

在式I之某些實施例中， R^1 係- NR^6R^7 ；其中

R^6 係- CH_3 ；及

R^7 係經一個苯基取代之 C_{1-4} 烷基。在一些此類實施例中， R^1 係- NR^6R^7 ；其中 R^6 係- CH_3 ；且 R^7 係經一個苯基取代之 C_{1-4} 烷基。

在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 係獨立選擇之H、鹵基、視情況經取代之環丙基或視情況經取代之苯基。

在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 係獨立選擇之H、鹵基或未經取代之環丙基。

在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 各係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係H；且 X^2 係Cl。在式I之某些實施例中， X^1 係H；且 X^2 係Br。

在式I之某些實施例中， X^1 係Cl；且 X^2 係H。在式I之某些實施例中， X^1 係Br；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 係各自獨立選擇之H、溴、- $NR^{12A}R^{12B}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、環丙基、苯氧基或苯基；其中該環丙基、苯氧基及苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代，且該 C_{1-4} 烷氧基視情況經一或多個獨立選擇之-OH、 C_{1-4} 烷氧基或- $NR^{11A}R^{11B}$ 取代。在式I之一些此類實施例中，環丙基未經取代。在式I之一些此類實施例中，苯基及苯氧基經F取代。

在式I之某些實施例中， X^1 及 X^2 各係H、溴、環丙基或苯基；其中該環丙基及該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I之一些此類實施例中，環丙基未經取代。

在式I之某些實施例中， X^1 係溴。

在式I之某些實施例中， X^2 係溴。

在式I之某些實施例中， X^1 係環丙基或苯基；其中該環丙基及該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代，且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中，環丙基未經取代。

在式I之某些實施例中， X^1 係環丙基、苯氧基或苯基；其中該環丙基、苯氧基及苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代，且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中，環丙基未經取代。

在式I之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基或經一個氟取代之苯基；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基、經一個氟取代之苯基，或經一個氟取代之苯氧基；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係經一個氟取代之苯基；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係經一個氟取代之苯氧基；且 X^2 係H。

在式I之某些實施例中， X^1 係 C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之-OH、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代；且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 係H或 C_{1-4} 烷基。在式I之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 均係-CH₃。

在式I之某些實施例中， X^1 係未經取代之 C_{1-4} 烷氧基；且 X^2 係H。在一些此類實施例中， X^1 係-OCH₃。

在式I之某些實施例中， X^1 係經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷氧基；且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中， X^1 係-OCH₂CH₂OCH₃。

在式I之某些實施例中， X^1 係 C_{1-4} 烷氧基，其經 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代；且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 係H或 C_{1-4} 烷基。在式I之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 均係 $-CH_3$ 。

在式I之某些實施例中， X^1 係 $-NR^{12A}R^{12B}$ ；且 X^2 係H。在式I之一些此類實施例中， R^{12A} 及 R^{12B} 係H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基。在式I之一些此類實施例中， R^{12A} 及 R^{12B} 均係 $-CH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^{12A} 係H且 R^{12B} 係環丙基。

在式I之某些實施例中， R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 C_{3-7} 環烷基、鹵基或 $-OCH_3$ 取代；

$-OR^{11}$ ；

$-OH$ ；

鹵基；

$-CN$ ；

-OC(O)R¹⁰；

-OS(O)₂OH；

-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

C₃₋₇環烷基；其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代。

在式I之某些實施例中，R²係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代。在式I之一些此類實施例中，該單環雜芳基未經取代。在式I之一些此類實施例中，該單環雜芳基視情況經一個獨立選擇之R³取代。在式I之一些此類實施例中，該單環雜芳基經一個獨立選擇之R³取代。

在式I之某些實施例中，R²係5員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代。在式I之一些此類實施例中，R²係咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基或噻唑基；其

中該咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基及噻唑基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在式I之一些此類實施例中，該咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基及噻唑基未經取代。在式I之一些此類實施例中，該咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基及噻唑基視情況經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中，該咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基及噻唑基經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。

在式I之一些此類實施例中， R^2 係噁二唑基或噻唑基；其中該噁二唑基或噻唑基經一個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之噁二唑基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之噻唑基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基或噻唑基；其中該1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及噻唑基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及噻唑基視情況經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及噻唑基經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及噻唑基經一個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之1,3,4-噁二唑基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之1,2,4-噁二唑基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之1,3,4-噻二唑基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係經取代之噻唑基。

在式I之某些實施例中， R^2 係6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^2 係吡啶基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基；其中該吡啶基、嘧啶基、噻吩基及吡嗪基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在式I之一些此類實施例中，該吡啶基、嘧啶基、噻吩基及吡嗪基未經取代。在式I之一些此類實施例中，該吡啶基、嘧啶基、噻吩基及吡嗪基視情況經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。在式I之一些此類實施例中，該吡啶基、嘧啶基、噻吩基及吡嗪基經一或兩個獨立選擇之 R^3 取代。

在式I之某些實施例中，各 R^3 獨立地選自由以下組成之群：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之 C_{3-7} 環烷基、鹵基或- OCH_3 取代；

- OR^{11} ；

-OH；

鹵基；

-CN；

- $OC(O)R^{10}$ ；

-OS(O)₂OH；

-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；

C₃₋₇環烷基；其中該C₃₋₇環烷基視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代。

在式I之某些實施例中，各R³獨立地選自由以下組成之群：

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C₃₋₇環烷基；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之C₃₋₇環烷基、鹵基或-OCH₃取代；

-OR¹¹；

-OH；

鹵基；

-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)；

-C(O)NH₂；

C₃₋₇環烷基；及

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子。

在式I之某些實施例中，各R³獨立地係-C(O)NH₂。

在式I之一些實施例中，各R³獨立地係C₃₋₇環烷基。在式I之一些實施例中，各R³獨立地係C₆環烷基。

在式I之某些實施例中，R³獨立地係4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R^A基團取代。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係四氫呋喃基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係四氫吡喃基。

在式I之某些實施例中，各R³係

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C₃₋₇環烷基；

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之C₃₋₇環烷基、鹵基或-OCH₃取代；

-OR¹¹；

-OH；

鹵基；

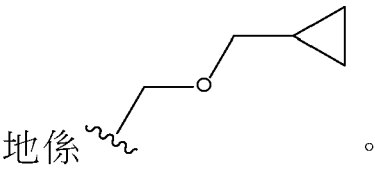
-NHC(=S)R¹¹；或

-OP(O)(OH)(OH)。

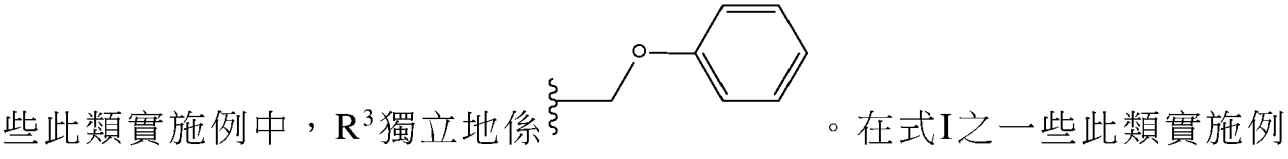
在式I之某些實施例中，各R³獨立地係C₁₋₄烷基；視情況經一或多個獨立選擇之-OH、鹵基或-OP(O)(OH)(OH)取代。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係未經取代之C₁₋₄烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-C(CH₃)₃。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OH取代之C₁₋₄烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-CH₂OH。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-CH₂CH₂OH。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-CH(OH)CH₃。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-C(OH)(CH₃)₂。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-CH(OH)CF₃。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OP(O)(OH)(OH)取代之C₁₋₄烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OP(O)(OH)(OH)取代之C₁烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OH及三個F取代之C₁₋₄烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OH及三個F取代之C₂烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個-OH及三個F取代之C₃烷基。

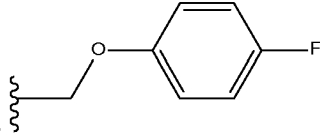
在式I之某些實施例中，各R³獨立地視情況經C₁₋₄烷基取代。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個C₁₋₄烷氧基及一個苯基取代之C₁₋₄烷基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係-CH(OCH₃)-苯基。在式I之一些此類實施例中，R³獨立地係經一個C₁₋₄烷氧基取代之C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₄烷氧基視情況經一或多個獨立選擇之C₃₋₇環烷基、鹵基或-OCH₃取代。在式I之一些此類實施例中，R³係-CH(OCH₃)CH₃。在一些此類實

施例中， R^3 獨立地係- $C(OCH_3)(CH_3)_2$ 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- CH_2OCH_3 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- $CH_2CH_2OCH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- $CH_2OCH_2CH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- CH_2OCF_3 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- CH_2OCHF_2 。在式I之一些此類實施例中， R^3 係- $CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷基；其中該 C_{1-4} 烷氧基視情況經一或多個獨立選擇之 C_{3-7} 環烷基取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立



在式I之某些實施例中， R^3 獨立地係經一個- OR^{11} 取代之 C_{1-4} 烷基；且各 R^{11} 獨立地選自由以下組成之群：4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子； C_{3-7} 環烷基；及苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個- OR^{11} 取代之 C_{1-4} 烷基；且 R^{11} 獨立地係苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代。在式I之一



中， R^3 獨立地係  。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個- OR^{11} 取代之 C_{1-4} 烷基，且 R^{11} 獨立地係 C_{3-7} 環烷基。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係- CH_2O-C_5 環烷基。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個- OR^{11} 取代之 C_{1-4} 烷基，且 R^{11} 獨立地係包含1或2個

獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之4員至6員單環雜環。在式I之



在式I之某些實施例中， R^3 獨立地係經一個 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-4} 烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-4} 烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基未經取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個 C_3 環烷基取代之 C_1 烷基；其中該 C_3 環烷基未經取代。

在式I之某些實施例中， R^3 獨立地係 C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係 C_{3-7} 環烷基；其中該 C_{3-7} 環烷基未經取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係環丙基。

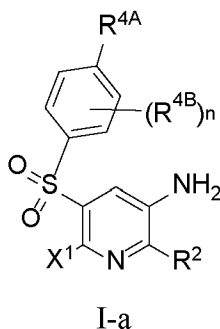
在式I之某些實施例中， R^3 獨立地係經一個 $-NHC(=S)R^{11}$ 取代之 C_{1-4} 烷基；及各 R^{11} 獨立地選自由以下組成之群：4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子； C_{3-7} 環烷基；及苯基；其中該苯基視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代；且各 R^A 係獨立選擇之鹵基。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個 $-NHC(=S)R^{11}$ 取代之 C_{1-4} 烷基；且各 R^{11} 獨立地係 C_{3-7} 環烷基。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經一個 $-NHC(=S)R^{11}$ 取代之 C_1 烷基；且各 R^{11} 獨立地係環丙基。

在式I之某些實施例中， R^3 獨立地係經一個4員至6員單環雜環取代之 C_{1-4} 烷基，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中

該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^A 基團取代。在式I之一些此類實施例中， R^3 獨立地係經四氫呋喃基取代之 C_1 烷基。

在式I之某些實施例中， R^2 係包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員單環雜芳基，其中該單環雜芳基視情況經一個獨立選擇之 R^3 取代；其中 R^3 獨立地係視情況經一或多個獨立選擇之-OH、鹵基或-OP(O)(OH)(OH)取代之 C_{1-4} 烷基。在式I之一些此類實施例中， R^2 係噁二唑基或噻唑基，其中該噁二唑基或噻唑基經一個獨立選擇之 R^3 取代；其中 R^3 獨立地係 C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之-OH、鹵基或-OP(O)(OH)(OH)取代。

本文包括式I-a化合物或其醫藥學上可接受之鹽



其中 n 係0、1或2， R^{4A} 係H、F、 CH_3 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 或 $-OCF_3$ ，各 R^{4B} 獨立地係F或 $-OCF_3$ ，且 X^1 及 R^2 如[發明內容]及本文中式I及I-b之實施例中所定義。

在式I-a之某些實施例中， X^1 係H。

在式I-a之某些實施例中， n 係0或1。在式I-a之某些實施例中， n 係0。在式I-a之某些實施例中， n 係1。

在式I-a之某些實施例中， R^{4A} 係H、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、F、 CF_3 或 $-OCF_3$ 。

在式I-a之某些實施例中， R^{4A} 係H、F、 CF_3 或 $-OCF_3$ 。

在式I-a之某些實施例中， R^{4A} 係F、 CF_3 或 $-OCF_3$ 。

在式I-a之某些實施例中， n 係0或1， R^{4A} 係F、 CF_3 或 $-OCF_3$ ，且 R^{4B} 係F。

在式I-a之某些實施例中， R^{4A} 係F。

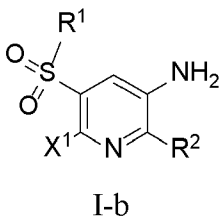
在式I-a之某些實施例中， n 係0且 R^{4A} 係F。

在式I-a之某些實施例中， n 係0且 R^{4A} 係 $-OCF_3$ 。

在式I-a之某些實施例中， n 係0且 R^{4A} 係H。

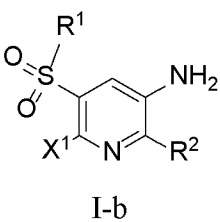
在式I-a之某些實施例中， X^1 係H； n 係0； R^{4A} 係 $-OCF_3$ ； R^2 係經一個 R^3 取代之1,3,4-噁二唑基或噻唑基；且 R^3 係視情況經一或多個獨立選擇之-OH取代之 C_{1-4} 烷基；鹵基；或 $-OP(O)(OH)(OH)$ 。

本文包括式I-b化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中 X^1 、 R^1 及 R^2 如下文及[發明內容]及本文中式I之實施例中所定義。

某些實施例涉及式I-b化合物，



其中

X^1 係

H；

鹵基；

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C₁₋₄烷氧基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C₁₋₄烷氧基；或

-NR^{8A}R^{8B}；

-NR^{9A}R^{9B}；

環丙基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代； 苯氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；或苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

R¹係

C₁₋₄烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

C₁₋₄烷氧基；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁴基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

N-連接4員至6員單環雜環，其包含1、2或3個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子，其與苯基稠合，其中該單環雜環及該苯基視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；

C₃₋₇環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁵基團取代；或

$-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地係：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

$-\text{OH}$ ；

鹵基；

$-\text{CN}$ ；

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ；

$-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；或

$-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ ；

各 R^4 獨立地選自由以下組成之群：

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；及

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：

$-\text{OH}$ ；

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 C_{1-4} 烷氧基、鹵基或 $-\text{OH}$ 取代；及

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

R^6 係H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，其中該 C_{3-7} 環烷基視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

R^7 係

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

苯基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

鹵基；

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代；或

4員至6員單環雜環，其包含1或2個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子；其中該單環雜環視情況經一或多個獨立選擇之 R^5 基團取代；

各 R^{8a} 及 R^{8b} 獨立地選自由以下組成之群

H；及

C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 及 R^{9b} 獨立地選自由以下組成之群

H；

C_{1-4} 烷基；及

C_{3-7} 環烷基；及

各 R^{10} 獨立地選自由以下組成之群

C_{1-6} 烷基；及

苯基。在式I-b之某些實施例中， X^1 係H、鹵基、視情況經取代之環丙基或視情況經取代之苯基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係H、鹵基或未經取代之環丙基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係H。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係溴、 $-NR^{12A}R^{12B}$ 、烷氧基、環丙基、苯氧基或苯基；其中該環丙基、苯氧基及苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代，且該 C_{1-4} 烷氧基視情況經一或多個獨立選擇之-OH、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代。在式I-b之一些此類實施例中，該環丙基未經取代。在式I-b之一些此類實施例中，該苯基及苯氧基經F取代。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係溴、環丙基或苯基；其中該環丙基及該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I-b之一些此類實施例中，該環丙基未經取代。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係溴。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係環丙基或苯基；其中該環丙基及該苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I-b之一些此類實施例中，該環丙基未經取代。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係環丙基、苯氧基或苯基；其中該環丙基、苯氧基及苯基視情況經1、2或3個獨立選擇之 R^5 基團取代。在式I-b之一些此類實施例中，該環丙基未經取代。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基或經一個氟取代之苯基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基或經一個氟取代之苯基，或經一個氟取代之苯氧基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係未經取代之環丙基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係經一個氟取代之苯基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係經一個氟取代之苯氧基。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係視情況經一或多個獨立選擇之-OH、 C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基。在式I-b之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 係H或 C_{1-4} 烷基。在式I-b之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 均係-CH₃。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係未經取代之 C_{1-4} 烷氧基。在式I-b之一些此類實施例中， X^1 係-OCH₃。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係經 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-4} 烷氧基。在式I-b之一些此類實施例中， X^1 係-OCH₂CH₂OCH₃。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係經 $-NR^{11A}R^{11B}$ 取代之 C_{1-4} 烷氧基。在式I-b之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 係H或 C_{1-4} 烷基。在式I-b之一些此類實施例中， R^{11A} 及 R^{11B} 均係-CH₃。

