



(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 201629044 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

- (21) 申請案號：104135707 (22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 30 日
- (51) Int. Cl. : C07D403/06 (2006.01) A61K31/4196(2006.01)
 A61K45/06 (2006.01) A61P9/00 (2006.01)
 A61P13/12 (2006.01)
- (30) 優先權：2014/11/03 歐洲專利局 14191491.1
- (71) 申請人：拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
 德國
- (72) 發明人：奇梅克 卡斯登 SCHMECK, CARSTEN (DE)；傑瑞許 麥可 GERISCH, MICHAEL (DE)；葛利貝諾 尼爾斯 GRIEBENOW, NILS (DE)；寇克夫 彼得 KOLKHOF, PETER (DE)；柯林 佛羅里安 KOELLING, FLORIAN (DE)；安傑倫 安娜 ENGELN, ANNA (DE)；克特奇莫 艾克索 KRETSCHMER, AXEL (DE)；朗迪特 LANG, DIETER (DE)；勒斯提 克雷曼 LUSTIG, KLEMENS (DE)；蒙瑞斯基 湯瑪斯 MONDRITZKI, THOMAS (DE)；普克 伊莉莎白 POOK, ELISABETH (DE)；貝克 哈特穆 BECK, HARTMUT (DE)；蘇梅爾 法蘭克 SUESSMEIER, FRANK (DE)；沃莫 索尼亞 VOLLMER, SONJA (DE)；瓦奈爾 皮耶 WASNAIRE, PIERRE (BE)
- (74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 109 頁

(54) 名稱

經羥烷基取代之苯基三唑衍生物及其用途

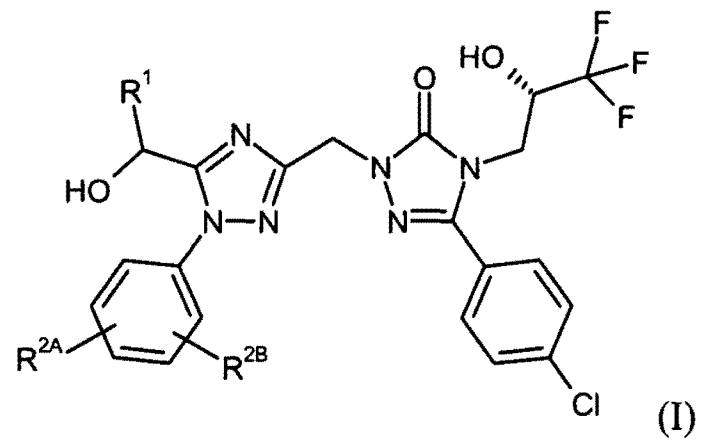
HYDROXYALKYL-SUBSTITUTED PHENYLTRIAZOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於新穎的 5-(羥烷基)-1-苯基-1,2,4-三唑衍生物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物以及此等化合物或組成物用於治療及/或預防疾病之用途，特別是用於治療及/或預防心血管和腎臟疾病。

The present invention relates to novel 5-(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole derivatives, to processes for the preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions containing such compounds, and to the use of such compounds or compositions for the treatment and/or prevention of diseases, in particular for the treatment and/or prevention of cardiovascular and renal diseases.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號： 104135701

※ 申請日： 104. 10. 30

※IPC 分類：

C07D $\frac{403}{06}$ (2006.01)

A61K $\frac{31}{496}$ (2006.01)

A61K $\frac{45}{06}$ (2006.01)

A61P $\frac{9}{06}$ $\frac{15}{12}$ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經羥烷基取代之苯基三唑衍生物及其用途

HYDROXYALKYL-SUBSTITUTED PHENYLTRIAZOLE

DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於新穎的5-(羥烷基)-1-苯基-1,2,4-三唑衍生物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物以及此等化合物或組成物用於治療及/或預防疾病之用途，特別是用於治療及/或預防心血管和腎臟疾病。

【英文】

The present invention relates to novel 5-(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole derivatives, to processes for the preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions containing such compounds, and to the use of such compounds or compositions for the treatment and/or prevention of diseases, in particular for the treatment and/or prevention of cardiovascular and renal diseases.

