



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201016678 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：098131681

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D249/08 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P1/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/19

美國

61/098,596

2009/04/27

美國

61/173,120

(71)申請人：同一世界健康研究院 (美國) INSTITUTE FOR ONEWORLD HEALTH (US)
美國

(72)發明人：瓊斯 葛瑞漢 比得 JONES, GRAHAM PETER (GB)；朵利 凱文 詹姆士
DOYLE, KEVIN JAMES (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 216 頁

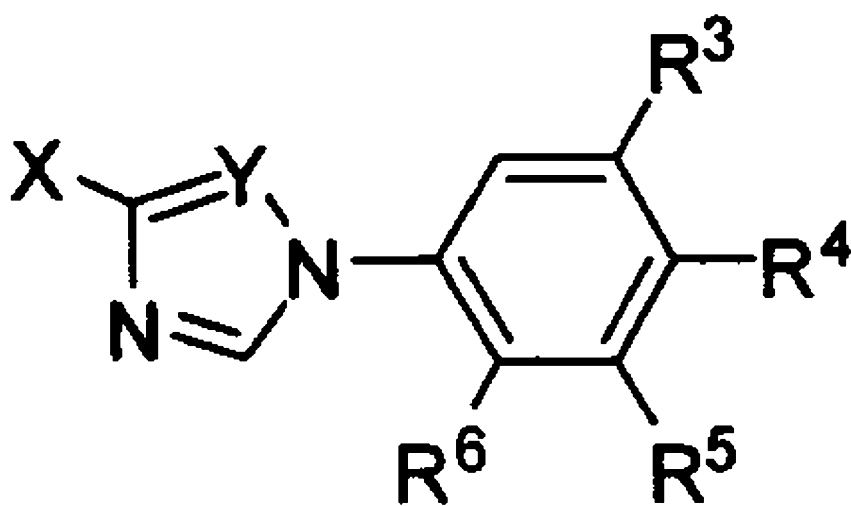
(54)名稱

包含咪唑及三唑衍生物之化合物、組合物及方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING IMIDAZOLE AND TRIAZOLE
DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於治療動物疾病的組合物及方法，該疾病對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節 (CFTR) 多肽有反應，其係藉由向有需要之哺乳動物投與有效量之本文中定義之化合物(包括表 1-3 中闡明或由式 I、IA、IB、II 及 III 涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療該疾病。本發明尤其係關於治療腹瀉及多囊性腎病之方法。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201016678 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：098131681

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D249/08 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P1/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/19

美國

61/098,596

2009/04/27

美國

61/173,120

(71)申請人：同一世界健康研究院 (美國) INSTITUTE FOR ONEWORLD HEALTH (US)

美國

(72)發明人：瓊斯 葛瑞漢 比得 JONES, GRAHAM PETER (GB)；朵利 凱文 詹姆士

DOYLE, KEVIN JAMES (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 216 頁

(54)名稱

包含咪唑及三唑衍生物之化合物、組合物及方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於治療動物疾病的組合物及方法，該疾病對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節 (CFTR) 多肽有反應，其係藉由向有需要之哺乳動物投與有效量之本文中定義之化合物(包括表 1-3 中闡明或由式 I、IA、IB、II 及 III 涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療該疾病。本發明尤其係關於治療腹瀉及多囊性腎病之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案及發明揭示含有咪唑及三唑之化合物，其抑制離子(例如氯離子)跨越表現囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)蛋白之細胞膜轉運。以下更詳細地描述此等CFTR抑制化合物及其衍生物之結構以及醫藥調配物及使用方法。

本申請案依據35 U.S.C. §119(e)主張2008年9月19日申請之美國臨時申請案第61/098,596號及2009年4月27日申請之美國臨時申請案第61/173,120號之權利，該等文獻皆以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

腹瀉通常由多種細菌、寄生蟲及病毒之感染所引起且為缺乏飲用水之地區的重要威脅。防止暴露於造成腹瀉之病原體為避免感染之唯一方法。遺憾的是，此需要大規模改善發展中國家之衛生與營養狀況，此改善不可能在短期內出現。因此，其持續威脅第三世界且尤其威脅可能缺少強免疫反應之兒童的健康。僅次於呼吸道感染，腹瀉疾病每年造成全世界約兩百萬個五歲以下兒童死亡。許多倖存者因復發性感染及營養不良影響而存在持續健康問題。腹瀉疾病亦為兒童期主要因脫水而住院之重要原因。在發展中國家，在五歲以下兒童中，每年發生約四十億起急性腹瀉，或每個兒童約3.2起。一般參見可於www.oneworldhealth.org獲得之腹瀉疾病資料便覽(Diarrheal Diseases Fact Sheet)。

腹瀉發作可為急性或持續性的(持續兩週或兩週以上)。

在所有兒童期感染性疾病中，咸信腹瀉疾病因降低食慾、改變哺喂模式且減少營養物之吸收而對生長具有最大影響。已展示出出生後頭兩年之腹瀉發作之次數不僅影響生長而且影響健康、認知功能及學校表現。

腹瀉致死之主要原因為脫水。當脫水惡化時，症狀由口渴、不安、皮膚膨壓減小及眼睛凹陷發展至意識減弱、脈搏快速且微弱及血壓較低或不可偵測。腹瀉亦經常作為與諸如瘧疾及HIV之其他疾病一起共感染之結果而發生，且時常為與此等疾病所致之死亡相關之共病因子。

已明確囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)蛋白在腸毒素介導之分泌性腹瀉疾病及脫水中發揮關鍵作用，發生脫水的原因為電解質跨越胃腸道內層之上皮細胞轉運之後體液損耗。Kunzelmann及Mall, (2002) *Physiological Rev.* **82**(1): 245-289。CFTR為1480個胺基酸之蛋白質，其為ATP結合匣(ABC)轉運體家族之成員。CFTR cAMP活化之Cl⁻通道主要表現於哺乳動物腸、肺、近端腎小管(及皮質及髓質)、胰腺、睪丸、汗腺及心臟組織中之上皮細胞之頂端或管腔表面中，其中該通道充當Cl⁻/HCO₃⁻及Na⁺/H⁺之主要分泌途徑。參見Field等人，(1974) *N. Engl. J. Med.* **71**:3299-3303及Field等人，(1989) *N. Eng. J. Med.* **321**:879-883。

在分泌性腹瀉中，病原性微生物拓殖於腸道中改變離子轉運、破壞緊密細胞接合且活化發炎反應。腸毒性大腸桿菌(Enterotoxigenic *Escherichia coli* ; ETEC)及霍亂弧菌

(*Vibrio cholerae*)所產生之腸毒素與腸道細胞之管腔表面上之受體結合且產生細胞內第二信使，導致CFTR上調及跨越腸道上皮分泌帶負電荷之離子(例如氯離子)，從而形成分泌鈉及水之驅動力。Kunzelmann (2002)，見上。因此，管腔CFTR在分泌性腹瀉及水分過度損耗中發揮重要作用，若未經治療，則水分過度損耗導致嚴重脫水及快速發展至死亡。已提出阻斷離子跨越管腔CFTR通道轉運為治療分泌性腹瀉及在病源學上與離子跨越CFTR通道轉運有關之其他疾病的一種方法。

CFTR蛋白中之突變(例如 $\Delta F508$)造成囊性纖維化(CF)，其為高加索人(Caucasian)中最常見的嚴重遺傳疾病之一，在2,500名個體中約1名個體患病。Pedemonte等人，(2005) J. Clin. Invest. 115(9):2564-2571。在美國及大多數歐洲國家，CF基因之攜帶者之發生率為1/20至1/30。CF可影響許多器官，包括汗腺(在高溫環境中消耗大量汗液電解質)、腸腺(胎糞性腸梗阻)、膽管樹(膽汁性肝硬化)、胰腺(CF患者可能胰腺機能不全且飲食中可能需要酶補充品)及支氣管腺(慢性支氣管肺感染及肺氣腫)。激素(諸如 β -腎上腺素激導性激動劑)或毒素(諸如霍亂毒素)導致cAMP增加、cAMP依賴性蛋白激酶活化及CFTR Cl^- 通道磷酸化，從而引起通道開放。細胞 Ca^{2+} 之增加亦可活化不同頂膜通道。藉由蛋白激酶C之磷酸化可開放或關閉頂膜中之 Cl^- 通道。

藉由CFTR所介導之流體轉運亦與多囊性腎病(PKD)有關。體染色體顯性多囊性腎病(ADPKD)為以1:1000於個體

中發生之最常見遺傳性腎病且特徵為在所有管狀區段中形成局灶性囊腫。PRINCIPLES AND PRACTICE OF MEDICAL GENETICS(A. Emery及D. Rimoian編)(Churchill Livingstone, Edinburgh, U.K. (1983))第1002-1010頁中之Friedman, J. Cystic Diseases of the Kidney; Striker & Striker (1986) Am. J. Nephrol. 6:161-164。腎外表現形式包括肝臟及胰腺囊腫以及心血管併發症。DISEASES OF THE KIDNEY(R. Schrier及C. Gottschalk編)(Little Brown, Boston)第521-560頁中之Gabow & Grantham (1997) Polycystic Kidney Disease; RENAL PATHOLOGY(C. Tisch及B. Brenner編)(Lippincott, Philadelphia)第1828-1863頁中之Welling及Grantham (1996) Cystic Diseases of the Kidney。研究表明cAMP介導之氯離子分泌增加可提供電化學驅動力，介導囊性上皮中之流體分泌。Nakanishi等人，(2001) J. Am. Soc. Nephrol. 12:719-725。PKD為末期腎衰竭之主要原因及透析或腎移植之常見適應症。PKD可偶然因發育異常所致或可在成年生活期間獲得，但大多數形式為遺傳性的。在獲得性形式中，可由於衰老、透析、藥物及激素而在腎臟中出現單純性囊腫。Rapaport (2007) QJM 100:1-9及Wilson (2004) N. Eng. J. Med. 350:151-164。

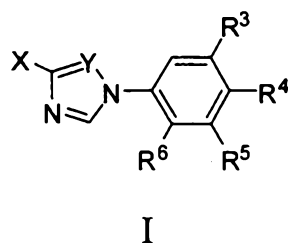
已發現CFTR抑制劑，惟其具有較弱效能且缺少CFTR特异性。口服降血糖劑格列本脲(glibenclamide)在影響Cl⁻及其他陽離子通道之較高微莫耳濃度下、藉由開放通道阻斷機制(Sheppard及Robinson (1997) J. Physiol. 503:333-

346 ; Zhou 等人 , (2002) J. Gen. Physiol. **120**:647-662) 抑制 CFTR Cl^- 自細胞內側傳導。 Rabe 等人 , (1995) Br. J. Pharmacol. **110**:1280-1281 及 Schultz 等人 , (1999) Physiol. Rev. **79**:S109-S144。包括二苯胺-2-甲酸酯(DPC)、5-硝基-2(3-苯基丙基-胺基)苯甲酸酯(NPPB)、氟芬那酸(flufenamic acid)及尼氟密酸(niflumic acid)之其他非選擇性陰離子轉運抑制劑亦藉由閉塞細胞內位點處之孔隙來抑制 CFTR。 Dawson 等人 , (1999) Physiol. Rev. **79**:S47-S75 ; McCarty (2000) J. Exp. Biol. **203**:1947-1962 ; Cai 等人 , (2004) J. Cyst. Fibrosis **3**:141-147。因此 , 高親和力 CFTR 抑制劑可臨床應用於治療分泌性腹瀉、囊性腎病及所報導之由功能性 CFTR 介導之其他相關病症。

【發明內容】

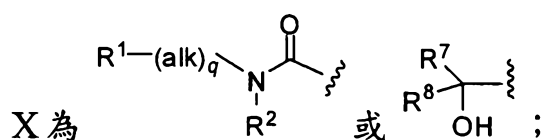
本發明係關於一或多種適用於治療腹瀉之化合物、組合物及方法。

在本發明之一態樣中 , 提供式 I 化合物 :



其中 :

Y 為 N 或 CH ;



alk 係選自由伸烷基及經取代之伸烷基組成之群 ;

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、 $-OR^9$ 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；

或 R^1 及 R^2 與其所結合之原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-OC(O)$ -經取代之烷基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-OC(O)$ -經取代之芳基、 $-OC(O)$ -雜芳基、 $-OC(O)$ -經取代之雜芳基、 $-OC(O)$ -環烷基、 $-OC(O)$ -經取代之環烷基、 $-OC(O)$ -雜環基及 $-OC(O)$ -經取代之雜環基；

R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且 q 為 0 或 1；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 30 μM 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 20 μM 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 50 μM 下，大於 35% 抑制，其限制條件為化合物不具有大於 30 μM 之 IC_{50} ；或
- d) 在 CHO-CFTR 檢定中，小於 55 μM 之 IC_{50} 。

在一實施例中，當在本文中描述之檢定中、在 20 μM 下測試時，式 I 化合物對最大限度刺激之 CFTR 碘離子流入展現至少 30% 抑制，如藉由量測相對 YFP 螢光與時間之關係所測定。

在另一實施例中，當在本文中描述之 T84 檢定中測試時，式 I 化合物展現小於 30 μM 之 IC_{50} 。

在一替代實施例中，當在本文中描述之 T84 檢定中測試時，式 I 化合物在 50 μM 下展現至少 35% 抑制，其限制條件為該化合物不具有大於 30 μM 之 IC_{50} 。

在一替代實施例中，式 I 化合物在 CHO-CFTR 檢定中展現小於 55 μM 之 IC_{50} 。

本發明之另一態樣係關於治療有需要之動物之腹瀉的方法，其藉由向動物投與有效量之一或多種本文中定義之化

合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療腹瀉。

本發明之另一態樣係關於治療有需要之動物之多囊性腎病(PKD)的方法，其藉由向動物投與有效量之一或多種本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療PKD。

本發明之另一態樣係關於治療動物疾病的方法，該疾病對抑制功能性CFTR蛋白有反應，其藉由向有需要之動物投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療該疾病。

本發明之另一態樣係關於抑制鹵素離子跨越表現功能性CFTR蛋白之哺乳動物細胞膜轉運的方法，該方法包括使CFTR蛋白與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物接觸，從而抑制鹵素離子藉由CFTR蛋白轉運。

【實施方式】

本發明基於作為CFTR抑制劑之含有咪唑及三唑之化合物。以下更詳細地描述此等CFTR抑制化合物及其衍生物之結構以及醫藥調配物及使用方法。

在通篇本申請案中，本文參考本發明化合物、組合物及方法之各種實施例。所述各種實施例意欲提供各種說明性實例且不應視為替代性物質之描述。相反，應注意本文中

所提供之各種實施例之描述可能具有重疊之範圍。本文中所論述之實施例僅具說明性且不欲限制本發明之範圍。

又，在通篇本揭示案中，各種公開案、專利及已公開之專利說明書係以鑑別性引用之方式參考。此等公開案、專利及已公開之專利說明書之揭示內容係以全文引用的方式併入本揭示案中以更充分地描述本發明所屬之最新技術。

A. 定義

除非另有指示，否則採用此項技術範圍內之有機化學、藥理學、免疫學、分子生物學、微生物學、細胞生物學及重組DNA之習知技術實施本發明。參見例如 Sambrook、Fritsch及Maniatis, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第2版(1989)；CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等人編，(1987))；叢刊METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M.J. MacPherson, B.D. Hames及G.R. Taylor編，(1995)), Harlow及Lane編，(1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL 及 ANIMAL CELL CULTURE (R.I. Freshney編，(1987))。

除非上下文另外明確指示，否則如在本說明書及申請專利範圍中使用之單數形式「一」及「該」包括複數個提及物。舉例而言，術語「細胞」包括複數個細胞，包括其混合物。

如本文中所用，術語「包含」欲意謂組合物及方法包括所述元素，但不排除其他元素。當用於定義組合物及方法

時，「基本上由...組成」應意謂排除對於該組合具有任何本質意義之其他元素。因此，基本上由如本文中所定義之元素組成之組合物不排除分離及純化方法所產生之微量污染物及醫藥學上可接受之載劑，諸如磷酸鹽緩衝鹽水、防腐劑及其類似物。「由...組成」應意謂進一步排除其他成份之微量元素。由此等各轉折語定義之實施例屬於本發明之範圍內。

所有指定數值(例如 pH 值、溫度、時間、濃度及分子量，包括範圍)為以增量 0.1(+)或(-)變化之近似值。應瞭解，雖不總是明確提及，但所有指定數值之前冠以術語「約」，但。亦應瞭解，雖不總是明確提及，但本文中描述之試劑僅具例示性且其等效物在此項技術中為已知的。

術語「多肽」及「蛋白質」以其最廣泛含義同義使用以指代兩個或兩個以上次單元胺基酸、胺基酸類似物或肽模擬物之化合物。次單元可藉由肽鍵連接。在另一實施例中，次單位可藉由其他鍵(例如酯、醚等鍵)連接。如本文中所用，術語「胺基酸」係指天然及/或非天然或合成胺基酸，包括甘胺酸及 D 或 L 光學異構體，及胺基酸類似物及肽模擬物。若肽鏈較短，則三個或三個以上胺基酸之肽通常稱為寡肽。若肽鏈較長，則肽通常稱為多肽或蛋白質。

「雜交」係指一或多個聚核苷酸反應形成複合物的反應，該複合物係經由核苷酸殘基之鹼基之間的氫鍵結而穩定。氫鍵結可藉由華特生-克裏克(Watson-Crick)鹼基配

對、胡格斯坦(Hoogstein)結合或以任何其他序列特定方式發生。複合物可包含形成雙鏈體結構之兩個股、形成多股複合物之三個或三個以上股、單一自雜交股，或其任何組合。雜交反應可構成更廣泛過程中之一步驟，諸如啟動PCR反應，或由核糖酶對聚核苷酸進行酶促裂解。

雜交反應可在不同「嚴格度」條件下執行。通常，低嚴格度雜交反應係在約40°C下、在10×SSC或相等離子強度/溫度之溶液中執行。中嚴格度雜交通常在約50°C下、在6×SSC中執行，且高嚴格度雜交反應通常在約60°C下、在1×SSC中執行。

當雜交以逆平行組態在兩個單股聚核苷酸之間發生時，反應稱為「黏接」且彼等聚核苷酸描述為「互補」。若雜交可在第一聚核苷酸之股之一與第二聚核苷酸之股之一之間發生，則雙股聚核苷酸可與另一聚核苷酸「互補」或「同源」。「互補性」或「同源性」(一個聚核苷酸與另一聚核苷酸互補的程度)可根據普遍接受之鹼基配對規則、按照相反股中預期會彼此形成氫鍵結之鹼基之比例來定量。

聚核苷酸或聚核苷酸區域(或多肽或多肽區域)與另一序列比對時，具有某一百分率(例如80%、85%、90%或95%)之「序列一致性」，亦即，比較兩個序列時，彼百分率之鹼基(或胺基酸)相同。此比對及百分比同源性或序列一致性可使用此項技術中已知之軟體程式測定，例如CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY(F.M.

Ausubel等人編，1987)增刊30，第7.7.18節，表7.7.1中描述之彼等軟體程式。較佳使用預設參數進行比對。較佳比對程式為BLAST，其使用預設參數。詳言之，較佳程式為BLASTN及BLASTP，其使用以下預設參數：遺傳密碼=標準；過濾=無；股=雙；截止=60；期望=10；矩陣=BLOSUM62；描述=50個序列；揀選依據=較高計分；資料庫=非冗餘，GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+GenBank CDS轉譯+SwissProtein+SPupdate+PIR。此等程式之細節可見於以下網際網路網址：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST>。

在此項技術中有多種序列比對軟體程式可供利用。此等程式之非限制性實例為包括BLASTN、BLASTP、BLASTX、TBLASTN及TBLASTX之BLAST系列程式(BLAST可獲自全球資訊網[ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/))、FastA、Compare、DotPlot、BestFit、GAP、FrameAlign、ClustalW及Pileup。此等程式可以序列分析軟體之綜合性套件形式(諸如GCG Inc.之Wisconsin套件)購得。其他類似分析及比對程式可購自各種供應商，諸如DNA Star之MegAlign，或GeneJockey中之比對程式。或者，可經由全球資訊網在諸如sdsc.edu/ResTools/cmshp.html之CMS分子生物學資源(CMS Molecular Biology Resource)之網址存取序列分析及比對程式。含有與基因或其片段對應之DNA或蛋白質序列的任何序列資料庫可用於序列分析。常用資料庫包括(但不限於)GenBank、EMBL、DDBJ、PDB、

SWISS-PROT、EST、STS、GSS及HTGS。

用於測定藉由一或多種上述比對程式闡明之同源性程度的參數為已知的。其包括(但不限於)p值、序列一致性百分比及序列相似性百分比。P值為碰巧產生對準之機率。對於單一比對而言，可根據 Karlin 等人，(1990) PNAS 87:2246計算p值。對於多重比對而言，可使用試誤式方法(諸如BLAST中程式化之試誤式方法)計算p值。序列一致性百分比定義為查詢序列與已知序列在最佳比對時，兩者之間之核苷酸或胺基酸匹配數目之比率。序列相似性百分比的計算方式與一致性百分比的計算方式相同，例外之處為計算相似性百分比時將不同但相似之胺基酸計作正分。因此，對經常發生而不改變功能之保守性變異(諸如一個鹼性胺基酸變異為另一個鹼性胺基酸或一個疏水性胺基酸變異為另一個疏水性胺基酸)的評分如同其一致一般。

「烷基」係指具有1至10個碳原子且較佳具有1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丙基($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、正丁基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丁基($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、第二丁基($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、第三丁基($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、正戊基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)及新戊基($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)。

「烯基」係指具有2至6個碳原子且較佳具有2至4個碳原子且具有至少1個且較佳具有1至2個乙烯基($>\text{C}=\text{C}<$)不飽和位點的直鏈或分支鏈烴基。該等基團由例如乙烯基、烯丙

基及丁-3-烯-1-基例示。此術語內包括順及反異構體或此等異構體之混合物。

「炔基」係指具有2至6個碳原子且較佳具有2至3個碳原子且具有至少1個且較佳具有1至2個乙炔($-C\equiv C-$)不飽和位點的直鏈或分支鏈單價烴基。該等炔基之實例包括乙炔基($-C\equiv CH$)及炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)。

「經取代之烷基」係指具有1至5個、較佳1至3個，或更佳1至2個選自由以下組成之群之取代基的烷基：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脞基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、經取代之磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基如本文中所定義。

「經取代之烯基」係指具有1至3個且較佳1至2個選自由以下組成之群之取代基的烯基：烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺鹼基、經取代之磺鹼基氧基、硫鹼基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基如本文中所定義且其限制條件為任何羥基或硫醇取代基不連接至乙烯基(不飽和)碳原子。

「經取代之炔基」係指具有1至3個且較佳1至2個選自由以下組成之群之取代基的炔基：烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基

基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、經取代之磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基如本文中所定義且其限制條件為任何羥基或硫醇取代基不連接至乙炔碳原子。

「伸烷基」係指較佳具有1至6個且更佳具有1至3個碳原子且為直鏈或分支鏈之二價飽和脂族烴基。此術語由諸如下之基團例示：亞甲基($-\text{CH}_2-$)、伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸正丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸異丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)、伸丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸異丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)、伸第二丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}-$)及其類似基團。「直鏈 C_1 - C_6 伸烷基」係指具有1至6個碳之非分支鏈伸烷基。「直鏈 C_2 - C_6 伸烷基」係指具有2至6個碳之非分支鏈伸烷基。

「經取代之伸烷基」係指其中1至3個氫經選自由以下組

成之群之取代基置換的伸烷基：烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹽基、鹽胺基、鹽氧基、胺基、經取代之胺基、胺鹽基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基及側氧基，其中該等取代基如本文中所定義。在一些實施例中，伸烷基具有1至2個上述基團。應注意當伸烷基經側氧基取代時，2個與伸烷基之同一碳連接之氫經「=O」置換。

「伸烯基」及「經取代之伸烯基」係指二價的如以上所定義之烯基及經取代之烯基。較佳伸烯基及經取代之伸烯基具有2至5個碳原子。

「伸炔基」及「經取代之伸炔基」係指二價的如以上所定義之炔基及經取代之炔基。較佳伸炔基及經取代之伸炔基具有2至5個碳原子。

「烷氧基」係指基團-O-烷基，其中烷基如本文中所定義。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

「經取代之烷氧基」係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基如本文中所定義。

「鹽基」係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、經取代之環烯基-C(O)-、芳基-C(O)-

、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環-C(O)-及經取代之雜環-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。醯基包括「乙醯基」 $\text{CH}_3\text{C(O)-}$ 。

「醯胺基」係指基團 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 烷基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之烷基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 環烷基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之環烷基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 環烯基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之環烯基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 烯基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之烯基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 炔基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之炔基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 雜芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之雜芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 雜環基及 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)}$ 經取代之雜環基，其中 R^{47} 為氫或烷基且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「醯氧基」係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代之環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、

經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環基-C(O)O-及經取代之雜環基-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基」係指基團-NH₂。

「經取代之胺基」係指基團-NR⁴⁸R⁴⁹，其中R⁴⁸及R⁴⁹獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、-SO₂-烷基、-SO₂-經取代之烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-經取代之烯基、-SO₂-環烷基、-SO₂-經取代之環烷基、-SO₂-環烯基、-SO₂-經取代之環烯基、-SO₂-芳基、-SO₂-經取代之芳基、-SO₂-雜芳基、-SO₂-經取代之雜芳基、-SO₂-雜環基及-SO₂-經取代之雜環基且其中R⁴⁸及R⁴⁹視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為R⁴⁸與R⁴⁹均不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。當R⁴⁸為氫且R⁴⁹為烷基時，經取代之胺基在本文中有時稱為烷基胺基。當R⁴⁸及R⁴⁹為烷基

時，經取代之胺基在本文中有時稱為二烷基胺基。當提及單取代之胺基時，意謂 R^{48} 或 R^{49} 為氫，但不均為氫。當提及二取代之胺基時，意謂 R^{48} 及 R^{49} 皆不為氫。

「胺基羰基」係指基團 $-C(O)NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基硫羰基」係指基團 $-C(S)NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取

代之雜環基如本文中所定義。

「胺基羰基胺基」係指基團 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基且 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基硫羰基胺基」係指基團 $\text{-NR}^{47}\text{C(S)NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基且 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基羰氧基」係指基團 $\text{-O-C(O)NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及

R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基磺醯基」係指基團 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基磺醯基氧基」係指基團 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳

基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「胺基磺醯基胺基」係指基團 $-NR^{47}SO_2NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基且 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「甲脒基」係指基團 $-C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經

取代之雜環基且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「芳基」或「Ar」係指具有6至14個碳原子且具有單環(例如苯基)或多個稠合環(例如萘基或蒽基)之單價芳族碳環基團，該等稠合環可為或可不為芳族(例如2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基及其類似基團)，其限制條件為連接點在芳族碳原子處。較佳芳基包括苯基及萘基。

「經取代之芳基」係指經1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個選自由以下組成之群之取代基取代之芳基：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氬基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷硫基、經取代之環烷硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫

基、經取代之環烯基、硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、經取代之磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基如本文中所定義。

「芳氧基」係指基團 $-\text{O}-$ 芳基，其中芳基如本文中所定義， $-\text{O}-$ 芳基包括例如苯氧基及萘氧基。

「經取代之芳氧基」係指基團 $-\text{O}-$ (經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文中所定義。

「芳硫基」係指基團 $-\text{S}-$ 芳基，其中芳基如本文中所定義。

「經取代之芳硫基」係指基團 $-\text{S}-$ (經取代之芳基)，其中經取代之芳基如本文中所定義。

「羰基」係指二價基團 $-\text{C}(\text{O})-$ ，其等同於 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

「羧基」係指 $-\text{COOH}$ 或其鹽。

「羧基酯」係指基團 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之環烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜環基及 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取

代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「(羧基酯)胺基」係指基團 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 烷基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之烷基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 烯基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之烯基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 炔基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之炔基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 芳基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之芳基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 環烷基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之環烷基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 環烯基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之環烯基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 雜芳基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之雜芳基、 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 雜環基及 $\text{-NR}^{47}\text{C(O)O-}$ 經取代之雜環基，其中 R^{47} 為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「(羧基酯)氧基」係指基團 -O-C(O)O- 烷基、 -O-C(O)O- 經取代之烷基、 -O-C(O)O- 烯基、 -O-C(O)O- 經取代之烯基、 -O-C(O)O- 炔基、 -O-C(O)O- 經取代之炔基、 -O-C(O)O- 芳基、 -O-C(O)O- 經取代之芳基、 -O-C(O)O- 環烷基、 -O-C(O)O- 經取代之環烷基、 -O-C(O)O- 環烯基、 -O-C(O)O- 經取代之環烯基、 -O-C(O)O- 雜芳基、 -O-C(O)O- 經取代之雜芳基、 -O-C(O)O- 雜環基及 -O-C(O)O- 經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、

炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「氰基」係指基團-CN。

「環烷基」係指具有3至10個碳原子且具有單環或多環之環狀烷基，包括稠合環、橋聯環及螺環系統。合適環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。

「環烯基」係指具有3至10個碳原子、具有單環或多環且具有至少一個 $>C=C<$ 環不飽和且較佳1至2個 $>C=C<$ 環不飽和位點的非芳族環狀烷基。

「經取代之環烷基」及「經取代之環烯基」係指具有1至5個或較佳1至3個選自由以下組成之群之取代基的環烷基或環烯基：側氧基、硫酮基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳硫基、經取代之芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環

烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳氧基、經取代之雜芳氧基、雜芳硫基、經取代之雜芳硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、經取代之磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該等取代基如本文中所定義。

「環烷氧基」係指-O-環烷基。

「經取代之環烷氧基」係指-O-(經取代之環烷基)。

「環烷硫基」係指-S-環烷基。

「經取代之環烷硫基」係指-S-(經取代之環烷基)。

「環烯基氧基」係指-O-環烯基。

「經取代之環烯基氧基」係指-O-(經取代之環烯基)。

「環烯基硫基」係指-S-環烯基。

「經取代之環烯基硫基」係指-S-(經取代之環烯基)。

「胍基」係指基團 -NHC(=NH)NH_2 。

「經取代之胍基」係指 $\text{-NR}^{53}\text{C(=NR}^{53})\text{N(R}^{53})_2$ ，其中各 R^{53} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基且兩個與共同胍基氮原子連接之 R^{53} 基團視情況與其所結合之氮接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為至少一個 R^{53} 不為氫，且其中該等取代基如本文中所定

義。

「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

「羥基」係指基團-OH。

「雜芳基」係指具有1至10個碳原子及環內1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的芳族基。該等雜芳基可具有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠合環(例如吲哚基或苯并噻吩基)，其中稠合環可為或可不為芳族且/或含有雜原子，其限制條件為連接點係經由芳族雜芳基之原子。在一實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子視情況經氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳雜芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基及呋喃基。

「經取代之雜芳基」係指經1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個取代基取代之雜芳基，該等取代基選自由對於經取代之芳基所定義之相同群之取代基組成之群。

「雜芳氧基」係指-O-雜芳基。

「經取代之雜芳氧基」係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

「雜芳硫基」係指基團-S-雜芳基。

「經取代之雜芳硫基」係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

「雜環」或「雜環烷基」或「雜環基」係指具有1至10個環碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧組成之群之環雜原子之飽和或部分飽和、但非芳族之基團。雜環涵蓋單環或多個稠合環，包括稠合橋聯及螺環系統。在稠合環系統中，一或多個環可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由非芳族環。在一實施例中，雜環基之氮及/

或硫原子視情況經氧化以提供N-氧化物、亞磺醯基或磺醯基部分。

「經取代之雜環」或「經取代之雜環烷基」或「經取代之雜環基」係指經1至5個或較佳1至3個與對於經取代之環烷基所定義相同之取代基取代之雜環基。

「雜環基氧基」係指基團-O-雜環基。

「經取代之雜環基氧基」係指基團-O-(經取代之雜環基)。

「雜環基硫基」係指基團-S-雜環基。

「經取代之雜環基硫基」係指基團-S-(經取代之雜環基)。

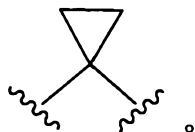
雜環及雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、引哚嗪、異引哚、引哚、二氫引哚、引唑、嘌呤、喹嗪、異喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、吡啉、喋啶、吡啉、吡啉、啡啶、吡啶、啡啉、異噻唑、啡嗪、異噻唑、啡噻嗪、啡噻嗪、咪唑啉、咪唑啉、哌啶、哌嗪、引哚啉、鄰苯二甲醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑啉、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎啉基、硫嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二氧硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啉及四氫呋喃基。