在式I-b之某些實施例中， X^1 係 $-NR^{12A}R^{12B}$ 。在式I-b之一些此類實施例中， R^{12A} 及 R^{12B} 係H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基。在式I-b之一些此類實施例中， R^{12A} 及 R^{12B} 均係-CH₃。在式I-b之一些此類實施例中， R^{12A} 係H且 R^{12B} 係環丙基。

在一個實施例中，本發明係關於式I-b化合物，其中

X^1 係

H；

R^1 係

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

R^2 係5員至6員單環雜芳基，其包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基

團取代；

各 R^3 獨立地係

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

鹵基；或

-OP(O)(OH)(OH)；及

各 R^4 獨立地係

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。

在一個實施例中，本發明係關於式I-b化合物，其中

X^1 係

H；

R^1 係

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

R^2 係包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之5員單

環雜芳基，其中該單環雜芳基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地係：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

鹵基；或

-OP(O)(OH)(OH)；及

各 R^4 獨立地係

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。

在一個實施例中，本發明係關於式I-b化合物，其中

X^1 係

H；

R^1 係

苯基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；

R^2 係包含1、2或3個獨立地選自由O、S及N組成之群的雜原子之噁二唑基或噻唑基，其中該噁二唑基及噻唑基視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代；

各 R^3 獨立地係：

C_{1-4} 烷基，其視情況經一或多個以下獨立選擇之基團取代

-OH；

鹵基；或

-OP(O)(OH)(OH)；及

各 R^4 獨立地係

C_{1-4} 烷氧基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代。

取代基 X^1 、 X^2 、 R^1 及 R^2 之各種實施例已描述於上文中。可將此等取代基之實施例組合以形成本發明之各種實施例。由組合上文所述取代基實施例形成之本發明化合物之所有實施例在申請人之本發明之範疇內。

例示性式I化合物包括(但不限於)：

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

磷酸二氫(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酯；

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二

唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇；

(2-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3-噻唑-5-基)甲醇；

2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-甲磺胺；

{5-[3-胺基-5-(4-氟苯-1-磺醯基)吡啶-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲醇；

2-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(S)-甲氧基(苯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(環戊氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-{5-[(三氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-3-胺；

2-(5-{[(氧雜環戊烷-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

N-[(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]環丙烷硫代碳醯胺；

2-{5-[(*S*)-甲氧基(苯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

(2*S*)-2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-{5-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(1-甲氧基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(乙氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基

基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-{5-[(三氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}吡啶-3-胺；

2-(5-{[(氧雜環戊烷-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(2*S*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(2*R*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(乙氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(2*S*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(5-{[(2*R*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-醇；

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇；

(1*S*)-1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-苯基乙-1-醇；

(*S*)-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲醇；

2-[3-(2-甲氧基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(氧雜環己烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-{3-[(4-氟苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯

基]吡啶-3-胺；

2-{3-[(氧雜環戊烷-2-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(氧雜環戊烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

2-[3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺；

(5-{3-胺基-4-氯-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

(5-{3-胺基-5-[3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

(5-{3-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

5-胺基-N-苯甲基-6-[5-(羥甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-甲基吡啶-3-磺醯胺；

{5-[3-胺基-5-(苯磺醯基)吡啶-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲醇；

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-

基)甲醇；

(5-{3-胺基-6-溴-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

(5-{3-胺基-6-氯-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

(5-{3-胺基-5-[2-(丙-2-基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

(5-{3-胺基-4-溴-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇；

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙-1-醇；及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物藉由使用 Advanced Chemical Development 之 Name 2015 命名演算法或作為 CHEMDRAW® 專業版 15.0.0.106 之一部分的 Struct=Name 命名演算法命名。

本發明化合物可以存在不對稱或對掌性中心之立體異構體之形式存在。此等立體異構體係「*R*」或「*S*」，視對掌性碳原子周圍之取代基的組態而定。本文所用之術語「*R*」及「*S*」係如 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30 中所定義之組態。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且此等特定包括在本發明之範疇內。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體以及對映異構體或非對映異構體之混合物。可由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質或藉由製備外消旋混合物，接著如一般技術者所熟知之解析方法，以合成方式製備本發明化合物之個別立體異

構體。此等解析方法例如：(1)對映異構體之混合物附接至對掌性助劑、藉由再結晶或層析分離所得非對映異構體混合物及視情況自助劑釋放光學純之產物，如Furniss, Hannaford, Smith, 及Tatchell, 「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」，第5版(1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England中所述，或(2)經對掌性層析管柱直接分離光學對映異構體之混合物；或(3)部分再結晶法。

本發明化合物可以順式或反式異構體之形式存在，其中環上之取代基可以其相對於彼此在環相同側上(順式)或相對於彼此在環相對側上(反式)的方式連接。舉例而言，環丁烷可以順式或反式組態存在，且可以單一異構體或順式與反式異構體之混合物形式存在。本發明化合物之個別順式或反式異構體可由市售起始物質，使用選擇性有機轉變以合成方式製備，或藉由純化順式與反式異構體之混合物以單一異構體形式製備。此類方法為一般技術者熟知，且可包括藉由再結晶或層析分離異構體。

應瞭解，本發明化合物可具有互變異構形式，以及幾何異構體，且此等亦構成本發明之一態樣。

本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之式I及I-a之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界中占絕大多數之原子質量或質量數的原子替換。適合於包括在本發明化合物中之同位素的實例包括氫(諸如 ^2H 及 ^3H)、碳(諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氯(^{36}Cl)、氟(諸如 ^{18}F)、碘(諸如 ^{123}I 及 ^{125}I)、氮(諸如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧(諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)、磷(諸如 ^{32}P)及硫(諸如 ^{35}S)之同位素。某些經同位素標記之式I、I-a及I-b化合物(例如結合放射性同位素之該等化合物)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即

^{14}C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。用諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少，且因此在某些情況下可為較佳的。經正電子發射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之式I、I-a及I-b之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例中所述之方法類似之方法，使用適當經同位素標記之試劑替代先前採用之未經標記之試劑來製備。

因此，本說明書內之式之圖可僅僅表示可能互變異構、幾何異構或立體異構形式中之一者。應瞭解，本發明涵蓋任何互變異構、幾何異構或立體異構形式及其混合物，且不應僅限於該式之圖內利用之任一個互變異構、幾何異構或立體異構形式。

式I、I-a及I-b之化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式使用。片語「醫藥學上可接受之鹽」意謂在合理醫學判斷範疇內，適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似狀況且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。

醫藥學上可接受之鹽已描述於S. M. Berge等人 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19中。

式I、I-a及I-b之化合物可含有鹼性或酸性官能基或二者，且需要時，可藉由使用適合酸或鹼轉化成醫藥學上可接受之鹽。該等鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備。

酸加成鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸

鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙基磺酸鹽)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。此外，鹼性含氮基團可經諸如以下之藥劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如(但不限於)甲基鹵化物、溴化物及碘化物、乙基鹵化物、溴化物及碘化物、丙基鹵化物、溴化物及碘化物及丁基鹵化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如(但不限於)癸基鹵化物、溴化物及碘化物、月桂基鹵化物、溴化物及碘化物、肉豆蔻基鹵化物、溴化物及碘化物及硬脂基鹵化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苯甲基溴化物及苯乙基溴化物；及其他。藉此獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。可用以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸如乙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、4-甲基苯磺酸、丁二酸及檸檬酸。

鹼加成鹽可在本發明化合物最終分離及純化期間藉由使含羧酸部分與適合鹼(諸如(但不限於)醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級、二級或三級胺反應來當場製備。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)基於鹼金屬或鹼土金屬之陽離子，諸如(但不限於)鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似物；以及無毒四級氮及胺陽離子，包括銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之有機胺之其他

實例包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

本文所述之化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式，諸如半水合物)存在。一般而言，出於本發明之目的，尤其與諸如水及乙醇之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式等同於非溶劑化形式。

醫藥組合物

當用作醫藥時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。在一個實施例中，此類組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且包含治療有效量之式I、I-a、I-b之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑。片語「醫藥組合物」係指適用於在醫學或獸醫學用途中投與之組合物。

包含單獨或與其他治療活性成分組合之式I、I-a或I-b之化合物的醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰或作為經口或經鼻噴霧向個體投與。如本文所用，術語「非經腸」係指包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、胸骨內、皮下及關節內注射及輸注之投藥模式。

如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒、惰性之任何類型固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例為糖，諸如(但不限於)乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如(但不限於)玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如(但不限於)羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如(但不限於)可可豆油及栓劑蠟；油，諸如(但不限於)花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如(但不限於)油酸乙

酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如(但不限於)氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容潤滑劑，諸如(但不限於)月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，根據調配者之判斷防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

用於非經腸注射之醫藥組合物包含醫藥學上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液以及用於在使用之前即刻復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似醇)、植物油(諸如橄欖油)、可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及其適合混合物。可例如藉由使用包衣物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情形下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保對微生物作用之預防。亦可需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物作用，可能需要減緩自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與之藥物形式之延遲吸收。

藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製得可注射積存形式。視藥物與聚合物之比率及所用的特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑將可注射調配物滅菌，呈無菌固體組合物形式，該等無菌固體組合物可在即將使用時溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在某些實施例中，固體劑型可含有1%至95% (w/w)之式I、I-a或I-b之化合物。在某些實施例中，式I、I-a或I-b之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可呈固體劑型，含量在5%至70% (w/w)範圍內。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六烷基醇及丙三醇單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

醫藥組合物可為單位劑型。在此類形式中，將製劑再分成含有適當量活性組分之單位劑量。單位劑型可為經包裝之製劑，所述包裝含有離散

量之製劑，諸如經包裝之小瓶或安瓿中之錠劑、膠囊及散劑。此外，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁囊劑或口含錠本身，或其可為適當數目之呈包裝形式之此等單位劑型中之任一者。單位劑量製劑中活性組分之量可根據特定應用及活性組分之效能可在0.1 mg至1000 mg、1 mg至100 mg或1%至95%(w/w)單位劑量變化或調節。組合物必要時亦可含有其他相容的治療劑。

向個體投與之劑量可藉由所用特定化合物之功效及個體狀況以及待治療之個體的體重或表面積確定。劑量大小亦將藉由伴隨特定個體中特定化合物之投與的任何不良副作用之存在、性質及程度確定。在確定待投與之化合物治療或預防所治療之病症的有效量時，醫師可評估諸如化合物之循環血漿含量、化合物毒性及/或疾病進展等因素。

對於投與，化合物可以可包括(但不限於)以下之因素確定的速率投與：化合物之LD₅₀、化合物之藥物動力學概況、禁忌藥物及適合於個體之體重及整體健康狀況之各種濃度化合物之副作用。投藥可經由單次或分次劑量來實現。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之載劑的軟及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

可用包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型。其可視情況含有乳濁劑且亦可具有使得其僅或優先在腸道之某些部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

活性化合物亦可呈微囊封形式，適當時使用一或多種以上提及之載劑。

用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

懸浮液除活性化合物之外可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、黃耆及其混合物。

用於經直腸或陰道投與之組合物較佳係可藉由將化合物與適合非刺激載劑(諸如可可脂、聚乙二醇)混合來製備之栓劑，或在室溫下係固體但在體溫下係液體且因此在直腸或陰道腔中熔融且釋放活性化合物之栓劑蠟。

化合物亦可以脂質體形式投與。脂質體一般可來源於磷脂或其他脂質物質。脂質體係由分散於水性介質中之單層或多層水合液晶形成。可使用能夠形成脂質體之任何無毒、生理學上可接受且可代謝之脂質。脂質體形式之本發明組合物除本發明化合物之外可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑及其類似物。脂質之實例包括(但不限於)天然及合成磷脂及磷脂醯基膽鹼(卵磷脂)，其分開或一同使用。

已經描述形成脂質體之方法，參見實例，Prescott, 編, *Methods in*

Cell Biology, 第XIV卷, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 第33頁及以下。

用於局部投與之本文所述化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何需要防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑及溶液。

本發明化合物亦可以持續釋放形式投與或自持續釋放藥物遞送系統投與。

使用方法

化合物及組合物可使用任何量及任何投與途徑投與個體，以治療或預防囊腫性纖維化、胰臟功能障礙、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性氣道疾病(COAD)。

術語「投與」係指使化合物與個體接觸之方法。因此，化合物可藉由注射，亦即經靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、十二指腸內、非經腸或腹膜內投與。此外，本文所述化合物可藉由例如經鼻內之吸入來投與。另外，化合物可經皮、局部及經由植入投與。在某些實施例中，化合物及其組合物可經口遞送。化合物亦可經直腸、經頰、陰道內、經眼或藉由吹入遞送。**CFTR**調節病症及病狀可視病症或病狀之性質而定使用化合物及其組合物預防性、短期及長期治療。通常，在此等方法中之每一者中主體或個體為人類，但其他哺乳動物亦可受益於如上文闡述之化合物及其組合物之投與。

本發明化合物適用作**CFTR**之調節劑。因此，化合物及組合物尤其適用於治療其中涉及**CFTR**高活性或無活性之疾病、病症或病狀或減輕其嚴

重程度或進展。因此，本發明提供治療個體之囊腫性纖維化、胰臟功能障礙、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性氣道疾病(COAD)之方法，其中該方法包含向該個體投與治療有效量之式I、I-a或I-b之化合物或如上所述之其較佳實施例，伴以或不伴以醫藥學上可接受之載劑。詳言之，該方法係用於治療或預防囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變所引起。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其係用於藥物中。在一特定實施例中，本發明提供本發明化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、或包含本發明化合物之醫藥組合物，其係用於藥物中。在一特定實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其係用於治療囊腫性纖維化、胰臟功能障礙、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性氣道疾病(COAD)。在一更特定實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其係用於治療囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變所引起。

一個實施例係關於根據式I、I-a或I-b之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備藥劑中。藥劑視情況可包含一或多種其他治療劑。在一些實施例中，藥劑用於治療囊腫性纖維化、胰臟功能障礙、休格連氏症候群(SS)、慢性阻塞性肺病(COLD)或慢性阻塞性氣道疾病(COAD)。在一特定實施例中，藥劑用於治療囊腫性纖維化。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變所引起。

本發明亦關於根據式I、I-a或Ib之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能障

礙、慢性阻塞性肺病及慢性阻塞性氣道疾病之藥物。藥劑視情況可包含一或多種其他治療劑。在一特定實施例中，本發明係關於根據式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療囊腫性纖維化之藥劑中之用途。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變所引起。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。在另一實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之醫藥組合物，其中該等其他治療劑選自由CFTR調節劑及CFTR增強劑組成之群。在另一實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係CFTR調節劑。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑之醫藥組合物。在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種校正劑之醫藥組合物。在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物及另一治療劑之醫藥組合物。在一特定實施例中，另一治療劑係囊腫性纖維化治療劑。在一個實施例中，本發明提供一種治療個體之囊腫性纖維化之方法，其包含投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明提供一種治療個體之囊腫性纖維化之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。在另一實施例中，本發明提供一種治療個體之囊腫性纖維化之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，其中該等其他治