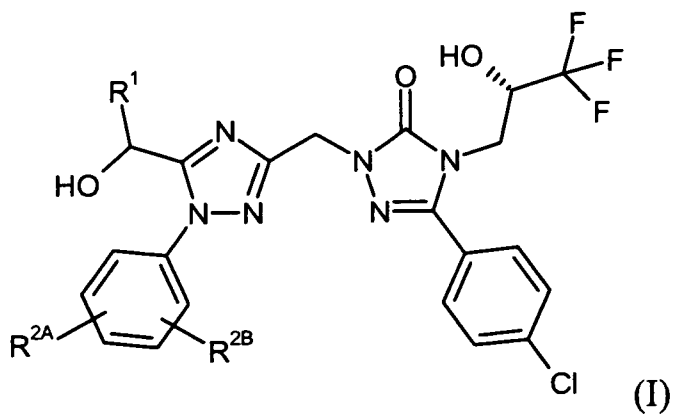
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經經烷基取代之苯基三唑衍生物及其用途

HYDROXYALKYL-SUBSTITUTED PHENYLTRIAZOLE
DERIVATIVES AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於新穎的5-(經烷基)-1-苯基-1,2,4-三唑衍生物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物以及此等化合物或組成物用於治療及/或預防疾病之用途，特別是用於治療及/或預防心血管和腎臟疾病。

【先前技術】

人體液含量係因應各種生理控制機制而異，其目的係保持體液恆定(容量穩衡)。在過程中，血管系統的容量灌充以及血漿滲透量二者係藉由適當的感受器(壓力感受器和滲透壓感受器)持續記錄。這些感受器提供給腦中相關中心的資訊調節了飲水行為及藉由體液和神經訊號控制經由腎臟之液體排泄。胜肽激素加壓素(vasopressin)在此項中極其重要 [Schrier R.W., Abraham W.T., *New Engl. J. Med.* 341, 577-585 (1999)]。

加壓素係在第三腦室壁(下視丘)的視上核(*Nucleus supraopticus*)和室旁核(*N. paraventricularis*)之特異化內分泌神經元中產生並從該處沿著神經歷程傳送到腦下垂體的後葉(神經垂體)。在該處回應刺激將激素釋放至血液中。容積損失，例如因急性出血、大量流汗、長時間口渴或腹瀉之結果，為加劇激素釋放之刺激源。相反的，加壓素的分泌係因血管內容積增加而受到抑制，例如流體攝取增加之結果。

加壓素主要係經由與分類為 V1a、V1b 和 V2 受體及屬於 G 蛋白-偶合受體的三種受體結合而發揮其作用。V1a 受體主要係位於血管平滑肌肉組織的細胞上。其活化產生血管收縮，而其結果使周圍阻力和血壓上升。除此之外，在肝臟中亦可偵測到 V1a 受體。在中樞神經系統中可偵測到 V1b 受體(亦稱為 V3 受體)。加壓速與促皮質素釋放激素(CRH)共同係經由 V1b

受體調節基礎和壓力-引發的促腎上腺皮質激素(ACTH)分泌。V2 受體係位於腎臟的遠端小管上皮細胞和集合小管的上皮細胞上。其活化賦予這些上皮細胞透水性。此現象係由於上皮細胞的管腔膜中併入水孔蛋白(aquaporin)(特別的水通道)所致。

加壓素對於腎臟尿液之水份再吸收的重要性，從尿崩症的臨床表現變得清晰可見，尿崩症係因激素缺乏，例如由於腦垂體損傷所致。若不給與荷爾蒙補充，患有此疾病的病患每 24 小時排泄高達 20 公升的尿液。此量相當於約 10%的初生尿液。因為加壓素對於從尿液再吸收水分極為重要，其同時亦稱為抗利尿激素(ADH)。因此，藥理學上抑制加壓素/ADH 對 V2 受體的作用造成尿液排泄增加。與其他利尿劑(噻嗪類和環利尿劑)的作用相反，然而 V2 受體拮抗劑，在無實質上增加電解質排出下，使得水份排出增加。此項表示，以 V2 拮抗藥物，在無影響電解質體內平衡下，可恢復容量穩衡(volume homeostasis)。因此，在無同時充分增加電解質下，帶有 V2 拮抗活性的藥物似乎特別適用於治療與身體水分超載有關的所有疾病症狀。