「硝基」係指基團 -NO_2 。

「側氧基」係指原子($=O$)或($-O^-$)。

「螺環烷基」及「螺環系統」係指具有螺接(螺接係藉

由作為該等環之唯一共同成員之單個原子所形成)之環烷基或雜環烷基環、具有3至10個碳原子的二價環基，如以下結構所例示：



「磺醯基」係指二價基團 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

「經取代之磺醯基」係指基團 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烯基、 $-\text{SO}_2$ -環烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2$ -環烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之環烯基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜環基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。經取代之磺醯基包括諸如甲基 $-\text{SO}_2$ -、苯基 $-\text{SO}_2$ -及4-甲基苯基 $-\text{SO}_2$ -之基團。

「經取代之磺醯氧基」係指基團 $-\text{OSO}_2$ -烷基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之烷基、 $-\text{OSO}_2$ -烯基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之烯基、 $-\text{OSO}_2$ -環烷基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之環烷基、 $-\text{OSO}_2$ -環烯基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之環烯基、 $-\text{OSO}_2$ -芳基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之芳基、 $-\text{OSO}_2$ -雜芳基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之雜芳基、 $-\text{OSO}_2$ -雜環基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經

取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「磺醯胺基」係指基團 $-NR^{50}SO_2R^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基且其中 R^{21} 及 R^{22} 視情況與其所結合之原子接合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「硫醯基」係指基團 $H-C(S)-$ 、烷基 $-C(S)-$ 、經取代之烷基 $-C(S)-$ 、烯基 $-C(S)-$ 、經取代之烯基 $-C(S)-$ 、炔基 $-C(S)-$ 、經取代之炔基 $-C(S)-$ 、環烷基 $-C(S)-$ 、經取代之環烷基 $-C(S)-$ 、環烯基 $-C(S)-$ 、經取代之環烯基 $-C(S)-$ 、芳基 $-C(S)-$ 、經取代之芳基 $-C(S)-$ 、雜芳基 $-C(S)-$ 、經取代之雜芳基 $-C(S)-$ 、雜環基 $-C(S)-$ ，及經取代之雜環基 $-C(S)-$ ，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基如本文中所定義。

「硫醇」係指基團-SH。

「硫羰基」係指等同於-C(=S)-之二價基團-C(S)-。

「硫酮基」係指原子(=S)。

「烷硫基」係指基團-S-烷基，其中烷基如本文中所定義。

「經取代之烷硫基」係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基如本文中所定義。

「異構體」係指互變異構、構形異構、幾何異構、立體異構及/或光學異構。舉例而言，本發明之化合物及前藥可包括一或多個對掌性中心及/或雙鍵且因此可以立體異構體形式存在，諸如雙鍵異構體(亦即幾何異構體)、對映異構體、非對映異構體及其混合物，諸如外消旋混合物。作為另一實例，本發明之化合物及前藥可以若干互變異構形式存在，包括烯醇形式、酮形式及其混合物。

「立體異構體」係指一或多個立體中心之對掌性不同的化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。

「互變異構體」係指質子位置不同的化合物之替代形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體，或含有與環-NH-部分與環=N-部分之環原子均連接之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

「前藥」係指此項技術公認之針對一或多個官能基之修飾型，該等官能基在活體內經代謝以提供本發明化合物或其活性代謝物。該等官能基在此項技術中為熟知的，包括用於羥基及/或胺基取代、將一或多個羥基轉化為單磷酸

酯、二磷酸酯及三磷酸酯的鹽基或硫鹽基，其中單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯之一或多個側接羥基視情況已轉化為烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基或經取代之芳氧基及其類似基團。

「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等鹽自此項技術中熟知之多種有機及無機相對離子衍生且包括(僅舉例而言)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨；且當分子含有鹼性官能基時，包括有機酸或無機酸之鹽，諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及乙二酸鹽(關於醫藥鹽、其選擇、製備及使用之廣泛論述，請參見Stahl及Wermuth編，「HANDBOOK OF PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS,」 (2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland)。

通常，醫藥學上可接受之鹽為實質上保持母化合物之一或多種所需藥理學活性且適於投與人類的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽包括與無機酸或有機酸形成之酸加成鹽。適於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽之無機酸包括(舉例而言且不限於)氫鹵酸(例如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸等)、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。

適於形成醫藥學上可接受之酸加成鹽的有機酸包括(舉例而言且不限於)乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、草酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、棕

櫚酸、苯甲酸、3-(4-羥基苄基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、烷基磺酸(例如甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸等)、芳基磺酸(例如苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸等)、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥苯甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸(muconic acid)及其類似酸。

醫藥學上可接受之鹽亦包括當存在於母化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機鹼(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、二甲胺、二乙胺、三乙胺及氨)配位時形成之鹽。

除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基之命名係藉由命名官能基之末端部分、接著命名鄰近連接點之相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基「芳基烷氧基羰基」係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應瞭解，在以上定義之所有經取代之基團中，藉由定義本身具有其他取代基之取代基(例如具有經取代之芳基或另一基團作為取代基之經取代之芳基，該取代基本身被經取代之芳基或另一基團取代，該經取代之芳基或另一基團進一步被經取代之芳基或另一基團取代)所達成之聚合物或其他化合物不欲包括於本文中。在該等情況下，該等取代之最大次數為四。舉例而言，經取代之芳基經兩個其他經取代之芳基之連續取代限於-經取代之芳基-(經取代之芳

基)-取代之芳基-(經取代之芳基)。

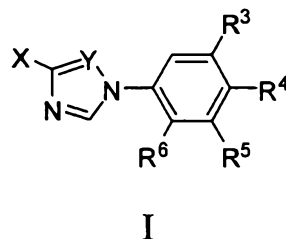
類似地，應瞭解以上定義不欲包括不允許之取代模式(例如經5個氟取代之甲基)。熟習此項技術者熟知該等不允許之取代模式。

「有效量」為足以實現有利或所需結果之量。可以一或多次投與、施用或給藥來投與有效量。該傳遞視許多變數而定，包括使用個別劑量單位之時間週期、治療劑之生物可用性、投與途徑等。然而，應瞭解本發明治療劑對於任何特定個體之特定劑量水準視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、化合物之生物可用性、投與途徑、動物年齡及其體重、一般健康狀況、性別、動物之飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合及所治療之特定病症之嚴重程度及投與形式。通常可對治療劑量進行滴定以使安全性及功效最佳化。通常，來自活體外及/或活體內測試之劑量-效應關係最初可提供關於向患者投與之正確劑量的適用指導。動物模型研究通常可用於關於治療疾病(諸如腹瀉及PKD)之有效劑量的指導。一般而言，希望所投與之化合物之量有效達成之血清含量與活體外達成有效之濃度相當。因此，當發現化合物顯示活體外活性(例如如下述表中所提及)時，可外推至用於活體內投與之有效劑量。此等考量以及有效調配物及投與程序在此項技術中為熟知的且描述於標準教科書中。與此定義一致且如本文中所用，術語「治療有效量」為足以治療指定病症或疾病或獲得藥理學反應(諸如抑制功能CFTR)的量。

如本文中所用，「治療」患者疾病係指(1)防止症狀或疾病在易患病或尚未顯示疾病症狀之動物中出現；(2)抑制疾病或阻止其發展；或(3)改善疾病或疾病症狀或促使疾病或疾病症狀消退。如在此項技術中所瞭解，「治療」為獲得有利或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有利或所需結果可包括(但不限於)以下一或多者：一或多種症狀減輕或改善、病狀(包括疾病)減弱程度、病狀(包括疾病)之穩定(亦即不惡化)狀況、病狀(包括疾病)延緩或減慢、病狀(包括疾病)發展、改善或減緩、狀況及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。較佳為有效且可以極低劑量局部投與、由此使全身性不良效應降至最低程度的化合物。

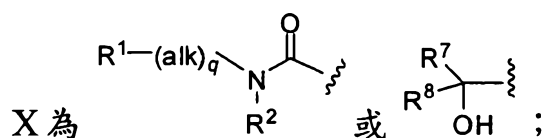
B. 本發明之化合物

本發明係關於作為CFTR抑制劑之含有咪唑及三唑之化合物。在一態樣中，本發明係關於式I化合物：



其中：

Y為N或CH；



alk係選自由伸烷基及經取代之伸烷基組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳

基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、 $-OR^9$ 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；

或 R^1 及 R^2 與其所結合之原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-OC(O)$ -經取代之烷基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-OC(O)$ -經取代之芳基、 $-OC(O)$ -雜芳基、 $-OC(O)$ -經取代之雜芳基、 $-OC(O)$ -環烷基、 $-OC(O)$ -經取代之環烷基、 $-OC(O)$ -雜環基及 $-OC(O)$ -經取代之雜環基；

R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、

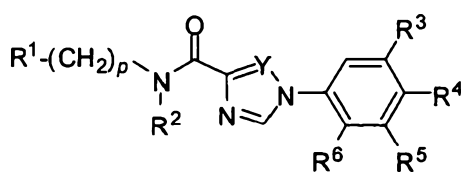
芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且
 q 為 0 或 1；或

其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 $30\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 $20\ \mu\text{M}$ 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 $50\ \mu\text{M}$ 下，大於 35% 抑制，其
 限制條件為該化合物不具有大於 $30\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} ；或
- d) 在 CHO-CFTR 檢定中，小於 $55\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。

在一態樣中，本發明係關於式 IA 化合物：



IA

其中：

Y 為 N 或 CH；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、 $-\text{OR}^9$ 、烷基、經取代之

烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；

或當 p 為 0 時， R^1 及 R^2 與其所結合之原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之雜芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜環基及 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之雜環基；

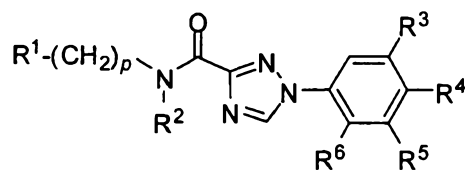
R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且 p 為 0、1、2 或 3；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 $30\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 $20\ \mu\text{M}$ 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 $50\ \mu\text{M}$ 下，大於 35% 抑制，其限制條件為該化合物不具有大於 $30\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} ；或
- d) 在 CHO-CFTR 檢定中，小於 $55\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。

在一態樣中，本發明係關於由式 II 表示之式 I 化合物：



II

其中：

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、 $-OR^9$ 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；

或當 p 為 0 時， R^1 及 R^2 與其所鍵結之氮原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-OC(O)$ -經取代之烷基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-OC(O)$ -經取代之芳基、 $-OC(O)$ -雜芳基、 $-OC(O)$ -經取代之雜芳基、 $-OC(O)$ -環烷基、 $-OC(O)$ -經取代之環烷基、 $-OC(O)$ -雜環基

及 -OC(O)- 經取代之雜環基；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、

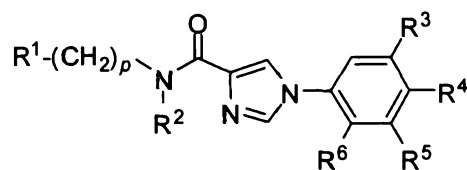
芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且 p 為 0、1、2 或 3；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 30 μM 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 20 μM 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 50 μM 下，大於 35% 抑制，其限制條件為該化合物不具有大於 30 μM 之 IC_{50} ；或
- d) 在 CHO-CFTR 檢定中，小於 55 μM 之 IC_{50} 。

在另一態樣中，本發明係關於由式 III 表示之式 I 化合物：



III

其中：

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、

雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、 $-OR^9$ 、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；

或當 p 為 0 時， R^1 及 R^2 與其結合之原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、 $-OC(O)$ -烷基、 $-OC(O)$ -經取代之烷基、 $-OC(O)$ -芳基、 $-OC(O)$ -經取代之芳基、 $-OC(O)$ -雜芳基、 $-OC(O)$ -經取代之雜芳基、 $-OC(O)$ -環烷基、 $-OC(O)$ -經取代之環烷基、 $-OC(O)$ -雜環基及 $-OC(O)$ -經取代之雜環基；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且 p 為 0、1、2 或 3；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 $30\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 $20\ \mu\text{M}$ 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 $50\ \mu\text{M}$ 下，大於 35% 抑制，其

限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} ；或

d) 在CHO-CFTR檢定中，小於55 μM 之 IC_{50} 。

在一實施例中，本發明係關於式IA、II或III化合物，其中 R^3 及 R^5 各自獨立地為鹵基。

在另一實施例中，本發明係關於式IA、II或III化合物，其中 R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之雜芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜環基及 $-\text{OC}(\text{O})$ -經取代之雜環基。

在另一實施例中，本發明係關於式II或III化合物，其中p為0、1或2。

在一態樣中，本發明係關於式IA化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜環基及經取代之雜環基。

在另一態樣中， R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。在一些實施例中， R^1 為芳基或經取代之芳基。

在特定態樣中， R^1 係選自由以下組成之群：4-第三丁基苯基、二苯基甲基、3-(三氟甲氧基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、1-(4-氟苯基)乙-1-基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氟苯基、3-氟-4-氟苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-苯基苯

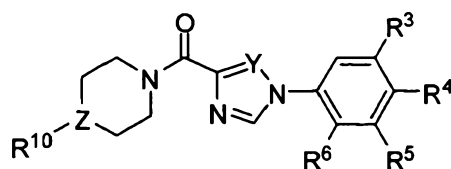
基、3-二甲基胺基苯基、5-氯-2-氟苯基、4-異丙氧基苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氯苯基、4-溴苯基、(4-氯苯基)(苯基)甲基、2-(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-(哌啶-1-基)苯基、4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-(二氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、4-(哌啶-1-基)苯基、(1H-吡唑-1-基)苯基、3-氯苯基、4-苯氧基苯基，及苯基甲基。

在一態樣中， R^2 為氫、羥基、烷基、經取代之烷基、烷氧基或經取代之烷氧基。在一些實施例中， R^2 為氫；羥基；烷基；經醯基、烯基、芳基、雜芳基、烷氧基或被經取代之烷氧基取代之烷基；甲氧基；乙氧基；異丙氧基；或被經取代之烷基取代之甲氧基。

在一些實施例中， R^2 為氫或烷基。在一些實施例中， R^2 為氫或甲基。

在一態樣中， R^1 及 R^2 與其所鍵結之氮原子一起形成雜環或經取代之雜環。在一態樣中， p 為0且 R^1 及 R^2 與其所鍵結之氮原子一起形成雜環或經取代之雜環。在一特定態樣中，雜環或經取代之雜環為哌啶或哌嗪。

在另一態樣中，本發明係關於由式IIA表示之式I化合物：



IIA

Y 為 N 或 CH；

Z 為 N 或 CH；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、-OC(O)-烷基、-OC(O)-經取代之烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-經取代之芳基、-OC(O)-雜芳基、-OC(O)-經取代之雜芳基、-OC(O)-環烷基、-OC(O)-經取代之環烷基、-OC(O)-雜環基及 -OC(O)-經取代之雜環基；且

R^{10} 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基及醯基，

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體，

其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在 T84 檢定中小於 30 μM 之 IC_{50} ；
- b) 在 FRT 檢定中，在 20 μM 下，大於 30% 抑制；
- c) 在 T84 檢定中，在 50 μM 下，大於 35% 抑制，其限制條件為該化合物不具有大於 30 μM 之 IC_{50} ；或
- d) 在 CHO-CFTR 檢定中，小於 55 μM 之 IC_{50} 。

在一態樣中， R^{10} 係選自由以下組成之群：苯基、經取代之苯基、苄基、經取代之苄基、苄醯基及經取代之苄醯基。

在一些實施例中， R^3 及 R^5 各自獨立地為鹵基。在一態樣

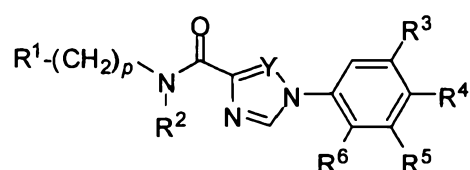
中， R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴。在另一態樣中， R^3 及 R^5 為氯。在另一態樣中， R^3 及 R^5 為溴。

在一態樣中， R^4 為氫或羥基。在一特定態樣中， R^4 為羥基。

在一態樣中， R^6 為氫或羥基。在一特定態樣中， R^6 為氫。

在一態樣中， p 為0或1。

在另一態樣中，本發明係關於式IA化合物，



IA

其中：

p 為0、1、2或3；

Y 為CH或N；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

R^2 為氫、羥基、烷基、經取代之烷基、烷氧基或經取代之烷氧基；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴；

R^4 為羥基；且

R^6 為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

在另一態樣中，本發明係關於式IA化合物，

其中：

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基

及經取代之芳基；

R^2 為氫或烷基；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴；

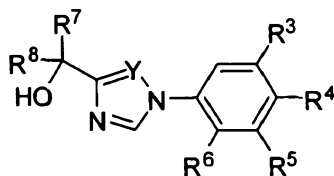
R^4 為羥基；

R^6 為氫；且

p為0、1或2。

在另一態樣中，p為0或1。

在另一態樣中，本發明係關於由式IB表示之式I化合物：



IB

其中：

Y為N或CH；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R^4 及 R^6 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺基羰基、磺醯胺基、烷氧基、-OC(O)-烷基、-OC(O)-經取代之烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-經取代之芳基、-OC(O)-雜芳基、-OC(O)-經取代之雜芳基、-OC(O)-

環烷基、-OC(O)-經取代之環烷基、-OC(O)-雜環基及-OC(O)-經取代之雜環基；

R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在T84檢定中小於30 μ M之 IC_{50} ；
- b) 在FRT檢定中，在20 μ M下，大於30%抑制；
- c) 在T84檢定中，在50 μ M下，大於35%抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μ M之 IC_{50} ；或
- d) 在CHO-CFTR檢定中，小於55 μ M之 IC_{50} 。

在一態樣中， R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基及經取代之芳基。在另一態樣中， R^7 與 R^8 相同。

在一態樣中，本發明係關於式IB化合物，其中Y為N。

在一態樣中，本發明係關於式IB化合物，其中 R^3 與 R^5 各自獨立地為鹵基。

在一態樣中，本發明係關於式IB化合物，其中 R^4 為羥基。

在一態樣中，本發明係關於式IB化合物，

其中：

Y為N；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴；

R^4 為羥基；

R^6 為氫；且

R^7 與 R^8 相同且選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基及經取代之芳基。

在一特定態樣中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中展現小於30 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中展現小於約30 μM ；或小於約25 μM ；或小於約20 μM ；或小於約15 μM ；或小於約10 μM ；或小於約5 μM ；或小於約3 μM ；或小於約2 μM ；或小於約1 μM ；或小於約0.5 μM ；或約0.1 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中展現約20 μM -30 μM 之間或約15 μM -30 μM 之間，或約1 μM -15 μM 之間；或約0.5 μM -1 μM 之間，或約1 μM -10 μM 之間，或約25 μM -30 μM 之間，或約5 μM -15 μM 之間之 IC_{50} 。

在另一態樣中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在FRT檢定中、在20 μM 下展現大於30%抑制。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在FRT檢定中、在20 μM 下展現大

於約30%抑制；或在20 μM 下展現大於約35%抑制；或在20 μM 下展現大於約40%抑制；或在20 μM 下展現大於約45%抑制；或在20 μM 下展現大於約50%抑制；或在20 μM 下展現大於約60%抑制；或在20 μM 下展現大於約70%抑制；或在20 μM 下展現大於約80%抑制；或在20 μM 下展現大於約90%抑制；在20 μM 下展現約99%抑制。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在FRT檢定中、在20 μM 下展現約30%-50%之間之抑制，在20 μM 下展現約40%-60%之間之抑制，或在20 μM 下展現約30%-40%之間之抑制，或在20 μM 下展現約50%-70%之間之抑制，或在20 μM 下展現約70%-90%之間之抑制，或在20 μM 下展現約80%-90%之間之抑制，或在20 μM 下展現約90%-99%之間之抑制。

在另一態樣中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中、在50 μM 下展現大於35%抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中、在50 μM 下展現大於約35%抑制；或在50 μM 下展現大於約40%抑制；或在50 μM 下展現大於約45%抑制；或在50 μM 下展現大於約50%抑制；或在50 μM 下展現大於約60%抑制；或在50 μM 下展現大於約70%抑制；或在50 μM 下展現大於約80%抑制；或在50 μM 下展現大於約90%抑制；或在50 μM 下展現約99%

抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在T84檢定中、在50 μM 下展現約35%-40%之間之抑制，或在50 μM 下展現約40%-50%之間之抑制，或在50 μM 下展現約50%-60%之間之抑制，或在50 μM 下展現約60%-70%之間之抑制，或在50 μM 下展現約70%-80%之間之抑制，或在50 μM 下展現約80%-90%之間之抑制，或在50 μM 下展現約90%-99%之間之抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} 。

在另一態樣中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在CHO-CFTR檢定中展現小於55 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在CHO-CFTR檢定中展現小於約55 μM ；或小於約50 μM ；或小於約45 μM ；或小於約40 μM ；或小於約35 μM ；或小於約30 μM ；或小於約25 μM ；或小於約20 μM ；或小於約15 μM ；或小於約10 μM ；或小於約5 μM ；或小於約3 μM ；或小於約2 μM ；或小於約1 μM ；或小於約0.5 μM ；或約0.1 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、II或III化合物，其中該化合物在CHO-CFTR檢定中展現約50 μM -40 μM 之間或約40 μM -30 μM 之間或約20 μM -30 μM 之間或約15 μM -30 μM 之間或約1 μM -15 μM 之間；或約0.5 μM -1 μM 之間，或約1 μM -10 μM 之間，或約25 μM -30 μM 之間，

或約 5 μM -15 μM 之間之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式 I、IA、IB、II 或 III 化合物，其中該化合物在 T84 檢定及 CHO-CFTR 檢定中展現小於約 30 μM ；或小於約 25 μM ；或小於約 20 μM ；或小於約 15 μM ；或小於約 10 μM ；或小於約 5 μM ；或小於約 3 μM ；或小於約 2 μM ；或小於約 1 μM ；或小於約 0.5 μM 或約 0.1 μM 之 IC_{50} 。

在一些實施例中，本發明係關於式 I、IA、IB、II 或 III 化合物，其中該化合物在 T84 檢定及 CHO-CFTR 檢定中展現約 20 μM -30 μM 之間或約 15 μM -30 μM 之間，或約 1 μM -15 μM 之間；或約 0.5 μM -1 μM 之間，或約 1 μM -10 μM 之間，或約 25 μM -30 μM 之間，或約 5 μM -15 μM 之間之 IC_{50} 。

一種選自由以下組成之群之化合物：

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-二苯甲基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-N-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；
- (1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮；
- (4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮；
- (4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1H-咪唑-4-基)甲酮；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(4-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(3-氯-4-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(聯苯-3-基甲基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(二甲基胺基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(5-氯-2-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(4-异丙氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-(2-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3,3-二苯基丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-(1-(4-溴苯基)乙基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3,5-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4,5-三氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,2-二苯基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(1H-吡唑-1-基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(3-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(3-(雙(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氟苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(1,3-雙(4-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氯-5-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(4-第三丁基苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(1,3-雙(2-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

N-(4-(3,5-雙(三氯甲基)苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(二甲基胺基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3-(二甲基胺基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3,4,5-三氯苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(三氯甲氧基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-氯-3-(三氯甲基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-第三丁基苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-氯-3-(三氯甲基)苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3-氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3-氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3,5-二氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(羥基甲基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

- N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-異丙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)
苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄
基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(4-苯氧
基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二
甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(3,3-二甲
基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-乙基-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(吡啶-3-
基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟
甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2,5,8,11-
四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-苯基-2,5,8,11,14,17-六氧雜十九烷-19-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-

(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基氧基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙氧基-N-(4-苯氧基苄基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-羥基-N-(3-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；及

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-(4-異丙基苯基)-4,4-二甲基-3-側氧基戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

熟習此項技術者應瞭解以上概述之實施例可以任何合適組合形式一起使用以產生以上未明確敘述之其他實施例，且該等實施例視為本發明之一部分。

熟習此項技術者應瞭解本文中描述之化合物可包括可以前基團(progroup)遮蔽以形成前藥之官能基。該等前藥在轉化為其活性藥物形式之前通常(但不必定)無藥理學活性。本發明所述之化合物可包括可在使用條件下水解或以其他方式裂解之前部分(promoiety)。舉例而言，酯基通常在暴露於胃之酸性條件時經受酸催化之水解以產生母羥基，或在暴露於腸或血液之鹼性條件時經受鹼催化之水解。因此，當經口投與個體時，包括酯部分之化合物可視為其相應羥基之前藥，不論該酯形式是否具有藥理學活性。

設計成在胃中化學裂解為活性化合物之前藥可採用包括該等酯之前基團。或者，前基團可設計成在酶(諸如酯酶、醯胺酶、脂肪酶(lipolase)及磷酸酶(包括三磷酸腺苷酶及激酶)等)存在下代謝。包括能夠在活體內代謝之鍵聯之前基團為熟知的且包括(舉例而言且不限於)醚、硫醚、矽烷基醚、矽烷基硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、胺基甲酸酯、硫代胺基甲酸酯、脲、硫脲及甲醯胺。

在前藥中，任何可利用之官能部分可以前基團遮蔽以產生前藥。本發明之化合物內之可以前基團遮蔽之官能基包括(但不限於)胺(一級胺及二級胺)、羥基、硫基(硫醇)及羧基。適於遮蔽活性化合物中之官能基以產生前藥之多種前基團在此項技術中為熟知的。舉例而言，可將羥基官能基遮蔽為磺酸酯、酯或碳酸酯前部分，其可在活體內水解以提供羥基。可將胺基官能基遮蔽為醯胺、胺基甲酸酯、亞胺、脲、苯腓基、磷醯基或次磺醯基前部分，其可在活體內水解以提供胺基。可將羧基遮蔽為酯(包括矽烷基酯及硫酯)、醯胺或雜芳基前部分，其可在活體內水解以提供羧基。熟習此項技術者顯而易見合適前基團及其相應前部分之其他特定實例。單獨或呈組合形式之所有此等前基團可包括於前藥中。

如上所述，前基團之身分並非關鍵，其限制條件為其可在所需使用條件下(例如在存在於胃中之酸性條件下)且/或藉由活體內存在之酶代謝，以產生生物學上之活性基團，例如如本文中描述之化合物。因此，熟習此項技術者應瞭

解前基團實際上可包含任何已知或後來發現之羥基、胺或硫醇保護基。合適保護基之非限制性實例可見於例如 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Greene & Wuts, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1991中。

另外，前基團之身分亦可選擇成賦予前藥所要之特性。舉例而言，可使用親脂性基團以減少水溶性且可使用親水性基團以增加水溶性。以此方式，可獲得針對所選投與模式而經特定調適之前藥。前基團亦可設計成賦予前藥其他性質，諸如改良之被動式腸吸收、改良之轉運介導式腸吸收、防止快速代謝(緩釋前藥)、組織選擇性傳遞、靶組織中之被動式富集，及靶向特異性轉運體。能夠賦予前藥此等特徵之基團為熟知的且描述於例如 Etmayer 等人，(2004), J. Med. Chem. 47(10):2393-2404中。此等參考文獻中所述之所有各種基團可用於本文中描述之前藥中。

如上所述，亦可選擇增加前藥之水溶性(與活性藥物相比)的前基團。因此，前基團可包括或可為適於賦予藥物分子經改良之水溶性的基團。該等基團為熟知的且包括(舉例而言且不限於)親水性基團，諸如烷基、芳基及芳基烷基，或經以下一或多者取代之環雜烷基：胺、醇、羧酸、亞磷酸、亞砷、糖、胺基酸、硫醇、多元醇、醚、硫醚及四級胺鹽。許多參考文獻教示前藥之使用及合成，包括例如 Etmayer 等人，同上及 Bungaard 等人，(1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507。

一般技術者應瞭解本發明之多種化合物及其前藥可展現

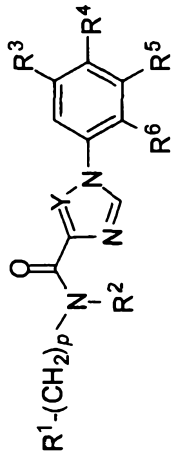
互變異構現象、構形異構現象、幾何異構現象及/或光學異構現象。舉例而言，本發明之化合物及前藥可包括一或多個對掌性中心及/或雙鍵且因此可以立體異構體形式存在，諸如雙鍵異構體(亦即幾何異構體)、對映異構體、非對映異構體及其混合物，諸如外消旋混合物。作為另一實例，本發明之化合物及前藥可以若干互變異構形式存在，包括烯醇形式、酮形式及其混合物。因為本說明書及申請專利範圍內之各種化合物名稱、化學式及化合物圖式僅代表可能之互變異構、構形異構、光學異構或幾何異構形式之一，所以應瞭解本發明涵蓋具有本文中描述之一或多種效用的化合物或前藥之任何互變異構、構形異構、光學異構及/或幾何異構形式以及此等各種不同異構形式之混合物。

視各種取代基之性質而定，本發明之化合物及前藥可呈鹽之形式。該等鹽包括醫藥學上可接受之鹽、適於獸醫使用之鹽等。如此項技術中所熟知，該等鹽可自酸或鹼衍生。在一實施例中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。

本發明之咪唑及三唑化合物

在一實施例中，本發明提供選自表1-3之化合物、其異構體、互變異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽。

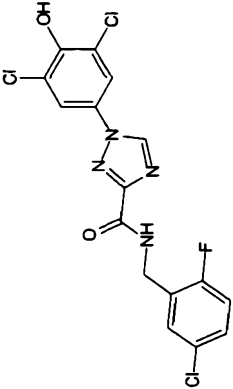
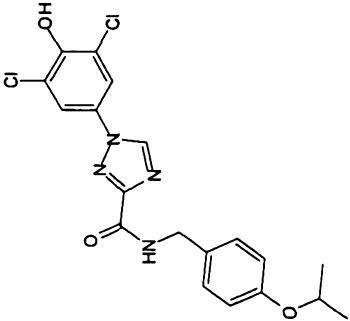
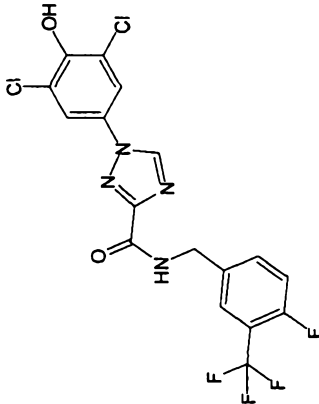
表 1



化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
1		4-第三丁基 基	1	甲基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)- 1-(3,5-二氯-4-羟基苯 基)-N-甲基-1H-1,2,4- 三唑-3-甲酰胺
2		二苯基甲基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-二苯甲基-1-(3,5-二 氯-4-羟基苯基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲酰胺
3		3-(三氟甲氧 基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羟基苯 基)-N-(3-(三氟甲氧 基)苄基)-1H-1,2,4-三 唑-3-甲酰胺
6		3-(三氟甲基) 苯基	1	甲基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羟基苯 基)-N-甲基-N-(3-(三 氟甲基)苄基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲酰胺

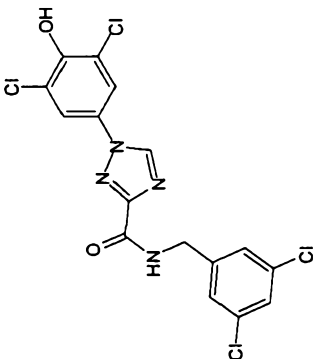
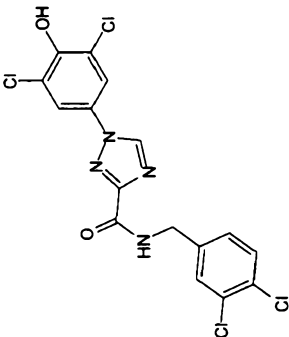
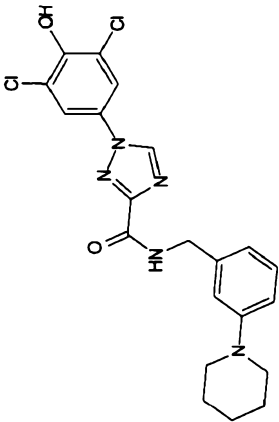
化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
7		4-(三氟甲氧基)苯基	1	甲基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
8		3-(三氟甲基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
9		1-(4-氟苯基)乙-1-基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
20		3-(三氟甲氧基)苯基	1	H	CH	Br	OH	Br	H	1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-N-((3-三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醯胺
21		3-(三氟甲氧基)苯基	0	Me	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
22		4-氯苯基	1	Me	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-氯苯基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
23		3-氯-4-氟苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(3-氯-4-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
24		3-氯-5-(三氟甲基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
25		3-苯基苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(聯苯-3-基甲基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
26		3-二甲基胺基苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(二甲基胺基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
27		5-氯-2-氧苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(5-氯-2-氧苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
28		4-異丙氧基苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(4-異丙氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
29		4-氯-3-(三氟甲基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