療劑選自由CFTR調節劑及CFTR增強劑組成之群。在一個實施例中，本發明提供一種治療個體之囊腫性纖維化之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，其中該等其他治療劑係CFTR調節劑。在一個實施例中，本發明提供一種治療個體之囊腫性纖維化之方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一治療劑。在一特定實施例中，另一治療劑係囊腫性纖維化治療劑。在一特定實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：CFTR調節劑及CFTR增強劑。在一特定實施例中，其他治療劑係一或多種校正劑。在另一個實施例中，其他治療劑係CFTR調節劑。在一更特定實施例中，囊腫性纖維化係由I、II、III、IV、V及/或VI類突變所引起。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可作為唯一活性劑投與或其可與其他治療劑共同投與，該等治療劑包括展現相同或類似治療活性且經測定對於此類組合投與安全及有效之其他化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可共同投與個體。術語「共同投與」意謂以單一醫藥組合物或以各別醫藥組合物向個體投與兩種或更多種不同治療劑。因此，共同投與涉及同時投與包含兩種或更多種治療劑之單一醫藥組合物，或同時或不同時間向同一個體投與兩種或更多種不同組合物。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與治療有效量之一或多種其他治療劑共同投與以治療CFTR介導之疾病，其中治療劑之實例包括(但不限於)抗生素(例如胺基糖苷類、黏菌素、胺曲南(aztreonam)、環丙沙星(ciprofloxacin)及阿奇黴素(azithromycin))、祛痰劑(例如高滲生理食鹽水、乙醯半胱胺酸、鏈道酶 α 及德努佛索(denufosol))、胰臟酶補充劑(例如胰酶及胰脂肪酶)、上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)抑制劑、CFTR調節劑(例

如CFTR增強劑、CFTR校正劑)及CFTR增強劑。在一個實施例中，CFTR介導之疾病係囊腫性纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病、胰臟功能障礙或休格連氏症候群。在一個實施例中，CFTR介導之疾病為囊腫性纖維化。

在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或兩種CFTR調節劑及一種CFTR增強劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增強劑、一或多種校正劑及一種CFTR增強劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與三種CFTR調節劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增強劑及一或多種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增強劑及兩種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種增強劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種校正劑及一種擴增劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種校正劑及一種擴增劑共同投與。在一個實施例中，本發明化

合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種校正劑及一種擴增劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一種校正劑共同投與。在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與兩種校正劑共同投與。

CFTR增強劑之實例包括(但不限於)依伐卡托(Ivacaftor) (VX-770)、CTP-656、NVS-QBW251、FD1860293、PTI-808、*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺及3-胺基-*N*-[(2*S*)-2-羥丙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺。增強劑之實例亦揭示於以下公開案中：WO2005120497、WO2008147952、WO2009076593、WO2010048573、WO2006002421、WO2008147952、WO2011072241、WO2011113894、WO2013038373、WO2013038378、WO2013038381、WO2013038386及WO2013038390；及美國申請案14/271,080、14/451,619及15/164,317。

在一個實施例中，增強劑可選自由以下組成之群：

依伐卡托(VX-770，*N*-(2,4-二-第三丁基-5-羥苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺)；

CTP-656；

NVS-QBW251；

FD1860293；

PTI-808；

2-(2-氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-

基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-(1-羥基環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-(1-(羥甲基)環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-5-環丙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-5-異丙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

5-第三丁基-*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-5-乙基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-3-乙基-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

2-(2-羥基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-氯-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-*c*]吡唑-3-甲醯胺；

4-溴-*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-氯-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

2-(2-羥基-3,3-二甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-[(2-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

5-(2-甲氧基-乙氧基)-1*H*-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-(3-甲

氧基丙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-(2-乙氧基乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

2-[[*(2S)*-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-[[*(2R)*-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-[(2-羥基-2,3,3-三甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡唑-1-基]甲酯；

磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡唑-1-基]甲酯；

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-2-基)-4-(1,4-氧雜環己烷-2-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

5,5,7,7-四甲基-2-[[*(2S)*-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基]胺基]-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

2-[[*(2S)*-2-羥基丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]哌喃-3-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4-氟苯基)磺醯基]-*N*-[(1-羥基環丙基)甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4-氟苯基)磺醯基]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(3-氟苯基)磺醯基]-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

3-胺基-*N*-[(2*R*)-2-羥基-3-甲氧基丙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(3-胺基-5-{[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

外消旋-3-胺基-*N*-[(3*S*,4*S*)-4-羥基四氫-2*H*-吡喃-3-基]-5-{[2-(三氟甲

氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(4,4-二氟吡啶-1-基)磺醯基]-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-*N*-(2-羥基-4-甲基苯基)-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

3-胺基-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-5-{[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-羥基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)磺醯基]-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(2*S*)-2-羥丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(2*R*)-2-羥基-3-甲氧基丙基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-側氧基-2-(丙-2-基胺基)乙基]-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

(3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}吡啶-2-基)[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-5-{[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}-*N*-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基甲基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-[2-羥基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙基]-5-[[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基]吡啶-2-甲醯胺；

3-胺基-*N*-(3-第三丁氧基-2-羥丙基)-5-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基]吡啶-2-甲醯胺；

[3-胺基-5-(苯磺醯基)吡啶-2-基][3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；

{3-胺基-5-[(3-氟苯基)磺醯基]吡啶-2-基}[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]甲酮；及

3-胺基-*N*-[(2*S*)-2-羥丙基]-5-[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基]吡啶-2-甲醯胺。

校正劑之非限制性實例包括魯瑪卡托(Lumacaftor) (VX-809)、1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)、VX-983、GLPG2222、GLPG2665、GLPG2737、GLPG2851、GLPG3221、PTI-801、VX-152、VX-440、VX-659、VX-445、FDL169、FDL304、

FD2052160 及 FD2035659。校正劑之實例亦揭示於美國申請案 14/925649、14/926727、15/205512、15/496094、15/287922 及 15/287911 中。

在一個實施例中，校正劑可選自由以下組成之群：魯瑪卡托(VX-809)；

1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-N-{1-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基}環丙烷甲醯胺(VX-661)；

VX-983；

GLPG2665；

GLPG2737；

GLPG3221；

PTI-801；

VX-152；

VX-440；

VX-659；

VX-445

FDL169

FDL304；

FD2052160；

FD2035659；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-6-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-6-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]環己烷甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]環己烷甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-氟-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-([3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環

丙基]羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲醯基}胺基)-1-甲基

環丙烷甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]-*N*-[(2*R*)-2,3-二羥丙基]苯甲

醯胺；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-7-(苯甲氧基)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-(2-氟乙氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-(三氟甲基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]環己烷甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-8-氟-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-2-基]苯甲酸；

外消旋-3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]四氫-2*H*-吡喃-2-基]苯甲酸；

外消旋-4-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]四氫-2*H*-吡喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*S*,4*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基)胺基]四氫-2*H*-吡喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]

羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

外消旋-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)-6-苯基四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*S*)-4-([1-(2,2-二氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙基]羰基}胺基)四氫-2*H*-哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[6-(4-氰基哌啶-1-基)吡啶-3-基]-3-環丁基-*N*-(甲烷磺醯基)-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(甲烷磺醯基)-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

4-[6-(4-氰基哌啶-1-基)吡啶-3-基]-3-環丁基-*N*-(甲烷磺醯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

N-(甲烷磺醯基)-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-1-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-3-(丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-*N*-[2-(嗎啉-4-基)乙烷磺醯基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-[2-(二甲胺基)乙烷磺醯基]-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

1-(4-氟苯基)-*N*-(甲烷磺醯基)-4-(1'-甲基[4,4'-聯哌啶]-1-基)-3-(丙-2-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(甲烷磺醯基)-4-{4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌啶-1-基}-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-4-[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]-*N*-(氧雜環戊烷-3-磺醯基)-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(二甲基胺磺醯基)-1-(4-氟苯基)-4-(4-甲氧基[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(嗎啉-4-磺醯基)-4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(嗎啉-4-磺醯基)-1-苯基-4-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-*N*-(甲烷磺醯基)-4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲醯胺；

3-環丁基-4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲酸；

3-環丁基-1-苯基-4-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]哌啶-1-基}-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6-甲酸；

5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并呋喃-2-基]吡嗪-2-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并呋喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

反式-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-

f[1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

6-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]吡啶-3-甲酸；

反式-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸乙酯；

順式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*S*,4*S*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環丙烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茛并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-二氟-5-甲基-6,7-二氫-2*H*,5*H*-茚并[5,6-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-7-(二氟甲氧基)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6,7-二氫-2*H*-呋喃并[2,3-*f*][1,3]苯并間二氧雜環戊烯-7-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-[2-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-2-甲基丙醯胺基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(3,4-二氯苯基)環丙烷-1-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(4-溴苯基)環丙烷-1-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙烷-1-羰基}胺基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-7-甲氧基-4-{[1-(4-甲基苯基)環丙烷-1-羰基]胺基}-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-[(1,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-羰基)胺基]-7-甲氧基-

3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基}苯甲酸；

3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(1*S*)-1,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(1*S*)-1,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]苯甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷-1-羰基]胺基}-7-甲氧基-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；

反式-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷-1-羰基]胺基}-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸；及

4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷-1-羰基]胺基}-7-(二氟甲氧基)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并哌喃-2-基]環己烷-1-甲酸。

在一個實施例中，其他治療劑係CFTR增強劑。CFTR增強劑增強已知CFTR調節劑(諸如增強劑及校正劑)之效果。CFTR增強劑之實例包括PTI130及PTI-428。擴增劑之實例亦揭示於國際專利公開案第WO2015138909及WO2015138934號中。

在一個實施例中，其他治療劑係CFTR穩定劑。CFTR穩定劑增強已用校正劑、校正劑/增強劑或其他CFTR調節劑組合處理之經校正CFTR之穩定性。CFTR穩定劑之實例為卡韋松司他(cavosonstat)(N91115)。穩定劑之實例亦揭示於國際專利公開案第WO2012048181號中。

在一個實施例中，其他治療劑係直接藉由阻斷通道或間接藉由調節

增加ENaC活性之蛋白酶(例如絲胺酸蛋白酶、通道活化蛋白酶)，降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)活性的藥劑。此類藥劑之例示包括卡莫司他(camostat) (胰蛋白酶樣蛋白酶抑制劑)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、Aerolytic、胺氯吡脒及VX-371。降低上皮鈉通道阻斷劑(ENaC)之活性的其他藥劑可見於例如國際專利公開案第WO2009074575號及第WO2013043720號及美國專利第US8999976號中。

在一個實施例中，ENaC抑制劑係VX-371。

在一個實施例中，ENaC抑制劑係SPX-101 (S18)。

本發明亦針對包含一或多種本發明之化合物及/或鹽及視情況存在之一或多種其他治療劑的套組。

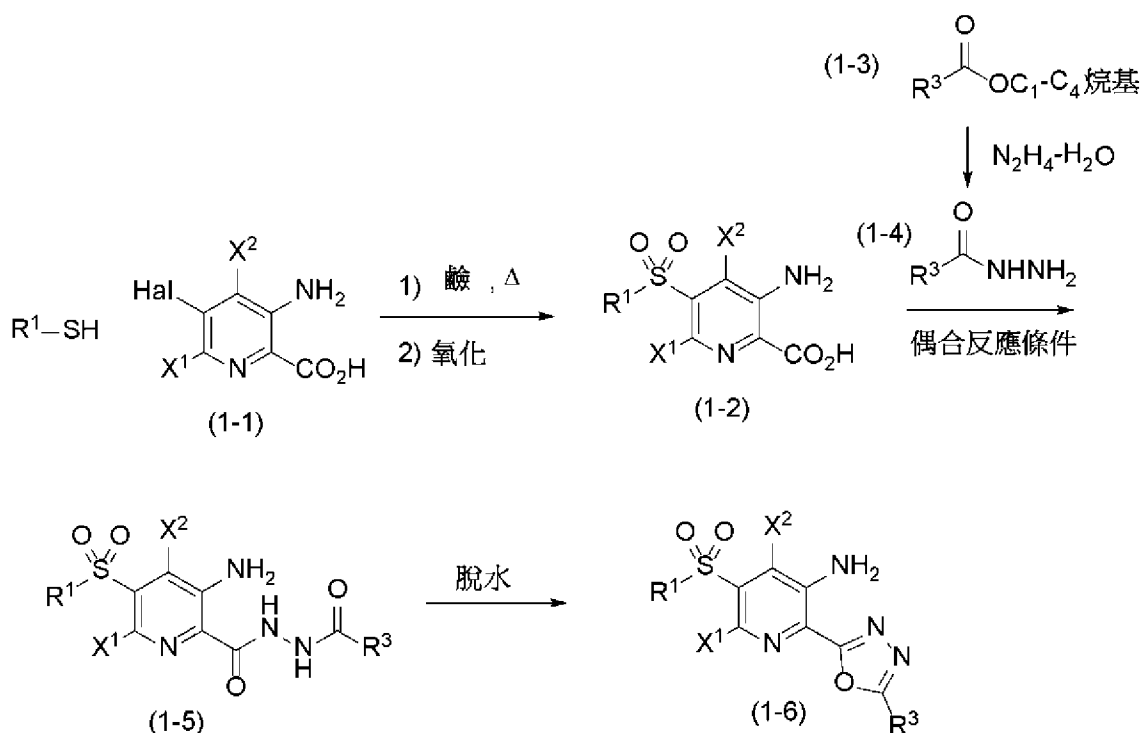
本發明亦係關於本發明之化合物、鹽、組合物及/或套組之使用方法，其係用於例如調節囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)蛋白，及治療可藉由調節囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)蛋白治療之疾病(包括囊腫性纖維化、休格連氏症候群、胰臟功能障礙、慢性阻塞性肺病或慢性阻塞性氣道疾病)。

通用合成

本發明化合物可結合以下合成流程及方法更充分地理解，該等流程及方法說明可製備化合物之方式。

本發明化合物可藉由多種合成程序製備。代表性程序示於(但不限於)流程1至3中。在流程1至3中，變數 X^1 、 X^2 、 R^1 及 R^3 如[發明內容]中所述，或其表示可使用熟習此項技術者已知之化學轉化法轉化為該等基團中之一者的部分。

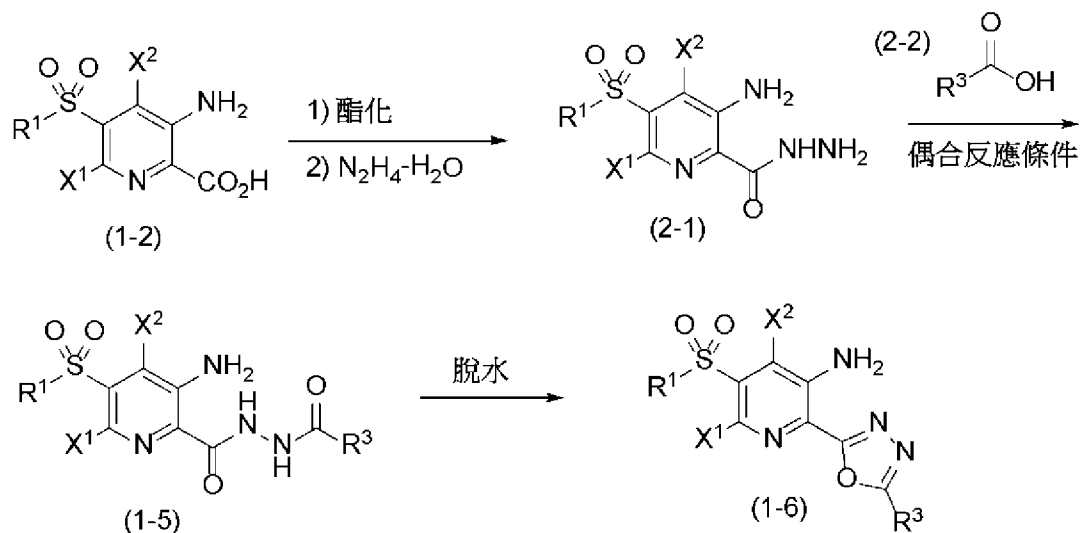
流程1



如流程1中所示，式(1-6)化合物可由式(1-1)化合物來製備。式(1-1)化合物，其中Hal係鹵素，可首先在諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯或碳酸鉀之鹼存在下在諸如(但不限於)以習知方式或經微波輻照加熱之*N,N*-二甲基乙醯胺之溶劑中與硫醇(R¹-SH)反應，得到中間物硫醚。中間物硫醚可在第二步驟中在諸如冷三氟乙酸之溶劑中用過氧化氫經氧化，得到式(1-2)化合物。式(1-2)之羧酸可與式(1-4)之醯肼偶合，得到式(1-5)化合物。已知由羧酸與醯肼之混合物產生式(1-5)化合物之條件之實例包括(但不限於)添加偶合劑，諸如(但不限於) *N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC、EDAC或EDCI)或對應鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次磷醯氯(BOPCl)、*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基]亞甲基]-*N*-甲基甲銻六氟磷酸鹽*N*-氧化物或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲銻六氟磷酸鹽或1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎗3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-