顯著的電解質異常在臨床化學上可測量為低血鈉症(鈉濃度 <135 mmol/L);其為醫院病患中最重要電解質異常，其中單就美國發生率約 5% 或每年 250000 個案例。若血漿鈉濃度降到 115 mmol/L 以下，則將發生昏迷和死亡。依照潛在病因，區分為低容量、正常容積和高容量低血鈉症。帶有水腫形成的低血鈉症形式臨床上為顯著的。這些之典型的實例為的 ADH/加壓素不當分泌症候群(SIADH)(例如腦創傷後或癌症中腫瘤伴生)及肝硬化、各種腎疾病和心衰竭中的高容量低血鈉症[De Luca L. et al., *Am. J. Cardiol.* 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]。特言之，患有心衰竭的病患，僅管其相對的低血鈉和高血容量，通常展現升高的加壓素量，其被認為是心衰竭中一般神經體液失調之結果[Francis G.S. et al., *Circulation* 82, 1724-1729 (1990)]。

擾亂之神經荷爾蒙調節基本上本身係表現在升高的交感神經緊張和腎素-血管收縮素-醛固酮系統不當活化。當一方面藉由 β -受體阻斷劑及另一方面藉由 ACE 抑制劑或血管緊張素受體阻斷劑抑制這些成份為目前心衰竭

之藥理學治療的固有部分時，在末期心衰竭中加壓素分泌不當升高在目前仍無法適當治療。除了 V2 受體媒介的水份駐留和就增加的回載而言，與其相關的不欲血液動力學結果，左心室排空、肺血管中的壓力和心臟輸出亦受到 V1a-媒介的血管收縮之不利影響。再者，基於動物中的實驗數據，直接的心肌之肥大-促進作用亦歸因於加壓素。與 V2 受體所媒介的腎臟容積擴增效應相反，心肌上的直接作用係由 V1a 受體活化所觸發。

基於這些理由，抑制加壓素在 V2 及/或 V1a 受體上作用的藥劑似乎適用於治療心衰竭。特言之，對二種加壓素受體(V1a 和 V2)具有組合活性的化合物應具有所欲的腎臟以及血液動力學效應且因此對治療心衰竭病患提供特別理想的特質。提供此等組合的加壓素拮抗劑似乎亦為可行的，僅單獨經由 V2 受體阻斷所媒介的容積減少可承擔滲透壓感受器的刺激且，因此，可能導致進一步代償性增加血壓素釋放。通過此項，在缺乏同時阻斷 V1a 受體之成份下，加壓素的有害效應，例如血管收縮和心肌肥大可能更加劇 [Saghi P. et al., *Europ. Heart J.* 26, 538-543 (2005)]。

特定的 4-苯基-1,2,4-三唑-3-基衍生物已描述於 WO 2005/063754-A1 和 WO 2005/105779-A1 中作為加壓素 V1a 受體拮抗劑，其可用於治療婦科病症、明顯月經失調例如經痛。

在 WO 2011/104322-A1 中，已揭示一特別群組的雙-芳基-鍵結之 1,2,4-三唑-3-酮，包括其 5-苯基-1,2,4-三唑-3-基和 1-苯基-1,2,3-三唑-4-基衍生物作為可用於治療及/或預防心血管疾病之加壓素 V1a 及/或 V2 受體的拮抗劑。然而，在進一步研究此結構類別期間，當在經口投予大鼠後之活體中評估時，其出現候選化合物常常受挫於無法令人滿意的促排水效力。又，如上所述，健全的促排水效用為治療與身體水分超載有關的疾病症狀，例如鬱血性心衰竭之所欲的先決條件。