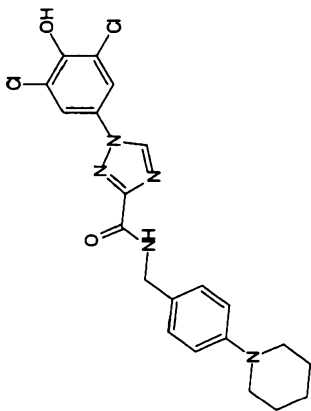
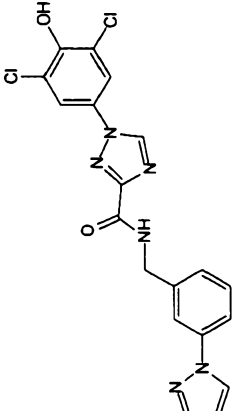
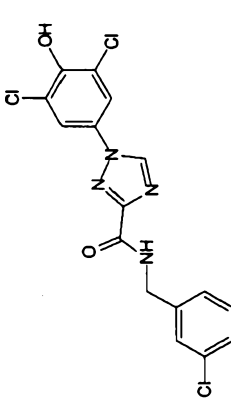
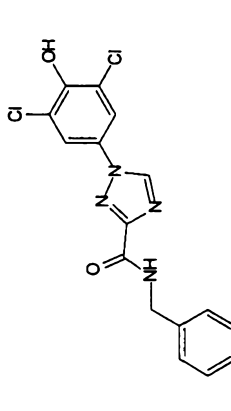
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
30		2-氯苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(2-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
31		二苯基甲基	2	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N(3,3-二苯基丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
32		1-(4-溴苯基)乙-1-基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(1-(4-溴苯基)乙基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
33		(4-氯苯基)(苯基)甲基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
34		4-第三丁基苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苯基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
35		2-(三氟甲基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
36		3,5-二氯苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,5-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
37		3,4-二氯苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
38		3-(哌啶-1-基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

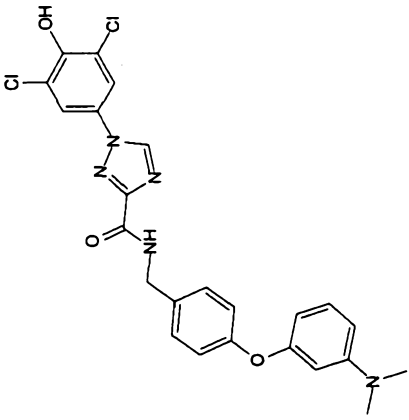
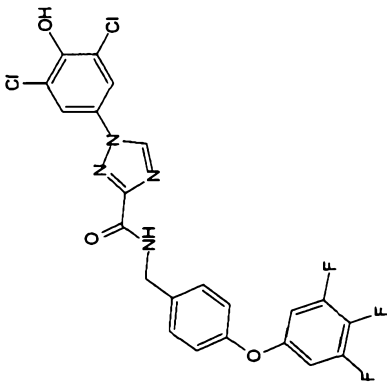
化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
39		4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
40		2-氯-5-(三氟甲基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
41		2-(二氟甲氧基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(二氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

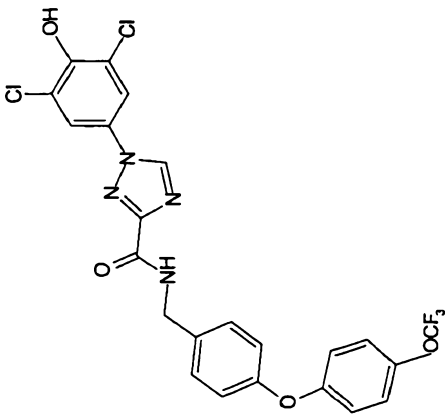
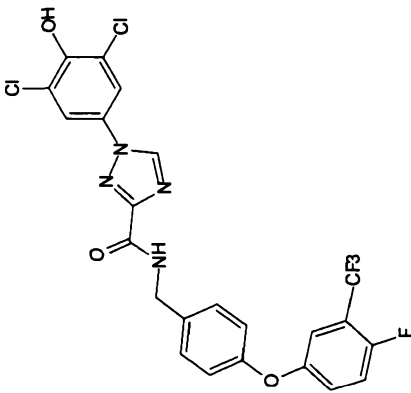
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
42		3,4-二氟苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
43		3,4,5-三氟苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4,5-三氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
44		二苯基甲基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,2-二苯基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

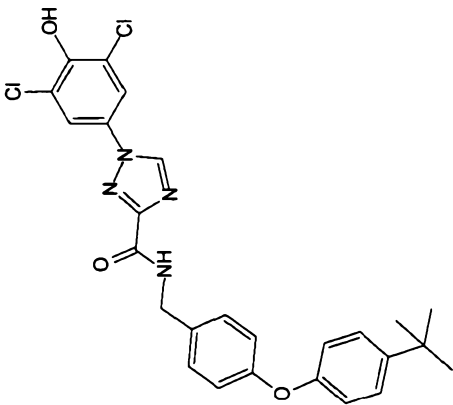
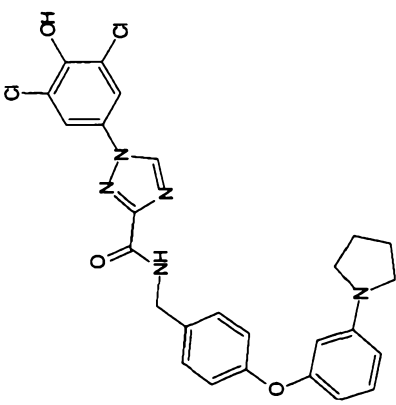
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
45		4-(吡啶-1-基) 苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(吡啶-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
46		(1H-吡啶-1-基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(1H-吡啶-1-基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
47		3-氯苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(3-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
48		4-氯苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

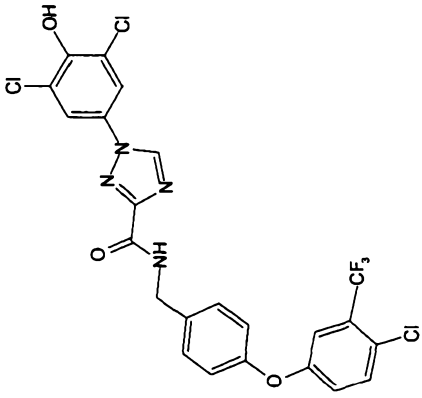
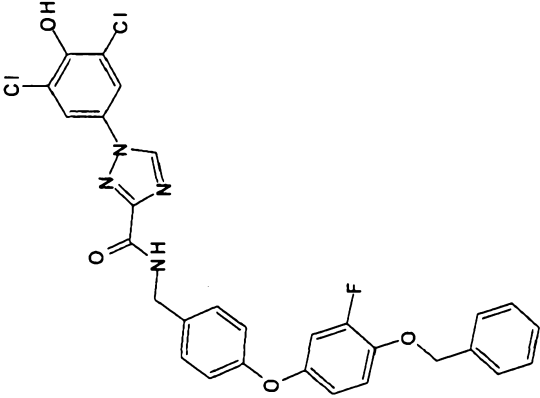
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
49		4-苯氧基苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
50		4-第三丁基苯基	1	3,3-二甲基-2-側氧基丁-1-基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苯基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
51		4-第三丁基苯基		烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-N-(4-第三丁基苯基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
60		苯基	1	3,3-二甲基丁基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苯基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

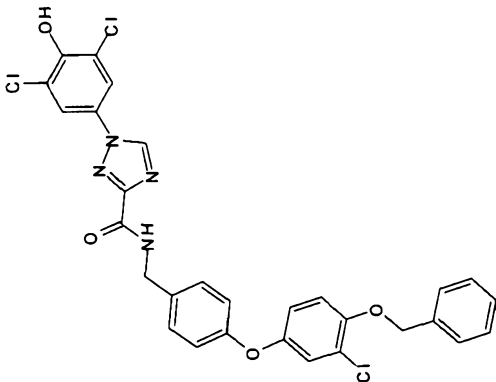
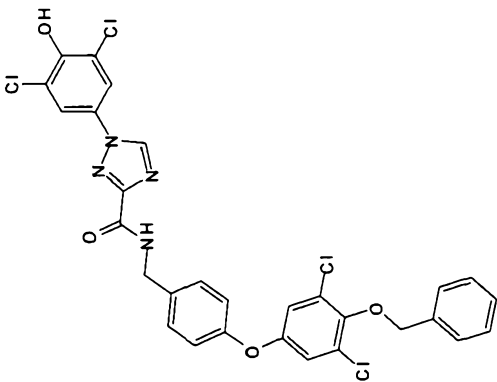
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
62		4-(3,5-雙(三氟 甲基)苯氧基) 苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(3,5-雙(三氟甲 基)苯氧基)苄基)-1- (3,5-二氯-4-羥基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
63		4-(4-(二甲基胺 基)苯氧基)苯 基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-(4-(二甲基 胺基)苯氧基)苄基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲醯 胺

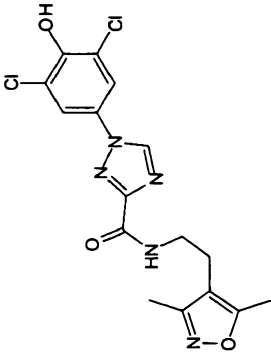
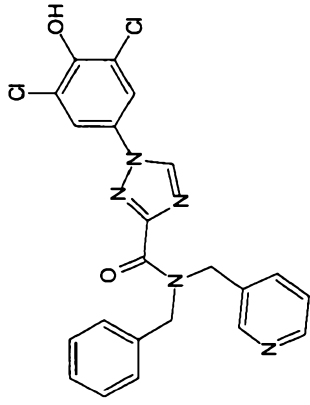
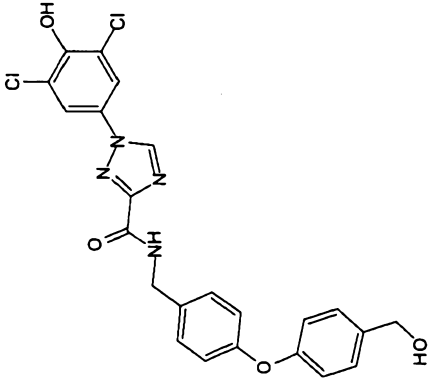
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
64		4-(3-(二甲基胺 基)苯氧基)苯 基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-(3-(二甲基 胺基)苯氧基)苄基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲 醯胺
65		4-(3,4,5-三氯 苯氧基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-(3,4,5-三氯 苯氧基)苄基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲 醯胺

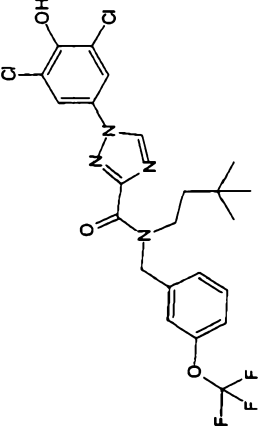
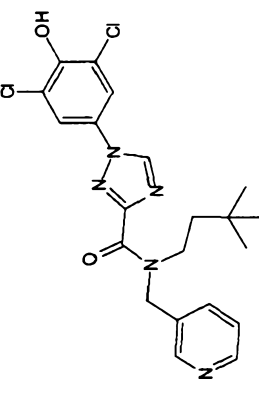
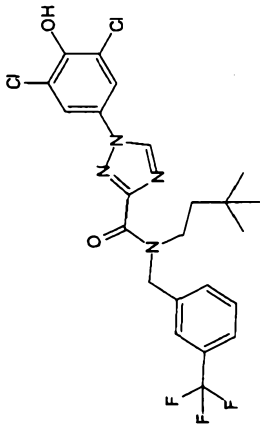
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
66		4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基	I	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
67		4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苯基	I	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

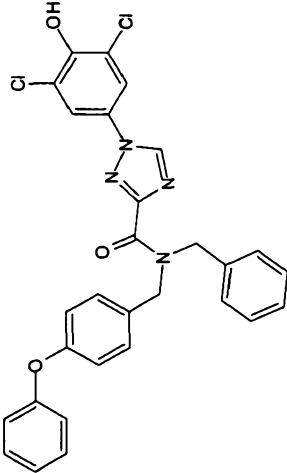
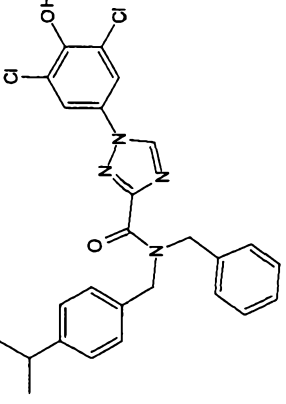
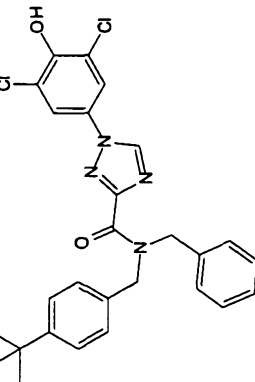
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
68		4-(4-第三丁基 苯氧基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(4-第三丁基苯 氧基)苄基)-1-(3,5-二 氯-4-羥基苯基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺
69		4-(3-(吡咯啉- 1-基)苯氧基) 苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-(3-(吡咯啉- 1-基)苯氧基)苄基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲醯 胺

化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
70		4-(4-氯-3-(三 氟甲基)苯氧 基)苯基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(4-氯-3-(三氟甲 基)苯氧基)苄基)-1- (3,5-二氯-4-羟基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲酰胺
71		4-(4-(苄氧基)- 3-氯苯氧基)苯 基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(4-(苄氧基)-3- 氯苯氧基)苄基)-1- (3,5-二氯-4-羟基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲酰胺

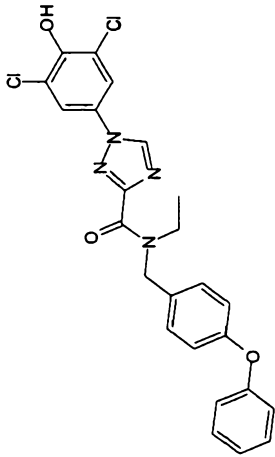
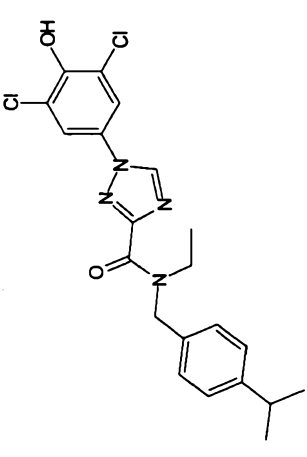
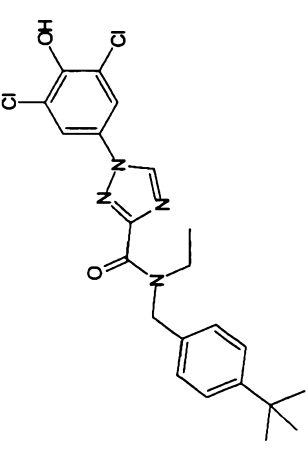
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
72		4-(4-(苄氧基)- 3-氯苯氧基)苯 基	I	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(4-(苄氧基)-3- 氯苯氧基)苄基)-1- (3,5-二氯-4-羥基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
73		4-(4-(苄氧基)- 3,5-二氯苯氧 基)苯基	I	H	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-(4-(苄氧基)-3,5- 二氯苯氧基)苄基)-1- (3,5-二氯-4-羥基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
74		3,5-二甲基異 噁唑-4-基	2	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(2-(3,5-二甲 基-異噁唑-4-基)乙基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲 醯胺
75		苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯- 4-羥基苯基)-N-(吡 啶-3-基甲基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺
76		4-(4-(羥基甲 基)苯氧基)苯 基	1	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-(4-(羥基甲 基)苯氧基)苄基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺

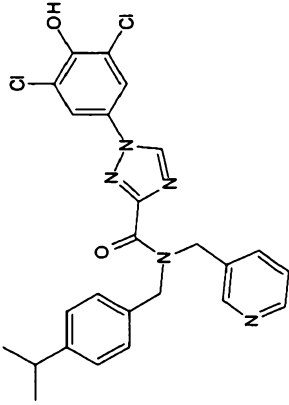
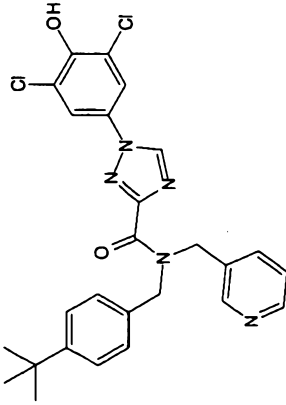
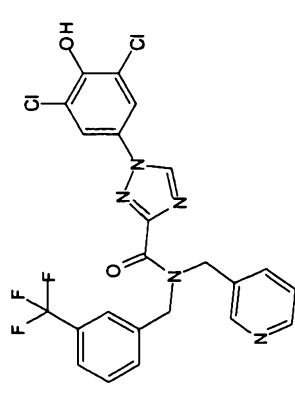
化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
77		3-(三氟甲氧基)苯基	1	3,3-二甲基丁基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲氧基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
78		吡啶-3-基	1	3,3-二甲基丁基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲氧基)-N-(吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
79		3-(三氟甲氧基)苯基	1	3,3-二甲基丁基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲氧基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

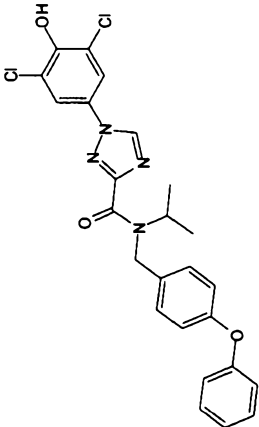
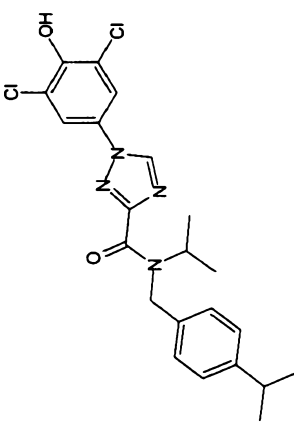
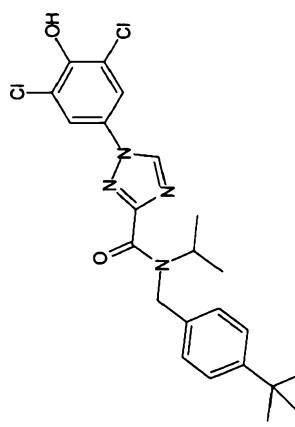
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
80		4-苯氧基苯基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
81		4-異丙基苯基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
82		4-第三丁基 基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

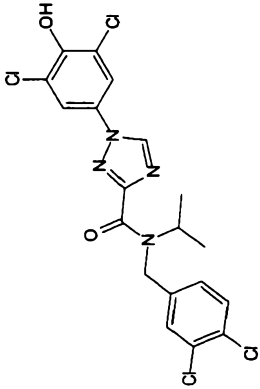
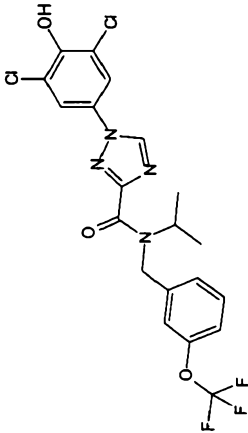
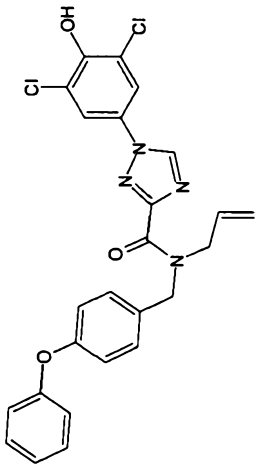
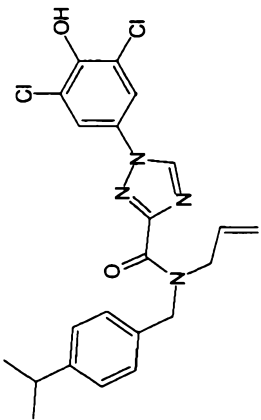
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
83		3,4-二氯苯基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
84		3-(三氟甲氧基)苯基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
85		3-(三氟甲基)苯基	1	苄基	N	Cl	OH	Cl	H	N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

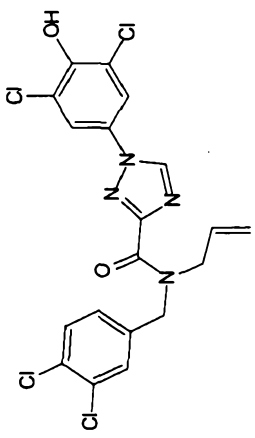
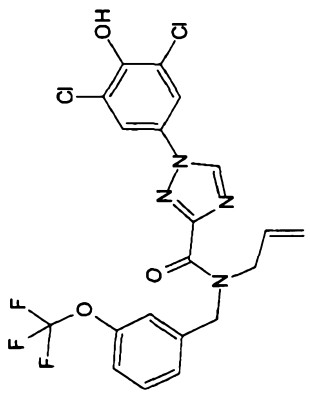
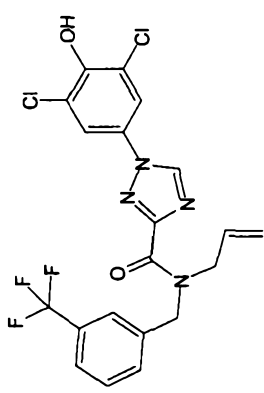
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
86		4-苯氧基苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
87		4-異丙基苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
88		4-第三丁基苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
89		3-(三氟甲基)苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
90		3-(三氟甲基)苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
91		4-苯氧基苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

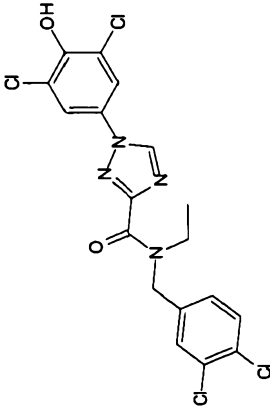
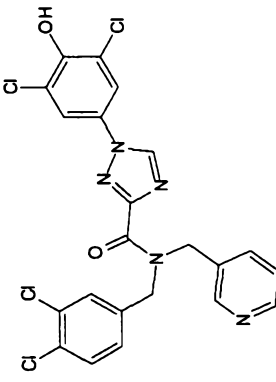
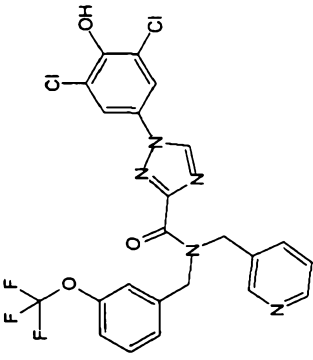
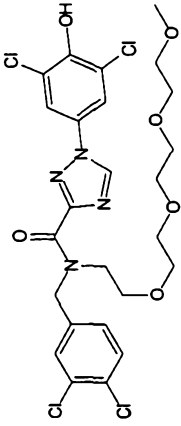
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
92		4-異丙基苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-異丙基苄 基)-N-(吡啶-3-基甲 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
93		4-第三丁基苯 基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)- 1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(吡啶-3-基甲 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
94		3-(三氟甲基) 苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(吡啶-3-基甲 基)-N-(3-(三氟甲基) 苄基)-1H-1,2,4-三唑- 3-甲醯胺

化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
95		4-苯氧基苯基	1	異丙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
96		4-異丙基苯基	1	異丙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
97		4-第三丁基苯基	1	異丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
98		3,4-二氯苯基	1	異丙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-異丙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
99		3-(三氟甲氧基)苯基	1	異丙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
100		4-苯氧基苯基	1	烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
101		4-異丙基苯基	1	烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

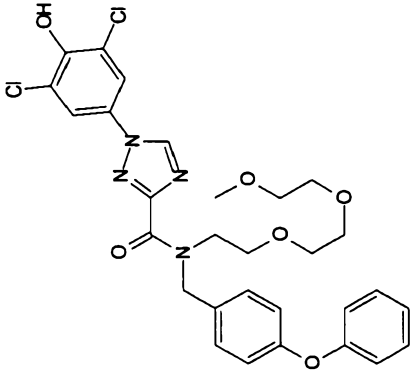
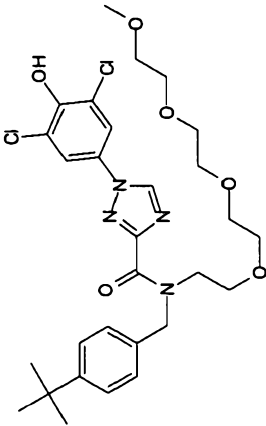
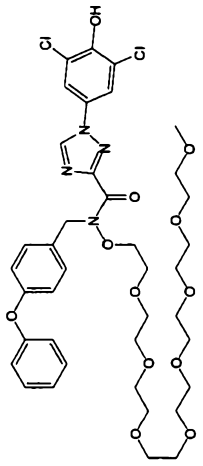
化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
102		3,4-二氯苯基	1	烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
103		3-(三氟甲氧基)苯基	1	烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
104		3-(三氟甲基)苯基	1	烯丙基	N	Cl	OH	Cl	H	N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
105		4-苯氧基苯基	1	3,3-二甲基 丁基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
106		4-第三丁基苯基	1	3,3-二甲基 丁基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
107		3,4-二氯苯基	1	3,3-二甲基 丁基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

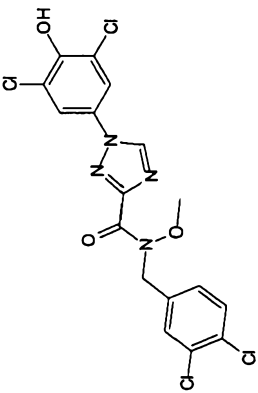
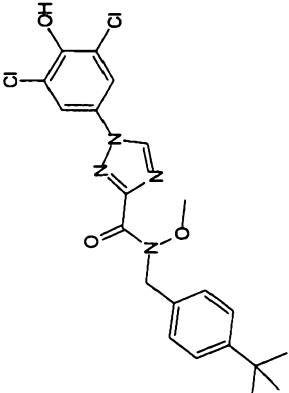
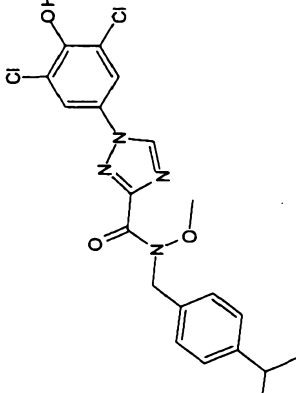
化合物 編號	結構	R ¹	p	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
108		3,4-二氯苯基	1	乙基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
109		3,4-二氯苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
110		3-(三氟甲氧基)苯基	1	吡啶-3-基 基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
111		3,4-二氯苯基	1	2,5,8,11-四 氧雜十三 烷-13-基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

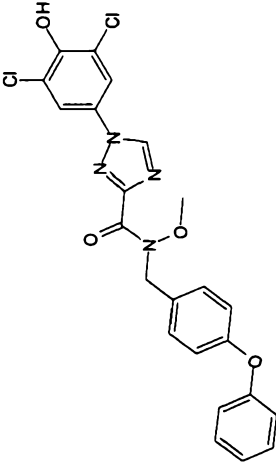
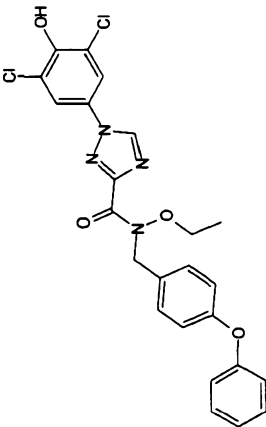
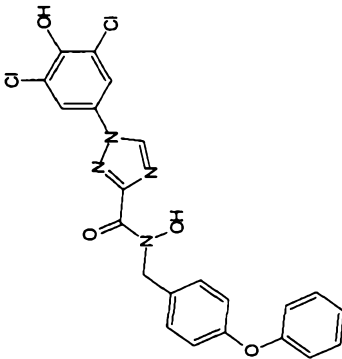
化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
112		4-苯氧基苯基	1	2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
113		3-(三氯甲氧基)苯基	1	2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-(3-(三氯甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
114		3,4-二氯苯基	1	2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

- 100 -

化合物編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
119		4-苯氧基苯基	1	2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
120		4-第三丁基苯基	1	2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苯基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
121		4-苯氧基苯基	1	2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

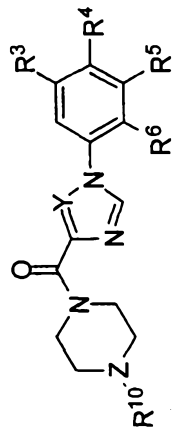
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
122		4-苯氧基苯基	1	2,5,8,11-四 氧雜十三 烷-13-基氧 基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(2,5,8,11-四氧雜十三 烷-13-基氧基)-1- (3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4-苯氧基苄 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
123		4-苯氧基苯基	1	2-(2-(2-甲氧 基乙氧基)乙 基氧基)乙 氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(2-(2-(2-甲氧 基乙氧基)乙氧基)乙 氧基)-N-(4-苯氧基苄 基)-1H-1,2,4-三唑-3- 甲醯胺
124		3-(三氟甲氧基) 苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-甲氧基-N-(3- (三氟甲氧基)苄基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺
125		3-(三氟甲氧基) 基)苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-甲氧基-N-(3- (三氟甲氧基)苄基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲醯 胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
126		3,4-二氯苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
127		4-第三丁基苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
128		4-異丙基苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
129		4-苯氧基苯基	1	甲氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲鹽胺
130		4-苯氧基苯基	1	乙氧基	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙氧基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲鹽胺
131		4-苯氧基苯基	1	OH	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-羥基-N-(3-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲鹽胺

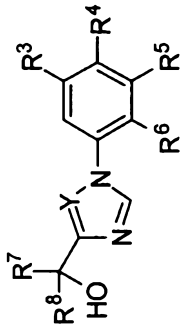
化合物 編號	結構	R ¹	P	R ²	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
132		4,4-二甲基-3- 側氧基-1-(3- (三氟甲基)苯 基)戊-2-基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4,4-二甲基-3- 側氧基-1-(3-(三氟甲 基)苯基)戊-2-基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺
133		4,4-二甲基-3- 側氧基-1-(3- (三氟甲氧基) 苯基)戊-2-基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(4,4-二甲基-3- 側氧基-1-(3-(三氟甲 氧基)苯基)戊-2-基)- 1H-1,2,4-三唑-3-甲醯 胺
134		4-異丙基苯 基)-4,4-二甲 基-3-側氧基 戊-2-基	0	H	N	Cl	OH	Cl	H	1-(3,5-二氯-4-羥基苯 基)-N-(1-(4-異丙基苯 基)-4,4-二甲基-3-側 氧基戊-2-基)-1H- 1,2,4-三唑-3-甲醯胺

表 2



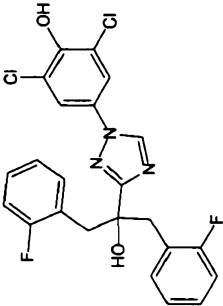
化合物 編號	結構	R ¹⁰	Z	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
4		3-(三氟甲基)苯基	N	N	Cl	OH	Cl	H	(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮
5		苯基甲基	CH	N	Cl	OH	Cl	H	(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮
19		苯基甲基	CH	CH	Br	OH	Br	H	(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮
61		苄基	CH	N	Cl	OH	Cl	H	(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮

表 3



化合物 編號	結構	R ⁷	R ⁸	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
52		3,5-二氯苯基	3,5-二氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚
53		3-氯苯基	3-氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(3-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚
54		3-氯苯基	3-氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(3-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚

化合物編號	結構	R ⁷	R ⁸	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
55		3,4-二氯苯基	3,4-二氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚
56		4-氯苯基甲	4-氯苯基甲	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(1,3-雙(4-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚
57		3-氯-5-氯苯基	3-氯-5-氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(3-氯-5-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚
58		4-第三丁基苯基	4-第三丁基苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(雙(4-第三丁基苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚

化合物 編號	結構	R ⁷	R ⁸	Y	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	名稱
59		2-氯苯基	2-氯苯基	N	Cl	OH	Cl	H	4-(3-(1,3-雙(2-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚

C. 本發明之方法

本文中揭示之化合物適用於治療病狀、病症或疾病或該病狀、病症或疾病之症狀，其中該病狀、病症或疾病對抑制功能性CFTR有反應。該等疾病或病狀包括(但不限於)各種形式之腹瀉、PKD及男性不育症。該等方法包括投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療該疾病。在一態樣中，本發明之化合物藉由抑制離子轉運(例如藉由CFTR所進行之 HCO_3^- 或鹵素離子(氯離子)轉運)來治療此等疾病。