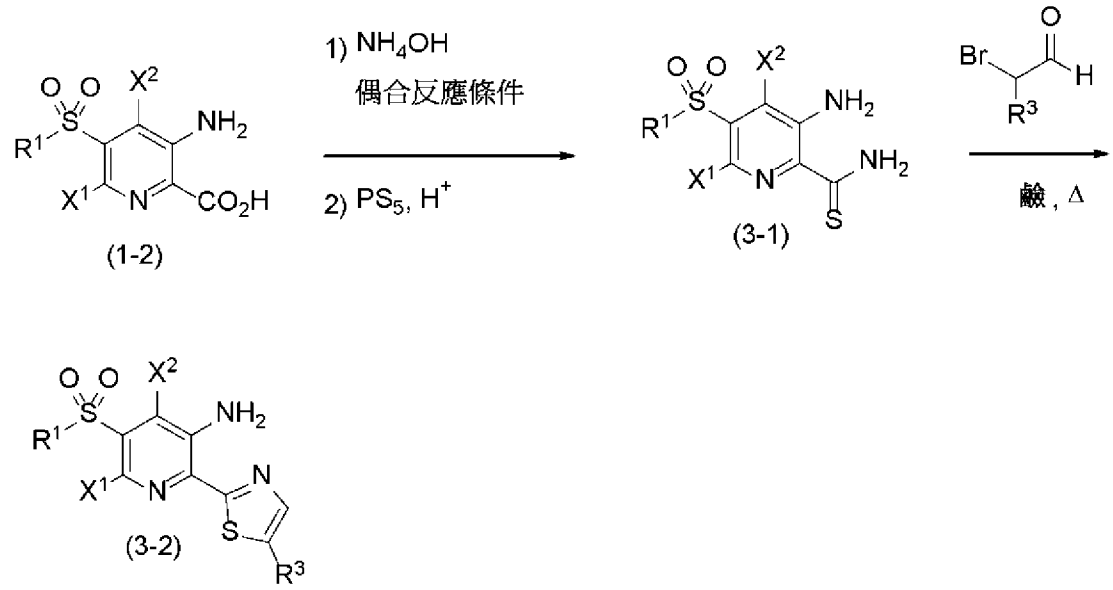
N,N,N',N'-四甲錄四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (HBTU)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P®)。偶合試劑可以固體、溶液或結合於固體載體樹脂之試劑形式添加。除偶合試劑以外，輔助偶合試劑亦可有助於偶合反應。通常在偶合反應中使用之輔助偶合試劑包括(但不限於)4-(二甲胺基)吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)及1-羥基苯并三唑(HOBT)。反應可視情況在諸如(但不限於)三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或吡啶之鹼存在下進行。偶合反應可在諸如(但不限於)四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲亞砷、二氯甲烷及乙酸乙酯之溶劑中進行。反應可在環境溫度下進行或經加熱。加熱可以習知方式或經微波照射實現。式(1-4)之醯肼可購得或由式(1-3)之酯來製備。式(1-3)之酯可在諸如(但不限於)經加熱四氫呋喃之溶劑中用水合肼處理。式(1-5)化合物可藉由在諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中用對甲苯磺醯氯及諸如三乙胺之鹼處理來脫水，得到式(1-6)化合物。 R^3 取代基可進一步在熟習此項技術者已知之反應條件下操作，得到如[發明內容]中所述之 R^3 取代基。式(1-6)化合物表示式(I)化合物。

流程2



如流程2中所示，式(1-6)化合物可由式(1-2)化合物以流程1中所示次序之替代次序來製備。可按兩步製程將式(1-2)化合物轉化為式(2-1)化合物。在第一步驟中，式(1-2)化合物可在諸如(但不限於)硫酸之酸催化劑存在下藉由組合式(1-2)化合物與甲醇或乙醇來酯化。加熱混合物得到中間物酯。該中間物酯可在第二步驟中在諸如四氫呋喃之經加熱溶劑中用水合肼處理，得到式(2-1)化合物。式(2-1)化合物可使用流程1中所述之條件偶合至式(2-2)化合物，以使羧酸偶合至醯肼，得到式(1-5)化合物。式(1-5)化合物可如流程1中所述脫水，得到式(1-6)化合物。式(1-6)化合物表示式(I)化合物。

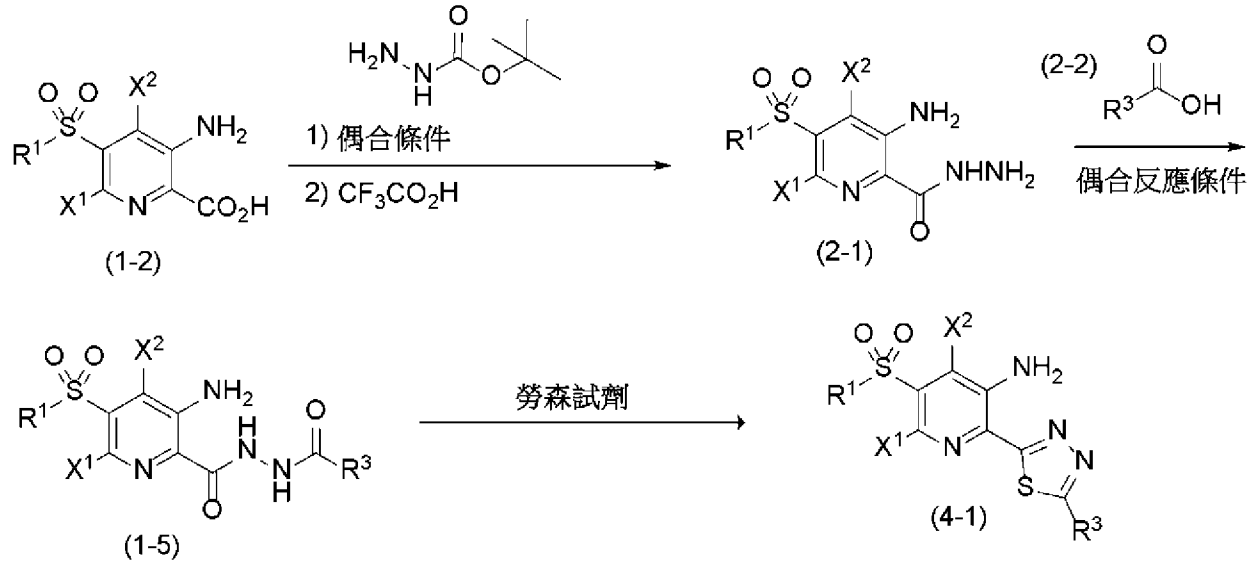
流程3



如流程3中所示，式(3-3)化合物可由式(1-2)化合物來製備。可按兩步製程將式(1-2)化合物轉化成式(3-1)化合物。式(1-2)化合物亦可使用流程1中所述之偶合條件與氨偶合，以偶合羧酸及醯肼，得到中間物一級醯胺。該等一級醯胺可在諸如1 M鹽酸之酸存在下在諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑與甲苯之經加熱混合物中與五硫化磷反應，得到式(3-1)之硫代醯胺。式(3-1)之硫代醯胺可在諸如(但不限於)吡啶之鹼存在下在諸如(但

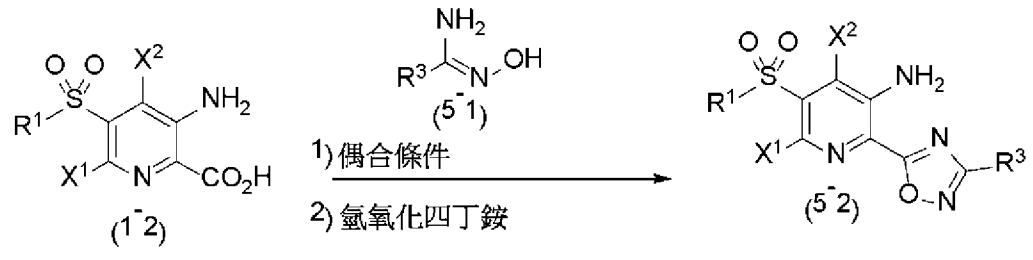
不限於)2-甲基四氫呋喃之經加熱溶劑中與式(3-2)之 α -溴代醛反應，得到式(3-3)化合物。式(3-3)化合物表示式(I)化合物。

流程4



如流程4中所示，式(4-1)化合物可以與流程2中所示次序類似之次序由式(1-2)化合物來製備。可按兩步製程將式(1-2)化合物轉化為式(2-1)化合物。在第一步驟中，式(1-2)化合物使用熟習此項技術者已知且文獻中可廣泛獲得之標準肽偶合條件偶合至肼甲酸第三丁酯。經Boc保護之基質可用諸如(但不限於)TFA (三氟乙酸)之酸處理，得到式(2-1)化合物。式(2-1)化合物可使用流程1中所述之條件偶合至式(2-2)化合物，以使羧酸偶合至醯肼，得到式(1-5)化合物。式(1-5)化合物可用勞森試劑(Lawesson's reagent)處理，得到式(4-1)化合物。反應通常在高溫下於諸如(但不限於)甲苯之溶劑中進行。式(4-1)化合物表示式(I)化合物。

流程5



如流程5中所示，式(5-2)化合物可由式(1-2)化合物來製備。式(1-2)化合物可使用偶合條件諸如在2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺存在下與式(5-1)化合物反應，其中R³如本文所述。反應通常在諸如(但不限於) *N,N*-二甲基乙醯胺之溶劑中進行。偶合中間物接著可用氫氧化四丁銨處理，得到式(5-2)化合物。反應通常在環境溫度下在諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中進行。式(5-2)化合物表示式(I)化合物。

化學合成程序

實例章節中所用之縮寫的清單：min係分鐘；DBU係1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯；DCI係脫附化學電離；DMSO係二甲亞砜；EDCI係1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；ESI係電噴霧電離；HATU係1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶3-氧化物六氟磷酸鹽；HPLC係高效液相層析；MS係質譜分析；NMR係核磁共振；wt係重量，且UPLC係超高效液相層析。

本發明化合物可使用以下通用方法及程序由容易獲得之起始物質來製備。應瞭解，在給定典型或較佳加工條件(亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)之情況下，除非另外說明，否則亦可使用其他加工條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序確定。

另外，如熟習此項技術者將顯而易知，可能必需習知保護基以防止某些官能基經歷非所需反應。特定官能基之適合保護基以及保護及脫除保護基之適合條件的選擇在此項技術中已熟知 (*Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition*; Greene, T W及Wuts, P G M編; Wiley-

Interscience: New York, 1991)。

關於製備如上文所定義之本發明化合物及比較實例詳細呈現以下方法。本發明化合物可由熟習有機合成技術者已知或市售起始物質及試劑來製備。

除非另外說明，否則所有試劑均為商品級且未經進一步純化即按原樣使用。在惰性氛圍下進行之反應使用市售無水溶劑。除非另外說明，否則所有其他情形中均使用試劑級溶劑。管柱層析經矽膠60 (35-70 μm)執行。薄層層析使用預塗矽膠F-254盤(厚度0.25 mm)進行。經Bruker Advance 300 NMR光譜儀(300 MHz)、Agilent 400 MHz NMR光譜儀或500 MHz NMR記錄 ^1H NMR光譜。以相對於四甲基矽烷(δ 0.00)或作為內部參考之適當殘餘溶劑峰，即 CHCl_3 (δ 7.27)之百萬分率(ppm)報J導 ^1H NMR光譜之化學位移(δ)。多峰性以單重峰(s)、二重峰(d)、雙四重峰(dq)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)及寬峰(br)給出。電噴霧MS光譜經Waters平台LC/MS光譜儀或使用與Waters質量偵測器3100光譜儀耦接之Waters Acquity H-Class UPLC獲得。所用管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm ，2.1 mm ID $\times$ 50 mm L；Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm ，2.1 mm ID $\times$ 30 mm L；或Waters Xterra® MS 5 μm C18，100 $\times$ 4.6 mm。該方法使用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度(H_2O 含有0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 或0.1% NH_3)或 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度(H_2O 含有0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。使用Biotage®引發器進行微波加熱。

逆相純化方法

三氟乙酸方法

樣品藉由製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å

AXIA管柱(30 mm×75 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，流動速率係50 mL/min (0-1.0 min 5% A，1.0-8.5 min線性梯度5-100% A，8.5-11.5 min 100% A，11.5-12.0 min線性梯度95-5% A)。

製備型LC/MS方法TFA6

樣品藉由逆相製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(50 mm×21.2 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，流動速率係40 mL/min (0-0.5 min 15% A，0.5-8.0 min線性梯度15-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-15% A，9.1-10分鐘15% A)。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法TFA8

樣品藉由逆相製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(50 mm×21.2 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，流動速率係40 mL/min (0-0.5 min 35% A，0.5-8.0 min線性梯度35-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-35% A，9.1-10分鐘35% A)。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo

Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法TFA10

樣品藉由逆相製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(50 mm×21.2 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之梯度，流動速率係30 mL/min (0-0.2 min 5% A，0.2-3.0 min線性梯度5-100% A，4.1-4.5 min 100%-5% A，4.5-5.0 min線性梯度5% A)。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法AA6

樣品藉由逆相製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(50 mm×21.2 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之梯度，流動速率係40 mL/min (0-0.5 min 15% A，0.5-8.0 min線性梯度15-100% A，8.0-9.0 min 100% A，7.0-8.9 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-15% A，9.1-10分鐘15% A)。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

製備型LC/MS方法AA7

樣品藉由逆相製備型HPLC經Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(50 mm×21.2 mm)純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之梯度，流動速率係40 mL/min (0-0.5 min 25% A，0.5-8.0 min線性梯度25-100% A，8.0-9.0 min 100% A，9.0-9.1 min線性梯度100-25% A，9.1-10分鐘25% A)。使用定製純化系統，其由以下模組組成：Gilson 305及306泵；Gilson 806壓力計模組；Gilson UV/Vis 155偵測器；Gilson 506C界面箱；Gilson FC204溶離份收集器；Agilent G1968D主動分裂器；Thermo MSQ Plus質譜儀。經由Thermo Xcalibur 2.0.7軟體與使用Microsoft Visual Basic 6.0之內部編寫之定製應用程式之組合控制系統。

實例1

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

步驟1：3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯基硫基)-吡啶-2-甲酸

製備3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸(CAS：870997-85-6，3.26 g，15 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯-1-硫醇(CAS：169685-29-4，3.5 g，18 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU，2.22 mL，15 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(15 mL)中之溶液。在微波反應器中在140℃下加熱此混合物45分鐘。接下來，用1%乙酸於水中之混合物稀釋混合物。獲得懸浮液，隨後過濾。此收集之固體用1%乙酸/水混合物洗滌，隨後用石油醚洗滌。在真空烘箱中乾燥之後，獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.48 -

7.44 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

步驟2：3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸

將3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯基硫基)-吡啶-2-甲酸(12.5 g, 40 mmol, 步驟1)溶解於三氟乙酸(80 mL)中，且用冰浴使所得混合物冷卻至0℃。接下來，添加H₂O₂ (14 mL, 160 mmol)，且在0℃下攪拌混合物直至反應完成。為進行處理，用1%乙酸於水中之混合物稀釋混合物。獲得懸浮液，隨後過濾。收集之固體用1%乙酸/水混合物洗滌，之後用石油醚洗滌。在真空烘箱中乾燥之後，獲得標題化合物。MS (ESI+) m/z 363 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

步驟3：3-胺基-*N'*-(羥基乙醯基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯肼

向40 mL小瓶中添加3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸(0.50 g, 1.311 mmol, 步驟2)及*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)。接著添加1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 0.548 g, 1.442 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著經由插管將此溶液轉移至含有於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之2-羥基乙醯肼(0.154 g, 1.704 mmol)之另一20 mL小瓶中。添加*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)作為沖洗液。接著逐滴添加惠寧氏鹼(Hunig's base)(0.458 mL, 2.62 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加乙酸乙酯(20 mL)及5% NaHCO₃ (20 mL)，攪拌所得兩相混合物5分鐘，且分離各層。用乙酸乙酯(20 mL)萃取水層。用水(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取