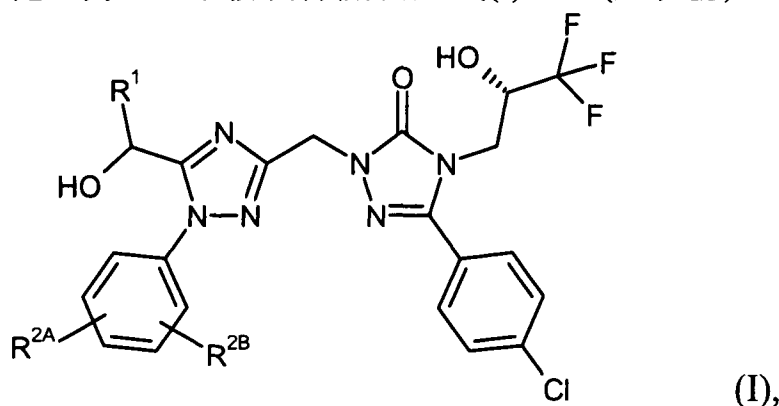
顯著地增加促排水效力亦可幫助降低達到及維持所欲治療效用所需之物質的量，因而在治療可能已處於高風險之病患期間，例如急性或慢性心衰竭或腎衰竭中，限制了潛在的不可接受副作用及/或不欲的藥物-藥物交互作用。

根據本發明所欲解決的技術問題因此可能被認為是鑑別和提供作為加壓素V1a和V2受體二者之有效的拮抗劑以及，另外，具有實質增加活體中促排水效力的新穎化合物。

【發明內容】

令人驚訝地，目前已發現特定的 5-(經烷基)-1-苯基-1,2,4-三唑衍生物顯現為高效的加壓素 V1a 和 V2 受體之雙重拮抗劑，於口服施用後，在活體中具有顯著強化的促排水效力。此改良的活性特質使得本發明化合物特別可用於治療及/或預防心血管和腎臟疾病。

在一方面，本發明係關於通式(I)之 5-(經烷基)-1-苯基-1,2,4-三唑衍生物



其中

R¹ 為氫或甲基，

及

R^{2A} 和 R^{2B} 係獨立地由下列組成之群中選出：氫、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

本發明化合物亦可以其鹽類、溶劑化物及/或鹽類的溶劑化物之形式存在。

本發明化合物為式(I)化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物、包含於下列所提的化學式之式(I)中之化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物，以及包含於式(I)及下列所提及作為過程產物及/或具體實例之化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物，其中包含於式(I)中及下列所提及的化合物係尚未為鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物。

就本發明之目的，鹽類較佳地為本發明化合物之醫藥上可接受鹽類(例

如，參見 S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19)。亦涵蓋本身不適合醫藥應用，但可用於，例如分離、純化或儲存本發明化合物之鹽類。

醫藥上可接受鹽類包括無機酸、羧酸和磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘二磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、延胡索酸、馬來酸及苯甲酸之鹽類。

醫藥上可接受鹽類亦包括習用鹼之鹽類，例如，舉例而言鹼金屬鹽類(例如鈉和鉀鹽)、鹼土金屬鹽類(例如鈣和鎂鹽)及衍生自氨或有機胺之銨鹽，例如，說明及較佳地乙胺、二乙胺、三乙胺、*N,N*二異丙基乙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基胺基乙醇、二乙基胺基乙醇、普卡因(*procain*)、二環己胺、二苯甲基胺、*N*-甲基嗎福啉、*N*-甲基呱啶、精胺酸、離胺酸和 1,2-乙二胺。

本發明內文中之溶劑化物係指定該等經由與溶劑分子藉由化學計量配位形成一固態或液態複合物之本發明化合物形式。水合物為一特定形式之溶劑化物，其中係與水發生配位。在本發明內文中，水合物為較佳的溶劑化物。