在一態樣中，該等化合物及組合物經投與或傳遞可治療需要該治療之動物之腹瀉及相關症狀。廣泛使用之術語「動物」包括需要該治療之哺乳動物，諸如人類患者或其他家畜。在一態樣中，動物為幼兒(亦即小於2歲，或者小於1歲，或者小於6個月，或者小於3個月，或者小於2個月，或者小於1個月，或者小於2週)、新生兒(例如小於1週，或者小於1天)、兒科患者(例如小於18歲或者小於16歲)或另外為老年患者(大於65歲)。

因為CFTR功能與廣範圍之疾病(包括分泌性腹瀉、多囊性腎病(PKD)、心律不整、與新血管生成相關之病症、男性不育症、慢性阻塞性肺病、胰腺機能不全、細菌性肺病及分泌異常濃稠汗液、慢性特發性胰腺炎、竇炎、過敏性支氣管肺麩黴病(ABPA)、哮喘、原發性硬化性膽管炎、先天性雙側無輸精管(CBAVD)、輸卵管水腫、肝病、膽管

損傷、黏液黏稠病等)相關，所以當投與有需要之動物(諸如人類患者)時，投與有效量之本發明化合物將治療該等疾病。因此，在一態樣中，本發明係關於治療動物疾病之方法，其中該疾病對抑制功能性CFTR有反應且選自由分泌性腹瀉、多囊性腎病(PKD)、心律不整及與新血管生成相關之病症組成之群，該方法係藉由投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療疾病。可藉由本發明之化合物治療、對抑制功能性CFTR多肽有反應之疾病之其他實例包括(但不限於)慢性特發性胰腺炎、竇炎、過敏性支氣管肺麩黴病(ABPA)、哮喘、原發性硬化性膽管炎、先天性雙側無輸精管(CBAVD)、輸卵管水腫、肝病、膽管損傷及黏液黏稠病。

在一態樣中，本發明之化合物用於治療與腸分泌異常增多，尤其急性腸分泌異常增多相關之病狀。該腸分泌可導致腸發炎症病症及腹瀉，尤其分泌性腹瀉。在另一態樣中，本發明係關於藉由投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物來治療腹瀉。在另一實施例中，本發明係關於藉由投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物來治療分泌性腹瀉。在另一態樣中，本發明係關於藉由投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組

合物來治療腹瀉，其中腹瀉為例如感染性腹瀉、發炎性腹瀉或與化學治療相關之腹瀉。在一實施例中，本發明係關於治療分泌性腹瀉，其涉及使用本發明之化合物抑制CFTR氯離子通道。

如本文中所用，「腹瀉」意謂醫學症候群，其特徵為腹瀉之原發性症狀(或動物之下痢)及可由分泌失衡所引起且與潛在病因無關之繼發性臨床症狀，且因此包括滲出性(發炎性)腹瀉、吸收減少性腹瀉(滲透性、解剖性紊亂及腸胃蠕動障礙)及分泌性腹瀉。如上所提示，所有形式之腹瀉具有分泌成分。症狀包括(但不限於)結腸吸收障礙、潰瘍性結腸炎、志賀氏桿菌病(shigellosis)及阿米巴病(amebiasis)。滲透性腹瀉可由於消化異常(諸如乳糖不耐症)而發生。解剖性紊亂導致由諸如次全結腸切除術及胃結腸瘻(gastrocolic fistula)之程序所引起之吸收表面減少。腸胃蠕動障礙係因接觸時間減少所引起，接觸時間減少係因諸如甲狀腺機能亢進及大腸急躁症之疾病所致。分泌性腹瀉以腸壁細胞過度分泌流體及電解質為特徵。在典型形式中，過度分泌係因與滲透性、吸收能力及外因引起之腸內滲透梯度無關的變化所致。然而，所有形式之腹瀉可顯示分泌成分。

本發明之化合物及組合物亦可治療PKD及相關疾病或病症，諸如體染色體顯性多囊性腎病(ADPKD)、體染色體隱性多囊性腎病及獲得性囊性腎病。PKD之主要表現形式為腎小管之進行性囊性擴張，其最終導致一半患病個體之腎

衰竭。美國專利第5,891,628號及 Gabow, P. A. (1990) Am. J. Kidney Dis. 16:403-413。PKD相關之腎囊腫可擴大以含有數公升流體且腎臟通常進行性擴大，導致疼痛。其他異常(諸如血尿症、腎及尿路感染症、腎腫瘤、鹽及水失衡及高血壓)常由腎缺陷所引起。PKD中通常可見其他器官(包括肝臟、胰腺、脾臟及卵巢)之囊性異常。大範圍肝腫大偶爾導致門靜脈高壓症及肝功能衰竭。亦已在PKD中觀察到心瓣膜異常及蛛網膜下及其他顱內出血之頻率增加。美國專利第5,891,628號。已觀察到之生物化學異常已涉及蛋白質分選、細胞膜標記在腎上皮細胞內之分布、細胞外基質、離子轉運、上皮細胞更新及上皮細胞增殖。此等研究結果中記錄最詳盡的為管狀上皮細胞之組成異常，及細胞膜蛋白(諸如 Na^+/K^+ 三磷酸腺苷酶)之正態極化分布之逆轉。Carone, F.A.等人，(1994) Lab. Inv. 70:437-448。

可使用本發明之化合物治療之腹瀉可由暴露於多種病原體或媒介物所引起，該等病原體或媒介物包括(但不限於)霍亂毒素(霍亂弧菌(*Vibrio cholera*))、大腸桿菌(尤其腸毒性(ETEC))、沙門氏菌(*Salmonella*)(例如隱孢子蟲病(*Cryptosporidiosis*))、腹瀉病毒(例如輪狀病毒)、食物中毒，或導致由CFTR所介導之腸分泌增多的毒素暴露。

可由本發明之化合物治療之其他腹瀉包括與AIDS相關之腹瀉(例如AIDS相關性腹瀉)、由抗AIDS藥物(諸如蛋白酶抑制劑)及發炎性胃腸病症(諸如潰瘍性結腸炎、發炎性腸道疾病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease))、化學治療

及其類似因素所引起之腹瀉。已報導腸發炎調節腸鹽轉運之三種主要介體之表現且在潰瘍性結腸炎中因增加經上皮 Cl^- 分泌與抑制上皮 NaCl 吸收而造成腹瀉。參見例如 Lohi 等人，(2002) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol 283(3):G567-75)。

在一實施例中，本發明提供式 I、IA、IB、II 或 III 化合物或包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物用於治療腹瀉之用途。

在另一實施例中，本發明提供式 I、IA、IB、II 或 III 化合物或包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物用於治療有需要之動物之多囊性腎病(PKD)之用途，其包含向動物投與有效量之包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物，從而治療 PKD。

在另一實施例中，本發明提供式 I、IA、IB、II 或 III 化合物或包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物用於治療動物疾病之用途，該疾病對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽有反應，該用途包含向有需要之動物投與有效量之包含式 I、II 或 III 化合物之組合物，從而治療疾病。

在另一實施例中，本發明提供式 I、IA、IB、II 或 III 化合物或包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物用於抑制鹵素離子跨越表現功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽之哺乳動物細胞膜轉運的用途，其包含使 CFTR 多肽與有效量之包含式 I、IA、IB、II 或 III 化合物之組合物接

觸，從而抑制鹵素離子之轉運。

在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III化合物或包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物用於製造供治療腹瀉之藥物的用途。

在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III化合物或包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物用於製造供治療有需要之動物之多囊性腎病(PKD)之藥物的用途，其包含向動物投與有效量之包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物，從而治療PKD。

在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III化合物或包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物用於製造供治療動物之疾病之藥物的用途，該疾病對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽有反應，該用途包含向有需要之動物投與有效量之包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物，從而治療疾病。

在另一實施例中，本發明提供式I、IA、IB、II或III化合物或包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物的用途，係用於製造供抑制鹵素離子跨越表現功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽之哺乳動物細胞膜轉運的藥物，其包含使CFTR多肽與有效量之包含式I、IA、IB、II或III化合物之組合物接觸，從而抑制鹵素離子之轉運。

該等化合物及組合物可單獨或結合其他合適療法投與，該等其他合適療法諸如口服復水療法(ORT)、支援性腎療法、投與抗病毒素、疫苗或可治療潛在感染的其他化合

物，或向動物投與有效量之口服葡萄糖-電解質溶液。在另一態樣中，該等化合物或組合物與微量營養素(例如鋅、鐵及維生素A)共投與。該等療法可同時或並行投與。可藉由任何合適途徑投藥且投藥途徑隨待治療之疾病或病症及動物或人類患者之年齡及一般健康狀況而變化。

本發明之化合物可投與胃腸道之黏膜表面上(例如經腸途徑(諸如經口、腸內、管腔內)、以栓劑形式經直腸，及其類似途徑)或投與口腔或鼻腔之黏膜表面(例如鼻內、頰內、舌下及其類似途徑)。在一實施例中，本文中揭示之化合物係以適於經口投與、管腔內或腹膜內投與之醫藥調配物形式投與。在另一實施例中，本文中揭示之化合物係以適於持續釋放之醫藥調配物形式投與。

本發明之化合物亦可藉由抑制睪丸中之CFTR活性而進一步用作男性不育症藥物。

在一態樣中，該化合物係以包含該化合物及有效量之醫藥學上可接受之聚合物之持續釋放型調配物形式投與。該等持續釋放型調配物提供具有適於如本文中描述之治療之經改良之藥物動力學概況的組合物。在本發明之一態樣中，持續釋放型調配物提供減少之 C_{max} 及增加之 T_{max} ，而不改變藥物之生物可用性。

在一態樣中，該化合物與醫藥學上可接受之聚合物之約0.2%至約5.0% w/v溶液混合。在其他實施例中，醫藥學上可接受之聚合物之量為約0.25%與約5.0%之間；約1%與約4.5%之間；約2.0%與約4.0%之間；約2.5%與約3.5%之

間；或者約0.2%；約0.25%；約0.3%；約0.35%；約0.4%；約0.45%；約0.5%、約1.0%、約2.0%、約3.0%或約4.0%之聚合物。

本發明之治療及預防方法適用於治療需要該治療之人類患者。然而，該等方法並非僅限於人類患者，而是可實施用於治療有需要之任何動物。該等動物包括(但不限於)家畜及寵物，諸如牛、豬及馬、綿羊、山羊、貓及犬。亦稱為下痢之腹瀉為此等動物之主要死亡原因。

動物之腹瀉可由諸如斷乳或身體運動之任何重要轉變所引起。正如同人類患者一樣，一種形式之腹瀉為細菌或病毒感染之結果且通常在動物生命之最初幾個小時內出現。新生牛犢及豬常發生輪狀病毒及冠狀病毒之感染。輪狀病毒感染時常在出生12小時內出現。輪狀病毒感染之症狀包括排泄水樣糞便、脫水及虛弱。與輪狀病毒感染相比，導致新生動物較嚴重疾病之冠狀病毒具有更高死亡率。然而，幼小動物通常可同時感染一種以上病毒或病毒與細菌微生物之組合。此極大地增加疾病之嚴重程度。

本發明之另一態樣係關於抑制鹵素離子跨越表現功能性CFTR蛋白之哺乳動物細胞膜轉運的方法，其藉由使表現功能性CFTR之細胞與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II、IIA及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物接觸，從而抑制鹵素離子轉運。如本文中所用，術語「功能性CFTR」意謂全長野生型CFTR蛋白、其功能等效物或生物學上之活性片段。已在多種細胞

類型中分離、選殖且以重組方式表現CFTR，該等細胞類型包括(但不限於)費雪(Fischer)大鼠甲狀腺(FRT)上皮細胞、人類結腸T84細胞、腸隱窩細胞、結腸上皮細胞、小鼠纖維母細胞、支氣管上皮細胞、氣管支氣管上皮細胞、漿液/黏液性上皮細胞、腎臟細胞。該等細胞為熟習此項技術者所知且描述於例如 Galletta 等人，(2001) *J. Biol. Chem.* **276**(23):19723-19728；Sheppard 等人，(1994) *Am. J. Physiol.* **266** (Lung Cell. Mol. Physiol. **10**):L405-L413；Chao 等人，(1989) *Biophys. J.* **56**:1071-1081及Chao 等人，(1990) *J. Membrane Biol.* **113**:193-202中。表現CFTR之細胞株亦可自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection；ATCC)獲得。野生型CFTR之開放閱讀框架及多肽序列先前已描述於美國專利第6,984,487號、第6,902,907號、第6,730,777號及第6,573,073號中。作為等效聚核苷酸或多肽尤其排除 $\Delta 508$ 突變體(參見美國專利第7,160,729號及第5,240,846號)。功能CFTR之等效物包括(但不限於)具有跨越細胞膜轉運離子之相同或相似活性之聚核苷酸。在序列層面下，等效序列與野生型CFTR至少90%同源(如依據預設參數所測定)或為在嚴格條件下與此等編碼序列之互補序列雜交之彼等序列。生物學上之活性功能性片段為與野生型CFTR具有連續一致性、但含有少於1480個胺基酸之彼等片段。功能性片段已描述。參見美國專利第5,639,661號及第5,958,893號。

該等方法可在可接受之動物模型中活體內實施以證實活

體外功效或治療如上所述之疾病或病狀。

等效聚核苷酸亦包括與野生型CFTR超過75%或80%或超過90%或超過95%同源且使用序列同源性搜尋進一步分離且鑑別之聚核苷酸。使用依據預設參數運作之序列比對程式且對以下進行校正來測定序列同源性：序列資料中之不明確性、由於遺傳密碼之簡併但不改變胺基酸序列之核苷酸序列變化、保守胺基酸取代及核苷酸序列之相應變化，及因拼接變異體或序列之間不影響功能之少量缺失或插入所引起之比對序列長度變化。

在一實施例中，鹵素離子為 I^- 、 Cl^- 或 Br^- 中之至少一者。在一較佳實施例中，鹵素離子為 Cl^- 。在一實施例中，功能性CFTR為野生型全長CFTR。在一實施例中，哺乳動物細胞為上皮細胞或腎臟細胞。在一較佳實施例中，哺乳動物細胞為腸上皮細胞或結腸上皮細胞。

當用於治療或預防對抑制功能性CFTR有反應之疾病時，本發明之化合物可單獨地、以一或多種本發明化合物之混合物形式，或以與適用於治療該等疾病及/或與該等疾病相關之症狀之其他藥劑之混合物或組合形式投與。本發明之化合物亦可以與適用於治療其他病症或疾病之藥劑之混合物或組合形式投與，舉數例而言，該等藥劑諸如類固醇、膜穩定劑、5-脂肪加氧酶(5LO)抑制劑、白三烯合成及受體抑制劑、IgE同型轉換或IgE合成之抑制劑、IgG同型轉換或IgG合成之抑制劑、 β -促效劑、類胰蛋白酶抑制劑、阿司匹林(aspirin)、環加氧酶(COX)抑制劑、甲胺

喋呤、抗TNF藥物、厘度姍(retuxin)、PD4抑制劑、p38抑制劑、PDE4抑制劑及抗組織胺。本發明之化合物本身可以前藥之形式或以包含活性化合物或前藥之醫藥組合物形式投與。

該方法可在活體外或活體內實施。當在活體外實施時，該方法可用於篩檢具有相同或相似活性之化合物、組合物及方法。使用下述方法或熟習此項技術者已知且描述於Verkman 及 Galietta (2006) Progress in Respiratory Research, 第34卷，第93-101頁中之其他方法來測定活性。

舉例而言，人類結腸T84細胞可自歐洲細胞培養物保存中心(European Collection of Cell Cultures; ECACC)獲得且如供應商所述、在標準培養條件下生長。在檢定前一天，在標準黑壁、透明底384孔檢定板中，將每孔25,000個T84細胞塗布於由DMEM:F12及10% FBS組成之標準生長培養基中且培育隔夜。在檢定之日，使用標準檢定緩衝液(具有10 mM HEPES之HBSS)洗滌檢定板且在無血清細胞培養基中培育15分鐘，隨後添加可購得之膜電位敏感性螢光染料(FLIPR紅色膜電位染料，Molecular Devices Corporation)。在測試化合物存在及不存在下，將T84細胞與FLIPR紅色膜電位染料一起培育45分鐘，隨後轉移至可購得之螢光成像讀板器(FLIPR384, Molecular Devices Corporation)。每秒連續監測螢光強度歷時150秒；在最初10秒基線之後，在100 μ M磷酸二酯酶抑制劑異丁基-甲基

黃嘌呤(IBMx)存在下經由添加10 μ M弗斯可林(forskolin)來刺激CFTR通道活性。添加弗斯可林可活化細胞內腺苷酸環化酶1、提高cAMP含量且引起CFTR陰離子通道之磷酸化及開放。CFTR通道開放導致氯離子流出及隨後細胞去極化，此藉由螢光增加來量測。CFTR抑制劑化合物防止細胞去極化及相關之螢光增加。

僅出於說明之目的，如Gruenert (2004)，同上或Ma等人，(2002) J. Clin. Invest. 110:1651-1658中所述，可在96孔板上培養穩定共表現野生型人類CFTR及報導體蛋白(諸如綠色螢光蛋白(GFP)或突變體，諸如基於黃色螢光蛋白之C1³¹/I⁻鹵離子感測劑，例如YFP-H148Q)的費雪大鼠甲狀腺(FRT)細胞。在48小時培育之後，將96孔板中之匯合FRT-CFTR-YFP-H148Q細胞以磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌三次且隨後藉由與含有5 μ M弗斯可林、25 μ M芹菜素及100 μ M IBMx之混合物一起培育5分鐘來激活CFTR鹵離子傳導。在碘離子流入檢定(其中細胞暴露於100 mM內導向碘離子梯度)之前五分鐘，添加10 μ M及20 μ M最終濃度之測試化合物。記錄基線YFP螢光兩秒，接著在快速添加含有I⁻之溶液以形成I⁻梯度之後，連續記錄螢光12秒。如熟習此項技術者所知且Yang等人，(2002) J. Biol. Chem.: 35079-35085中所述，可依據I⁻梯度形成後之螢光減少時程計算I⁻流入之初始速率。

CFTR通道之活性亦可使用電生理學方法直接量測。量測CFTR電流之實例方案稱為全細胞膜片鉗方法。作為說

明，使用 HEKA EPC-10 放大器在室溫(約 21°C)下進行記錄。使用 Sutter P-97 拉製儀、自具有 2 MΩ 與 3 MΩ 之間之電阻之 1.7 mm 毛細管玻璃製造電極。為了記錄 CFTR 通道，細胞外溶液可含有(以 mM 為單位)150 NaCl、1 CaCl₂、1 MgCl₂、10 葡萄糖、10 甘露糖醇及 10 TES(pH 7.4)，且細胞內(吸管)溶液可含有 120 CsCl、MgCl₂、10 TEA-Cl、0.5 EGTA、1 Mg-ATP 及 10 HEPES(pH 7.3)。

CFTR 通道藉由細胞外溶液中之弗斯可林(5 μM)活化。使細胞電位保持於 0 mV 且依據經 500 毫秒自 -120 mV 至 +80 mV 之電壓勻升方案每隔 10 秒記錄電流。不採用漏電減法。使用 Biologic MEV-9/EVH-9 快速灌注系統將化合物澆注於個體細胞上。

有關抑制活性之其他活體外方法已描述於此項技術中，例如美國專利公開案第 2005/0239740 號(段落 [0184] 及 [0185])。對於 PKD 而言，治療活性係使用此項技術認可之方法(例如美國專利公開案第 2006/0088828 號、第 2006/0079515 號及第 2003/0008288 號中所述)來測定。

對腹瀉治療進行活體內驗證研究時，使小鼠(CD1 品系，25-35 g)禁食且可以諸如腹膜內氯胺酮(40 mg/kg)及甲苯噻嗪(8 mg/kg)之任何合適藥劑使其麻醉後進行手術。應使用加熱墊將體溫維持於 36-38°C。在腹部形成小切口且藉由縫線分離盲腸近端之 3 個閉合腸(回腸及/或十二指腸/空腸)環(長度 15-30 mm)。在存在或不存在合適劑量之測試化合物下，將 100 μL PBS 或含有霍亂毒素(1 μg)之 PBS 注入環

中。用縫線縫合腹部切口且容許小鼠自麻醉恢復。約四至六個小時後，將小鼠麻醉，移除腸環，且量測環長度及重量以定量淨流體分泌，淨流體分泌以環之g/cm度量。

對PKD治療活性進行活體內驗證研究時，可使用經充分表徵之Han:SPRD大鼠作為ADPKD模型。Cowley B.等人，(1993) *Kidney Int.* **49**:522-534；Gretz N.等人，(1996) *Nephrol. Dial. Transplant* **11**:46-51；Kaspereit-Rittinghausen J.等人，(1990) *Transpl. Proc.* **22**:2582-2583；及Schafer K.等人，(1994) *Kidney Int.* **46**:134-152。使用此模型，將不同量之化合物或組合物投與動物且記錄治療效果。

D. 醫藥調配物及投藥

如本文中描述，本發明之化合物或其異構體、前藥、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽可以醫藥組合物本身或以水合物、溶劑合物、N-氧化物或醫藥學上可接受之鹽之形式調配。通常，該等鹽於水溶液中之溶解性比相應游離酸及鹼更大，但亦可形成溶解性比相應游離酸及鹼更低的鹽。本發明在其範圍內包括該等化合物及其鹽之溶劑合物，例如水合物。該等化合物可具有一或多個不對稱中心且因此可以對映異構體與非對映異構體形式存在。應瞭解所有該等異構體及其混合物涵蓋於本發明之範圍內。

在一實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含選自本發明之化合物或其異構體、水合物、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、防腐劑、穩定劑或其混合物。

在一實施例中，該等方法係作為用於治療本文中描述之病狀之治療手段來實施。因此，在一特定實施例中，可使用本發明之化合物來治療動物個體(包括人類)之如本文中描述之病狀。該等方法通常包含向個體投與治療病狀有效量之本發明之化合物或其鹽、前藥、水合物或N-氧化物。

在一些實施例中，個體為非人類哺乳動物，包括(但不限於)牛、馬、貓、犬、齧齒動物或靈長類動物。在另一實施例中，個體為人類。

本發明之化合物可以多種調配物及劑量提供。應瞭解，論述調配物時提及本發明之化合物或「活性」化合物當合適時亦意欲包括化合物之前藥之調配物，如熟習此項技術者所知。

在一實施例中，化合物係以醫藥學上可接受之無毒鹽形式提供。本發明化合物之醫藥學上可接受之合適鹽包括酸加成鹽，諸如與氫氯酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、順丁烯二酸、丁二酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸形成之彼等鹽。胺基鹽亦可包含四級銨鹽，其中胺基氮原子攜有合適有機基團，諸如烷基、烯基、炔基或經取代之烷基部分。此外，當本發明之化合物攜有酸性部分時，其醫藥學上可接受之合適鹽可包括金屬鹽，諸如鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；及鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知方法來形成，諸如藉由使游離鹼形式之產物與一或多個當量之合適酸於鹽不溶性溶劑或介質中或於諸如水之溶劑(該溶劑可在真

空中藉由冷凍乾燥移除)中反應，或藉由合適離子交換樹脂將現有鹽之陰離子交換成另一種陰離子。

包含本文中描述之化合物(或其前藥)的醫藥組合物可藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包埋或凍乾方法製造。該等組合物可以習知方式、使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。

本發明之化合物可經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、經鼻噴霧吸入、陰道、直腸、舌下、尿道(例如尿道栓劑)或表面投與途徑(例如凝膠、軟膏劑、乳膏劑、氣化噴霧劑等)投與且可單獨或一起調配成合適劑量單位調配物，該等調配物含有適於各種投藥途徑之醫藥學上可接受之習知無毒性載劑、佐劑、賦形劑及媒劑。

用於投與化合物之醫藥組合物宜以單位劑型提供且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。醫藥組合物例如可如下製備：使活性成份均勻且緊密地與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者合併，且必要時隨後使產物成形為所需調配物。本發明活性化合物以足以產生所需治療效果之量包含於醫藥組合物中。舉例而言，本發明之醫藥組合物可採用實際上適於任何投藥模式(包括例如表面、經眼、經口、頰內、全身性、經鼻、注射、經皮、直腸及陰道)之形式，或適於吸入或吹入投藥之形式。

表面投與的化合物或前藥可調配為溶液、凝膠、軟膏劑、乳膏劑、懸浮液等劑型，如此項技術中所熟知。

全身性調配物包括為藉由注射(例如皮下、靜脈內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射)投藥所設計之彼等調配物以及為經皮、經黏膜、經口或經肺投藥所設計之彼等調配物。

適用可注射製劑包括活性化合物於水性或油性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。組合物亦可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於注射之調配物可以單位劑型提供，例如安瓿或多劑量容器，且可含有所添加之防腐劑。

或者，可注射調配物可以在使用前以合適媒劑(包括(但不限於)無菌無熱原質水、緩衝液及右旋糖溶液)復原之粉末形式提供。為此，活性化合物可藉由此項技術中已知之任何方法(諸如凍乾)乾燥且在使用前復原。

對於經黏膜投藥而言，將適於滲透障壁之穿透劑用於調配物中。該等穿透劑在此項技術中已知。

口服醫藥組合物可採用例如藉由習知方法、以醫藥學上可接受之賦形劑製備之口含錠、錠劑或膠囊的形式，該等賦形劑諸如黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法、以例如糖、膜或腸溶包衣包覆。另外，呈適於經口使

用之形式之含有作為活性成份之2,4-取代之嘧啶二胺或其前藥的醫藥組合物亦可包括例如糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。

意欲經口使用之組合物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組合物之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群之藥劑以便提供醫藥學上美觀且可口之製劑。錠劑含有活性成份(包括藥物及/或前藥)與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑之混合。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑(例如玉米澱粉或海藻酸)；黏合劑(例如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia))；及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可未經包覆或其可藉由已知技術包覆以延遲胃腸道中之崩解及吸收且從而提供較長時間之持續作用。舉例而言，可採用延時釋放物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號、第4,166,452號及第4,265,874號中所述之技術包覆以形成用於控制釋放的滲透治療性錠劑。本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。

口服液體製劑可採用例如酏劑、溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可以在使用之前與水或其他合適媒劑組合之無水產物形式提供。該等液體製劑可藉由習知方法、以醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山

梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇、cremophoreTM或分餾植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。合適時，製劑亦可含有緩衝鹽、防腐劑、調味劑、著色劑及甜味劑。

如所熟知，口服製劑經適當調配可獲得活性化合物之控制釋放或持續釋放。本發明之持續釋放型調配物的形式較佳為包含本發明之化合物與部分中和之pH依賴性黏合劑之緊密混合物之壓縮錠劑，該黏合劑控制化合物在胃之pH範圍內(通常約2)及腸之pH範圍內(通常約5.5)溶解於水性介質中之速率。

為了提供本發明化合物之持續釋放，可選擇一或多種pH依賴性黏合劑以控制持續釋放型調配物之溶解概況以使得當調配物通過胃及胃腸道時調配物緩慢且連續地釋放化合物。因此，適用於本發明之pH依賴性黏合劑為在其滯留於胃(其中pH值低於約4.5)中期間抑制錠劑快速釋放藥物且在下部胃腸道(其中pH值通常大於約4.5)中促進該劑型釋放治療量之本發明化合物的彼等黏合劑。醫藥技術中已知為「腸溶」黏合劑及包衣劑之多種物質具有所需pH溶解性質。實例包括鄰苯二甲酸衍生物，諸如乙烯系聚合物及共聚物、羥基烷基纖維素、烷基纖維素、乙酸纖維素、乙酸羥基烷基纖維素、纖維素醚、乙酸烷基纖維素及其偏酯以及低碳烷基丙烯酸及低碳烷基丙烯酸酯及其偏酯之聚合物

及共聚物之鄰苯二甲酸衍生物。本發明之持續釋放型調配物中所存在之一或多種pH依賴性黏合劑之量在約1重量%至約20重量%、更佳約5重量%至約12重量%範圍內且最佳為約10重量%。

一或多種pH非依賴性黏合劑可用於本發明之經口持續釋放型調配物中。pH非依賴性黏合劑可以約1重量%至約10重量%範圍內之量且較佳以約1重量%至約3重量%範圍內之量且最佳以約2重量%存在於本發明之調配物中。

本發明之持續釋放型調配物亦可含有與化合物及pH依賴性黏合劑緊密混合之醫藥賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑可包括例如pH非依賴性黏合劑或成膜劑，諸如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、中性聚(甲基)丙烯酸酯、澱粉、明膠、糖、羧甲基纖維素及其類似物。其他適用醫藥賦形劑包括稀釋劑，諸如乳糖、甘露糖醇、無水澱粉、微晶纖維素及其類似物；表面活性劑，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇酯、脫水山梨糖醇酯及其類似物；及著色劑及調味劑。潤滑劑(諸如滑石及硬脂酸鎂)及其他製錠助劑亦可視情況存在。

本發明之持續釋放型調配物具有約50重量%至約95重量%或95重量%以上之範圍內且較佳介於約70重量%至約90重量%之間之本發明化合物；5%與40%之間，較佳5%與25%之間且更佳5%與15%之間之pH依賴性黏合劑含量；其中該劑型之其餘部分包含pH非依賴性黏合劑、填充劑及其他視情況選用之賦形劑。

頰內投與之組合物可採用以習知方式調配之錠劑或口含錠形式。

對於直腸及陰道投藥途徑而言，活性化合物可調配為含有諸如可可脂或其他甘油酯之習知栓劑基質之溶液(對於保留灌腸劑而言)、栓劑或軟膏劑。

經鼻投與或藉由吸入或吹入投與的活性化合物或前藥宜藉助於合適推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、碳氟化合物、二氧化碳或其他合適氣體)、以氣化噴霧劑之形式自加壓包裝或霧化器傳遞。在加壓氣化噴霧劑之情況下，可藉由提供傳遞定劑量的閥門來確定劑量單位。用於吸入器或吹入器中之膠囊及藥筒(例如包含明膠之膠囊及藥筒)可調配成含有化合物與合適粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。可根據已知技術、使用以上所提及之彼等合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配此懸浮液。無菌可注射製劑亦可為非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。化合物亦可以經直腸或尿道投與藥物之栓劑之形式投與。

對於表面使用而言，可採用含有本發明化合物之乳膏劑、軟膏劑、凍膠、凝膠、溶液、懸浮液等形式。在一些實施例中，本發明之化合物可使用聚乙二醇(PEG)調配供表面投與。此等調配物可視情況包含其他醫藥學上可接受

之成份，諸如稀釋劑、穩定劑及/或佐劑。

可用於投與本發明化合物之裝置包括此項技術中熟知之彼等裝置，諸如定劑量吸入器、液體霧化器、乾粉吸入器、噴霧器、熱汽化器及其類似物。投與本發明之特定化合物之其他合適技術包括電流體動力學氣化噴霧器。如熟習此項技術者所知，化合物之調配、調配物的傳遞量及投與單一劑量之持續時間視所用吸入裝置之類型以及其他因素而定。對於一些氣化噴霧傳遞系統(諸如霧化器)而言，投與頻率及啟動系統之時間長度主要視氣化噴霧劑中化合物之濃度而定。舉例而言，霧化溶液中之化合物濃度較高時，可使用較短投與時間。在一些實施例中，諸如定劑量吸入器之裝置可產生較高氣化噴霧劑濃度且可短時間操作以傳遞所需量之化合物。諸如乾粉吸入器之裝置傳遞活性劑直至自裝置排出指定裝載量之藥劑為止。在此類型吸入器中，指定量之粉末中之化合物之量決定單次投與所傳遞之劑量。

經由乾粉吸入器所投與之本發明化合物之調配物通常可包括含有化合物之細粉狀乾粉，但粉末亦可包括增積劑、緩衝劑、載劑、賦形劑、其他添加劑或其類似物。本發明化合物之乾粉調配物中可包括例如視需要稀釋粉末以便特定粉末吸入器傳遞的添加劑、有助於加工調配物的添加劑、向調配物提供有利粉末性質的添加劑、有助於將來自吸入裝置之粉末分散的添加劑、使調配物穩定的添加劑(例如抗氧化劑或緩衝劑)、向調配物提供味道的添加劑或

其類似添加劑。典型添加劑包括單醣、雙醣及多醣；糖醇及其他多元醇，諸如乳糖、葡萄糖、棉子糖(raffinose)、松三糖(melezitose)、乳糖醇、麥芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇、澱粉或其組合；界面活性劑，諸如山梨糖醇、雙磷脂醯膽鹼或卵磷脂；及其類似物。

為了延長傳遞，本發明之化合物或前藥可調配為儲槽式製劑以便藉由植入或肌肉內注射來投與。活性成份可與合適聚合物或疏水性物質一起調配(例如可接受之油中之乳液)或與離子交換樹脂一起調配，或調配為微溶性衍生物(例如微溶性鹽)。或者，可使用經皮傳遞系統，其製造為緩慢釋放活性化合物以便經皮吸收之黏著盤或貼片。為此，可使用滲透增強劑促進活性化合物經皮滲透。合適經皮貼片描述於例如美國專利第5,407,713號、美國專利第5,352,456號、美國專利第5,332,213號、美國專利第5,336,168號、美國專利第5,290,561號、美國專利第5,254,346號、美國專利第5,164,189號、美國專利第5,163,899號、美國專利第5,088,977號、美國專利第5,087,240號、美國專利第5,008,110號及美國專利第4,921,475號中。