物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且真空濃縮接著，得到標題化合物，其不經另外純化即使用(470 mg)。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.64 (dq, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 433.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

步驟4：3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]- N' -([三(丙-2-基)矽烷基]氧基)乙醯基)吡啶-2-甲醯肼

將3-胺基- N' -(羥基乙醯基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯肼(0.5315 g, 1.224 mmol, 步驟3)於50 mL圓底燒瓶中懸浮於10 mL二氯甲烷中，且於冰浴中冷卻燒瓶至 0°C 。添加三乙胺(0.341 mL, 2.447 mmol)，之後逐滴添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽基酯(0.660 mL, 2.447 mmol)。在 0°C 下攪拌反應混合物15分鐘，此時使燒瓶升溫至室溫且再攪拌2.5小時。藉由添加水淬滅反應混合物。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。殘餘物經由急驟層析，經40 g矽膠管柱，用含0-2.5% CH_3OH 之 CH_2Cl_2 之梯度溶離純化，得到720 mg標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 18H), 1.08-1.19 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11-8.20 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 591.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟5：5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-[5-([三(丙-2-基)矽烷基]氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺

向3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]- N' -([三(丙-2-基)矽烷基]

氧基}乙醯基)吡啶-2-甲醯肼(0.4638 g, 0.785 mmol, 步驟4)及三乙胺(0.219 mL, 1.570 mmol)於二氯甲烷(1.8 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.299 g, 1.570 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物3天。接著用NaHCO₃飽和水溶液洗滌反應混合物。分離有機層, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮。殘餘物經由自3 mL二甲亞砜及3 mL甲醇沈澱來純化, 得到268 mg標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H), 1.08-1.19 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11-8.20 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 573.1 [M+H]⁺。

步驟6: (5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

向5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-[5-({[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺(0.2664 g, 0.465 mmol, 步驟5)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液逐滴添加氟化四丁基銨於(1 M四氫呋喃, 0.465 mL, 0.465 mmol)中之溶液, 且在室溫下攪拌反應物1.5小時。接著使反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮。接著於二氯甲烷中超聲處理殘餘物, 得到白色固體, 經由過濾分離且乾燥至恆重, 得到168 mg標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.71 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.63 (dq, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07-8.20 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 414.9 [M-H]⁻。

3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-*N'*-({[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙醯基)吡啶-2-甲醯肼之替代製備

步驟1：{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙酸甲酯

使2-羥基乙酸甲酯(CAS：96-35-5, 80 g, 888.9 mmol)與咪唑(CAS：288-32-4, 182 g, 2.7 mol)於無水N,N-二甲基甲醯胺(1 L)中混合。向此溶液中，添加氯化三異丙基矽(CAS：13154-24-0, 228 mL, 1.1 mol)。在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物。在攪拌隔夜之後，用飽和NaHCO₃ (1.5 L)淬滅混合物且隨後用乙醚萃取。用2 M HCl (1.4 L, 2.8 mol)、水(0.5 L)及鹽水(1 L)洗滌合併之有機溶離份。有機層接著經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到199 g標題化合物，其以原樣使用。

步驟2：2-{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙醯肼

將{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙酸甲酯(199 g, 808.4 mmol)溶解於四氫呋喃(1 L)中。添加肼水溶液(35重量%，200 mL, 2.2 mol)，且使混合物回流隔夜。接下來，用NaHCO₃ (1.5 L)淬滅混合物，之後用乙醚(4×500 mL)萃取。合併之有機溶離份經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到191 g粗物質。自乙酸乙酯/庚烷(500 mL, 5/95)沈澱粗物質隔夜，得到122 g標題化合物。

步驟3：3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-N'-({[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙醯基)吡啶-2-甲醯肼

3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸(107.3 g, 296.4 mmol)與2-{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙醯肼(87.5 g, 355.7 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI, CAS：1892-57-5, 68.3 g, 355.7 mmol)及4-二甲胺基吡啶(CAS：1122-58-3, 43.4 g, 355.7 mmol)於二氯甲烷(2 L)中混合。在環境溫度下攪拌所得混合物隔

夜。接下來，用1 N HCl溶液(1 L，1 mol)淬滅反應物且用二氯甲烷萃取。用鹽水及H₂O洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到186.5 g標題化合物，其以原樣使用。

實例2

磷酸二氫(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酯

步驟1：磷酸(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酯二第三丁酯

用*N,N*-二甲基乙醯胺(19.22 mL)稀釋1*H*-四唑(0.45 M CH₃CN溶液，42.7 mL，19.22 mmol)，且在60°C之浴溫下真空移除CH₃CN。在使燒瓶冷卻至室溫之後，一次性添加純固體形式之(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇(4 g，9.61 mmol，實例1)，之後逐滴添加*N,N*-二乙基胺基磷酸二第三丁酯(4.01 mL，14.41 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，此時將反應容器置放於室溫水浴中，且逐滴添加過氧化氫(30%水溶液，2.94 mL，96 mmol)。注意延遲放熱至40°C之溫度。在使燒瓶冷卻至室溫之後，攪拌反應混合物15分鐘，且產物自溶液開始沈澱。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。固體殘餘物自乙酸乙酯/庚烷沈澱，得到5.255 g標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.53 (s, 18H); MS (ESI-) *m/z* 607.0 [M-H]⁻。

步驟2：磷酸二氫(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-

1,3,4-噁二唑-2-基)甲酯

將磷酸(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲酯二第三丁酯(5.0 g, 8.22 mmol, 步驟1)溶解於乙酸(20.0 mL)中。經由注射器添加HCl (1 M乙酸溶液, 41.1 mL, 41.1 mmol), 且在室溫下劇烈攪拌所得溶液。在大約1分鐘之後, 固體開始自溶液沈澱。在室溫下攪拌所得懸浮液30分鐘, 此時用燒結漏斗收集固體。用5 mL乙酸及2×10 mL庚烷洗滌濾餅, 且接著在真空烘箱中在35°C下乾燥至恆重維持16小時, 得到呈固體狀之標題化合物(3.7 g)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 495.0 [M-H]⁻。

實例3

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

步驟1: 3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-吡啶-2-甲酸甲酯

向3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸(1.08 g, 3 mmol, 實例1-步驟2)於CH₃OH (20 mL)中之懸浮液添加幾滴H₂SO₄。在70°C下於密封小瓶中攪拌所得混合物72小時。接下來, 將混合物添加至水中, 使用1 M NaOH溶液使其達到pH = 7溶液藉由過濾收集所得沈澱。用水洗滌固體且在真空烘箱(50°C)中乾燥, 得到標題化合物(0.93 g), 其不經另外純化即使用。MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]⁺。

步驟2: 3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-吡啶-2-甲醯肼

將水合肼(CAS: 7803-57-8, 80%水溶液, 4 mL)添加至3-胺基-5-

[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-吡啶-2-甲酸甲酯(0.92 g, 2.44 mmol, 步驟1)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中。在55°C下於密封小瓶中加熱溶液。在攪拌隔夜之後，用水稀釋混合物，且過濾所得懸浮液，得到固體，用水洗滌。在真空烘箱中後續乾燥(50°C)得到標題化合物(0.7 g)，其不經另外純化即使用。MS (ESI+) m/z 377 $[M+H]^+$ 。

步驟3：3-胺基-*N'*-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯肼

向含有3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-吡啶-2-甲醯肼(188 mg, 0.5 mmol, 1 eq, 步驟2)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶 3-氧化物六氟磷酸鹽(190 mg, 0.5 mmol, HATU, 1 eq)及三乙胺(139 μ L, 1 mmol, 2 eq)之1-甲基-2-吡咯啉酮溶液(4 mL)中添加3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(72 mg, 0.5 mmol, [CAS號114715-77-4], 1 eq)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成。在用乙酸乙酯萃取及濃縮合併之有機溶離份之後獲得標題化合物。MS (ESI+) m/z 517 $[M+H]^+$ 。

步驟4：3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-*N'*-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-[[三(丙-2-基)矽烷基]氧基]丙醯基)吡啶-2-甲醯肼

在0°C下向3-胺基-*N'*-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯肼(258 mg, 0.5 mmol, 1 eq, 步驟3)及三乙胺(28 μ L, 1 mmol, 2 eq)於二氯甲烷(15 mL)中之懸浮液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽基酯(108 μ L, 1 mmol CAS: 80522-42-5, 2 eq)。在0°C下攪拌所得混合物15分鐘，其後使其達到室溫。在完全反應之後，將混合物添加至水中且用乙酸乙酯萃取。合併之有機溶離份經

Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到標題化合物，其不經另外純化即使用。MS (ESI+) m/z 629 [M-C₃H₇]⁺。

步驟5：5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-[5-(1,1,1-三氟-2-[[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺

向3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-[[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}丙基)吡啶-2-甲磺肼(336 mg, 0.5 mmol, 1 eq, 步驟4) 及三乙胺(209 μ L, 1.5 mmol, 3 eq)於無水二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(286 mg, 1.5 mmol, CAS: 98-59-9, 3 eq)。在環境溫度下攪拌混合物直至完成。接下來，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機溶離份，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析使用石油醚/乙酸乙酯(9/1)作為溶離劑來純化，得到標題化合物。MS (ESI+) m/z 655 [M+H]⁺。

步驟6：2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

向5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-[5-(1,1,1-三氟-2-[[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺(98 mg, 0.15 mmol, 1 eq, 步驟5)之四氫呋喃(5 mL)溶液中添加1 M四氫呋喃之氟化四丁基銨溶液(0.15 mL, 0.15 mmol, 1 eq)。在環境溫度下攪拌混合物直至完成。接下來，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機溶離份乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型層析(XSelect™ CSH製備型保護管柱，C18 19×10 mm 5 μ m (Water)與XSelect™ CSH製備型OBD管柱，C18 19×100 mm 5 μ m (Waters)及20 mL/min之流動速率下之含0.1%甲酸之水(A)及乙腈(B)之梯度純化。或者，使用XBridge™製備型保護管柱，C18

19×10 mm 5 μm (Waters)與XBridge™製備型OBD管柱，C18 19×100 mm 5 μm (Waters)及20 mL/min之流動速率下之含0.5% NH₃之水(A)及乙腈(B)之梯度。在溶離之後，真空移除溶劑，得到標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 499 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.27 (br. s, 2H), 1.84 (s, 3H)。

實例4

1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

標題化合物如下製備：使用實例3合成合成中所述之程序且在步驟3中用3,3,3-三氟-2-羥丙酸替代3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸且得到以下次序之中間物3-胺基-*N'*-(3,3,3-三氟-2-羥基丙醯基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯肼(MS (ESI+) *m/z* 503 [M+H]⁺)、3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-*N'*-(3,3,3-三氟-2-{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}丙醯基)吡啶-2-甲醯肼(MS (ESI+) *m/z* 615 [M-C₃H₇]⁺, 643 [M-CH₃]⁺)、5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-[5-(2,2,2-三氟-1-{[三(丙-2-基)矽烷基]氧基}乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺(MS (ESI+) *m/z* 641 [M+H]⁺)。MS (ESI+) *m/z* 485 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (br s, 2H), 6.04 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6 Hz, 2H)。

實例5

(2-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3-噁唑-5-基)甲醇

步驟1：3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯胺

3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸(140 mg, 0.386 mmol, 實例1-步驟2)及1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶3-氧化物六氟磷酸鹽(294 mg, 0.773 mmol, HATU)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.4 mL)中之溶液用三乙胺(108 μ L, 0.773 mmol)處理, 在室溫下攪拌20分鐘, 用過量37%氫氧化銨水溶液(407 μ L, 3.86 mmol)處理且攪拌隔夜。用水(20 mL)稀釋混合物且攪拌15分鐘。形成之固體藉由過濾收集, 用水洗滌且真空乾燥, 得到標題化合物(129 mg, 0.357 mmol, 產率92%)。MS (DCI+) *m/z* 362 [M+H]⁺, 379 [M+NH₄]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (bs, 2H)。

步驟2: 3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-硫代碳醯胺

在55°C下攪拌3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-甲醯胺(80 mg, 0.221 mmol, 步驟1)及五硫化磷(49.2 mg, 0.221 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物45分鐘。用1 M HCl (約10 mL)及甲苯(20 mL)處理混合物。劇烈攪拌混合物且加熱至95°C維持2小時, 且接著冷卻至室溫。用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌乙酸乙酯層, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 濃縮, 再溶解於乙酸乙酯/CH₂Cl₂中, 用矽膠(約3 g)處理且濃縮至乾燥。將矽膠懸浮液轉移至預平衡25 g矽膠管柱頂上之DASi™-12濾筒中。經由用含20%至50%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離進行層析, 得到標題化合物(36 mg, 0.095 mmol, 產率43.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.93 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1

Hz, 2H)。

步驟3：2-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3-噻唑-5-甲醛

3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2- 硫代碳醯胺(30 mg, 0.079 mmol, 步驟2)及2-溴丙二醛(48.0 mg, 0.318 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之混合物用吡啶(12.86 μ L, 0.159 mmol)處理，且將混合物加熱至70°C維持90分鐘。使混合物冷卻且分配於乙酸乙酯(50 mL)與0.1 M HCl水溶液(15 mL)之間。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮，再溶解於CH₂Cl₂/乙酸乙酯中，用矽膠(約 1.5 g)處理且濃縮至乾燥。將矽膠懸浮液轉移至預平衡12 g矽膠管柱頂上之DASi™-12濾筒中。用含15%至50%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離，得到標題化合物(7 mg, 0.016 mmol, 產率20.51%)。MS (ESI+) m/z 462 (M+CH₃OH+H)⁺; MS (ESI-) m/z 428 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

步驟4：(2-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3-噻唑-5-基)甲醇

2-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3-噻唑-5-甲醛(7 mg, 0.016 mmol, 步驟3)於甲醇(1 mL)中之溶液用過量NaBH₄ (5 mg)處理，在室溫下攪拌15分鐘，用1 M HCl水溶液(5 mL)處理且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮乾燥。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂及乙酸乙酯之混合物中，用矽膠(約1.5 g)處理且濃縮至乾燥。將矽膠懸浮液轉移至預平衡4 g矽膠管柱頂上之

DASi™-12濾筒中。經由用含50%至100%乙酸乙酯之庚烷之梯度溶離進行層析，得到標題化合物(3 mg, 6.95 μ mol, 產率42.7%)。MS (ESI-) m/z 430 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H)。

實例6

2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

在環境溫度下攪拌碘苯(696 mg, 2.162 mmol)、(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)脛氧基(TEMPO, 45.0 mg, 0.288 mmol)及(5-(3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇(300 mg, 0.721 mmol, 實例1)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(6.00 mL)中之溶液30分鐘。LC/MS分析主要顯示所需產物。用60 mL乙酸乙酯及20 mL水萃取混合物。分離有機層且真空移除溶劑。於20 mL乙酸乙酯中攪拌粗物質，且過濾，得到標題化合物(177 mg, 0.458 mmol, 產率63.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 387 (M+H⁺)。

實例7

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

步驟1：3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺基)吡啶甲酸

用N₂噴射3-胺基-5-溴吡啶甲酸(15.00 g, 69.1 mmol)於N,N-二甲基

甲醯胺(150 mL)及4-(三氟甲基)苯硫酚(11.37 mL, 83 mmol)中之溶液20分鐘。將N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(24.14 mL, 138 mmol)添加至反應混合物中。在N₂氛圍下將反應混合物加熱至100°C維持4小時。將反應物緩慢傾入150 mL水及20 mL 1 M HCl水溶液之混合物中,使其冷卻至0°C。用水(100 mL)及石油(30 mL×3)洗滌於含有反應混合物之燒瓶中之形成之固體,且接著減壓乾燥,得到標題化合物(19.5 g, 61.4 mmol, 產率89%)。MS (ESI+) *m/z* 315.1 (M+H)⁺。

步驟2: 3-胺基-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸

將3-胺基-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸(2.000 g, 6.36 mmol)溶解於三氟乙酸(TFA, 15 mL)中且用冰浴使所得混合物冷卻至0°C。接下來,在0°C下添加H₂O₂ (2.60 mL, 25.5 mmol, 於水中30%),且在0°C下攪拌混合物1小時。使混合物升溫至20°C且攪拌2小時。用1%乙酸於水中之混合物稀釋漿料。獲得懸浮液且隨後過濾混合物。依序用1%乙酸/水混合物、二氯甲烷/甲醇(10/1, 20 mL)洗滌收集之固體。減壓乾燥固體,得到標題化合物(1.96 g, 5.66 mmol, 產率89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (brs, 2H); MS (ESI+) *m/z* 347 (M+H)⁺。