本發明化合物藉由不對稱中心的性質或藉由限制性旋轉可存有異構物的形式(鏡像異構物、非對映異構物)。其中不對稱中心為(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-組態之任何異構物皆可存在。

亦應瞭解，當有二或多個不對稱中心存在本發明化合物中時，例示結構之數個非對映異構物和鏡像異構物通常為可能的，且純的非對映異構物和純的鏡像異構物代表較佳的具體實施例。純的立體異構物、純的非對映異構物、純的鏡像異構物及其混合物希望係在本發明之範圍內。

所有的本發明化合物之異構物，無論為分離的、純的、部份純的或為外消旋混合物，係涵蓋在本發明之範圍內。該等異構物之純化和該異構物混合物之分離可藉由本項技術中已知的標準技術來進行。例如，非對映異構物混合物可藉由層析法或結晶分離成個別的異構物，及外消旋物可藉由

層析法於對掌相或藉由解析分離成個別的鏡像異構物。

此外，根據本發明，係包括上述化合物之所有可能的互變異構物形式。

本發明亦涵蓋本發明化合物之所有適合的同位素變體。本發明化合物之同位素變體請瞭解係指一化合物，其中至少一個本發明化合物中的原子係與另一個相同原子數但原子量與自然界正常或主要發生的原子量不同的原子交換。可併入本發明化合物之同位素之實例為該等氫、碳、氮、氧、氟、氯、溴和碘之同位素，例如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本發明化合物之特別的同位素變體，例如，特別是該等其中併入一或多個放射性同位素者，可能有利於，例如作用機制或藥物在身體內的分佈之檢驗。由於製備和偵測較容易，以 ^3H 、 ^{14}C 及/或 ^{18}F 同位素標定之化合物特別適合此目的。此外，併入同位素，例如氘，由於化合物較佳的代謝穩定性，可導致特別的治療利益，例如延長在身體內的半衰期或降低所需的有效劑量。本發明化合物之此等修飾作用因此在某些情況下亦構成本發明之較佳實施例。本發明化合物之同位素變體可以熟習本項技術者已知的方法來製備，例如以下述之方法及操作實例中所述的方法，藉由使用其中特定試劑及/或起始化合物之對應的同位素修飾作用。

在一確切的實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^1 為甲基。

在另一確切的實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 至少一個不為氫。

在另外確切的實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其中 R^1 為氫或甲基，及 $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 係獨立地由下列組成之群中選出：氫、氟、氯、甲基和甲氧基，其中 $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 至少一個不為氫。

在一較佳的實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其係由下列化合物組成之群中選出：

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(3-氯苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

- 5-(4-氯苯基)-2-{{1-(3-氟苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 2-({1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)；
- 2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)；
- 2-({1-(2-氯-5-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 2-{{1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)；
- 2-{{1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)；
- 5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；
- 5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1RS)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

及

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

在一特佳的實施例中，本發明係關於式(I)之化合物，其係由下列化合物組成之群中選出：

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1RS)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1RS)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

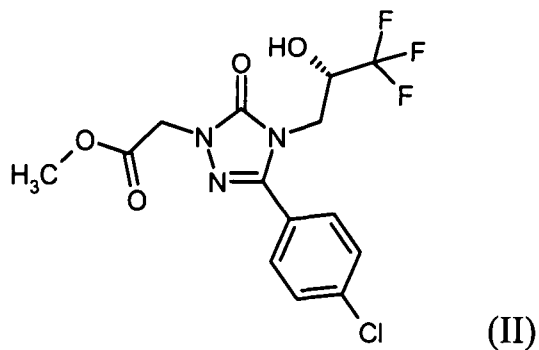
5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1RS)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮；