或者，可使用其他醫藥傳遞系統。脂質體及乳液為可用於傳遞活性化合物或前藥之熟知傳遞媒劑實例。亦可使用諸如二甲亞砜(DMSO)之某些有機溶劑，惟通常以較大毒性為代價。

若需要，則醫藥組合物可提供於包裝或施配裝置中，該

包裝或施配裝置可含有一或多個含有活性化合物之單位劑型。該包裝可例如包含金屬箔或塑膠箔，諸如發泡包裝。該包裝或施配裝置可附有投藥說明書。

本文中描述之化合物或前藥或其組合物通常以達成預期結果之有效量使用，例如治療或預防所治療之特定病狀之有效量。化合物可治療性投與以達成治療益處或預防性投與以達成預防益處。治療益處意謂所治療之潛在病症根除或改善及/或一或多種與潛在病症相關之症狀根除或改善以使得患者報導情緒或病狀改善，不論患者是否仍可能罹患潛在病症。舉例而言，將化合物投與罹患腹瀉之患者不僅在根除或改善腹瀉時，而且在患者報導與腹瀉相關之症狀之嚴重程度降低或持續時間縮短時提供治療益處。治療益處亦包括中止或減緩疾病發展，不論是否實現改善。

化合物之投與量視多種因素而定，包括例如所治療之特定病狀、投與模式、所治療之病狀之嚴重程度、患者年齡及體重、特定活性化合物之生物可用性。判定有效劑量完全在熟習此項技術者之能力範圍內。如熟習此項技術者所知，本發明化合物之較佳劑量亦視所治療個體之年齡、體重、一般健康狀況及病狀嚴重程度而定。當藉由吸入投與時，亦可能需要針對個體性別及/或個體肺活量來調適劑量。投與化合物或其前藥之劑量及頻率亦視化合物是否調配成用於治療病狀之急性發作抑或預防性處理病症而定。熟習此項技術者將能判定特定個體之最佳劑量。

對於預防性投與而言，可將該化合物投與處於發展上述

病狀之一之風險中的患者。舉例而言，若不知道患者是否對特定藥物過敏，則可在投與藥物之前投與該化合物以避免或改善對藥物之過敏性反應。或者，可採用預防性投與以避免診斷患有潛在病症之患者之症狀發作。

初始可利用活體外檢定估計有效劑量。舉例而言，用於動物之初始劑量經調配可使得活性化合物之循環血液或血清濃度等於或高於特定化合物之 IC_{50} ，如活體外檢定所量測。考量特定化合物之生物可用性來計算達成該等循環血液或血清濃度的劑量完全在熟習此項技術者之能力範圍內。作為指導，讀者可參考Fingl及Woodbury, 「General Principles, 」 GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACEUTICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 第1章, 第1-46頁, 最新版, Pergamagon Press及其中引用之參考文獻。

亦可依據活體內資料(諸如動物模型)估計初始劑量。適用於測試化合物治療或預防上述各種疾病之功效的動物模型在此項技術中為熟知的。一般技術者可例行地修改該資訊以判定投與人類之合適劑量。

劑量範圍通常為約0.0001毫克/公斤/日或0.001毫克/公斤/日或0.01毫克/公斤/日至約100毫克/公斤/日，但可更高或更低，此尤其視化合物活性、其生物可用性、投與模式及上述各種因素而定。可個別地調整劑量及時間間隔以提供足以保持治療或預防效果的化合物血漿含量。舉例而言，尤其視投與模式、所治療之特定適應症及處方醫師之判斷

而定，化合物可每週投與一次，每週投與多次(例如每隔一天)，每天投與一次或每天投與多次。在局部投與或選擇性吸收(諸如局部表面投與)之情況下，活性化合物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。熟習此項技術者能夠使有效局部劑量最佳化而無需不當實驗。

化合物較佳提供治療或預防益處而不導致實質性毒性。化合物之毒性可使用標準醫藥程序測定。毒性與治療(或預防)效果之間之劑量比率為治療指數。展現高治療指數之化合物為較佳。

關於本發明化合物之劑量要求的上述揭示內容與前藥之必需劑量有關，熟習此項技術者顯然瞭解前藥之投與量亦視多種因素而定，包括例如特定前藥之生物可用性及在所選投與途徑下轉化為活性藥物化合物之轉化率及效率。針對特定用途及投與模式判定前藥之有效量完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

亦提供套組以便投與本發明之化合物、其前藥或包含化合物之醫藥調配物，其可包含一定劑量之如本文中揭示之至少一種化合物或包含至少一種化合物之組合物。套組可另外包含合適封裝及/或化合物使用說明書。套組亦可包含用於傳遞本發明之至少一種化合物或包含至少一種化合物之組合物的構件，諸如吸入器、噴霧施配器(例如經鼻噴霧器)、用於注射之注射器，或膠囊、錠劑、栓劑之壓縮包，或如本文中描述之其他裝置。

其他類型之套組提供化合物及試劑以製備供投與之組合

物。組合物可呈無水或凍乾形式或呈溶液、尤其無菌溶液形式。當組合物呈無水形式時，試劑可包含用於製備液體調配物之醫藥學上可接受之稀釋劑。套組可含有投與或施配組合物之裝置，包括(但不限於)注射器、吸管、經皮貼片或吸入器。

套組可包括結合本文中描述之化合物使用的其他治療化合物。此等化合物可以單獨形式提供或與本發明化合物混合。套組包括關於製備及投與組合物、組合物之副作用及任何其他相關資訊的合適說明書。說明書可呈任何合適格式，包括(但不限於)印刷品、錄影帶、電腦可讀磁碟或光碟。

在一實施例中，本發明提供包含選自本發明之化合物或其前藥之化合物、封裝及使用說明書之套組。

在另一實施例中，本發明提供包含醫藥調配物、封裝及使用說明書之套組，該醫藥調配物包含選自本發明之化合物或其前藥之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、防腐劑、穩定劑或其混合物。在另一實施例中，提供治療患有或易患本文中描述之病狀之個體的套組，其包含含有一定劑量之如本文中揭示之本發明化合物或組合物的容器及使用說明書。容器可為此項技術中已知且適於儲存及傳遞口服、靜脈內、表面、直腸、尿道或吸入調配物之任何彼等容器。

亦可提供套組，其含有足夠劑量之化合物或組合物以長期(諸如1週、2週、3週、4週、6週或8週或8週以上)為個體

提供有效治療。

E. 本發明化合物之一般合成

可經由多種不同合成路徑、使用可購得之起始物質及/或藉由習知合成方法製備之起始物質來合成本發明之化合物及前藥。熟習此項技術者亦瞭解在下述方法中，中間化合物之官能基可能需要由合適保護基保護。

所用任何保護基之確切身分視所保護之官能基之身分而定，且對熟習此項技術者顯而易見。關於選擇合適保護基之指導以及其連接及移除之合成策略可見於例如 Greene & Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第3版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)及其中引用之參考文獻中。官能基之實例包括羥基、胺基、巰基及羧酸。

因此，「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能基時遮蔽、降低或防止官能基之反應性的原子團。通常，保護基可視需要在合成過程中選擇性地移除。保護基之實例可見於 Greene 及 Wuts, 如上所述及另外可見於 Harrison 等人, COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY 中。代表性胺基保護基包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧羰基(「CBZ」)、第三丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽烷基(「TMS」)、2-三甲基矽烷基-乙磺醯基(「TES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(「Fmoc」)、硝基-藜蘆基氧基羰基

基(「NVOC」)及其類似基團。代表性羥基保護基包括(但不限於)使羥基醯化而形成乙酸酯及苯甲酸酯或烷基化而形成苄基及三苯甲基醚以及烷基醚、四氫吡喃基醚、三烷基矽烷基醚(例如TMS或TIPPS基團)、芳基矽烷基醚(例如三苯基矽烷基醚)、混合烷基及芳基取代之矽烷基醚及烯丙基醚的羥基保護基。

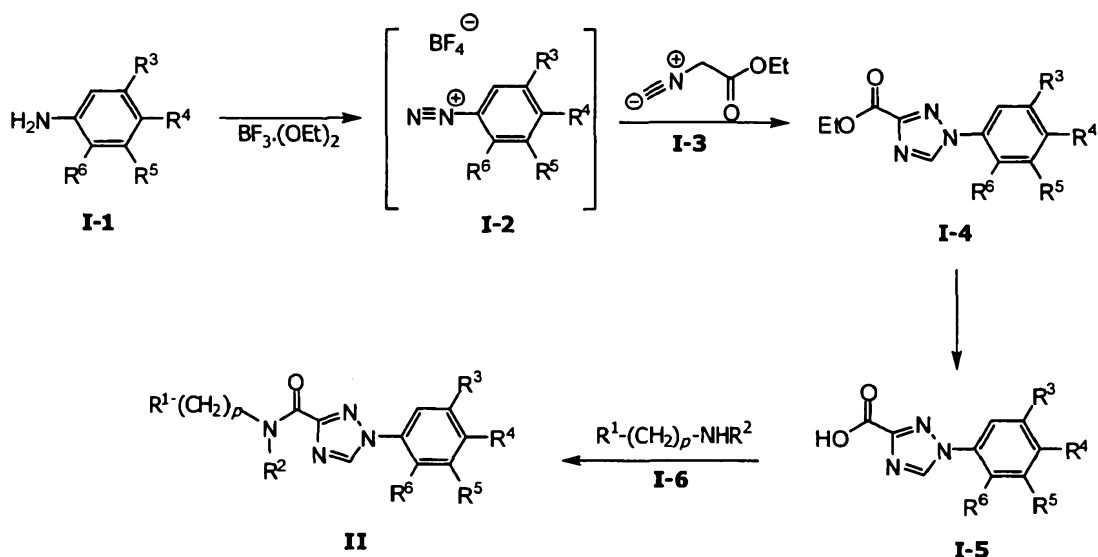
以下反應流程說明製造本發明化合物之方法。應瞭解一般技術者將能藉由相似方法或藉由熟習此項技術者已知之方法製造本發明之化合物。一般而言，起始組份可自諸如Aldrich之來源獲得，或根據一般技術者已知之來源合成(參見例如Smith及March, MARCH'S ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY: REACTIONS, MECHANISMS, AND STRUCTURE, 第5版(Wiley Interscience, New York))。另外，本發明化合物之各種經取代之基團(例如 R^1 - R^6 等基團)可根據一般技術者已知之方法連接至起始組份、中間組份及/或最終產物。

以下流程I-II中描述可用於合成本發明化合物之各種例示性合成路徑。特定言之，可使用下文中揭示之方法合成式I、IA、IB、II、IIA及III化合物。可例行地修改此等方法以合成本文中描述之化合物及前藥。

a. 合成各種含有三唑之化合物

在一例示性實施例中，如以下流程I中所說明，可自重氮化合物I-2合成由式II表示之各種含有三唑之式I化合物：

流程 I



在流程I中，基團 R^1 、 p 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如本文中所定義。起始重氮化合物 I-2 可自芳族胺 I-1 製備，芳族胺 I-1 可為市售化合物或使用標準有機化學技術製備。舉例而言，芳族胺 I-1 可自合適芳基鹵化物及氮製備。

化合物 I-4 係藉由習知方法製備。通常，該等方法包括在亞硝酸酯（諸如亞硝酸異丙酯或亞硝酸異戊酯）存在下使化合物 I-1 與醚合三氟化硼反應。持續進行反應直至實質上完成（如藉由例如相變、薄層層析或高效液相層析所證明）為止，實質上完成通常在 10 至 30 分鐘內發生。反應通常在低溫下進行且較佳維持於約 5-10°C。重氮化合物 I-2 藉由習知方法（諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法）回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一較佳實施例中，重氮化合物 I-2 係藉由過濾回收。隨後使重氮化合物 I-2 與水性介質中之約等莫耳量或較佳稍低於等莫耳量之異氰基乙酸乙酯 I-3 反應約 4 至 12 小時，或較佳約

6至8小時。反應通常在高溫下進行，例如反應維持於約65℃。化合物I-4藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一較佳實施例中，化合物I-4係藉由過濾回收。

化合物I-4藉由習知水解反應條件轉化為化合物I-5。化合物I-5藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一較佳實施例中，化合物I-5係藉由過濾回收。

化合物I-5在化合物I-6及偶合劑存在下轉化為化合物II。各種偶合劑(包括各種碳化二亞胺試劑，諸如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC))可在其他活化劑(諸如1-氧化2-羥基吡啶或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-磷(PyBOP)或六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎂(HBTU)及1-羥基苯并三唑(HOBt))存在或不存在下單獨或組合使用。標準偶合條件通常包括鹼，諸如三乙胺(Et₃N)或二甲基胺基吡啶(DMAP)。特定言之，使用偶合劑活化化合物I-5且與約等莫耳量或較佳稍低於等莫耳量之化合物I-6合併且攪拌約12至24小時。反應通常在高溫下進行且較佳維持於約45℃。持續反應直至實質上完成(如藉由例如薄層層析或高效液相層析所證明)為止。所得三唑化合物II藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收。在一實施例中，化合物II

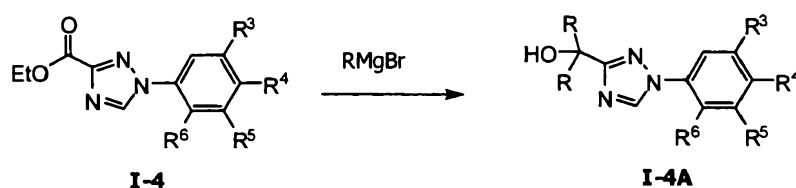
係藉由製備型高效液相層析純化。

當反應溶液藉由例如微波迅速加熱時，流程I中描述之反應可更快速地進行。化合物I-6可購自商業來源或使用標準有機化學技術製備。舉例而言，可使用標準合成有機化學、在取代或胺化反應條件下、自合適烷基或芳基鹵化物前驅物合成胺I-6。亦參見Vogel, 1989, PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY, Addison Wesley Longman, Ltd.及John Wiley & Sons, Inc.。

熟習此項技術者將瞭解，在一些情況下化合物I-1及I-6可包含在合成期間需要保護之官能基。所用任何保護基之確切身分視所保護之官能基之身分而定，且對熟習此項技術者顯而易見。關於選擇合適保護基之指導以及其連接及移除之合成策略可見於例如Greene & Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第3版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)及其中引用之參考文獻(下文稱為「Greene & Wuts」)中。

在一例示性實施例中，如以下流程Ia中所說明，可自化合物I-4合成由式IB表示之各種含有三唑之式I化合物：

流程 Ia



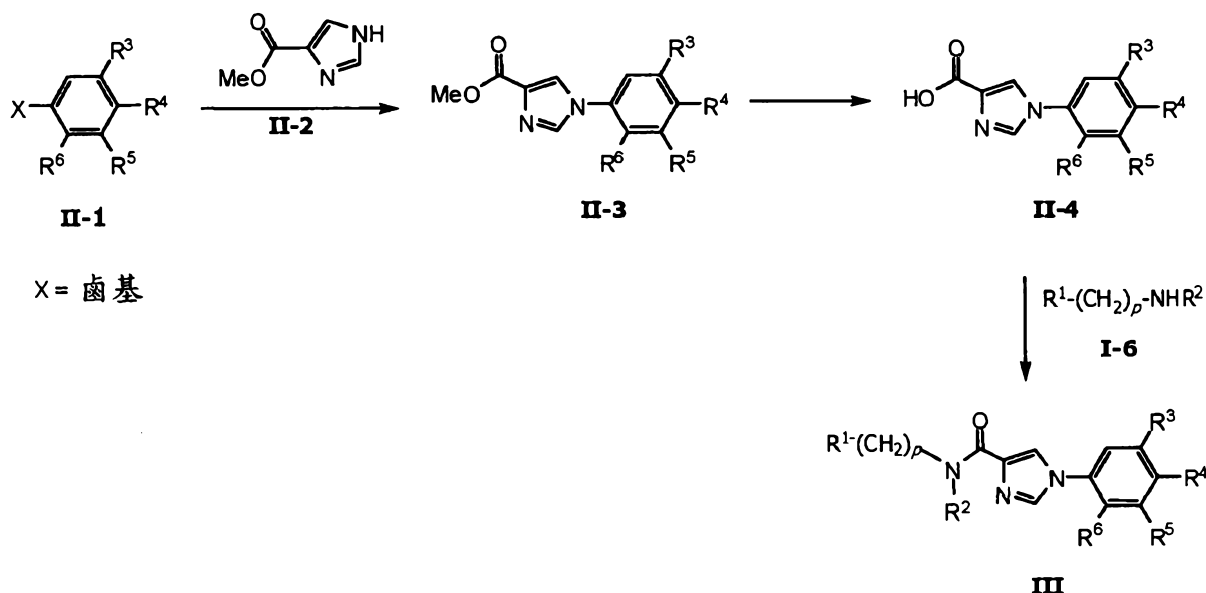
化合物I-4藉由與格林納試劑(Grignard reagent)RMgBr反應而轉化為化合物I-4A，其中R為烷基、經取代之烷基、

芳基或經取代之芳基。I-4A表示式IB化合物，其中 R^7 與 R^8 相同。或者，格林納試劑可為 R^7MgBr 與 R^8MgBr (其中 R^7 與 R^8 不同)之混合物以使得藉由I-4與格林納試劑反應所製備之I-4A表示 R^7 與 R^8 不同之式IB化合物。化合物I-4A藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一較佳實施例中，化合物I-4A係藉由過濾回收。

b. 合成各種含有咪唑之化合物

在一例示性實施例中，如以下流程II中所說明，可自芳基鹵化物I-1合成由式III表示之各種含有咪唑之式I化合物：

流程 II



在流程II中，基團 R^1 、 p 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如本文中所定義，且X為鹵素，諸如碘。起始芳基鹵化物II-1可購自商業來源或使用標準有機化學技術製備。舉例而言，起始芳基鹵化物II-1可在催化劑(諸如鐵)存在下、使用鹵化

劑(諸如分子氯、溴、碘、N-鹵代丁二醯亞胺或三鹵化四烷基銨試劑)、經由鹵化反應、自合適芳族化合物製備。

化合物II-3藉由在分子篩存在下、在惰性氣氛下、在碳酸鉀存在下，使II-1與至少等莫耳量且較佳稍微過量之化合物II-2反應來製備。約10至20分鐘之後，添加催化量之三氯甲磺酸銅。反應通常在高溫下且較佳在約100℃至120℃下進行。持續進行反應直至實質上完成(如藉由例如薄層層析或高效液相層析所證明)為止，實質上完成通常在8至24小時且較佳10至14小時內發生。所得咪唑酯化合物II-3藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一實施例中，化合物II-3係藉由層析純化。

化合物II-3在室溫下藉由習知水解反應條件(諸如三溴化硼)轉化為化合物II-4。化合物II-4藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收，或者不經純化及/或分離而用於下一步驟。在一較佳實施例中，化合物II-4藉由蒸發回收且不經純化而用於下一步驟。

化合物II-4在化合物I-6及偶合劑存在下轉化為化合物III。各種偶合劑(包括各種碳化二亞胺試劑，諸如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC))可在活化劑(諸如1-氧化2-羥基吡啶或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-磷(PyBOP)或六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎂(HBTU)及1-羥基苯并三唑(HOBt))存在

或不存在下單獨或組合使用。標準偶合條件通常包括鹼，諸如三乙胺(Et_3N)或二甲基胺基吡啶(DMAP)。特定言之，使用偶合劑活化化合物II-4且與約等莫耳量或較佳稍微過量之化合物I-6合併且在室溫下攪拌約12至24小時。持續反應直至實質上完成(如藉由例如薄層層析或高效液相層析所證明)為止。所得咪唑化合物III藉由習知方法(諸如蒸發、層析、沈澱、結晶及其類似方法)回收。在一實施例中，化合物III係藉由製備型高效液相層析純化。

當反應溶液藉由例如微波迅速加熱時，流程II中描述之反應可更快速地進行。化合物I-6可購自商業來源或使用標準有機化學技術製備。舉例而言，可使用標準合成有機化學、在取代或胺化反應條件下、自合適烷基或芳基鹵化物前驅物合成胺I-6。亦參見Vogel, 1989, PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY, Addison Wesley Longman, Ltd.及John Wiley & Sons, Inc.。

熟習此項技術者將瞭解，在一些情況下化合物II-1及I-6可包含在合成期間需要保護之官能基。所用任何保護基之確切身分視所保護之官能基之身分而定，且對熟習此項技術者顯而易見。關於選擇合適保護基之指導以及關於其連接及移除之合成策略可見於例如Greene & Wuts(上述)中。

以下實例意欲說明本發明之各種實施例。

實例

參考僅用來例示本發明之以下實例來進一步瞭解本發明。本發明之範圍不受所例示之實施例限制，該等實施例

僅用來說明本發明之個別態樣。在功能上等效之任何方法係在本發明之範圍內。熟習此項技術者根據以上描述將顯而易見除本文中所述以外的對本發明之各種潤飾。該等潤飾屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

在以下實例以及整篇本申請案中，以下縮寫具有以下含義。若未定義，則術語具有其普遍接受之含義。

APCI = 大氣壓化學電離

ATP = 三磷酸腺苷

br = 寬

conc = 濃

d = 雙重峰

DMEM = 杜貝卡氏改良之依格氏培養基(Dulbecco's modified eagle's medium)

DMF = 二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲亞砜

EDC = N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺

EGTA = 乙二醇四乙酸

Et = 乙基

FBS = 胎牛血清

g = 公克

HOPO = 1-氧化2-羥基吡啶

LC = 液相層析

LCMS = 液相層析質譜分析

m = 多重峰

m/z = 質量/電荷

Me	=	甲基
mg	=	毫克
MHz	=	兆赫
min	=	分鐘
mL	=	毫升
mm	=	毫米
mM	=	毫莫耳濃度
mmol	=	毫莫耳
ms	=	毫秒
MS	=	質譜
mV	=	毫伏
MΩ	=	兆歐姆
N	=	正常條件
NaOAc	=	乙酸鈉
ng	=	奈克
nM	=	奈莫耳濃度
nm	=	奈米
NMR	=	核磁共振
ppm	=	百萬分率
q	=	四重峰
Rt	=	滯留時間
rt	=	室溫
s	=	單峰
SSC	=	標準檸檬酸鹽溶液
t	=	三重峰
Et ₃ N	=	三乙胺

UV = 紫外線

v/v = 體積/體積

μg = 微克

μL = 微升

μm = 微米

μM = 微莫耳濃度

一般合成方法

除非另有說明，否則所有化學品皆購自商業供應者且無需進一步純化即可使用。NMR光譜係用Bruker 400 MHz光譜儀記錄。化學位移係以內標物Me₄Si相對於CDCl₃溶液之低場百萬分率(0.0 ppm)報導。對於DMSO-d₆溶液而言，在2.49 ppm之溶劑峰校準。

標準酸性LC-MS條件：(10cm_esci_formic或
10cm_apci_formic)：

使用Phenomenex Luna 5 μm C18 (2), 100×4.6 mm(附加防護筒)管柱，其使用具有0.1%(v/v)甲酸之乙腈(遠UV級)：具有0.1%甲酸之水(經由Elga UHQ單元獲得之高純度)梯度。流動速率為2 mL/min。使用Waters二極體陣列偵測器(起始範圍210 nm，結束範圍400 nm，範圍間隔4.0 nm)進行UV偵測。質譜偵測係經由單一四極子LCMS儀器。視化合物類型而定，電離為ESCiTM或APCI。所用梯度係自0.00分鐘時之95%水性溶劑進行至3.50分鐘時之5%水性溶劑。此百分率隨後再保持2分鐘。

標準鹼性LC-MS條件：(10cm_esci_bicarb或
10cm_apci_bicarb)：

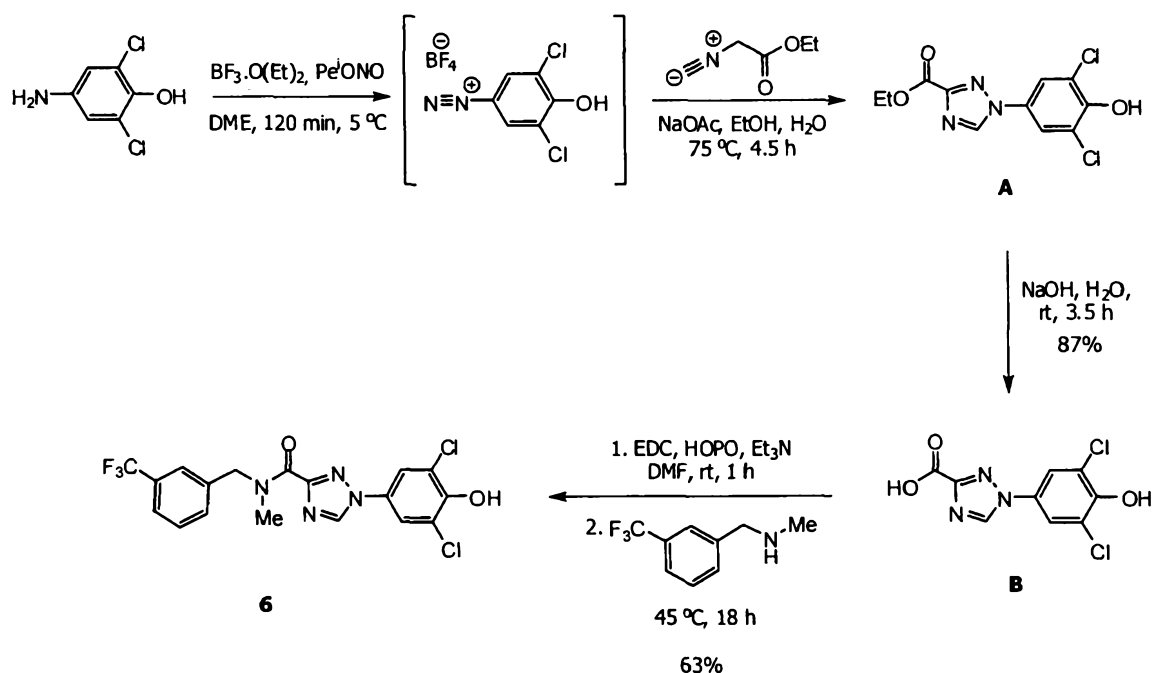
使用 Waters Xterra MS 5 μm C18, 100 \times 4.6 mm(附加防護筒)管柱，其使用乙腈(遠UV級)：具有 10 mM 碳酸氫銨之水(經由 Elga UHQ 單元獲得之高純度)梯度。流動速率為 2 mL/min。使用 Waters 二極體陣列偵測器(起始範圍 210 nm，結束範圍 400 nm，範圍間隔 4.0 nm)進行 UV 偵測。質譜偵測係經由單一四極子 LCMS 儀器。視化合物類型而定，電離為 ESITM 或 APCI。所用梯度係自 0.00 分鐘時之 95% 水性溶劑進行至 3.50 分鐘時之 5% 水性溶劑。此百分率隨後再保持 2 分鐘。

實例 1

製備各種含有三唑之化合物

實例 1A

製備 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(6)



1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯乙酯(化合物 A)

在5°C下，將醚合三氯化硼(52.8 g, 47.1 mL)添加至4-胺基-2,6-二氯苯酚之經攪拌溶液(44 g, 0.25 M)，隨後經10分鐘添加亞硝酸異戊酯(34.7 g, 40 mL)且在5°C下攪拌所得混合物兩小時。添加異己烷(1000 mL)且過濾所得固體且以異己烷洗滌，獲得四氟硼酸4-羥基-3,5-二氯苯基重氮鹽，其無需進一步純化即可使用。

將異氰基乙酸乙酯(25 g, 0.22 M)以一份添加至四氟硼酸4-羥基-3,5-二氯苯基重氮鹽與三水合乙酸鈉(134 g)於乙醇(1000 mL)與水(300 mL)中之懸浮液中且在75°C下攪拌所得混合物4.5小時。靜置隔夜之後，蒸發混合物至低體積且以水(500 mL)處理，攪拌20分鐘且過濾。以水洗滌固體且乾燥，獲得62 g(84%)呈橙色固體狀之1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(化合物A)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.37 (3 H, t, J = 7.11 Hz), 4.41 (2 H, q, J = 7.12 Hz), 7.99 (2 H, s), 9.41 (1 H, s), 10.79 (1 H, s)。

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸(化合物B)

向1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(0.90 g, 3.0 mmol)於水(20 mL)中之經攪拌懸浮液中添加氫氧化鈉(0.36 g, 9.0 mmol)且在室溫下攪拌所得透明溶液3.5小時。以稀鹽酸水溶液將溶液酸化至pH 1且藉由過濾收集所得固體，以水洗滌且乾燥而獲得標題化合物(0.71 g, 87%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 7.98 (2 H, s), 9.36 (1 H, s)。

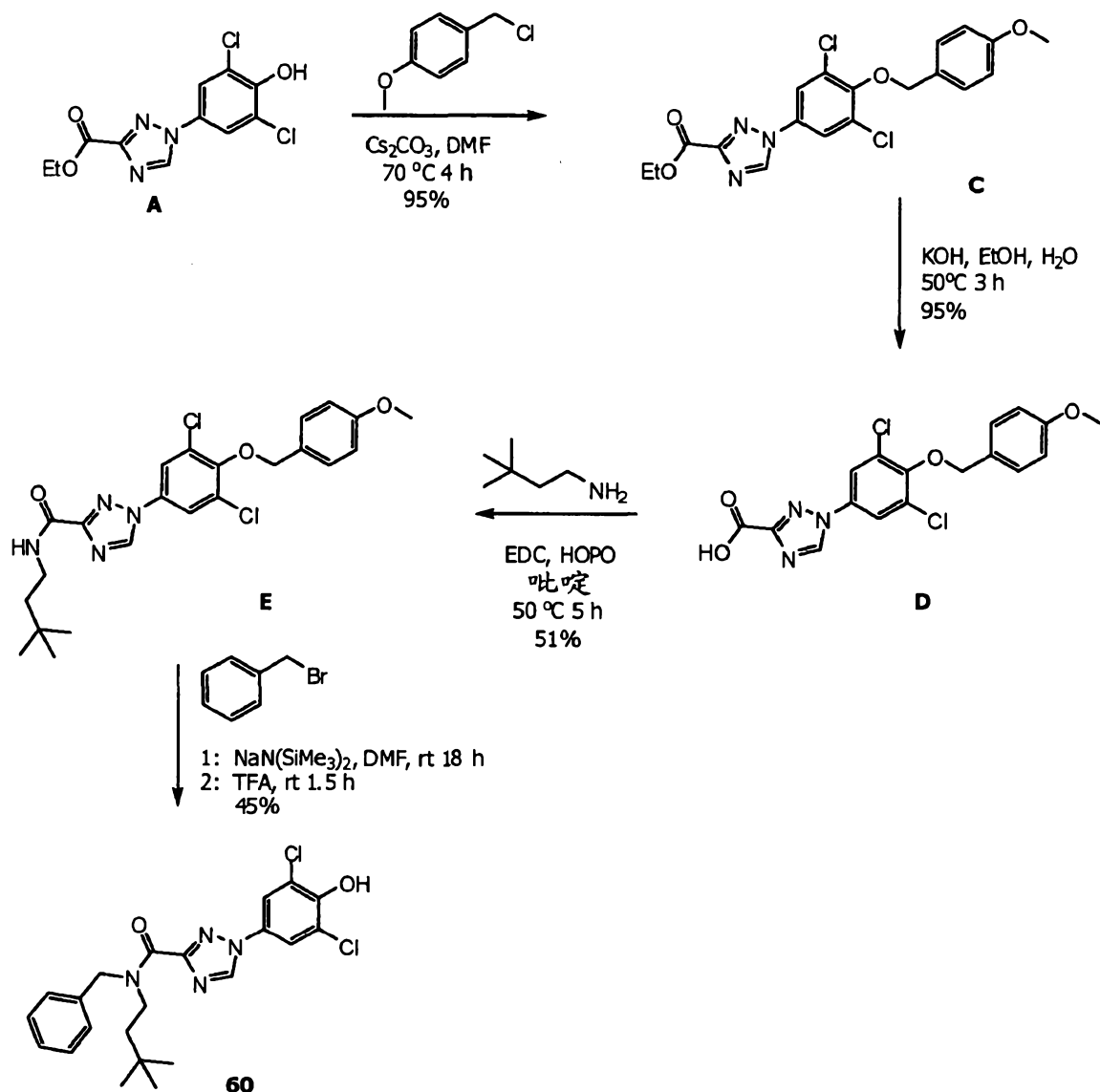
1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-*N*-甲基-*N*-(3-(三氯甲基)苄基)-