步驟3: 3-胺基-N'-(2-羥基乙醯基)-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼

將3-胺基-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸(3.00 g, 8.66 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇(0.059 g, 0.433 mmol)及2-羥基乙醯肼(0.858 g, 9.53 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中。在25°C

下攪拌混合物10分鐘。一次添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.491 g, 13.00 mmol)。在45°C下攪拌混合物2小時。添加水(20 mL)。過濾混合物，用乙酸乙酯(3 ×10 mL)洗滌，且減壓乾燥，得到標題化合物(3.4 g, 7.96 mmol, 產率92%)；MS (ESI+) m/z 419.7 (M+H)⁺。

步驟4：3-胺基-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-*N'*-(2-((三異丙基矽烷基)氧基)乙醯基)甲基吡啶醯肼

向3-胺基-*N'*-(2-羥基乙醯基)-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼(6.00 g, 14.34 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物中添加三乙胺(5.00 mL, 35.9 mmol)。使混合物冷卻至0°C，且添加三異丙基矽烷磺酸三氟甲酯(5.03 mL, 18.64 mmol)。在20°C下攪拌反應混合物3小時。添加水(100 mL)。過濾固體，用水(50 mL×2)洗滌，用乙酸乙酯(2×15 mL)洗滌，且減壓乾燥，得到標題化合物(7.2 g, 12.53 mmol, 產率87%)。MS (ESI+) m/z 575.7 (M+H)⁺。

步驟5：5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-(5-(((三異丙基矽烷基)氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-胺

配備有攪拌磁體之250 mL三圓底燒瓶中裝入3-胺基-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-*N'*-(2-((三異丙基矽烷基)氧基)乙醯基)甲基吡啶醯肼(3.50 g, 6.09 mmol)且置放於N₂氛圍下。添加*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.074 g, 0.609 mmol)、4-甲基苯-1-磺醯氯(1.742 g, 9.14 mmol)及乙腈(35 mL)，產生漿料。將反應混合物加熱至50°C。經由注射器緩慢添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(3.72 mL, 21.32 mmol)(在添加期間內部溫度增加至50°C)，使反應混合物變均勻。在50°C下攪拌反應混合物1小時。濃縮混合物且添加水(15 mL)。過濾混合物，且用水(15 mL×2)及甲醇(2×10 mL)

洗滌固體。減壓乾燥固體，得到標題化合物(3.2 g，5.12 mmol，產率84%)。MS (ESI+) m/z 557.2 (M+H)⁺。

步驟6：(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

在室溫下混合5-((4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-(5-(((三異丙基矽烷基)氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-胺(5.80 g，10.42 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液5分鐘。添加於四氫呋喃中之氟化四正丁基銨(1.0 M TBAF，10.94 mL，10.94 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。完成後，濃縮反應物至約10 mL。添加水(30 mL)。過濾固體，且用水(2×30 mL)及甲醇(15 mL×3)洗滌。真空乾燥固體，得到標題化合物(3.57 g，8.92 mmol，產率86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 401.0 (M+H)⁺。

實例8

5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺

步驟1：2-(2-(3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯基)肼基)-2-側氧基乙醯胺

20 mL小瓶中裝入3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸(0.5 g，1.380 mmol，步驟2實例1)、2-肼基-2-側氧基乙醯胺(0.213 g，2.070 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇(9.39 mg，0.069 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)。在室溫下攪拌混合物15分鐘。一次添加1-

(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.397 g, 2.070 mmol), 且在45°C下加熱混合物一小時。添加水(8 ml)。在室溫下攪拌混合物30分鐘且過濾, 得到標題化合物(0.431 g, 0.963 mmol, 產率69.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.53 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 448 (M+H)⁺。

步驟2: 5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺

20 mL小瓶中裝入2-(2-(3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯基)肼基)-2-側氧基乙醯胺(390 mg, 0.872 mmol, 步驟1)、4-二甲胺基吡啶(10.65 mg, 0.087 mmol)、對甲苯磺醯氯(316 mg, 1.656 mmol)及乙腈(5.1 mL)。在45°C下加熱所得漿料。逐滴緩慢添加惠寧氏鹼(*N,N*-二異丙基乙胺, 0.533 mL, 3.05 mmol)且在45°C下繼續加熱兩小時。添加水(8 mL)且在室溫下攪拌漿料30分鐘。使用重力對固體進行紙過濾。在60°C下加熱的同時將固體溶解於5 mL DMSO中, 冷卻且過濾。真空乾燥所得固體16小時, 得到純標題化合物(180 mg, 0.420 mmol, 產率48.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 430 (M+H)⁺。

實例9

{5-[3-胺基-5-(4-氟苯-1-磺醯基)吡啶-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲醇

步驟1: 3-胺基-5-((4-氟苯基)磺基)吡啶甲酸

將3-胺基-5-溴吡啶甲酸(5 g, 23.04 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中攪拌。添加4-氟苯硫酚(3.54 g, 27.6 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(8.05 mL, 46.1 mmol)。在100°C下加熱反應混合物5小時。使混合物冷卻至室溫。將反應混合物緩慢傾入冰水中，且用1N HCl水溶液將pH值調節至5。過濾固體且依序用冷水、石油醚洗滌，得到標題化合物(5.6 g, 20.77 mmol, 產率90%)；MS (ESI+) m/z 265.7 (M+H)⁺。

步驟2：3-胺基-5-((4-氟苯基)磺基)吡啶甲酸

將3-胺基-5-((4-氟苯基)磺基)吡啶甲酸(3 g, 11.35 mmol)溶解於三氟乙酸(21 mL)中且用冰浴使所得混合物冷卻至0°C。在0°C下添加過氧化氫(4.64 mL, 45.4 mmol, 於水中30%)，且在0°C下攪拌混合物1小時。使混合物升溫至20°C且攪拌1小時。用1%乙酸於水中之混合物(150 mL)稀釋反應混合物。獲得懸浮液，隨後過濾。用冰水(200 mL)洗滌收集之固體，且減壓乾燥，得到標題化合物(3.0 g, 10.02 mmol, 產率88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (brs, 2H); MS (ESI+) m/z 297.7 (M+H)⁺。

步驟3：3-胺基-5-((4-氟苯基)磺基)-*N'*-(2-羥基乙基)甲基吡啶醯肼

在25°C下攪拌於二甲基甲醯胺(30 mL)中之3-胺基-5-((4-氟苯基)磺基)吡啶甲酸(5 g, 16.88 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(0.115 g, 0.844 mmol)及2-羥基乙基醯肼(1.672 g, 18.56 mmol)10分鐘。在25°C之內部溫度下一次添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(4.85 g, 25.3 mmol)。在25°C下攪拌溶液10分鐘，且加熱至45°C維持1小時。將反應混合物添加至冰水中且攪拌3小時。藉由過濾收集固體且用冰水洗滌，

得到標題化合物(5.7 g, 14.70 mmol, 產率87%)。MS (ESI+) m/z 369.7 (M+H)⁺。

步驟4：3-胺基-5-((4-氟苯基)磺醯基)-*N'*-(2-((三異丙基矽烷基)氧基)乙醯基)甲基吡啶醯肼

在0℃下攪拌3-胺基-5-((4-氟苯基)磺醯基)-*N'*-(2-羥基乙醯基)甲基吡啶醯肼(6.2 g, 16.83 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(45 mL)中之溶液。添加三乙胺(7.04 mL, 50.5 mmol)且緩慢添加三氟甲烷磺酸三異丙基矽基酯(8.77 g, 28.6 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物添加至冰水中且攪拌2小時。藉由過濾收集固體且用冰水洗滌，得到標題化合物(8.5 g, 15.39 mmol, 產率91%)。MS (ESI+) m/z 525.7 (M+H)⁺。

步驟5：5-((4-氟苯基)磺醯基)-2-(5-(((三異丙基矽烷基)氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-胺

攪拌3-胺基-5-((4-氟苯基)磺醯基)-*N'*-(2-((三異丙基矽烷基)氧基)乙醯基)甲基吡啶醯肼(4 g, 7.62 mmol)、*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.931 g, 7.62 mmol)及4-甲基苯-1-磺醯氯(1.453 g, 7.62 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至45℃。緩慢添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.985 g, 7.62 mmol)。在45℃下加熱反應混合物2小時，且接著冷卻至室溫。添加水且攪拌混合物1小時。過濾混合物，且用水洗滌固體，得到標題化合物(3.8 g, 7.13 mmol, 產率93%)。MS (ESI+) m/z 507.7 (M+H)⁺。

步驟6：(5-(3-胺基-5-((4-氟苯基)磺醯基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

攪拌5-((4-氟苯基)磺醯基)-2-(5-(((三異丙基矽烷基)氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-胺(8 g, 15.79 mmol)於乙腈(120 mL)中之混合物

5分鐘。添加氟化四正丁基銨(18.95 mL, 18.95 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫。將0.53 mL 85% H₃PO₄於75 mL水中之溶液緩慢添加至反應混合物中。在20℃下攪拌所得漿料3小時。過濾固體且用35 mL 1:5 (v/v) CH₃CN/水溶液洗滌，用15 mL水洗滌，且真空乾燥，得到標題化合物(5.06 g, 14.15 mmol, 產率90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6. (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 351.7 (M+H)⁺。

實例10

2-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺
 步驟1：2-(3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯基)肼甲酸第三丁酯

向20 mL小瓶中添加於*N,N*-二甲基乙醯胺(4 mL)中之3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸(100 mg, 0.276 mmol)。依序添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V)(115 mg, 0.304 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.145 mL, 0.828 mmol)、肼甲酸第三丁酯(43.8 mg, 0.331 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在氮氣流下移除溶劑。用4 mL乙酸乙酯稀釋殘餘物且用水(1×5 mL)洗滌。濃縮有機層且使用矽膠層析(使用於庚烷中之乙酸乙酯作為梯度，5-100%，4 g管柱)純化，得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.18

(s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

步驟2：3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼

將三氟乙酸(1 mL, 12.98 mmol)添加至2-(3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯基)肼甲酸第三丁酯中，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在氮氣流下移除溶劑。使粗物質懸浮於1 mL庚烷中且攪拌隔夜。經由過濾收集所得固體，得到標題化合物。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dq, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H)。

步驟3：3-胺基-*N'*-(環己烷羰基)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼

向4 mL小瓶中添加於*N,N*-二甲基乙醯胺(1 mL)中之環己甲酸(25.7 mg, 0.201 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (70.0 mg, 0.184 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.088 mL, 0.502 mmol)。添加3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼(63 mg, 0.167 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物使用逆相TFA6純化程序純化，得到標題化合物(20 mg, 產率24.6%)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.12 (m, 6H)。

步驟4：2-(5-環己基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

於4 mL小瓶中，將3-胺基-*N'*-(環己烷羰基)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)

磺醯基)甲基吡啶磺肼(20 mg, 0.041 mmol)添加至乙腈(1 mL)中。添加對
 甲苯磺醯氯(15.68 mg, 0.082 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.022
 mL, 0.123 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由HPLC顯示反應
 混合物僅50%完成，因此將反應混合物加熱至65°C過週末。使用製備型
 HPLC/MS方法TFA6將混合物直接純化，得到標題化合物(5.2 mg, 產率
 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆: D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J*
 = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66
 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H),
 1.83 - 1.20 (m, 8H); MS (APCI+) *m/z* 469.0 (M+H)⁺。

實例11

2-{5-[(*S*)-甲氧基(苯基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-
 磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用(*S*)-2-甲氧基-2-苯基乙酸
 取代環己甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ
 ppm 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.1
 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 3.41 (s,
 3H); MS (APCI+) *m/z* 506.9 (M+H)⁺。

實例12

2-{5-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-
 磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-(環丙基甲氧基)乙酸取代
 環己甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm
 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz,

1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 1H), 0.56 - 0.40 (m, 2H), 0.24 - 0.15 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 471.0 (M+H)⁺。

實例13

2-[5-(苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-苯氧基乙酸取代環己甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H); MS (APCI+) m/z 492.9 (M+H)⁺。

實例14

2-{5-[(環戊氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所示之程序，用2-(環戊氧基)乙酸取代環己甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 1.83 - 1.39 (m, 8H); MS (APCI+) m/z 485.0 (M+H)⁺。

實例15

5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-{5-[(三氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-(三氟甲氧基)乙酸取代環己甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 5.62 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 484.9 (M+H)⁺。

實例16

2-(5-{[(氧雜環戊烷-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-((四氫呋喃-3-基)氧基)乙酸取代環己甲酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 4H), 2.14 - 1.76 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 486.9 (M+H)⁺。

實例17

2-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

步驟1：3-胺基-*N'*-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯基)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼

向4 mL小瓶中添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(0.4 M之*N,N*-二甲基乙醯基，199 μL，0.08 mmol，1.5 eq)及2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (0.12 M之*N,N*-二甲基乙醯基，500 μL，0.063 mmol，1.2 eq)。依序添加來自實例10步驟2之3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼(0.10 M之*N,N*-二甲基乙醯胺溶

液，500 μ L，0.053 mmol，1.0 eq)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(27 μ L，0.16 mmol，3.0 eq)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物使用逆相程序TFA6純化，得到標題化合物。

步驟2：2-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

將來自步驟1之化合物轉移至4 mL小瓶中且添加甲苯(500 μ L)。勞森試劑(32 mg，0.08 mmol，1.5 eq)不摻溶劑添加至小瓶中且將反應物加熱至110°C維持1小時。在氮氣流下移除溶劑。添加水及二氯甲烷且使混合物渦動。移除有機相，在氮氣流下乾燥，且用DMSO/CH₃OH復原。粗物質使用逆相HPLC/MS方法AA7純化，得到標題化合物(6.4 mg，產率25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ : D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 490.9 (M+H)⁺。

實例18

N-[(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]環丙烷硫代碳醯胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-(環丙烷甲醯胺基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ : D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 515.8 (M+H)⁺。

實例19

2-{5-[(*S*)-甲氧基(苯基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(*S*)-甲氧基-苯基-乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.31 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 522.8 (M+H)⁺。

實例20

(2(*S*)-2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(*R*)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 1.86 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 514.7 (M+H)⁺。

實例21

2-{5-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(*R*)-2-甲氧基丙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 4.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H),

1.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 460.9 (M+H)⁺。

實例22

2-[5-(1-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-甲氧基丙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 4.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 460.9 (M+H)⁺。

實例23

2-{5-[(1S)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(S)-2-甲氧基丙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 4.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 460.9 (M+H)⁺。

實例24

2-{5-[(環丙基甲氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-(環丙基甲氧基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.90

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.55 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.13 - 0.86 (m, 1H), 0.58 - 0.43 (m, 2H), 0.29 - 0.11 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 486.9 (M+H)⁺。

實例25

2-[5-(乙氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-乙氧基乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 460.9 (M+H)⁺。

實例26

2-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-甲氧基乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 446.8 (M+H)⁺。

實例27

2-(5-{[(吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-(吡啶-3-基氧基)乙酸鹽

酸鹽取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 3H), 5.79 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 509.8 (M+H)⁺。

實例28

5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]-2-{5-[(三氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基} 吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-(三氟甲氧基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 5.70 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 500.8 (M+H)⁺。

實例29

2-(5-{[(氧雜環戊烷-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-((四氫呋喃-3-基)氧基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 502.9 (M+H)⁺。

實例30

2-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用2-(二氟甲氧基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 74.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 482.8 (M+H)⁺。

實例31

2-(5-{[(2*S*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(*S*)-2-(四氫呋喃-2-基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 2H), 3.44 - 3.18 (m, 2H), 2.03 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.54 (dd, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H); MS (APCI+) *m/z* 486.9 (M+H)⁺。

實例32

2-(5-{[(2*R*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例17中所述之程序，用(*R*)-2-(四氫呋喃-2-基)乙酸取代2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz,

2H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.85 - 3.58 (m, 2H), 3.42 - 3.18 (m, 2H), 2.03 (dq, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 486.9 (M+H)⁺。