1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物6)

向 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸(0.88 g, 3.2 mmol)於DMF(12 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.96 g, 9.5 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.67 g, 3.5 mmol)及1-氧化2-羥基吡啶(0.38 g, 3.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且隨後藉由再添加DMF將體積補足至16 mL。將此溶液(1 mL)添加至*N*-甲基-*N*-[3-(三氟甲基)苄基]胺(42 mg, 0.22 mmol)中且在45℃下攪拌18小時。過濾混合物且藉由製備型HPLC純化濾液而獲得呈白色固體狀之標題化合物(44.4 mg, 63%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.98及3.14 (3 H, 兩個s), 4.82及4.84 (2 H, 兩個s), 7.62-7.79 (4 H, m), 7.88及8.00 (2 H, 兩個s), 9.36及9.39 (1 H, 兩個s), 10.72 (1 H, s)。LCMS (10cm_ ESI_bicarb) Rt 2.33 min; m/z 445/446/447 [M+H]⁺。

實例1B

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-*N*-(3,3-二甲基丁基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物60)



1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(化合物 C)

將4-甲氧基苄基氯(9.4 g, 0.06 mol)添加至碳酸鉍(19.5 g, 0.06 mol)與1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(15.05 g, 0.05 mol)於DMF中之經攪拌懸浮液中且在 70°C 下攪拌所得混合物四小時。冷卻之後，將混合物傾注於水(600 mL)上且過濾所得固體，以水洗滌且乾燥，獲得標題化合物(20.2 g, 95%)。 ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.39 (3 H, t, $J = 7.11$ Hz), 3.80 (3 H, s), 4.49 (2 H, q, J

= 7.11 Hz), 5.14 (2 H, s), 6.97-7.03 (2 H, m), 7.45-7.53 (2 H, m), 8.26 (2 H, m)。

1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸(化合物D)

將氫氧化鉀(2.7 g, 0.048 mol)之水(50 mL)溶液添加至1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(20.2 g, 0.048 mol)於乙醇(200 mL)中之經攪拌懸浮液中且在50°C下攪拌所得懸浮液三小時。添加水(100 mL)且以2 N HCl將混合物酸化至pH 1且攪拌15分鐘。過濾固體，以水洗滌且乾燥，獲得標題化合物(18 g, 95%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO-*d*₆): 3.81 (3 H, s), 5.06 (2 H, s), 7.00 (2 H, d, *J* = 8.37 Hz), 7.48 (2 H, d, *J* = 8.33 Hz), 8.13 (2 H, s), 9.44-9.55 (1 H, s)。

1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-*N*-(3,3-二甲基丁基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物E)

在60°C下，將*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.05 g, 5 mmol)、1-氧化2-羥基吡啶(0.6 g, 5.5 mmol)及1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸(1.96 g, 5 mmol)在吡啶(15 mL)中攪拌15分鐘。添加3,3-二甲基丁-1-胺(0.55 g, 5.5 mmol)且在50°C下攪拌混合物五小時。將反應物傾注於水(250 mL)上且過濾。以水洗滌固體且乾燥。藉由急驟層析純化(10% EtOAc/CHCl₃)獲得標題化合物(1.2 g, 51%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO-*d*₆): 0.96 (9 H, s), 1.45-1.53 (2 H, m), 3.38 (2 H, m), 3.81 (3

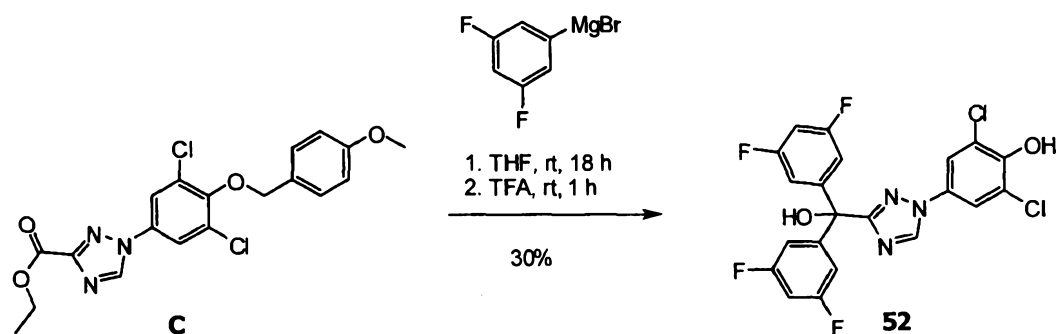
H, s), 5.07 (2 H, s), 6.97-7.05 (2 H, m), 7.49 (2 H, d, $J = 8.37$ Hz), 8.08-8.18 (2 H, m), 8.67 (1 H, t, $J = 5.94$ Hz), 9.42-9.49 (1 H, m)。

***N*-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-*N*-(3,3-二甲基丁基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物60)**

將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉之溶液(含於THF中之0.22 mL 1 M溶液, 0.22 mmol)添加至1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-*N*-(3,3-二甲基丁基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(0.095 g, 0.2 mmol)之無水DMF(2 mL)溶液中。攪拌25分鐘之後, 添加苄基溴(0.037 g, 0.22 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。將混合物傾注於水(4 mL)上且以乙酸乙酯萃取(2×4 mL)。將經合併之萃取物蒸發至乾且以二氯甲烷(3 mL)及三氯乙酸(0.4 mL)處理殘餘物。靜置1.5小時之後, 在真空中蒸發溶液且藉由製備型HPLC純化殘餘物, 獲得標題化合物(0.04 g, 45%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 0.76及0.89 (9 H, 兩個s), 1.43-1.60 (2 H, m), 3.1-3.4 (2 H, m), 4.70及4.73 (2 H, 兩個s) 7.31-7.45 (5 H, m), 7.90及7.98 (2 H, 兩個s) 9.33及9.39 (1 H, 兩個s)。LCMS (10cm_ESCI_Bicarb) t_R 3.18 min; m/z 447/449/451 [$M+H$]⁺。

實例1C

4-(3-(雙(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚(化合物52)

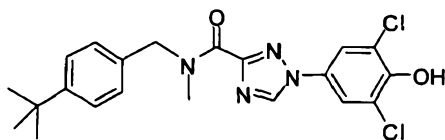


**4-(3-(雙(3,5-二氟苯基)(羥基)甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-
2,6-二氯苯酚(化合物 52)**

將溴化(3,5-二氟苯基)鎂(含於THF中之0.8 mL 0.5 M溶液, 0.4 mmol)添加至1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(0.084 g, 0.2 mmol)於無水THF(1 mL)中之經攪拌溶液中且攪拌所得溶液隔夜。將飽和氯化銨(1 mL)、水(2 mL)及乙酸乙酯(3 mL)添加至混合物中, 分離乙酸乙酯且再以3 mL乙酸乙酯萃取水相。將經合併之有機層在真空中蒸發且殘餘物溶解於二氯甲烷中且以三氟乙酸(0.3 mL)處理。靜置一小時之後, 添加甲醇(1 mL)且在真空中蒸發溶液。藉由製備型HPLC純化殘餘物, 獲得標題化合物(0.029 g, 30%)。¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d): 6.02 (1 H, s), 6.73-6.79 (2 H, m), 7.06-7.12 (4 H, m), 7.61 (2 H, s), 8.47 (1 H, s)。LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) t_R 4.42 min; m/z 484/486/488 [M+H]⁺。

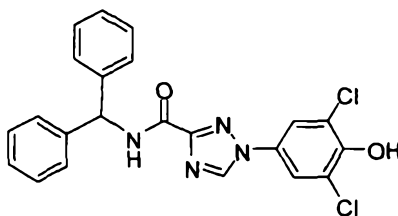
依循實例1A中闡明之程序、但採用式R¹-(CH₂)_p-NHR²之不同胺製備以下化合物：

**N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-1*H*-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺(1)**



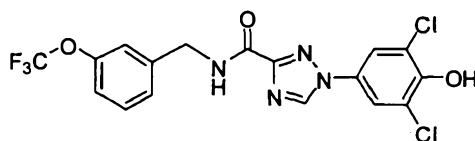
^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.30及1.32 (9 H, 兩個 s), 2.95及3.06 (3 H, 兩個 s), 4.70 (2 H, s), 7.25及7.30 (2 H, 兩個 d, $J = 8.09$ 及 8.09 Hz), 7.41及7.44 (2 H, 兩個 d, $J = 8.16$ 及 8.12 Hz), 7.91及7.98 (2 H, 兩個 s), 9.34及9.36 (1 H, 兩個 s)。LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.53 min; m/z 433/434/435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**N-二苯甲基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲
醯胺 (2)**



^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 6.44 (1 H, d, $J = 9.00$ Hz), 7.29-7.35 (2 H, m), 7.35-7.46 (8 H, m), 8.05 (2 H, s), 9.36-9.43 (2 H, m), 10.75 (1 H, s)。LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.46 min; m/z 439/440/441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

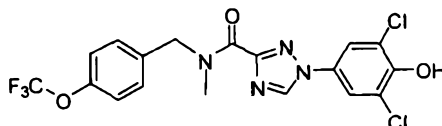
**1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺 (3)**



^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.55 (2 H, d, $J = 6.32$ Hz), 7.28 (1 H, d, $J = 8.24$ Hz), 7.34 (1 H, s), 7.40 (1 H, d, $J = 7.75$ Hz), 7.51 (1 H, t, $J = 7.91$ Hz), 8.03 (2 H, s), 9.38 (1

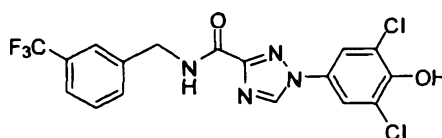
H, t, J = 6.24 Hz), 9.40 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) 。 LCMS (10cm_esci_formic) Rt 3.48 min; m/z 447/448/449 [M+H]⁺ 。

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺 (7)



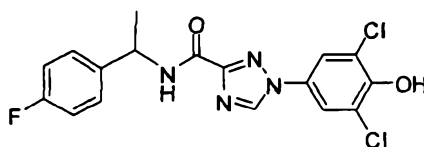
¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 3.46 (3 H, s), 7.40 (4 H, m), 7.70 (2 H, s), 9.17 (1 H, s), 10.72 (1 H, s) 。 LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.26 min; m/z 461/462/463 [M+H]⁺ 。

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺 (8)



¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 4.59 (2 H, d, J = 6.30 Hz), 7.57-7.71 (3 H, m), 7.72 (1 H, s), 8.03 (2 H, s), 9.38-9.43 (2 H, m), 10.78 (1 H, s) 。 LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.34 min; m/z 431/432/434 [M+H]⁺ 。

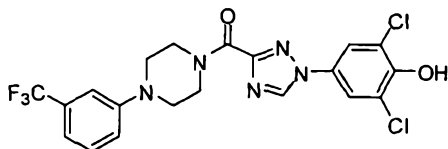
1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺 (9)



¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 1.54 (3 H, d, J = 7.06 Hz), 5.22 (1 H, m), 7.13-7.22 (2 H, m), 7.45-7.53 (2 H, m), 8.03

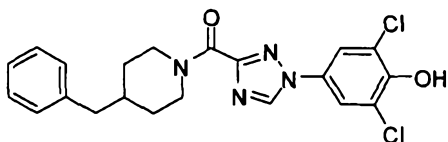
(2 H, s), 9.06 (1 H, d, $J = 8.45$ Hz), 9.39 (1 H, s), 10.74 (1 H, s) 。 LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.19 min; m/z 395/396/397 $[M+H]^+$ 。

(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮(4)



^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.33 (2 H, t, $J = 5.13$ Hz), 3.39 (2 H, t, $J = 5.25$ Hz), 3.86 (4 H, s), 7.14 (1 H, d, $J = 7.64$ Hz), 7.26 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, $J = 8.65$ Hz), 7.48 (1 H, t, $J = 8.00$ Hz), 7.98 (2 H, s), 9.38 (1 H, s). LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.48 min; m/z 486/487/488 $[M+H]^+$ 。

(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲酮(5)



^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.10-1.25 (2 H, m), 1.61及1.72 (2 H, 兩個d, $J = 13.08$ 及 13.26 Hz), 1.81-1.90 (1 H, m), 2.58 (2 H, d, $J = 7.11$ Hz), 2.80及3.07 (2 H, 兩個td, $J = 12.69, 2.88$ 及 $12.86, 2.64$ Hz), 3.94及4.49 (2 H, 兩個d, $J = 13.54$ 及 13.11 Hz), 7.19-7.24 (3 H, m), 7.32 (2 H, t, $J = 7.37$ Hz), 7.95 (2 H, s), 9.32 (1 H, s) 。 LCMS (10cm_esci_

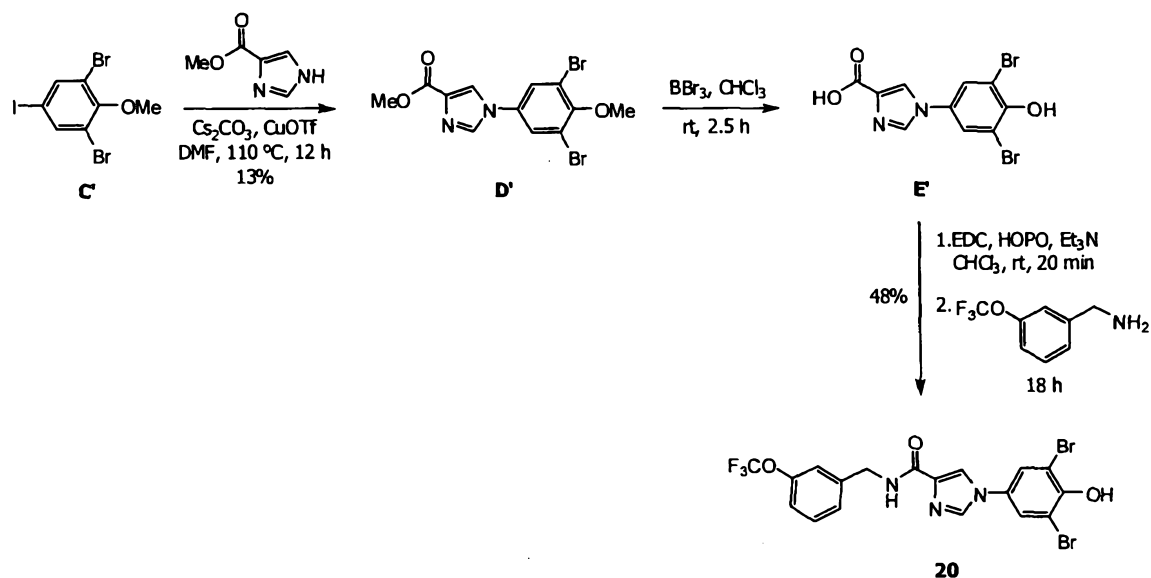
formic) Rt 3.62 min; m/z 431/432/433 [M+H]⁺。

實例 2

製備各種含有咪唑之化合物

實例 2A

1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-咪唑-4-甲醯胺 (20)



1-(3,5-二溴-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (化合物 D')

在氮氣下，將 1,3-二溴-5-碘-2-甲氧基苯 (C')(Chae, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3336-3339)(1.6 g, 4.1 mmol)、4-咪唑甲酸甲酯(0.56 g, 4.4 mmol)、碳酸鉀(1.31 g, 4.02 mmol)及 4 Å 分子篩(0.88 g)於無水 DMF(20 mL)中之混合物攪拌 15 分鐘。添加三氟甲磺酸銅(II)(50 mg, 0.14 mmol)且在 110°C 下攪拌反應物 12 小時。冷卻之後，過濾混合物且蒸發濾液。以水處理殘餘物且以乙酸乙酯萃取。乾燥有機萃取物(MgSO₄)且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，獲得 1-(3,5-二溴-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-

甲酸甲酯(D)(0.21 g, 13%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.83 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 8.24 (2 H, s), 8.47 (1 H, d, $J = 1.38$ Hz), 8.62 (1 H, d, $J = 1.39$ Hz)。

1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1*H*-咪唑-4-甲酸(化合物E')

向1-(3,5-二溴-4-甲氧基苯基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯(0.18, 0.46 mmol)於氯仿(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三溴化硼(含於二氯甲烷中之1.0 M溶液, 2.2 mL, 2.2 mmol)且在室溫下攪拌溶液2.5小時。隨後以甲醇(2 mL)處理混合物且蒸發。將殘餘固體懸浮於水(2.5 mL)中、過濾、再以水(1 mL)洗滌且乾燥, 得到0.16 g粗1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1*H*-咪唑-4-甲酸(E')。

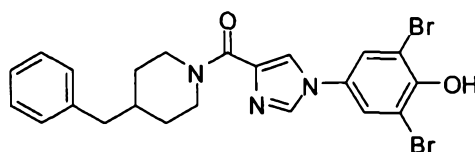
1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-*N*-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(20)

向粗1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1*H*-咪唑-4-甲酸(54 mg, 0.15 mmol)於氯仿(2.5 mL)中之經攪拌懸浮液中添加三乙胺(45 mg, 0.45 mmol), 隨後添加*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(33 mg, 0.17 mmol)及1-氧化2-羥基吡啶(19 mg, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌溶液20分鐘, 添加3-(三氟甲氧基)苄基胺(34 mg, 0.18 mmol)且持續攪拌18小時。以水洗滌混合物且蒸發有機層。藉由製備型HPLC純化殘餘物, 獲得呈白色固體狀之1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-*N*-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(20)(38.3 mg, 48%)。 ¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.51 (2 H, d, $J = 6.41$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J = 8.23$ Hz), 7.31 (1 H, s),

7.37 (1 H, d, $J = 7.77$ Hz), 7.49 (1 H, t, $J = 7.91$ Hz), 8.06 (2 H, s), 8.30 (1 H, d, $J = 1.39$ Hz), 8.37 (1 H, d, $J = 1.39$ Hz), 8.81 (1 H, t, $J = 6.42$ Hz)。LCMS (10cm_esci_bicarb) Rt 2.49 min; m/z 534/536/538 $[M+H]^+$ 。

依循實例 2A 中闡明之程序、但採用式 $R^1-(CH_2)_p-NHR^2$ 之不同胺製備以下化合物：

(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二溴-4-羥基苯基)-1H-咪唑-4-基)甲酮(19)



1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.17 (2 H, s), 1.66 (2 H, s), 1.84 (1 H, s), 2.57 (2 H, d, $J = 6.83$ Hz), 2.69及3.04 (2 H, 兩個s), 4.48及5.02 (2 H, 兩個s), 7.18-7.25 (3 H, m), 7.32 (2 H, t, $J = 7.27$ Hz), 8.03 (2 H, s), 8.18 (1 H, s), 8.29 (1 H, s), 10.29 (1 H, s)。LCMS (15cm_esci_formic) Rt 3.65 min; m/z 518/520/522 $[M+H]^+$ 。

依循上述程序，以相似方式製備以下化合物。

表 4

化合物 編號	1H NMR數據	LCMS數據
21	1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.46 (3 H, s), 7.40 (4 H, m), 7.70 (2 H, s), 9.17 (1 H, s), 10.72 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.26 min; m/z 447/448/449 $[M+H]^+$

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
22	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 2.95及3.09 (3 H, s), 4.73及4.74 (2 H, s), 7.39 (2 H, t, J = 8.80 Hz), 7.48 (2 H, t, J = 7.76 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 9.36 (1 H, d, J = 13.72 Hz), 10.72 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.38 min; m/z 411/413/415/417 [M+H] ⁺
23	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.48 (2 H, d, J = 6.30 Hz), 7.33-7.44 (2 H, m), 7.56 (1 H, d, J = 7.27 Hz), 8.00 (2 H, s), 9.33 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 9.38 (1 H, s), 10.73 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.31 min; m/z 415/417/419/421 [M+H] ⁺
24	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.60 (2 H, d, J = 6.26 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 9.64 Hz), 7.60 (2 H, s), 8.02 (2 H, s), 9.40 (1 H, s), 9.43 (1 H, t, J = 6.26 Hz), 10.76 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.41 min; m/z 449/450/451 [M+H] ⁺
25	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.58 (2 H, d, J = 6.32 Hz), 7.32-7.59 (6 H, m), 7.65-7.69 (3 H, m), 8.03 (2 H, s), 9.32 (1 H, t, J = 6.32 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.74 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.49 min; m/z 438/439/440 [M+H] ⁺
26	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 2.91 (6 H, s), 4.44 (2 H, d, J = 6.33 Hz), 6.62-6.68 (2 H, m), 6.75 (1 H, s), 7.10-7.19 (1 H, m), 8.02 (2 H, s), 9.14 (1 H, t, J = 6.33 Hz), 9.38 (1 H, s), 11.70 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.17 min; m/z 406/407/408 [M+H] ⁺
27	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.54 (2 H, d, J = 6.16 Hz), 7.26-7.33 (1 H, m), 7.39-7.45 (2 H, m), 8.03 (2 H, s), 9.31 (1 H, t, J = 6.16 Hz), 9.40 (1 H, s), 10.76 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.27 min; m/z 415/417/419/421 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
28	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.27 (6 H, d, J = 6.02 Hz), 4.41 (2 H, d, J = 6.30 Hz), 4.56-4.63 (1 H, m), 6.86-6.92 (2 H, m), 7.26 (2 H, d, J = 8.47 Hz), 8.02 (2 H, s), 9.16 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 9.37 (1 H, s), 10.80 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.38 min; m/z 421/422/423 [M+H] ⁺
29	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.55 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.48-7.55 (1 H, m), 7.70-7.79 (2 H, m), 8.02 (2 H, s), 9.34-9.44 (2 H, m), 10.78 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.41 min; m/z 449/450/451 [M+H] ⁺
30	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.58 (2 H, d, J = 6.18 Hz), 7.30-7.38 (3 H, m), 7.46-7.51 (1 H, m), 8.05 (2 H, s), 9.26 (1 H, t, J = 6.18 Hz), 9.42 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.23 min; m/z 397/399/401/403 [M+H] ⁺
31	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 2.35 (2 H, q, J = 7.48 Hz), 3.23 (2 H, q, J = 7.02 Hz), 4.06 (1 H, t, J = 7.72 Hz), 7.17-7.23 (2 H, m), 7.29-7.39 (8 H, m), 8.02 (2 H, s), 8.72 (1 H, t, J = 5.79 Hz), 9.36 (1 H, s), 10.68 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.59 min; m/z 467/468/469 [M+H] ⁺
32	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.53 (3 H, d, J = 7.07 Hz), 5.13-5.23 (1 H, m), 7.41 (2 H, d, J = 8.32 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 8.32 Hz), 8.04 (2 H, s), 9.10 (1 H, d, J = 8.31 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.73 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.48 min; m/z 455/457/459/461 [M+H] ⁺
33	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 6.45 (2 H, d, J = 8.95 Hz), 7.30-7.47 (8 H, m), 8.04 (2 H, s), 9.40 (1 H, s), 9.47 (1 H, d, J = 8.95 Hz), 11.70 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.77 min; m/z 473/475/477/479 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
34	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.29 (9 H, s), 4.46 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.24-7.31 (2 H, m), 7.33-7.40 (2 H, m), 8.03 (2 H, s), 9.20 (1 H, t, J = 6.29 Hz), 9.38 (1 H, s), 11.70 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.59 min; m/z 419/420/421 [M+H] ⁺
35	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.71 (2 H, d, J = 6.18 Hz), 7.48-7.58 (2 H, m), 7.65-7.73 (1 H, m), 7.74-7.81 (1 H, m), 8.04 (2 H, s), 9.34 (1 H, t, J = 6.18 Hz), 9.42 (1 H, s), 11.81 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.35 min; m/z 431/432/433 [M+H] ⁺
36	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.50 (2 H, d, J = 6.31 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 1.94 Hz), 7.53 (1 H, t, J = 1.94 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.38 (1 H, t, J = 6.31 Hz), 9.40 (1 H, s), 11.81 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.44 min; m/z 431/433/435/437/439 [M+H] ⁺
37	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.49 (2 H, d, J = 6.33 Hz), 7.34-7.38 (1 H, m), 7.58-7.66 (2 H, m), 8.02 (2 H, s), 9.36 (1 H, t, J = 6.33 Hz), 9.40 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.39 min; m/z 431/433/435/437/439 [M+H] ⁺
38	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.56 (2 H, s), 1.63 (4 H, s), 3.14 (4 H, d, J = 6.42 Hz), 4.44 (2 H, d, J = 6.42 Hz), 6.75 (1 H, d, J = 7.58 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 8.27 Hz), 6.95 (1 H, s), 7.17 (1 H, t, J = 7.92 Hz), 7.96-8.05 (2 H, m), 9.17 (1 H, t, J = 6.42 Hz), 9.35-9.40 (1 H, m), 10.73 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.4 min; m/z 445/446/447 [M+H] ⁺
39	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.59 (2 H, d, J = 6.90 Hz), 7.50-7.56 (2 H, m), 8.00-8.05 (2 H, m), 8.14-8.25 (3 H, m), 8.27-8.34 (1 H, m), 9.07 (1 H, s), 9.36 (1 H, t, J = 6.90 Hz), 9.40 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.56 min; m/z 508/509/510 [M+H] ⁺

化合物 編號	^1H NMR數據	LCMS數據
40	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.62 (2 H, d, J = 6.21 Hz), 7.49 (1 H, t, J = 9.05 Hz), 7.78 (2 H, d, J = 6.86 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.34-9.42 (2 H, m) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.35 min; m/z 449/450/451 [M+H] ⁺
41	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.55 (2 H, d, J = 6.16 Hz), 7.24 (2 H, t, J = 8.33 Hz), 7.28 (1 H, t, J = 75 Hz), 7.37 (2 H, t, J = 7.49 Hz), 8.04 (2 H, s), 9.18 (1 H, t, J = 6.17 Hz), 9.41 (1 H, s), 10.74 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.25 min; m/z 429/430/431 [M+H] ⁺
42	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.48 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.18-7.23 (1 H, m), 7.36-7.46 (2 H, m), 8.02 (2 H, s), 9.33 (1 H, t, J = 6.31 Hz), 9.39 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.19 min; m/z 399/400/401 [M+H] ⁺
43	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.51 (2 H, d, J = 6.38 Hz), 7.28 (2 H, t, J = 7.87 Hz), 7.99 (2 H, s), 9.11 (1 H, t, J = 6.92 Hz), 9.33 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.3 min; m/z 417/418/419 [M+H] ⁺
44	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.97 (2 H, dd, J = 7.99, 5.82 Hz), 4.51 (1 H, t, J = 7.93 Hz), 7.22 (2 H, tt, J = 6.98, 1.79 Hz), 7.30-7.40 (8 H, m), 7.97 (2 H, s), 8.60 (1 H, t, J = 5.82 Hz), 9.31 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.56 min; m/z 453/454/455 [M+H] ⁺
45	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.55 (2 H, d, J = 7.26 Hz), 1.63 (4 H, s), 3.12 (4 H, s), 4.39 (2 H, d, J = 6.23 Hz), 6.91 (2 H, d, J = 8.03 Hz), 7.20 (2 H, d, J = 8.09 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.11 (1 H, t, J = 6.22 Hz), 9.38 (1 H, s), 10.73 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 2.07 min; m/z 446/447/448 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
46	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.58 (2 H, d, J = 6.28 Hz), 6.57 (1 H, dd, J = 2.51, 1.75 Hz), 7.30 (1 H, d, J = 7.65 Hz), 7.48 (1 H, t, J = 7.86 Hz), 7.74 (1 H, dd, J = 8.18, 2.19 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 1.75 Hz), 7.88 (1 H, s), 8.04 (2 H, s), 8.50 (1 H, d, J = 2.51 Hz), 9.36 (1 H, t, J = 6.36 Hz), 9.40 (1 H, s), 10.74 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.02 min; m/z 429/430/431 [M+H] ⁺
47	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.50 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.32-7.44 (4 H, m), 8.01 (2 H, s), 9.34 (1 H, t, J = 6.20 Hz), 9.38 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.33 min; m/z 397/399/401/403 [M+H] ⁺
48	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.48 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.40 (4 H, q, J = 10.33 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.32 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_bicarb) Rt 2.27 min; m/z 397/399/401/403 [M+H] ⁺
49	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.49 (2 H, d, J = 6.31 Hz), 7.02 (4 H, d, J = 7.88 Hz), 7.15 (1 H, t, J = 7.31 Hz), 7.36-7.43 (4 H, m), 8.03 (2 H, s), 9.28 (1 H, t, J = 6.34 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.75 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.59 min; m/z 455/456/457 [M+H] ⁺
50	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 1.08及1.19 (9 H, s), 1.31及1.32 (9 H, s), 4.36及4.77 (2 H, s), 4.78及4.98 (2 H, s), 7.22-7.42 (4 H, m), 7.61 (2 H, s), 8.40及8.46 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 4.16 min; m/z 517/518/519 [M+H] ⁺
51	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.29及1.32 (9 H, s), 4.01及4.07 (2 H, d, J = 5.71 Hz), 4.63及4.68 (2 H, s), 5.17及5.21 (1 H, d, J = 2.65 Hz), 5.23及5.26 (1 H, s), 5.80-5.95 (1 H, m), 7.25及7.30 (2 H, d, J = 8.04 Hz), 7.40及7.43 (2 H, d, J = 8.06 Hz), 7.91及7.98 (2 H, s), 9.35及9.36 (1 H, s), 10.73 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 4.1 min; m/z 459/460/461 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
52	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 6.02 (1 H, s), 6.73-6.79 (2 H, m), 7.06-7.12 (4 H, m), 7.61 (2 H, s), 8.47 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.42 min; m/z 484/485/486 [M+H] ⁺
53	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 7.04 (1 H, s), 7.38 (6 H, s), 7.49 (2 H, s), 7.92 (2 H, s), 9.29 (1 H, s), 10.63 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.44 min; m/z 480/482/484/486/488 [M+H] ⁺
54	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 6.97 (1 H, s), 7.10-7.16 (2 H, m), 7.22-7.29 (4 H, m), 7.36-7.44 (2 H, m), 7.93 (2 H, s), 9.29 (1 H, s), 10.63 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.22 min; m/z 448/449/450 [M+H] ⁺
55	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 7.11 (1 H, s), 7.24-7.27 (2 H, m), 7.36-7.51 (4 H, m), 7.92 (2 H, s), 9.29 (1 H, s), 10.65 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.36 min; m/z 484/485/486 [M+H] ⁺
56	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 2.99 (1 H, s), 3.16 (2 H, d, J = 13.60 Hz), 3.35 (2 H, d, J = 13.56 Hz), 6.86 (4 H, t, J = 8.56 Hz), 7.05 (4 H, dd, J = 8.39, 5.47 Hz), 7.47 (2 H, s), 8.32 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 3.87 min; m/z 476/ 477/ 478 [M+H] ⁺
57	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 7.30 (2 H, dt, J = 10.02, 1.96 Hz), 7.35-7.44 (4 H, m), 7.92 (2 H, s), 9.31 (1 H, s), 10.69 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.66 min; m/z 516/518/520/522/524 [M+H] ⁺
58	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.29 (18 H, s), 6.39 (1 H, s), 7.32-7.37 (8 H, m), 7.93 (2 H, s), 9.22 (1 H, s), 10.60 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Formic_MeOH) Rt 4.63 min; m/z 523/ 524/ 525 [M+H] ⁺

化合物 編號	^1H NMR數據	LCMS數據
59	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.18 (4 H, s), 5.25 (1 H, s), 6.95-7.05 (4 H, m), 7.15-7.26 (4 H, m), 7.58 (2 H, s), 9.1 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESCI_Bicarb_MeOH) Rt 2.74 min; m/z 476/ 477/ 478 [M+H] ⁺
60	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 0.76及0.89 (9 H, 兩個s), 1.43-1.60 (2 H, m), 3.1-3.4 (2 H, m), 4.70及4.73 (2 H, 兩個s) 7.31-7.45 (5 H, m), 7.90及7.98 (2 H, 兩個s) 9.33及9.39 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESCI_Bicarb_MeOH) Rt 3.18 min; m/z 447/ 448/ 449 [M+H] ⁺
61	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.58 (2 H, t, J = 13.44 Hz), 1.86 (1 H, d, J = 13.24 Hz), 1.97 (1 H, d, J = 13.19 Hz), 3.10 (1 H, t, J = 12.51 Hz), 3.86 (1 H, s), 4.07 (1 H, d, J = 13.45 Hz), 4.55 (1 H, d, J = 12.94 Hz), 7.59 (2 H, t, J = 7.51 Hz), 7.70 (1 H, t, J = 7.33 Hz), 7.98 (2 H, s), 8.06 (2 H, d, J = 7.67 Hz), 9.36 (1 H, s), 10.72 (1 H, s), 1 H在H ₂ O下遺漏。	LCMS (10cm_ESI_formic) Rt 3.15 min; m/z 445/446/447 [M+H] ⁺
74	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.20 (3 H, s), 2.30 (3 H, s), 2.61 (3 H, t), 3.39 (3 H, q), 8.01 (2 H, s), 8.78 (1 H, t), 9.34-9.42 (1 H, m), 10.74 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.73 min; m/z 396/397/398 [M+H] ⁺
75	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.66 (2 H, 兩個s), 4.79 (2 H, 兩個s), 7.31-7.42 (6 H, m), 7.74 (1 H, dd, J = 15.75, 7.85 Hz), 7.88 (2 H, d, J = 7.03 Hz), 8.52 (2 H, 兩個s), 9.35 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.4 min; m/z 454/455/456 [M+H] ⁺
76	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.48 (4 H, m), 6.95-7.00 (4 H, m), 7.36 (4 H, dd, J = 12.54, 8.28 Hz), 7.96 (2H, s), 9.23 (1 H, m), 9.34 (1H, s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 2.63 min; m/z 485/486/487 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
77	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.76及0.88 (9 H, 兩個s), 1.44及1.54 (2 H, 兩個m), 3.41 (2 H, m), 4.75及4.80 (2 H, 兩個s), 7.29-7.48 (3 H, m), 7.52-7.60 (1 H, m), 7.88及7.99 (2 H, 兩個s), 9.35及9.40 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 3.11 min; m/z 531/532/533[M+H] ⁺
78	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.78及0.90 (9 H, 兩個s), 1.47及1.57 (2 H, 兩個s), 3.42 (2H, m), 4.76 (2 H, s), 7.45 (1 H, s), 7.74-7.93 (2 H, m), 7.98 (1 H, s), 8.52 to 8.63 (2 H, m), 9.34及9.39 (2 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 2.35 min; m/z 448/449/450 [M+H] ⁺
79	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.77及0.89 (9 H, 兩個s), 1.45及1.55 (2 H, 兩個t), 3.44 (2H, m), 4.79及4.83 (2 H, 兩個s), 7.64-7.77 (3 H, m), 7.84 (1 H, m), 7.87及7.99 (2 H, 兩個s), 9.35及9.40 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.17 min; m/z 515/516/517 [M+H] ⁺
80	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.60及4.64 (2 H, 兩個s), 4.69及4.73 (2 H, 兩個s), 6.97-7.05 (3 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.31-7.46 (10 H, m), 7.90及7.96 (2 H, 兩個s), 9.35及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.12 min; m/z 545/546/547 [M+H] ⁺
81	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.23 (6 H, t), 2.84-2.97 (1 H, m), 4.56及4.60 (2 H, 兩個s), 4.65及4.68 (2 H, 兩個s), 7.23-7.45 (9H, m), 7.91 (2 H, m), 9.35及9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.16 min; m/z 495/496/497 [M+H] ⁺
82	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.31 (9 H, d), 4.56及4.61 (2 H, 兩個s), 4.66及4.69 (2 H, 兩個s), 7.31-7.46 (10 H, m), 7.91 to 7.92 (2 H, 兩個s), 9.36及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 3.21 min; m/z 509/510/511 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
83	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.63及4.67 (2 H, 兩個s), 4.73及4.81 (2 H, 兩個s), 7.28-7.41 (5 H, m), 7.49-7.54 (1 H, m), 7.57-7.66 (2 H, m), 7.86及7.92 (2 H, 兩個s), 9.36及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.07 min; m/z 521/522/524 [M+H] ⁺
84	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.65及4.68 (2 H, 兩個s), 4.76及4.79 (2 H, 兩個s), 7.25-7.42 (8 H, m), 7.52 (1 H, m), 7.86及7.93 (2 H, 兩個s), 9.36及9.37 (2 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.96 min; m/z 537/538/539 [M+H] ⁺
85	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.67及4.73 (2 H, 兩個s), 4.81 (2 H, 兩個s), 7.30-7.39 (5 H, m), 7.56-7.72 (4 H, m), 7.86及7.91 (2 H, 兩個s), 9.37 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.89 min; m/z 521/522/523 [M+H] ⁺
86	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.15 (3 H, m), 3.42 (2 H, m), 4.71 (2 H, m), 6.99-7.08 (4 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.41 (4 H, m), 7.92及7.97 (2 H, 兩個s), 9.34及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.79 min; m/z 583/584/585 [M+H] ⁺
87	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.08-1.26 (9 H, m), 2.84-2.96 (1 H, m), 4.68 (2 H, 兩個s), 7.24-7.34 (4 H, m), 7.91及7.98 (2 H, 兩個s), 9.35 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 2.75 min; m/z 433/434/435 [M+H] ⁺
88	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.09-1.20 (3 H, m), 1.29及1.31 (9 H, 兩個s), 3.33及3.34 (2 H, 兩個s), 4.69 (2 H, s), 7.29 (2 H, m), 7.42 (2 H, m), 7.91及7.98 (2 H, 兩個s), 9.35 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.96 min; m/z 447/448/449 [M+H] ⁺
89	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.14 (3 H, m), 3.38-3.51 (2 H, m), 4.78 (2 H, 兩個s), 7.30-7.46 (3 H, m), 7.50-7.59 (1 H, m), 7.87及7.98 (2 H, 兩個s), 9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.65 min; m/z 475/476/477 [M+H] ⁺

化合物 編號	^1H NMR數據	LCMS數據
90	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.16 (3 H, m), 3.39-3.53 (2 H, m), 4.82 (2 H, 兩個s), 7.58-7.77 (4 H, m), 7.87及7.99 (2 H, 兩個s), 9.36及9.43 (1 H, 兩個s)。	LCMS (25cm_Bicarb_Slow_XBRIDGE_HPLC_CH3CN) Rt 17.14 min; m/z 459/460/461 $[\text{M}+\text{H}]^+$
91	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.67 (2 H, 兩個s), 4.79 (2 H, 兩個s), 6.98-7.04 (4 H, m), 7.12-7.20 (1 H, m), 7.31-7.48 (6 H, m), 7.69-7.79 (1 H, m), 7.89及7.93 (2 H, 兩個s), 8.49-8.53 (1 H, m), 9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.95 min; m/z 546/547/548 $[\text{M}+\text{H}]^+$
92	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.22 (6 H, 兩個d), 2.84-2.95 (1 H, m), 4.62 (2 H, 兩個s), 4.74 (2 H, 兩個s), 7.21-7.27 (4 H, m), 7.35-7.43 (1 H, m), 7.73 (1 H, m), 7.89 (2 H, 兩個s), 8.52 (2 H, m), 9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.9 min; m/z 496/497/498 $[\text{M}+\text{H}]^+$
93	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.27-1.32 (9 H, m), 4.62 (2 H, 兩個s), 4.75 (2 H, s), 7.19-7.30 (2 H, m), 7.35-7.44 (3 H, m), 7.74 (1 H, m), 7.89 (2 H, 兩個s), 8.50-8.56 (2 H, m), 9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.05 min; m/z 510/511/512 $[\text{M}+\text{H}]^+$
94	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.71及4.79 (2 H, 兩個s), 4.88 (2 H, 兩個s), 7.38 (1 H, m), 7.55-7.78 (5 H, m), 7.88 (2 H, 兩個s), 8.47-8.52 (2 H, m), 9.38 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.74 min; m/z 522/523/524 $[\text{M}+\text{H}]^+$
95	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.19 (6 H, m), 4.67 (2 H, 兩個s), 6.94-7.06 (4 H, m), 7.16 (1 H, m), 7.33-7.45 (4 H, m), 7.84及7.96 (2 H, 兩個s), 9.26及9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.92 min; m/z 497/498/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 編號	^1H NMR數據	LCMS數據
96	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.19 (12 H, m), 2.81-2.95 (1 H, m), 4.18-4.50 (1 H, 兩個m), 4.64 (2 H, 兩個s), 7.11-7.31 (4 H, m), 7.82及7.98 (2 H, 兩個s), 9.25及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.95 min; m/z 447/448/449 [M+H] ⁺
97	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.14 - 1.32 (15 H, m), 4.22及4.45-4.26 (1 H, 兩個m), 4.64 (2 H, 兩個s), 7.21-7.42 (4 H, m), 7.83及7.99 (2 H, 兩個s), 9.26及9.38 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 19.9 min; m/z 461/462/463 [M+H] ⁺
98	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.18 (6 H, m), 4.32及4.55 (1 H, 兩個t), 4.69 (2 H, 兩個s), 7.36 (1 H, m), 7.61-7.69 (2 H, m), 7.76及7.96 (2 H, 兩個s), 9.26及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.86 min; m/z 473/475/477 [M+H] ⁺
99	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.17 (6 H, m), 4.31及4.51 (1 H, 兩個m), 4.74 (2 H, m), 7.27 - 7.59 (4 H, m), , 7.77及7.95 (2 H, 兩個s), 9.25及9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_bicarb_CH3CN) Rt 2.74 min; m/z 489/490/491 [M+H] ⁺
100	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.03及4.11 (2 H, 兩個s), 4.68 (2 H, 兩個s), 5.13-5.26 (2 H, 兩個m), 5.80-5.96 (1 H, m), 7.00-7.07 (4 H, m), 7.11-7.21 (1 H, m), 7.34-7.47 (4 H, m), 7.92及7.97 (2 H, 兩個s), 9.36 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.93 min; m/z 495/496/497 [M+H] ⁺
101	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.22 (6 H, m), 2.86-2.98 (1 H, m), 4.00及4.07 (2 H, 兩個s), 4.65 (2 H, 兩個s), 5.13-5.26 (2 H, m), 5.79-5.94 (1 H, m), 7.20-7.36 (4 H, m), 7.90及7.97 (2 H, 兩個s), 9.35 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 19.52 min; m/z 445/446/447 [M+H] ⁺

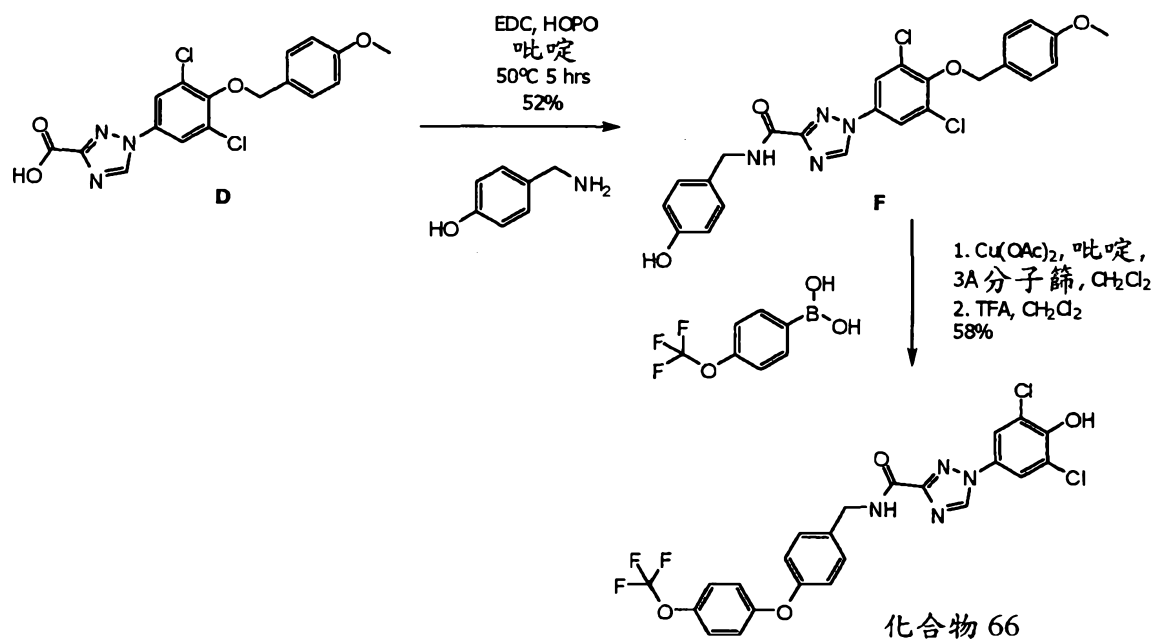
化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
102	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.05及4.17 (2 H, 兩個s), 4.70 (2 H, 兩個s), 5.14-5.27 (2 H, m), 5.79-5.95 (1 H, m), 7.33-7.39 (1 H, m), 7.61-7.72 (2 H, m), 7.86及7.94 (2 H, 兩個s), 9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.86 min; m/z 471/473/475 [M+H] ⁺
103	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.05及4.16 (2 H, 兩個s), 4.75 (2 H, 兩個s), 5.13-5.25 (2 H, m), 5.77-5.94 (1 H, m), 7.30-7.45 (3 H, m), 7.54 (1 H, m), 7.86及7.97 (2 H, 兩個s), 9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.79 min; m/z 487/488/489 [M+H] ⁺
104	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.05及4.18 (2 H, 兩個s), 4.79 (2 H, 兩個s), 5.14-5.26 (2 H, m), 5.79-5.95 (1 H, m), 7.60-7.75 (4 H, m), 7.84及7.97 (2 H, 兩個s), 9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 18.39 min; m/z 471/472/473 [M+H] ⁺
105	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.77及0.91 (9 H, 兩個s), 1.45及1.55 (2 H, 兩個m), 4.70 (2 H, 兩個s), 6.96-7.19 (5 H, m), 7.38-7.45 (4 H, m), 7.88-8.04 (2 H, 兩個s), 9.32及9.44 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.33 min; m/z 539/540/541 [M+H] ⁺
106	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.76及0.90 (9 H, 兩個s), 1.30 (9 H, 兩個s), 1.46及1.55 (2 H, 兩個s), 4.67 (2 H, 兩個s), 7.30 (2 H, m), 7.42 (2 H, m), 7.90-8.00 (2 H, 兩個s), 9.33及9.38 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.55 min; m/z 503/504/505 [M+H] ⁺
107	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 0.78及0.91 (9 H, 兩個s), 1.48及1.57 (2 H, 兩個m), 4.72 (2 H, 兩個s), 7.36-7.42 (1 H, m), 7.62-7.72 (2 H, m), 7.86及7.98 (2 H, 兩個s), 9.34及9.39 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.36 min; m/z 515/517/519 [M+H] ⁺

化合物 編號	^1H NMR數據	LCMS數據
108	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.16 (3 H, m), 3.38-3.52 (2 H, m), 4.73 (2 H, s), 7.36-7.41 (1 H, m), 7.63-7.70 (2 H, m), 7.87及7.99 (2 H, 兩個s), 9.36 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.73 min; m/z 459/461/463 [M+H] ⁺
109	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.69 (2 H, 兩個s), 4.80及4.86 (2 H, 兩個s), 7.30-7.43 (2 H, m), 7.61-7.67 (2 H, m), 7.76 (1 H, m), 7.88 (2 H, 兩個s), 8.51-8.54 (2 H, m), 9.37 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.89 min; m/z 521/523/525 [M+H] ⁺
110	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.71 (2 H, 兩個s), 4.85 (2 H, s), 7.30 (1 H, 兩個s), 7.33-7.41 (3 H, m), 7.51 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 7.89 (2 H, 兩個s), 8.48-8.51 (2 H, m), 9.38 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.8 min; m/z 538/539/540 [M+H] ⁺
111	^1H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.36 (3 H, 兩個s), 3.49 -3.83 (16 H, m), 4.88及5.02 (2 H, 兩個s), 7.25 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.51 (1 H, d), 7.61及7.69 (2 H, 兩個s), 8.45及8.51 (2 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_ASCENTIS_HPLC_CH3CN) Rt 9.47 min; m/z 621/623/625 [M+H] ⁺
112	^1H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.36 (3 H, 兩個s), 3.50-3.80 (16 H, m), 4.89及4.98 (2 H, 兩個s), 6.99 (4 H, m), 7.09 (1 H, m), 7.29-7.39 (4 H, m), 7.63及7.70 (2 H, 兩個s), 8.46及8.51 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.61 min; m/z 645/646/647 [M+H] ⁺
113	^1H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.36 (3 H, 兩個s), 3.49-3.83 (12 H, m), 4.96及5.07 (2 H, 兩個s), 7.14 (1 H, d), 7.25-7.41 (3 H, m), 7.55及7.65 (2 H, 兩個s), 8.47 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_ASCENTIS_HPLC_CH3CN) Rt 9.47 min; m/z 593/594/595 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
114	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.36 (3 H, s), 3.48-3.84 (12 H, m), 4.89及5.02 (2 H, 兩個s), 7.19-7.30 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.49-7.52 (1 H, m), 7.59及7.66 (2 H, 兩個s), 8.47 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_ASCENTIS_HPLC_CH3CN) Rt 9.53 min; m/z 567/569/571 [M+H] ⁺
115	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.35 (3 H, s), 3.49-3.86 (16 H, m), 4.95及5.07 (2 H, 兩個s), 7.15 (H, d, J = 7.59 Hz), 7.34-7.42 (2 H, m), 7.55及7.66 (2 H, 兩個s), 8.12及8.51 (1 H, 兩個s)。	LCMS (15cm_Formic_ASCENTIS_HPLC_CH3CN) Rt 9.36 min; m/z 608/609/610 [M+H] ⁺
116	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 1.31 (9 H, s), 3.49-3.82 (24 H, m), 4.55 (2 H, 兩個s), 4.87及4.98 (2 H, 兩個s), 7.22-7.40 (9 H, m), 7.60及7.69 (2 H, 兩個s), 8.46及8.53 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.12 min; m/z 773/774/775 [M+H] ⁺
117	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 1.31 (9 H, 兩個s), 3.37 (3 H, s), 3.45-3.81 (32 H, m), 4.86及4.99 (2 H, 兩個s), 7.20-7.39 (4 H, m), 7.61及7.69 (2 H, s), 8.47及8.54 (1 H, s)。	LCMS (15cm_ESCI_Formic_Sunfire_MeCN) Rt 17.55 min; m/z 785/786/787 [M+H] ⁺
118	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 1.31 (9 H, 兩個s), 3.36 (3 H, 兩個s), 3.56-3.77 (20, m), 4.87及4.98 (2 H, 兩個s), 7.20-7.39 (4 H, m), 7.60 及7.70 (2 H, 兩個s), 8.44及8.52 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.69 min; m/z 653/654/655 [M+H] ⁺
119	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.36 (3 H, s), 3.49-3.72 (10 H, m), 3.78 (2 H, t, J = 5.43 Hz), 4.90及4.99 (2 H, 兩個s), 6.94-7.03 (4 H, m), 7.10 (1 H, m), 7.29-7.40 (4 H, m), 7.60及7.66 (2 H, 兩個s), 8.46 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_Bicarb_CH3CN) Rt 2.65 min; m/z 601/602/603 [M+H] ⁺
120	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 1.31 (9 H, 兩個s), 3.36 (3 H, s), 3.51-3.77 (16 H, m), 4.88及4.99 (2 H, 兩個s), 7.19-7.38 (4 H, m), 7.58及7.66 (2 H, 兩個s), 8.44及8.50 (1 H, 兩個s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.73 min; m/z 609/610/611 [M+H] ⁺

實例 3

1-(3,5-二氯-4-(4-羥基苄基)-N-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 66)



1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基)-N-(4-羥基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 F)

在 45°C 下，將 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.65 g, 3.4 mmol)、1-氧化 2-羥基吡啶 (0.41 g, 3.4 mmol) 及 1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(化合物 D) (1.3 g, 3.1 mmol) 在吡啶 (10 mL) 中攪拌 30 分鐘。添加 4-(胺基甲基)苯酚 (0.42 g, 3.4 mmol) 且在 50°C 下攪拌反應物五小時。在減壓下蒸發混合物且以水 (100 mL) 處理殘餘物且過濾。藉由急驟層析(含於氯仿中之 50% 乙酸乙酯)純化固體，獲得標題化合物 (0.88 g, 52%)。

¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 3.81 (3 H, s), 4.39 (2 H, d, J = 6.24 Hz), 5.07 (2 H, s), 6.70-6.77 (2 H, m), 6.97-7.05 (2 H,

m), 7.17 (2 H, d, $J = 8.21$ Hz), 7.49 (2 H, d, $J = 8.39$ Hz), 8.17 (2 H, s), 9.16 (1 H, t, $J = 6.26$ Hz), 9.31 (1 H, s), 9.47 (1 H, s)。

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物66)

將1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-N-(4-羥基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物E3)(60 mg, 0.12 mmol)與4-(三氟甲氧基)苯基醯酸(49 mg, 0.24 mmol)、乙酸銅(II)(44 mg, 0.24 mmol)、吡啶(58 mL, 0.72 mmol)及3 Å粉末狀分子篩(250 mg)一起於DCM(3 mL)中劇烈攪拌24小時。過濾混合物且在減壓下蒸發濾液，殘餘物溶解於DCM(3 mL)及TFA(0.3 mL)中。靜置5小時之後，在減壓下蒸發溶液且藉由製備型HPLC純化殘餘物，獲得標題化合物(38 mg, 58%)。 ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.50 (2 H, d, $J = 6.29$ Hz), 7.05-7.14 (4 H, m), 7.41 (4 H, dd, $J = 8.47, 6.23$ Hz), 8.03 (2 H, s), 9.31 (1 H, t, $J = 6.30$ Hz), 9.39 (1 H, s), 10.77 (1 H, s), LCMS (10cm_ESI_Formic_CH3CN) Rt 3.87 min; m/z 539/540/541 [M+H]。

依循實例3中描述之程序，以相似方式製備以下化合物。

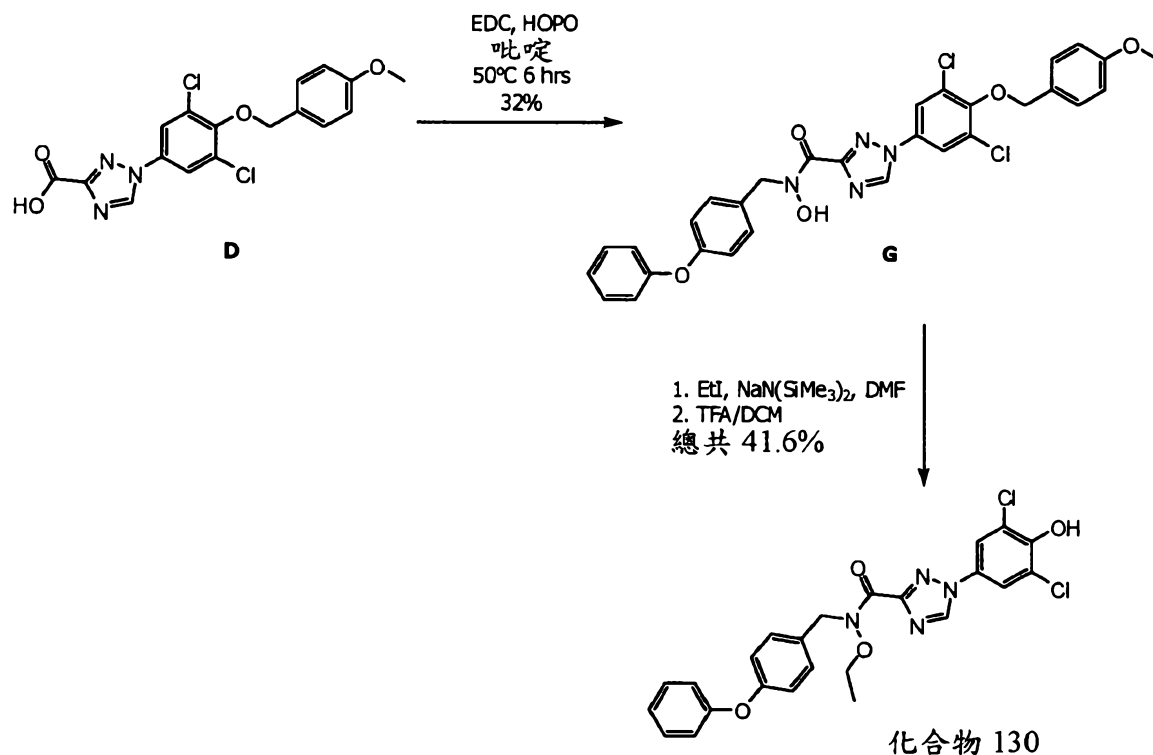
表 5

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
62	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.54 (2 H, d, J = 6.26 Hz), 7.21 (2 H, d, J = 8.26 Hz), 7.47 (2 H, d, J = 8.22 Hz), 7.63 (2 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 9.29-9.34 (1 H, m), 9.39 (1 H, s)	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.03 min; m/z 591/592/593 [M+H] ⁺
63	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 2.90 (6 H, s), 4.44 (2 H, d, J = 6.26 Hz), 6.74-6.81 (2 H, m), 6.84-6.95 (4 H, m), 7.31 (2 H, d, J = 8.33 Hz), 7.97 (2 H, s), 9.22 (1 H, t, J = 6.28 Hz), 9.35 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 2.64 min; m/z 498/499/500 [M+H] ⁺
64	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 2.90 (6 H, s), 4.47 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 6.22 (1 H, dd, J = 7.93, 2.23 Hz), 6.38 (1 H, dd, J = 2.35 Hz), 6.51 (1 H, dd, J = 8.33, 2.49 Hz), 6.98 (3 H, d, J = 8.33 Hz), 7.17 (1 H, t, J = 8.17 Hz), 7.35 (3 H, d, J = 8.29 Hz), 7.95-8.03 (2 H, m), 8.18 (1 H, s), 9.26 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 9.37 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Bicarb_CH3CN) Rt 2.76 min; m/z 498/499/500 [M+H] ⁺
65	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.50 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.00-7.13 (4 H, m), 7.43 (2 H, d, J = 8.31 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.31 (1 H, t, J = 6.31 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.77 (1 H, s) °	LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 19.26 min; m/z 509/510/511 [M+H] ⁺
67	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.50 (2 H, d, J = 6.29 Hz), 7.09 (2 H, d, J = 8.36 Hz), 7.35-7.45 (4 H, m), 7.56 (1 H, t, J = 9.52 Hz), 8.03 (2 H, s), 9.31 (1 H, t, J = 6.28 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.76 (1 H, s) °	LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 19.09 min; m/z 541/542/543 [M+H] ⁺

68	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.30 (9 H, s), 4.47 (2 H, d, J = 6.28 Hz), 6.91-7.03 (4 H, m), 7.35-7.45 (4 H, m), 8.03 (2 H, s), 9.28 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 9.39 (1 H, s), 10.76 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.12 min; m/z 511/512/543 [M+H] ⁺
69	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.96 (4 H, t, J = 5.92 Hz), 3.21 (4 H, t, J = 6.09 Hz), 4.47 (2 H, d, J = 6.27 Hz), 6.15-6.20 (2 H, m), 6.31-6.35 (1 H, m), 6.95-7.01 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J = 8.01 Hz), 7.35 (2 H, d, J = 8.29 Hz), 8.00 (2 H, s), 9.26 (1 H, t, J = 6.20 Hz), 9.37 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.95 min; m/z 524/525/526 [M+H] ⁺
70	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.51 (2 H, d, J = 6.30 Hz), 7.12-7.18 (2 H, m), 7.28 (1 H, dd, J = 8.83, 3.03 Hz), 7.42-7.47 (3 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 8.83 Hz), 8.02 (1 H, s), 9.31 (1 H, t, J = 6.33 Hz), 9.39 (1 H, s) °	LCMS (25cm_Bicarb_SLOW_XBRID GE_HPLC_CH3CN) Rt 18.86 min; m/z 557/559/561 [M+H] ⁺
71	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.47 (2 H, d, J = 6.25 Hz), 5.18 (2 H, s), 6.79-6.83 (1 H, m), 6.96-7.05 (3 H, m), 7.28 (1 H, t, J = 9.32 Hz), 7.34-7.51 (7 H, m), 8.02 (1 H, s), 9.26 (1 H, t, J = 6.28 Hz), 9.38 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.92 min; m/z 579/580/581 [M+H] ⁺
72	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.47 (2 H, d, J = 6.28 Hz), 5.21 (2 H, s), 6.97-7.03 (3 H, m), 7.17 (1 H, d, J = 2.90 Hz), 7.28 (1 H, d, J = 9.03 Hz), 7.33-7.52 (7 H, m), 7.99 (2 H, s), 9.25 (1 H, t, J = 6.29 Hz), 9.36 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.09 min; m/z 595/597/599 [M+H] ⁺
73	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 4.51 (2 H, d, J = 6.30 Hz), 5.02 (2 H, s), 7.12 (2 H, d, J = 8.38 Hz), 7.18 (2 H, s), 7.41-7.49 (5 H, m), 7.54-7.59 (2 H, m), 8.00 (2 H, s), 9.28 (1 H, t), 9.37 (1 H, s) °	LCMS (25cm_Bicarb_Slow_XBRIDGE _HPLC_CH3CN) Rt 18.86 min; m/z 629/631/633 [M+H] ⁺

實例 4

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-*N*-乙氧基-*N*-(4-苯氧基苄基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 130)及 1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-*N*-羥基-*N*-(4-苯氧基苄基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 131)



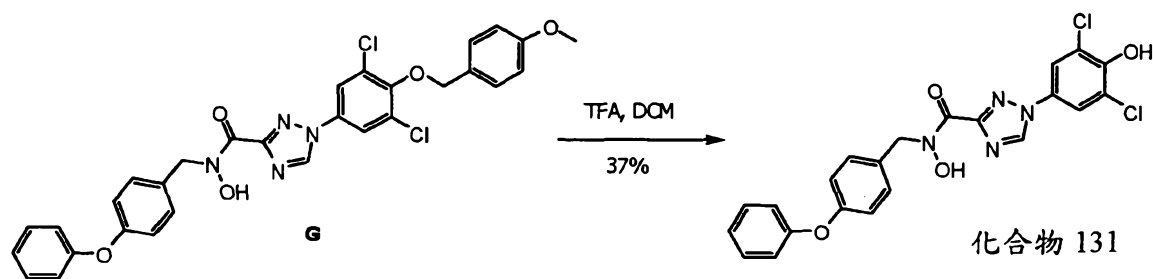
步驟 1：1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-*N*-羥基-*N*-(4-苯氧基苄基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 G)

在 50°C 下，將 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.69 g, 8.8 mmol)、1-氧化 2-羥基吡啶 (0.98 g, 8.8 mmol) 及 1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸(化合物 D) (3.13 g, 8 mmol) 在吡啶 (15 mL) 中攪拌 20 分鐘。添加 *N*-(4-苯氧基苄基)羥基胺 (1.9 g, 8.8 mmol) 且在 50°C 下攪拌反應物六小時。在減壓下蒸發混合物且以水 (200 mL) 處理殘餘物且以乙酸乙酯萃取。在減壓

下蒸發萃取物且將粗產物與甲醇(40 mL)一起攪拌且過濾，獲得標題化合物(1.5 g, 32%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.81 (3 H, s), 4.89 (1 H, s), 4.98 (1 H, s), 5.06 (2 H, s), 6.95-7.11 (7 H, m), 6.18 (1 H, t, $J = 7.39$ Hz), 7.38-7.51 (6 H, m), 8.13 (2 H, s), 9.47 (1 H, s), 10.16及10.41 (1 H, 兩個 s)。

步驟2B：1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙氧基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物130)

將碘代乙烷(3.4 mg, 0.22 mmol)添加至1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-N-羥基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物E1)與雙(三甲基矽烷)胺基鈉(含於THF中之0.22 mL 1 M溶液)於無水DMF(1 mL)中之經攪拌溶液中且攪拌所得溶液三天。以水處理且以乙酸乙酯萃取，將萃取物乾燥(MgSO₄)且在真空下蒸發。將殘餘物溶解於DCM(2 mL)與三氟乙酸(1 mL)之混合物中且靜置1.5小時。以甲醇(1 mL)處理溶液且蒸發以獲得橙色油狀物，藉由製備型HPLC純化，獲得標題化合物(40.4 mg, 41.6%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.09 (3 H, s), 4.14 (2 H, s), 5.00 (2 H, s), 7.05 (3 H, d), 7.12-7.22 (1 H, m), 7.38-7.45 (3 H, m), 7.97 (1 H, s), 9.38 (1 H, s), LCMS (15cm_Formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) R_t 9.99 min; m/z 499/500/501 [M+H]⁺。



步驟 2A：1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-羥基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 131)

1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-N-羥基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物 E1)(100 mg)溶解於三氟乙酸(1 mL)中且靜置1.5小時。蒸發所得溶液且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，獲得標題化合物(29.1 mg，37%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 4.93 (2 H, m), 7.04 (4 H, d), 7.17 (1 H, dd), 7.43 (4 H, dd), 7.98 (2 H, s), 9.36 (1 H, s), LCMS (10cm_ESI_Formic_CH3CN) Rt 3.4 min; m/z 471/472/473 [M+H]⁺。