實例33

2-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.23 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 474.8 (M+H)⁺。

實例34

2-{5-[(1*R*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用(*R*)-2-甲氧基丙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 4.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 444.8 (M+H)⁺。

實例35

2-{5-[(1*S*)-1-甲氧基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用(*S*)-2-甲氧基丙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444.8(M+H)⁺。

實例36

2-[5-(乙氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-乙氧基乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.59 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444.9 (M+H)⁺。

實例37

2-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-甲氧基乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.38 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 430.9 (M+H)⁺。

實例38

2-(5-{[(吡啶-3-基)氧基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-

1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-(吡啶-3-基氧基)乙酸鹽酸鹽取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.52 - 8.38 (m, 3H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 493.8(M+H)⁺。

實例39

2-{5-[(二氟甲氧基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用2-(二氟甲氧基)乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 73.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 466.9 (M+H)⁺。

實例40

2-(5-{[(2*S*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用(*S*)-2-(四氫呋喃-2-基)乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470.9 (M+H)⁺。

實例41

2-(5-{[(2*R*)-氧雜環戊烷-2-基]甲基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例10中所述之程序，用(*R*)-2-(四氫呋喃-2-基)乙酸取代環己烷甲酸來製備。¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470.9 (M+H)⁺。

實例42

1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-醇

步驟1：(*S*)-3-胺基-W-(2-羥基丙醯基)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼

在4小瓶中添加於*N,N*-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之(*S*)-2-羥丙酸(10.8 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (36.4 mg, 0.10 mmol, 1.2 eq)。依序添加來自實例10步驟2之3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)甲基吡啶醯肼(30.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(42 μ L, 0.24 mmol, 3.0 eq)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應物使用逆相方法TFA10純化，得到標題化合物。

步驟2：(*S*)-3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)-*N'*-(2-((三異丙基矽烷基)氧基)丙醯基)甲基吡啶醯肼

使來自步驟1之純化物質懸浮於500 μL 二氯甲烷中。依序添加三乙胺(30 μL , 0.21 mmol , 2.5 eq)、TIPS三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺酸三異丙基矽基酯, 50 μL , 0.21 mmol , 2.5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水洗滌反應混合物兩次。分離有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 且過濾。濃縮濾液, 得到標題化合物。

步驟3: (S)-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)-2-(5-(1-((三異丙基矽烷基)氧基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-胺

將來自步驟2之殘餘物溶解於500 μL CH_3CN 中。依序添加4-(二甲胺基)吡啶(0.007 M , 1 mL , 0.007 mmol , 0.1 eq)及對甲苯磺醯氯(0.14 M , 1 mL , 0.14 mmol , 1.9 eq)儲備溶液、二異丙基乙胺(50 μL , 0.29 mmol , 4.0 eq)。在45 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱反應混合物1小時, 且接著使用方法TFA8經由逆相直接純化。

步驟4: 1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-醇

將來自步驟3之化合物溶解於四氫呋喃(500 μL)中。在室溫下添加氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液, 70 μL , 0.07 mmol , 1.0 eq)且攪拌反應混合物直至藉由LC顯示完成。反應混合物經由製備型逆相HPLC/MS方法TFA8純化。在純化之後, 樣品仍含有痕量四丁銨鹽且使用相同方法再純化, 得到標題化合物。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 5.05 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 430.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例43

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇

標題化合物根據實例42中所述之程序，用2-羥基-2-甲基丙酸取代(S)-2-羥基丙酸來製備。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 444.9 (M+H)⁺。

實例44

(1*S*)-1-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-苯基乙-1-醇

標題化合物根據實例42中所述之程序，用(S)-2-羥基-3-苯基丙酸取代(S)-2-羥基丙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 5.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 7.1, 4.7 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 506.9 (M+H)⁺。

實例45

(S)-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲醇

標題化合物根據實例42中所述之程序，用(S)-2-羥基-2-苯基乙酸取代(S)-2-羥基丙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 6.11 (s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 492.9 (M+H)⁺。

實例46

2-[3-(2-甲氧基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

向4 mL小瓶中添加於*N,N*-二甲基乙醯胺(1 mL)中之3-胺基-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺醯基)吡啶甲酸(60.4 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq)。依序添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V) (69.7 mg, 0.183 mmol, 1.1 eq)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.087 mL, 0.500 mmol, 3.0 eq)、(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒(26.4 mg, 0.2 mmol, 1.2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，此時藉由LC/MS顯示完成。在氮氣流下移除溶劑。用2 mL二氯甲烷稀釋殘餘物且用水(1×5 mL)洗滌。用1 mL四氫呋喃稀釋來自第一步驟之殘餘物。添加氫氧化四丁銨(於水中40重量%，108 mg, 0.167 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。在氮氣流下移除溶劑。將殘餘物溶解於0.5 mL CH₃CN中且添加至4 mL正經攪拌之水中維持30分鐘。經由移液管移除水，且將固體溶解於DMSO中且經逆相HPLC/MS使用方法TFA8純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.63 (s, 6H); MS (APCI+) *m/z* 458.8 (M+H)⁺。

實例47

2-[3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基-2-甲氧基-丙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣

品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 4.69 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444.9 (M+H)⁺。

實例48

2-[3-(氧雜環己烷-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基四氫哌喃-4-甲脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.50 (td, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 470.8(M+H)⁺。

實例49

2-{3-[(4-氟苯氧基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用2-(4-氟苯氧基)-*N'*-羥基-乙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 4H), 5.38 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 510.8 (M+H)⁺。

實例50

2-[3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用2-環丙基-*N'*-羥基-乙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 - 1.14 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.32 - 0.24 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 440.9 (M+H)⁺。

實例51

2-{3-[(氧雜環戊烷-2-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基-2-四氫呋喃-2-基-乙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 4.29 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470.8 (M+H)⁺。

實例52

2-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基環丙烷甲脒取代

(Z)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 426.9 (M+H)⁺。

實例53

2-[3-(氧雜環戊烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基四氫呋喃-3-甲脒取代(Z)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.5, 7.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 2.42 - 2.15 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 456.9 (M+H)⁺。

實例54

2-(3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基-2,2-二甲基-丙脒取代(Z)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 442.9 (M+H)⁺。

實例55

2-[3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]

吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基-3-甲氧基-丙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 444.9 (M+H)⁺。

實例56

2-[3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-3-胺

標題化合物根據實例46中所述之程序，用*N'*-羥基-3-甲氧基-乙脒取代(*Z*)-*N'*-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ :D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 430.9 (M+H)⁺。

實例57

(5-{3-胺基-4-氯-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

將{5-[3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-甲醇(200 mg, 0.48 mmol)溶解於乙酸(5 mL)中。添加*N*-氯丁二醯亞胺(CAS: 128-09-6, 640 mg, 4.8 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。濃縮反應混合物，添加水且過濾所得懸浮液，得到250 mg粗物

質。粗物質藉由逆相製備型HPLC (97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10, 3% CH_3CN)純化，得到兩種區位異構體，實例57及實例64。實例57： ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例64： ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例58

(5-{3-胺基-5-[3-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

步驟1：2-三異丙基矽烷基氧基乙酸甲酯

在 N_2 氛圍下將三異丙基氯化物(CAS：13154-24-0，228 mL，1067 mmol)添加至羥乙酸甲酯(CAS：96-35-5，80 g，889 mmol)及咪唑(CAS：288-32-4，182 g，1067 mmol)於無水 N,N -二甲基甲醯胺(1L)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液。在攪拌隔夜之後，薄層層析法(乙酸乙酯/石油醚，35:65)展示起始物質完全消耗。用1.5 L飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應混合物。用乙醚萃取所得混合物。隨後用1.4 L 2N HCl 水溶液(2.8 mol)、0.5 L H_2O 及1 L鹽水洗滌有機層。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到粗標題化合物，其以原樣用於下一步驟中。

步驟2：2-三異丙基矽烷基氧基乙醯肼

將2-三異丙基矽烷基氧基乙酸甲酯(199 g，889 mmol)將溶解於四氫呋喃(1L)中。添加單水合肼(CAS：7803-57-8，35重量%，203 mL，

2.222 mol)，且使混合物回流。在回流下攪拌隔夜之後，薄層層析法(乙酸乙酯/石油醚，5:95)展示起始物質完全消耗。使反應混合物冷卻且用飽和 NaHCO_3 水溶液(1.5 L)淬滅。用乙醚(4×500 mL)萃取所得溶液。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮至乾燥，得到191 g呈蠟質固體狀之粗物質。自乙酸乙酯/庚烷(5%，500 mL)沈澱，得到122 g標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 1.19-1.05 (m, 21H)。

步驟3：3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯基硫基)-吡啶-2-甲酸

製備3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸(CAS：870997-85-6，500 mg，2.3 mmol)、3-(三氟甲氧基)苯硫酚(CAS：220239-66-7，534 mg，2.76 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.344 mL，2.3 mmol)於 N,N -二甲基乙醯胺(2 mL)中之溶液。在微波反應器(Biotage, SW型2.2)中在 150°C 下加熱混合物45分鐘。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到783 mg標題化合物。

步驟4：3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸

將3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯基硫基)-吡啶-2-甲酸(783 mg，2.37 mmol)溶解於三氟乙酸(5 mL)中，且用冰浴使所得混合物冷卻至 0°C 。接下來，添加 H_2O_2 (於水中30%，0.968 mL，9.48 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。用含1%乙酸之水(10 mL)稀釋混合物。獲得懸浮液，隨後過濾。依序用1%乙酸、石油醚洗滌收集之固體，得到652 mg標題化合物。

步驟5：3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸 N' -(2-三異丙基矽烷基氧基-乙醯基)-醯肼

向含有3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸(336 mg, 0.93 mmol)之二氯甲烷溶液(10 mL)中添加二異丙基乙胺(0.323 mL, 1.86 mmol)、*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(354 mg, 0.93 mmol)及2-三異丙基矽烷基氧基乙醯肼(231 mg, 0.93 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成。用水稀釋混合物，且用二氯甲烷萃取。用NaHCO₃洗滌有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且濃縮，得到540 mg標題化合物。

步驟6：5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-2-(5-三異丙基矽烷基氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基胺

在氬氣氛圍下使3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-甲酸*N'*-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙醯基)-醯肼(540 mg, 0.91 mmol)與甲苯磺醯氯(522 mg, 2.74 mmol)及三乙胺(381 μL, 2.74 mmol)於二氯甲烷中混合。在環境溫度下攪拌反應混合物18小時。用1*N* NaOH水溶液淬滅反應混合物且隨後用二氯甲烷萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到670 mg粗物質。粗物質藉由管柱層析(使用二氯甲烷作為溶離劑)純化，得到68 mg標題化合物。

步驟7：{5-[3-胺基-5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-甲醇

將5-(3-三氟甲氧基-苯磺醯基)-2-(5-三異丙基矽烷基氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基胺(68 mg, 0.12 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)中。添加氟化四丁基銨(CAS：429-41-4, 1*M*四氫呋喃溶液, 0.12 mL, 0.12 mmol)之溶液且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。濃縮混合物。用H₂O淬滅粗物質，用乙酸乙酯萃取，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且濃

縮，得到56 mg粗物質。在用二氯甲烷濕磨之後，獲得14 mg標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺。

實例59

(5-{3-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

標題化合物如實例58中所述用2-(三氟甲氧基)-苯硫酚(CAS : 175278-01-0)取代3-(三氟甲氧基)苯硫酚)來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺。

實例60

5-胺基-N-苯甲基-6-[5-(羥甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-甲基吡啶-3-磺醯胺
步驟1：3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸*N'*-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙醯基)-醯肼

向含有3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸(CAS : 870997-85-6, 10 g, 46 mmol)之二氯甲烷溶液(200 mL)中添加二異丙基乙胺(16 mL, 92 mmol)、*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(17.49 g, 46 mmol)及2-三異丙基矽烷基氧基乙醯肼(11.35 g, 46 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。用水稀釋混合物，且用二氯甲烷萃取。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機層，經Na₂SO₄

乾燥，過濾，且濃縮，得到25.37 g標題化合物。

步驟2：3-胺基-5-(4-甲氧基-苯甲基硫基)-吡啶-2-甲酸*N'*-(2-三異丙基矽烷基氧基乙醯基)-醯肼

將填充有3-胺基-5-溴-吡啶-2-甲酸*N'*-(2-三異丙基矽烷基氧基-乙醯基)-醯肼(1 g, 2.2 mmol)、二異丙基乙胺(0.768 mL, 4.4 mmol)及甲苯(10 mL)之混合物的容器抽成真空且使反應容器填充氬氣。接下來，添加參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)-三氯甲烷加成物(68 mg, 0.07 mmol)、氧雜蔥膈(4,5-雙(二苺基)-9,9-二甲基二苺并哌喃, 76 mg, 0.13 mmol)及(4-甲氧基-苺基)-甲硫醇(432 mg, 2.8 mmol)。反應容器再次填充氬氣且在110°C下攪拌反應混合物18小時。反應混合物經由二氧化矽塞(使用乙酸乙酯作為溶離劑)過濾且濃縮，得到759 mg標題化合物。

步驟3：5-(4-甲氧基-苺甲基硫基)-2-(5-三異丙基矽烷基氧基苺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基胺

在氬氣氛圍下使3-胺基-5-(4-甲氧基-苺甲基硫基)-吡啶-2-甲酸*N'*-(2-三異丙基矽烷基氧基乙醯基)-醯肼(160 mg, 0.29 mmol)與苺苺醯氯(166 mg, 0.87 mmol)及三乙胺(0.121 mL, 0.87 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中混合。在環境溫度下攪拌反應混合物2天。用1N NaOH水溶液淬滅混合物且隨後用二氯甲烷萃取。用水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到360 mg粗物質。粗物質藉由急驟層析(SiO₂, 5 g管柱，用二氯甲烷溶離)進一步純化，得到69 mg標題化合物。

步驟4：5-胺基-6-(5-三異丙基矽烷基氧基苺基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-醯醯氯

在冰浴中冷卻5-(4-甲氧基-苺甲基硫基)-2-(5-三異丙基矽烷基氧基苺

基[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基胺(69 mg, 0.14 mmol)於2 mL CH₃CN/乙酸/H₂O = 7: 0.37: 0.18混合物中之混合物且經1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(CAS: 118-52-5, 54 mg, 0.28 mmol)逐份處理。當添加完成時，在0°C下攪拌所得懸浮液90分鐘且接著在室溫下攪拌6小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且用水洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到98 mg標題化合物。

步驟5：5-胺基-6-(5-三異丙基矽烷基氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-磺酸苯甲基-甲基-醯胺

5-胺基-6-(5-三異丙基矽烷基氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-磺醯氯(98 mg, 0.21 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液用吡啶(0.051 mL, 0.63 mmol)及*N*-甲基-苯甲胺(CAS: 103-67-3, 0.037 mL, 0.28 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應混合物藉由管柱層析(SiO₂, 2 g管柱，二氯甲烷作為溶離劑)純化，得到36 mg標題化合物。

步驟6：5-胺基-*N*-苯甲基-6-[5-(羥甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-*N*-甲基-吡啶-3-磺醯胺

將5-胺基-6-(5-三異丙基矽烷基氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-磺酸苯甲基-甲基-醯胺(36 mg, 0.07 mmol)溶解於四氫呋喃(1 mL)中。添加氟化四丁基銨(TBAF, CAS: 429-41-4, 1 M四氫呋喃溶液, 0.02 mL, 0.02 mmol)之溶液且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。濃縮混合物以移除大部分四氫呋喃。用H₂O淬滅反應混合物，用乙酸乙酯萃取，乾燥(用Na₂SO₄)，過濾，且濃縮，得到18 mg粗產物。用二氯甲烷濕磨所得粗物質，得到3 mg標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 3H), 7.33 (d,

$J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), MS (ESI+) m/z 376 $[M+H]^+$ 。

實例61

{5-[3-胺基-5-(苯磺醯基)吡啶-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基} 甲醇

標題化合物如實例58中所述用3-苯硫酚(CAS : 108-98-5)取代3-(三氟甲氧基)苯硫酚來製備。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 - 8.04 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.26 (br. s, 2H), 6.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 333 $[M+H]^+$ 。

實例62

(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基) 甲醇

步驟1：5-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-[5-(三異丙基矽烷基氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺

向3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基- N' -(2-三異丙基矽烷基氧基乙醯基)吡啶-2-甲醯肼(200 mg, 0.35 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之懸浮液中添加勞森試劑(CAS號19172-47-5, 155 mg, 0.38 mmol)且使溶液回流1小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物，乾燥(用 Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到178 mg粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO_2 , 2 g管柱，溶離劑係二氯甲烷)純化，得到107 mg標題化合物。

步驟2：[5-[3-胺基-5-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-吡啶基]-1,3,4-噁二唑-2-基] 甲醇

將5-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基-2-[5-(三異丙基矽烷基氧基甲基)-

1,3,4-噁二唑-2-基]吡啶-3-胺(107 mg, 0.18 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)中。添加氟化四丁基銨(TBAF, CAS: 429-41-4, 1M四氫呋喃溶液, 0.18 mL, 0.18 mmol)之溶液且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。濃縮混合物以移除大部分四氫呋喃。用H₂O淬滅反應混合物, 用乙酸乙酯萃取, 乾燥(用Na₂SO₄), 過濾, 且濃縮, 得到140 mg粗物質。在用二氯甲烷濕磨之後, 獲得36 mg標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 4.89 (br. s., 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]⁺。

實例63

(5-{3-胺基-6-溴-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

將5-[3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-甲醇(200 mg, 0.48 mmol)溶解於乙酸(5 mL)中。添加*N*-溴代丁二醯亞胺(NBS, 85 mg, 0.48 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。再添加NBS (170 mg, 0.41 mmol)且在室溫下再攪拌混合物24小時。此外, 添加額外量之NBS (340 mg, 0.82 mmol)且在室溫下攪拌混合物24小時。濃縮反應混合物, 添加水且用乙酸乙酯萃取反應混合物且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。合併有機相, 乾燥(用Na₂SO₄), 過濾, 且濃縮, 得到380 mg粗物質。粗物質藉由逆相製備型HPLC (使用溶離劑之混合物, 97% 10 mM NH₄HCO₃/pH 10 3% CH₃CN)純化, 得到標題化合物(實例63)及實例66。實例63: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, *J* =

6.4 Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$ 。實例66： ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 6.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$ 。

實例64

(5-{3-胺基-6-氯-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

將{5-[3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-甲醇(200 mg, 0.48 mmol)溶解於乙酸(5 mL)中。添加 N -氯丁二醯亞胺(CAS: 128-09-6, 640 mg, 4.8 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。濃縮反應混合物，添加水且過濾所得懸浮液，得到250 mg粗產物。粗物質藉由逆相製備型HPLC (使用溶離劑97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10 3% CH_3CN 之混合物)純化，得到兩種區位異構體，實例57及標題化合物。實例64： ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 451 $[M+H]^+$ 。

實例65

(5-{3-胺基-5-[2-(丙-2-基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

標題化合物如實例58中所述用2-異丙基-苯硫酚(CAS: 6262-87-9)取代3-(三氟甲氧基)苯硫酚來製備。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), MS

(ESI+) m/z 375 $[M+H]^+$ 。

實例66

(5-{3-胺基-4-溴-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇

將5-[3-胺基-5-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基)-吡啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-甲醇(200 mg, 0.48 mmol)溶解於乙酸(5 mL)中。添加N-溴丁二醯亞胺(NBS, 85 mg, 0.48 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。再添加NBS(170 mg, 0.41 mmol)且在室溫下再攪拌混合物24小時。添加額外量之NBS (340 mg, 0.82 mmol)且在室溫下攪拌混合物24小時。濃縮反應混合物，添加水，且用乙酸乙酯萃取反應混合物且用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。合併有機相，乾燥(用 Na_2SO_4)，過濾，且濃縮，得到380 mg粗物質。粗物質藉由逆相製備型HPLC (使用溶離劑，97% 10 mM NH_4HCO_3 /pH 10 3% CH_3CN)純化，得到標題化合物及實例63。實例63： ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.45 (br. s., 2H), 6.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$ 。實例66： ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H,), 8.16 (d, 2H,), 7.64 (m, 2H), 6.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), MS (ESI+) m/z 496 $[M+H]^+$ 。

實例67

2-(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙-1-醇

標題化合物根據實例46中所述之程序，用 N' ,3-二羥基丙脒取代(Z)-

N'-羥基-2-甲氧基-2-甲基丙脒且藉由在第一與第二步驟之後純化樣品來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 4.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。MS (APCI+) *m/z* 431.0 (M+H)⁺。

生物實例

生物實例章節中所用之縮寫的清單：cAMP係環狀單磷酸腺苷；DMSO係二甲亞砜；D-PBS係達爾伯克氏磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate buffered saline)；且PBS係磷酸鹽緩衝鹽水。

活體外分析

*CFTR-ΔF508*突變之YFP-鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊腫性纖維化支氣管上皮細胞株CFBE41o-中囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能性。使用該分析評估化合物提高膜中現有CFTR通道之打開機率的能力。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q、I152L、F47L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實質上淬滅的觀測結果(Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3；Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87)。

為此目的，將CFBE41o-細胞接種於384孔盤(3000個CFBE細胞/孔)

中。接種後一天，用引導CFTR ΔF508突變體及YFP報導體表現之腺病毒載體轉導CFBE細胞。在27℃，5% CO₂下培育細胞24小時，以允許適當摺疊及遷移至CFTR通道之膜或在37℃下在24小時期間用CFTR調節因子處理。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μM)及測試化合物在1xD-PBS中以30 μL之總體積(來自Gibco，目錄號14090-041)處理10分鐘來活化CFTR通道，隨後添加30 μl如下碘化物溶液(375 mM NaI，7.5 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，13.75 mM葡萄糖)。在注射碘化物後立即經FDSS/ μCell (Hamamatsu)記錄I-誘導之螢光淬滅持續2分鐘。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為(1- (36秒後螢光(F)/注射前螢光(F₀)))且可自(1-F/F₀)對於化合物濃度曲線推導出EC₅₀。

表I. 藉由本發明化合物之CFTR-ΔF508之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)
1	113.82	5.57	34	102.19	21.34
3	120.51	2.36	35	98.52	20.83
4	103.69	1.8	36	102.93	12.27
5	58.29	>667	37	119.85	28.66
6	86.03	78.11	38	109.05	223.95
7	109.69	5.8	39	119.45	9.88
8	93.73	299.95	40	106.65	36.75
9	104.65	96.75	41	96.97	41.3
10	106.5	14.87	42	109.65	1.57
11	109.82	35.07	43	110.8	<0.77
12	100.38	8.52	44	105.25	1.63
13	100.57	327.1	45	109.25	1.13
14	116.8	67.87	46	82.3	>1660
15	113.65	6.94	47	59.4	>1660
16	110.75	78.12	48	6.28	>4990
17	117.3	11.39	49	29.2	>3325
18	106.2	9.09	50	45.59	>1660
19	97.54	349.8	51	23.23	>3325
20	97.45	8.12	52	3.42	>4990

21	109.42	8.54	53	15.28	>4990
22	112.9	15.17	54	12.02	>4990
23	100.92	37.09	55	2.76	>4990
24	100.82	13.75	57	93.64	2.41
25	104.42	4.4	58	104.91	3.51
26	101.69	3.33	59	106.56	4.25
27	96.45	150.75	60	122.9	15.31
28	50.3	1660	61	97.36	97.4
29	102.9	16.04	62	113	<0.44
30	94.98	3.61	63	109.95	<0.39
31	102.85	36.92	64	122	<0.46
32	105.02	36.55	65	106.55	<1.05
33	103.5	39.84	66	<1.18	100.47

CFTR-G551D突變之YFP-鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能。使用該分析評估化合物提高膜中現有突變型CFTR通道之通道打開的能力。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q、I152L、F47L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實質上淬滅的觀測結果(Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3)。

為此目的，將HEK293細胞接種於96孔盤中。在接種期間，使用導引CFTR G551D突變體及YFP報導體之表現的質體載體逆轉染細胞。在37℃，5% CO₂下培育細胞24小時，從而允許充分表現CFTR蛋白。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μM)及測試化合物在D-PBS (Gibco)中處理活化CFTR通道10分鐘，隨後添加I⁻溶液(137 mM NaI，2.7 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，5 mM葡萄糖)。在注射I⁻後立即記錄I⁻誘導之螢光淬滅持續7秒。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為(1- (7秒後螢光(F)/注射前螢光(F₀)))且可自(1-F/F₀)對於化合物濃度曲線推導出EC₅₀。

針對其他通道閘控缺陷或通道傳導缺陷CFTR突變體開發類似YHA分析以測定化合物對通道活性之作用。突變體之實例為G178R、G1349D、S549N、R117H、R334W。此分析亦用於其他I類CFTR突變體，包括G542X、W1282X；II類突變體，包括N1303K；及III類突變體，包括S1251N；或野生型CFTR。

表II. 藉由本發明化合物之CFTR-G551D之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)
1	37.7	>10000
3	49.0	181
4	34.3	>6768.2
5	0.3	>10000

表III. 藉由本發明化合物之CFTR-G178R之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)
1	67.2	196
3	57.4	1440

表IV. 藉由本發明化合物之CFTR-G1349D之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)
1	72.8	137
3	58.6	44.9

表V. 藉由本發明化合物之CFTR-S549N之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	活化%	EC ₅₀ (nM)
1	75.4	275
3	56.3	55.9

表VI. 藉由本發明化合物之CFTR-R117H之YFP-鹵化物流入分析量測之說明性EC₅₀.

化合物編號	% Activation	EC ₅₀ (nM)
1	88.7	184
3	89.0	35.5

細胞分析

對原生人類支氣管上皮細胞培養基之電生理學量測係臨床功效之適用臨床前替代 (Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761)，因此，在作為電生理學量測分析之尤斯室(Ussing chamber)及/或TECC分析中評估化合物。

尤斯室分析

方案

尤斯室分析藉由量測肺上皮細胞之底外側及頂部膜上產生的短路電流(I_{sc})來量測囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能。

為量測 I_{sc} ，藉由注入由反饋放大器調整以使經上皮電勢(V_t)為0 mV之電流使上皮細胞短路。藉由反饋電路調整所需電流量且持續量測。間歇地將電壓夾持為不同於0 mV之值，因此使能夠估算經上皮電阻(R_t)。

為此目的，將與CFTR $\Delta F508$ 突變(hAEC-CF, Epithelix)同種接合或與CFTR G551D及 $\Delta F508$ 突變(University of North Carolina, Chapel Hill)異種接合的自CF患者分離之支氣管上皮細胞接種至IV型膠原蛋白塗佈之Snapwell™支撐物(Corning-Costar)上。人類氣道上皮由提供空氣-液體界面21天以形成充分分化之極化培養基來產生，該等培養基類似於活體內偽分層纖毛上皮細胞(Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206)。在同種接合 $\Delta F508$ CFTR樣品之情形下，用3 μ M VX809 (2626 South Loop West, Suite 225,

Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)處理分化細胞，以允許在膜上充分表現適當摺疊之CFTR蛋白(48小時底外側處理及24小時頂部處理)，隨後進行電生理學記錄。對於異種接合G551D/ Δ F508，分化細胞以原樣用於記錄。

為進行電生理學記錄，將人類氣管上皮置於尤斯室中以量測短路電流(I_{sc})。將上皮之底外側浸泡於NaCl-林格溶液(Ringer solution) (120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)中且將頂側浸泡於麩胺酸-林格溶液(120 mM麩胺酸鈉, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)，產生Cl⁻梯度。兩室皆用95% O₂, 5% CO₂充氣且維持於27°C。使用頂部胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及底外側上施用毛喉素來刺激CFTR。毛喉素觸發後，在兩側皆添加化合物以測試其提高CFTR閘控之可能性。 I_{sc} 之提高用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化合物對原生細胞上之短路電流的影響產生EC₅₀值，為此目的，使用同一Snapwell™添加增加量之化合物且接著將各步驟 I_{sc} 信號之增加轉換成劑量反應曲線。Inh-172為對CFTR特異之抑制劑，其用於測試測試化合物之特異性。

TECC分析

原生支氣管上皮細胞方案

TECC(經上皮箝位電路，EP設計)分析藉由量測肺上皮細胞之底外側及頂部膜上產生之短路電流(I_{sc})來量測囊腫性纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能。在TECC中，在開路中量測經上皮電勢PD及經上皮電阻

(R_t)，且使用歐姆定律(Ohm's law)轉換成 I_{sc} 。24個孔可同時量測，允許相較於尤斯室較高之產出量。

為此目的，將與CFTR $\Delta F508$ 突變同種接合的自CF患者分離之支氣管上皮細胞(hAEC-CF, McGill, UNC)接種至IV型膠原蛋白塗佈之Transwell®支撐物(Costar)上。人類氣道上皮由提供空氣-液體界面21天以形成充分分化之極化培養基來產生，該等培養基類似於活體內偽分層纖毛上皮細胞(Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206)。在同種接合 $\Delta F508$ CFTR樣品之情形下，用3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)或0.15 μM GLPG2222處理分化細胞，以允許在膜上充分表現適當摺疊之CFTR蛋白(48小時底外側處理及24小時頂部處理)，隨後進行電生理學記錄。

對同種接合 $\Delta F508$ CFTR樣品取得化合物之資訊，以觀察化合物以急性模式或慢性模式添加時CFTR活性之增加。

對於急性模式，對於電生理學記錄，將人類氣管上皮置於TECC加熱盤中進行電生理學量測且保持於37°C下。將上皮之底外側與頂側浸泡於NaCl-林格溶液(120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)中。使用頂部胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及底外側上施用毛喉素來刺激CFTR。毛喉素觸發後，在兩側皆添加化合物以測試其提高CFTR閘控之可能性。在20分鐘時間範圍期間進行量測，每2分鐘記錄一次。 I_{sc} 之增加用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化

合物對原生細胞上之 I_{sc} 的影響產生 EC_{50} 值，為此目的，各Transwell用不同化合物濃度處理。Inh-172為對CFTR特異之抑制劑，其用於測試測試化合物之特異性。

使用原生細胞對其他通道閘控缺陷性或通道傳導缺陷性CFTR突變體進行類似TECC記錄，以測定化合物對通道活性之作用。突變體之實例包括R117H、G178R。類似原生細胞(含有I類CFTR突變體，包括G542X、W1282X；及其他II類突變體，包括N1303K)可用於電生理學記錄。

結果

當進行此方案時，獲得以下值。以DMSO量測之 ΔI_{sc} (基線值)與使用測試化合物量測之 ΔI_{sc} 之間的差。

CFTR $\Delta F508$ TECC分析 EC_{50} 量測

表VII. 說明性本發明化合物之CFTR $\Delta F508$ EC_{50} 之TECC分析.

化合物編號	EC_{50} (nM)
1	40
4	6

本申請案中提供之資料表明本發明化合物表明活體外活性，且可適用於在活體內治療囊腫性纖維化。

申請人之發明的其他益處將為熟習此項技術者在閱讀本專利申請案時顯而易見。

應瞭解，以上[實施方式]及隨附實例僅為說明性的且不應視為限制本發明之範疇，本發明之範疇僅由隨附申請專利範圍及其等效物界定。實施例之各種改變及修改對於熟習此項技術者顯而易見。包括(但不限於)與化學結構、取代基、衍生物、中間物、合成、調配物或方法相關之改變及修改的此類改變及修改或本發明之用途的此類改變及修改之任何組合可在不背離其精神及範疇下進行。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇之化合物或包含其之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療個體之囊腫性纖維化的藥劑。

【請求項2】

一種(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇之化合物或包含其之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療個體之囊腫性纖維化的藥劑，其中該藥劑包含一或多種校正劑。

【請求項3】

一種(5-{3-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯-1-磺醯基]吡啶-2-基}-1,3,4-噁二唑-2-基)甲醇之化合物或包含其之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療個體之囊腫性纖維化的藥劑，其中該藥劑包含一或多種其他治療劑，

其中該等其他治療劑係選自由CFTR調節劑、CFTR增強劑及CFTR校正劑組成之群。

【請求項4】

如請求項3之用途，其中該等其他治療劑係CFTR調節劑。

【請求項5】

如請求項3之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與一種CFTR校正劑一起投與。

【請求項6】

如請求項3之用途，其中如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與兩種CFTR校正劑一起投與。