依循以上實例 4 中描述之程序，以相似方式製備以下化合物。

表 6

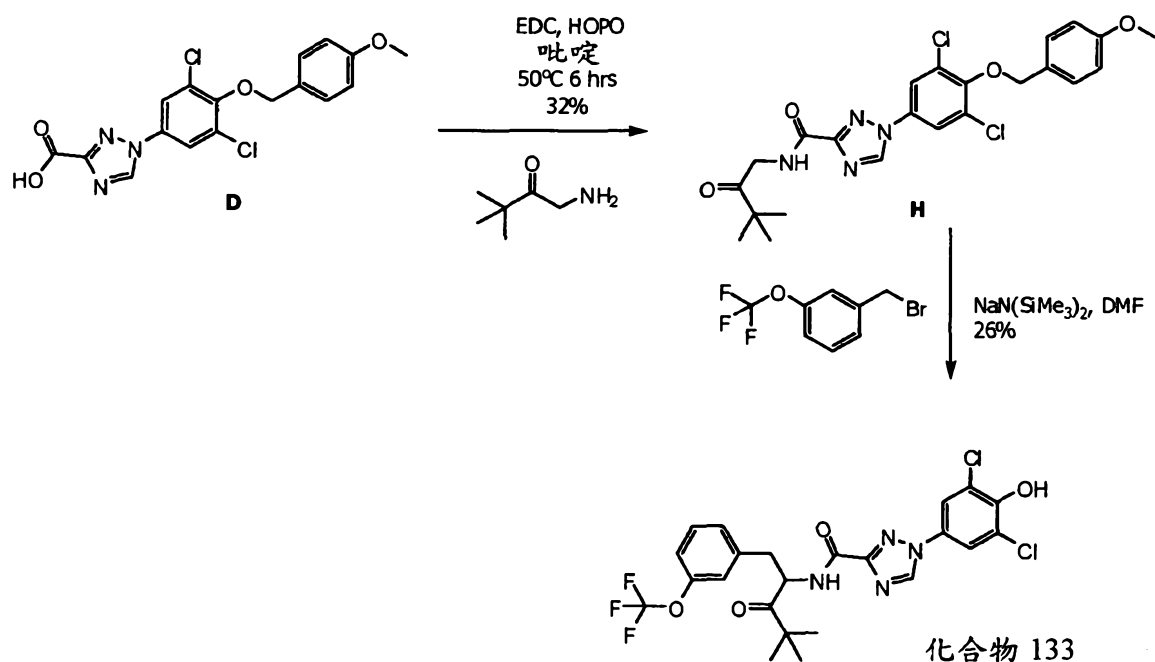
化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
121	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.37 (3 H, s), 3.52-3.66 (30 H, m), 4.25 (2 H, s), 5.01 (2 H, s), 6.93-7.02 (3 H, m), 7.07-7.12 (1 H, m), 7.26-7.38 (3 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.18 Hz), 7.73 (2 H, s), 8.61 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.48 min; m/z 837/838/839 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
122	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.34 (3 H, s), 3.51-3.64 (14 H, m), 4.25 (2 H, s), 5.02 (2 H, s), 6.94-7.02 (4 H, m), 7.07-7.12 (1 H, m), 7.30-7.35 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.11 Hz), 7.72 (2 H, s), 8.56 (1 H, s) °	LCMS (15cm_formic_ASCENTIS_HPLC_CH3CN) Rt 9.66 min; m/z 661/662/663 [M+H] ⁺
123	¹ H NMR δ (ppm)(CHCl ₃ -d): 3.35 (3 H, s), 3.49-3.64 (10 H, m), 4.27 (3 H, s), 5.03 (3 H, s), 6.94-7.02 (4 H, m), 7.07-7.13 (1 H, m), 7.25-7.38 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, J = 8.08 Hz), 7.68 (2 H, s), 8.51 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_Bicarb_CH3CN) Rt 2.64 min; m/z 617/618/619 [M+H] ⁺
124	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 3.81 (3 H, s), 5.10 (2 H, s), 7.33-7.49 (4 H, m), 7.57 (1 H, t), 7.96 (2 H, s), 9.39 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.54 min; m/z 461/462/463 [M+H] ⁺
125	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 3.81 (3 H, s), 5.10 (2 H, s), 7.33-7.48 (3 H, m), 7.57 (1 H, t), 7.96 (2 H, s), 9.39 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.61 min; m/z 477/478/479 [M+H] ⁺
126	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 3.82 (3 H, s), 5.05 (2 H, s), 7.41 (1 H, dd, J = 8.26, 2.09 Hz), 7.70 (3 H, d, J = 8.93 Hz), 7.96 (2 H, s), 9.38 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.67 min; m/z 461/463/465 [M+H] ⁺
127	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.31 (9 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.98 (3 H, s), 7.32 (2 H, d), 7.42 (2 H, d), 7.97 (2 H, s), 9.37 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.87 min; m/z 449/450/451 [M+H] ⁺
128	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.23 (6 H, d), 2.87-2.95 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 4.98 (2 H, s), 7.23-7.34 (4 H, m), 7.96 (2 H, s), 9.36 (1 H, s) °	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 3.75 min; m/z 435/436/437 [M+H] ⁺

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
129	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 3.81 (3 H, s), 5.01 (2 H, s), 7.02-7.07 (4 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.42 (4 H, m), 7.96 (2 H, s), 9.37 (1 H, s) °	LCMS (15cm_formic_Sunfire_HPLC_CH3CN) Rt 18.51 min; m/z 485/486/487 [M+H] ⁺

實例 5

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物133)



1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-N-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物H)

在 60°C 下，將 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.05 g, 5.5 mmol)、1-氧化 2-羥基吡啶 (0.6 g, 5.5 mmol) 及 1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸 (化合物 D) (1.96 g, 5 mmol) 在吡啶 (15 mL) 中攪拌 15 分鐘。添加 1-胺基-3,3-二甲基丁-2-酮鹽酸鹽

(0.83 g, 5.5 mmol)且在50°C下攪拌反應物五小時。將混合物傾注於水上且過濾所得固體且自乙醇再結晶，獲得標題化合物(1.03 g, 48%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO-*d*₆): 1.20 (9 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.35-4.44 (2 H, m), 5.07 (2 H, s), 7.01 (2 H, d, *J* = 8.40 Hz), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.36 Hz), 8.12-8.20 (2 H, m), 8.66 (1 H, t, *J* = 5.70 Hz), 9.46-9.54 (1 H, m)。

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物133)

將1-(溴甲基)-3-(三氟甲氧基)苯(40 mg, 0.22 mmol)添加至1-(3,5-二氯-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-N-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺(化合物E2)(98 mg, 0.2 mmol)與雙(三甲基矽烷)胺基鈉(含於THF中之0.22 mL 1 M溶液, 0.22 mmol)於DMF(1 mL)中之經攪拌溶液中且在40°C下攪拌所得溶液18小時。添加乙酸乙酯(6 mL)且以水洗滌(2×1.5 mL)所得溶液且蒸發至乾。以氯仿(3 mL)及TFA(0.5 mL)處理殘餘物且在室溫下靜置隔夜。將混合物蒸發至乾且藉由製備型HPLC純化，獲得標題化合物(29 mg, 26%)。¹H NMR δ (ppm)(DMSO-*d*₆): 1.17 (9 H, s), 3.01-3.18 (2 H, m), 5.33 (1 H, m), 7.21 (1 H, d), 7.32-7.49 (3 H, m), 8.03 (2 H, s), 8.83 (1 H, d), 9.37 (1 H, s), 10.74 (1 H, s), LCMS (10cm_ESI_Formic_CH₃CN) *R*_t 3.95 min; *m/z* 545/546/547 [M+H]⁺。

依循以上實例5中描述之程序，以相似方式製備以下化合物。

表 7

化合物 編號	¹ H NMR數據	LCMS數據
132	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.18 (9 H, s), 3.07-3.21 (2 H, m), 5.33 (1 H, m), 7.50-7.60 (2 H, m), 7.64 (1 H, m), 7.71 (1 H, s), 8.01 (2 H, s), 8.85 (1 H, m), 9.36 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_Bicarb_CH3CN) Rt 2.92 min; m/z 529/530/531 [M+H] ⁺
134	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 1.15-1.21 (15 H, m), 2.79-3.07 (4 H, m), 5.30 (1 H, m), 7.13-7.26 (4 H, m), 8.01 (2 H, s), 8.71 (1 H, d, J = 8.73 Hz), 9.35 (1 H, s)。	LCMS (10cm_ESI_formic_CH3CN) Rt 4.15 min; m/z 503/504/505 [M+H] ⁺

調配物實例

調配物製備 1

製備含有以下成份之硬明膠膠囊：

成份	量(毫克/膠囊)
活性成份	30.0
澱粉	305.0
硬脂酸鎂	5.0

將以上成份混合且以 340 mg 量填充於硬明膠膠囊中。

調配物製備 2

使用以下成份製備錠劑配方：

成份	量(毫克/錠劑)
活性成份	25.0
微晶纖維素	200.0
膠體二氧化矽	10.0
硬脂酸	5.0

將各組份摻合且壓縮以形成各重240 mg之錠劑。

生物檢定

實例1

T84檢定

人類結腸 T84 細胞係自歐洲細胞培養物保存中心 (ECACC) 獲得且在如供應商描述之標準培養條件下生長。在檢定前一天，在標準黑壁、透明底384孔檢定板中，將每孔25,000個T84細胞塗布於由DMEM:F12及10% FBS組成之標準生長培養基中且培育隔夜。在檢定之日，使用標準檢定緩衝液(具有10 mM Hepes之HBSS)洗滌檢定板且在無血清細胞培養基中培育15分鐘，隨後添加可購得之膜電位敏感性螢光染料 (FLIPR 紅色膜電位染料，Molecular Devices Corporation)。在測試化合物存在及不存在下，將T84細胞與FLIPR紅色膜電位染料一起培育45分鐘，隨後轉移至可購得之螢光成像讀板器 (FLIPR384, Molecular Devices Corporation)。每秒連續監測螢光強度歷時150秒；在最初10秒基線之後，在100 μ M磷酸二酯酶抑制劑異丁基-甲基黃嘌呤 (IBMX) 存在下經由添加10 μ M弗斯可林來刺激CFTR通道活性。添加弗斯可林可活化細胞內腺苷酸環化酶1活化、提高cAMP含量且引起CFTR陰離子通道之磷酸化及開放。CFTR通道開放導致氯離子流出及隨後細胞去極化，此藉由螢光增加來量測。CFTR抑制劑化合物防止細胞去極化及相關之螢光增加。

實例2

FRT檢定

如 Gruenert (2004)(上述)或 Ma 等人, (2002) J. Clin. Invest. 110:1651-1658 中描述, 可在 96 孔板上培養穩定共表現野生型人類 CFTR 及報導體蛋白(諸如綠色螢光蛋白(GFP)或突變體, 諸如基於黃色螢光蛋白之 $\text{Cl}^{31}/\text{I}^-$ 鹵離子感測劑, 例如 YFP-H148Q)之費雪大鼠甲狀腺(FRT)細胞。48 小時培育之後, 將 96 孔板中之匯合 FRT-CFTR-YFP-H148Q 細胞以磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌三次且隨後藉由與含有 5 μM 弗斯可林、25 μM 芹菜素及 100 μM 異丁基甲基-黃嘌呤(IBMx)之混合物一起培育 5 分鐘來激活 CFTR 鹵離子傳導。在碘離子流入檢定(其中細胞暴露於 100 mM 內導向之碘離子梯度)之前五分鐘, 添加 10 μM 及 20 μM 最終濃度之測試化合物。記錄基線 YFP 螢光兩秒, 接著在快速添加含有 I^- 之溶液以形成 I^- 梯度之後, 連續記錄螢光 12 秒。如熟習此項技術者所知且 Yang 等人, (2002) J. Biol. Chem.: 35079-35085 中所述, 可依據 I^- 梯度形成之後之螢光減少時程計算 I^- 流入之初始速率。

CFTR 通道之活性亦可使用電生理學方法直接量測。量測 CFTR 電流之實例方案稱為全細胞膜片鉗方法。作為說明, 使用 HEKA EPC-10 放大器在室溫(約 21°C)下進行記錄。使用 Sutter P-97 拉製儀自具有 2 $\text{M}\Omega$ 與 3 $\text{M}\Omega$ 之間之電阻之 1.7 mm 毛細管玻璃製造電極。為了記錄 CFTR 通道, 細胞外溶液可含有(以 mM 為單位)150 NaCl、1 CaCl_2 、1 MgCl_2 、10 葡萄糖、10 甘露糖醇及 10 TES(pH 7.4), 且細胞

內(吸量管)溶液可含有 120 CsCl、MgCl₂、10 TEA-Cl、0.5 EGTA、1 Mg-ATP及 10 HEPES(pH 7.3)。

CFTR通道藉由細胞外溶液中之弗斯可林(5 μ M)活化。使細胞電位保持於 0 mV且依據經 500 ms自 -120 mV至 +80 mV之電壓勻升方案每隔 10秒來記錄電流。不採用漏電減法。使用 Biologic MEV-9/EVH-9快速灌注系統將化合物澆注於個體細胞上。

以上各種化合物在此等檢定之至少一者中具有活性。評估在 T84檢定中展現小於 30 μ M之 IC₅₀；在 FRT檢定中、在 20 μ M下展現大於 30%抑制；在 T84檢定中、在 50 μ M下展現大於 35%抑制之化合物的活性，其限制條件為化合物在 CHO-CFTR檢定中不具有大於 30 μ M之 IC₅₀及/或小於 55 μ M之 IC₅₀。

本文所述之化合物在 T84檢定中之 IC₅₀值提供於下表 8 中。本文所述之一些化合物在相同檢定條件(FLIPR檢定)下、在 CHO-CFTR細胞株中之 IC₅₀值亦提供於下表 8 中。除非另外指示，否則 IC₅₀值以至少 2次試驗之平均值報導。當僅使用 1次試驗時，此藉由附注「n=1」來指示。

表 8

化合物編號	IC ₅₀ (μ M)(T84檢定)	IC ₅₀ (μ M)(CHO-CFTR檢定)
1	4.26	5.38
2	4.88	6.45
3	7.14	3.37
4	8.15	14.30
5	15.90	
6	16.16	

化合物編號	IC ₅₀ (μM)(T84檢定)	IC ₅₀ (μM)(CHO-CFTR檢定)
7	15.66	
8	22.44	
9	17.61	
19	17.45	7.50
20	17.59	2.31
21	15.66	
22	18.09	
23	7.39	12.53
24	4.93	15.17
25	3.70	
26	3.92	
27	24.36	
28	16.83	
29	7.52	
30	27.78	
31	1.67	12.93
32	10.27	
33	3.66	4.80
34	1.18	4.72
35	23.76	
36	3.70	13.65
37	2.67	5.71
38	5.61	
39	2.51	
40	2.856(n=1)	28.61
41	22.354(n=1)	
42	15.914(n=1)	
43	13.30	
44	2.80	23.24
45	8.22	
46	28.64	
47	12.60	
48	8.67	
49	1.57	0.45
50	1.16	18.48
51	0.63	5.13
52	13.58	7.80

化合物編號	IC ₅₀ (μM)(T84檢定)	IC ₅₀ (μM)(CHO-CFTR檢定)
53	13.04	4.27
54	22.90(n=1)	22.68
55	17.19	6.94
56	20.35(n=1)	25.48
57	14.71	3.88
58	11.25	16.99
59	21.08	5.455
60	16.16	5.455
61	26.69(n=1)	
62	50(n=1)	8.76
63	3.022(n=1)	6.72
64	50(n=1)	4.81
65	5.83	0.86
66	3.20	11.33
67	6.40	14.73
68	5.34	19.14
69	4.297(n=1)	5.99
70	4.72	19.43
71	8.06	31.00
72	7.60	12.31
73	30.69	17.01
74	1.285(n=1)	50(n=1)
75	15.63	40.11
76	11.29	12.22
77	3.01	50(n=1)
78	11.372(n=1)	13.69
79	2.233(n=1)	50(n=1)
80	4.40	13.26
81	1.26	16.54
82	1.60	19.69
83	3.22	14.35
84	6.81	50(n=1)
85	3.16	50(n=1)
86	1.81	28.929(n=1)
87	1.23	20.65
88	0.75	6.58
89	3.339(n=1)	24.58

化合物編號	IC ₅₀ (μM)(T84檢定)	IC ₅₀ (μM)(CHO-CFTR檢定)
90	5.979(n=1)	15.87
91	2.89	20.62
92	1.47	8.57
93	1.19	4.67
94	6.947(n=1)	21.097(n=1)
95	2.63	18.92
96	2.53	22.10
97	1.23	35.48
98	8.13	8.39
99	7.93	12.02
100	1.85	9.09
101	0.76	50(n=1)
102	1.85	2.69
103	2.53	32.857(n=1)
104	5.827(n=1)	41.91
105	3.638(n=1)	11.29
106	1.796(n=1)	13.14
107	1.73	26.87
108	2.99	4.08
109	3.06	10.20
110	4.48	7.80
111	9.17	50(n=1)
112	12.46	26.07
113	23.47	50(n=1)
114	6.63	22.65
115	2.8(n=1)	50(n=1)
116	2.8	50(n=1)
117	21.4	50(n=1)
118	17.29	50(n=1)
119	5.11	11.54
120	5.90	50(n=1)
121	12.54	50(n=1)
122	5.11	50(n=1)
123	8.44	50(n=1)
124	8.22	6.03
125	3.44	9.67
126	2.43	2.46

化合物編號	IC ₅₀ (μ M)(T84檢定)	IC ₅₀ (μ M)(CHO-CFTR檢定)
127	1.49	32.86
128	2.19	50(n=1)
129	2.61	22.48
130	2.84	4.09
131	4.87	7.45
132	3.87(n=1)	26.54
133	1.23	21.03
134	3.09	8.60

活體內研究

實例 1

對腹瀉治療進行活體內研究時，使小鼠(CD1品系，約25 g)禁食至少20小時且藉由腹膜內注射氯胺酮(80 mg/kg)及甲苯噻嗪(16 mg/kg)將其麻醉後進行手術。視需要維持麻醉。使用加熱式手術台來維持體溫。刮去腹部區域體毛且以70%酒精拭棉消毒。在腹部形成切口以暴露小腸。切開腹部之後，分離兩個不同之緊密間隔位置的小腸，且使其成環。環1始於距離胃與十二指腸之接合處約6 cm處。環1及環2為約25 mm長度之腸環，且環間間隔約5-10 mm。將一百微升之PBS(pH 8.5)或含有2.0 μ g霍亂毒素(CTX)之PBS(pH 8.5)(有或無測試藥品)注入各環中。隨後以縫線縫合腹部切口且容許小鼠自麻醉恢復。在此恢復時間期間，執行嚴密監測。注射測試藥品或對照藥品給藥調配物之後4小時，經由吸入CO₂加上隔膜切斷而將小鼠無痛處死，將腸環取出，且在移除腸系膜及結締組織之後量測環長度及環重量以定量淨流體分泌(以環之g/cm度量)。

下表9展示本文中所提供之化合物之閉合環抑制%。

表 9

化合物	100 µg劑量下之抑制%
2	42.9
31	45.1
37	76.9
49	42.3
52	55.3
67	88.2
134	71.7

應瞭解雖然已結合以上實施例描述本發明，但是以上描述及實例意欲說明而非限制本發明範圍。熟習本發明所屬之技術者顯而易見本發明範圍內之其他態樣、優勢及潤飾。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98131681

※申請日：98.9.18

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

包含咪唑及三唑衍生物之化合物、組合物及方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

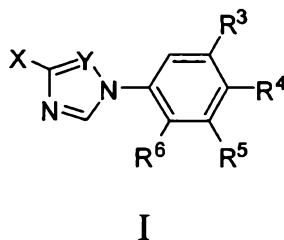
本發明係關於治療動物疾病的組合物及方法，該疾病對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽有反應，其係藉由向有需要之哺乳動物投與有效量之本文中定義之化合物(包括表1-3中闡明或由式I、IA、IB、II及III涵蓋之彼等化合物)或其組合物，從而治療該疾病。本發明尤其係關於治療腹瀉及多囊性腎病之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compositions and methods for treating a disease in an animal, which disease is responsive to inhibiting of functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) polypeptide by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound defined herein (including those compounds set forth in Tables 1-3 or encompassed by formulas I, IA, IB, II, and III) or compositions thereof, thereby treating the disease. The present invention particularly, relates to a method of treating diarrhea and polycystic kidney disease.

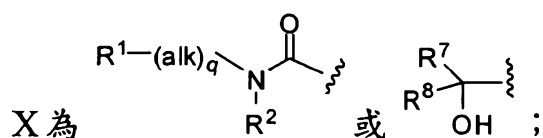
七、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：



其中：

Y為N或CH；



alk係選自由伸烷基及經取代之伸烷基組成之群；

R¹係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烷氧基、經取代之環烷氧基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、芳氧基及經取代之芳氧基；

R²係選自由以下組成之群：氫、-OR⁹、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基；
或R¹及R²與其所結合之原子一起形成雜環或經取代之雜環；

R³及R⁵各自獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基羰基及磺醯胺基；

R⁴及R⁶各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、胺

基羰基、磺醯胺基、烷氧基、-OC(O)-烷基、-OC(O)-經取代之烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-經取代之芳基、-OC(O)-雜芳基、-OC(O)-經取代之雜芳基、-OC(O)-環烷基、-OC(O)-經取代之環烷基、-OC(O)-雜環基及-OC(O)-經取代之雜環基；

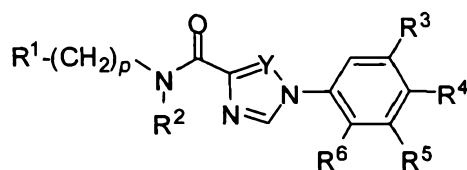
R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

R^9 係選自由以下組成之群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基及經取代之環烷基；且 q 為0或1；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體；其中該化合物展現以下至少一者：

- a) 在T84檢定中小於30 μM 之 IC_{50} ；
- b) 在FRT檢定中，在20 μM 下，大於30%抑制；
- c) 在T84檢定中，在50 μM 下，大於35%抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} ；或
- d) 在CHO-CFTR檢定中，小於55 μM 之 IC_{50} 。

2. 如請求項1之化合物，該化合物由下式表示：



IA

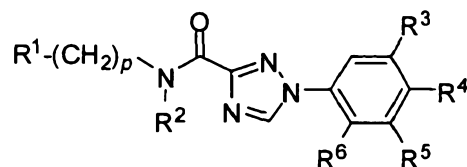
其中

p 為 0、1、2 或 3；且

Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如請求項 1 中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

3. 如請求項 2 之化合物，該化合物由式 II 表示：

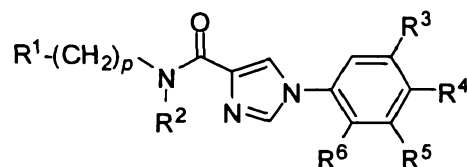


II

其中 p、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如請求項 2 中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

4. 如請求項 2 之化合物，該化合物由式 III 表示：



III

其中 p、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如請求項 2 中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

5. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物在 T84 檢定中，展現小於 30 μM 之 IC_{50} 。

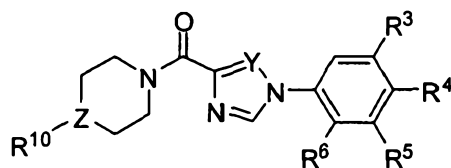
6. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物在 FRT 檢定中、在 20

μM 下展現大於30%抑制。

7. 如請求項1之化合物，其中該化合物在T84檢定中、在50 μM 下展現大於35%抑制，其限制條件為該化合物不具有大於30 μM 之 IC_{50} 。
8. 如請求項1之化合物，其中該化合物在CHO-CFTR檢定中展現小於55 μM 之 IC_{50} 。
9. 如請求項2之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：
烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、
經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、
經取代之環烯基、雜環基及經取代之雜環基。
10. 如請求項2之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：
烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及
經取代之雜芳基。
11. 如請求項9之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：4-
第三丁基苯基、二苯基甲基、3-(三氟甲氧基)苯基、3-
(三氟甲基)苯基、1-(4-氟苯基)乙-1-基、4-(三氟甲氧基)
苯基、4-氟苯基、3-氟-4-氟苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯
基、3-苯基苯基、3-二甲基胺基苯基、5-氟-2-氟苯基、
4-異丙氧基苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟苯基、4-
溴苯基、(4-氟苯基)(苯基)甲基、2-(三氟甲基)苯基、
3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3-(哌啶-1-基)苯基、4-(5-
(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-
(二氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、4-
(哌啶-1-基)苯基、(1H-吡唑-1-基)苯基、3-氟苯基、4-苯

氧基苯基及苯基甲基。

12. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為氫、羥基、烷基、經取代之烷基、烷氧基或經取代之烷氧基。
13. 如請求項12之化合物，其中 R^2 為氫；羥基；烷基；經鹼基、烯基、芳基、雜芳基、烷氧基或被經取代之烷氧基取代之烷基；甲氧基；乙氧基；異丙氧基；或被經取代之烷基取代之甲氧基。
14. 如請求項2之化合物，該化合物由式IIA表示：



IIA

其中：

Z為CH或N；

R^{10} 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基及鹼基；且

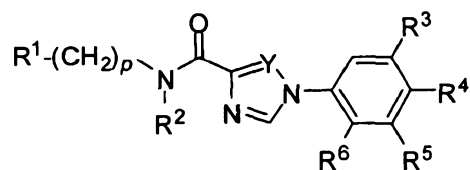
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如請求項2中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

15. 如請求項14之化合物，其中 R^{10} 係選自由以下組成之群：苯基、經取代之苯基、苄基、經取代之苄基、苄鹼基及經取代之苄鹼基。
16. 如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^5 各自獨立地為鹵基。
17. 如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴。
18. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為羥基。

19. 如請求項1之化合物，其中 R^6 為氫。

20. 如請求項1之化合物，該化合物由下式表示：



IA

其中

p 為0、1、2或3；

Y 為CH或N；

R^1 係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

R^2 為氫、羥基、烷基、經取代之烷基、烷氧基或經取代之烷氧基；

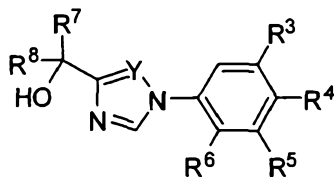
R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴；

R^4 為羥基；且

R^6 為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

21. 如請求項1之化合物，該化合物由下式表示：



IB

其中

Y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如請求項1中所定義；且

R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代

之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

22. 如請求項21之化合物，其中 R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基及經取代之芳基。

23. 如請求項21之化合物，其中Y為N。

24. 如請求項21之化合物，其中 R^3 及 R^5 各自獨立地為鹵基。

25. 如請求項21之化合物，其中 R^4 為羥基。

26. 如請求項21之化合物，

其中：

Y為N；

R^3 及 R^5 各自獨立地為氯或溴；

R^4 為羥基；

R^6 為氫；且

R^7 與 R^8 相同且係選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、芳基及經取代之芳基。

27. 一種選自由以下組成之群之化合物：

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-二苯甲基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-甲基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-N-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-
甲酰胺；

(1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)(4-(3-(三
氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)甲酮；

(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三
唑-3-基)甲酮；

(4-苄基哌啶-1-基)(1-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-1H-咪唑-4-
基)甲酮；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-(4-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-甲基-1H-1,2,4-
三唑-3-甲酰胺；

N-(3-氯-4-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-1H-1,2,4-三
唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-N-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(聯苯-3-基甲基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三
唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(二甲基胺基)苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(5-氯-2-氟苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三
唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙氧基苄基)-1H-1,2,4-
三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-
甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二苯基丙基)-1H-1,2,4-
三唑-3-甲醯胺；

N-(1-(4-溴苯基)乙基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-((4-氯苯基)(苯基)甲基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-
三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,5-二氯苄基)-1H-1,2,4-三

唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-1,2,4-三

唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(哌啶-1-基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)

苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-1H-1,2,4-三

唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4,5-三氟苄基)-1H-1,2,4-

三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,2-二苯基乙基)-1H-1,2,4-

三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(1H-吡唑-1-基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(3-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-

甲醯胺；

N-(4-氯苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-

甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(3-(雙(3,5-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(1,3-雙(4-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(3-氯-5-氟苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(雙(4-第三丁基苯基)(羥基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,6-二氯苯酚；

4-(3-(1,3-雙(2-氯苯基)-2-羥基丙-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-

基)-2,6-二氯苯酚；

N-(4-(3,5-雙(三氯甲基)苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基
苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(二甲基胺基)苯氧基)
苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3-(二甲基胺基)苯氧基)
苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3,4,5-三氯苯氧基)苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-(三氯甲氧基)苯氧基)
苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(4-氯-3-(三氯甲基)苯氧
基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-第三丁基苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯
基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-(3-(吡咯啉-1-基)苯氧基)
苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-氯-3-(三氯甲基)苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥
基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3-氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基
苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3-氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基
苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-(4-(苄氧基)-3,5-二氯苯氧基)苄基)-1-(3,5-二氯-4-

羧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)

乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(4-(4-(羧基甲基)苯氧基)苄

基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(3-(三氯

甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(吡啶-3-

基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(3-(三氯

甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-1H-

1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3-(三氯甲氧基)苄

基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-苄基-1-(3,5-二氯-4-羧基苯基)-N-(3-(三氯甲基)苄基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(4-異丙基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-異丙基-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-異丙基-N-(3-(三氟甲氧基)苄

基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-

1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄

基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-烯丙基-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苄

基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二甲基丁基)-N-(4-苯氧

基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,3-二

甲基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(3,3-二甲

基丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-乙基-1H-

1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(吡啶-3-基

甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-苯基-2,5,8,11,14,17-六氧雜十九烷-19-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11,14-五氧雜十六烷-16-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基氧基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基氧基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(4-第三丁基苄基)-1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4-異丙基苄基)-N-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-(4-苯氧基苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-乙氧基-N-(4-苯氧基苄基)-
1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-羥基-N-(3-苯氧基苄基)-1H-
1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-
(三氟甲基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(4,4-二甲基-3-側氧基-1-(3-
(三氟甲氧基)苯基)戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯
胺；及

1-(3,5-二氯-4-羥基苯基)-N-(1-(4-異丙基苯基)-4,4-二甲
基-3-側氧基戊-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或互變異構體。

28. 一種組合物，其包含如請求項1至27中任一項之化合物
及載劑。

29. 如請求項28之組合物，其中該載劑為醫藥學上可接受之
載劑。

30. 一種如請求項29之組合物用於製造供治療有需要之動物
之一或多種病狀之藥物的用途，該病狀係選自由以下組
成之群：腹瀉、分泌性腹瀉、感染性腹瀉、發炎性腹
瀉、與化學治療相關之腹瀉、多囊性腎病(PKD)、對抑
制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽有反應之
疾病、心律不整、男性不育症及與新血管生成相關之病

症。

31. 如請求項30之用途，其中該藥物係與有效量之口服葡萄糖-電解質溶液或有效量之微量營養素同時或依序投與該動物。
32. 如請求項30之用途，其中該疾病為對抑制功能性囊性纖維化跨膜傳導調節蛋白(CFTR)有反應之疾病且該化合物抑制藉由CFTR進行之鹵素離子轉運。
33. 一種抑制鹵素離子跨越表現功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽之哺乳動物細胞膜轉運的活體外方法，其包含使該CFTR多肽與有效量之如請求項29之組合物接觸，從而抑制該鹵素離子轉運。
34. 如請求項33之方法，其中該鹵素離子為 F^- 、 Cl^- 或 Br^- 中之至少一者。
35. 如請求項34之方法，其中該鹵素離子為 Cl^- 。
36. 如請求項33之方法，其中該功能性CFTR為野生型全長CFTR。
37. 如請求項33之方法，其中該哺乳動物細胞為上皮細胞、管腔上皮細胞或腎臟細胞。
38. 如請求項37之方法，其中該哺乳動物細胞為腸上皮細胞或結腸上皮細胞。
39. 一種如請求項29之組合物的用途，係用於製造供抑制鹵素離子跨越表現功能性囊性纖維化跨膜傳導調節(CFTR)多肽之哺乳動物細胞膜轉運的藥物。
40. 如請求項39之方法，其中該鹵素離子為 F^- 、 Cl^- 或 Br^- 中之

至少一者。

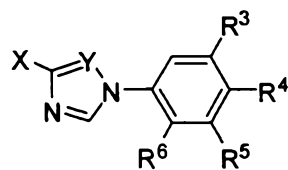
41. 如請求項40之用途，其中該鹵素離子為 Cl^- 。
42. 如請求項39之用途，其中該功能性CFTR為野生型全長CFTR。
43. 如請求項39之用途，其中該哺乳動物細胞為上皮細胞、管腔上皮細胞或腎臟細胞。
44. 如請求項43之用途，其中該哺乳動物細胞為腸上皮細胞或結腸上皮細胞。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I