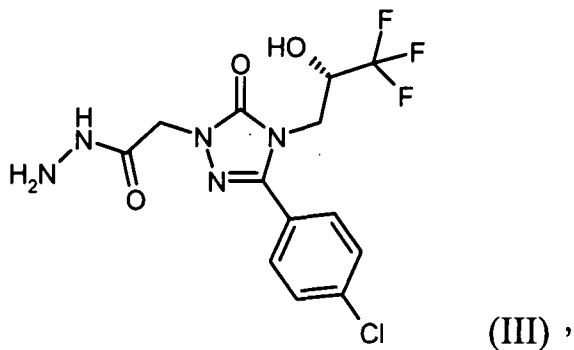
及

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

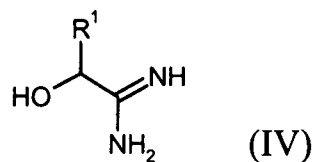
在另一實施例中，本發明係關於製備通式(I)化合物之方法，其特徵為將式(II)化合物



先與肼反應，得到式(III)之醯肼

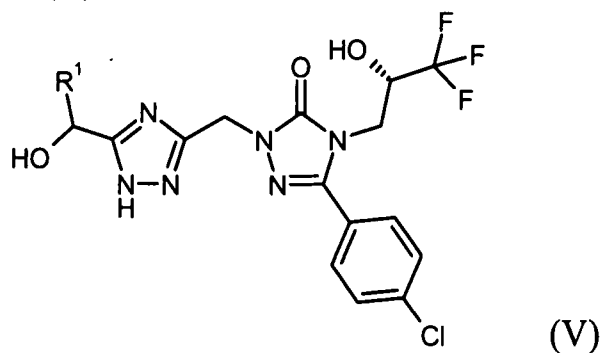


然後在鹼的存在下，與式(IV)之脘或其鹽縮合，



其中 R¹ 具有上述之意義，

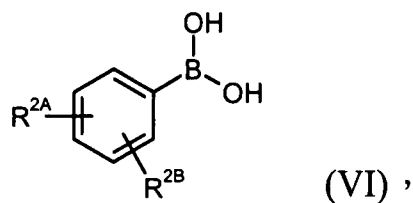
得到式(V)之 1,2,4-三唑衍生物



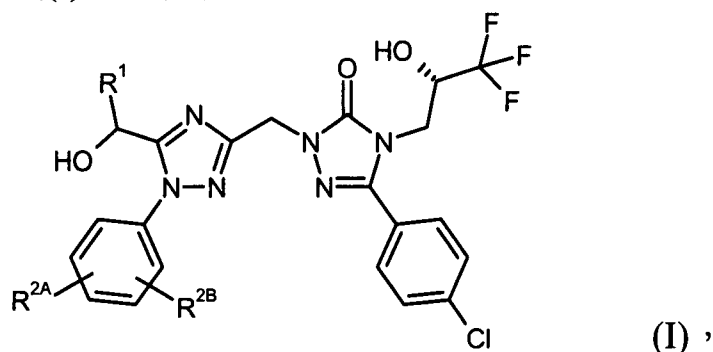
及/或其互變異構物，

其中 R¹ 具有上述之意義，

及隨後在銅催化劑和胺鹼的存在下與式(VI)之苯基硼酸偶合



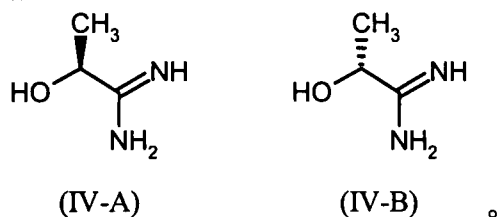
其中 R^{2A} 和 R^{2B} 具有上述之意義，
得到式(I)之目標化合物



其中 R^1 、 R^{2A} 和 R^{2B} 具有上述之意義，

視需要，若適當，接著(i)將由此得到的式(I)化合物，較佳地使用層析法，分離成其個別的非對映異構物，及/或(ii)將式(I)化合物，藉由以對應的溶劑及/或酸或鹼處理，轉變成其個別的水合物、溶劑化物、鹽類及/或鹽類的水合物或溶劑化物。

式(I)化合物，其中 R^1 係代表甲基，在上述的縮合反應中可藉由應用適當的脘(IV)之鏡像異構物[R^1 =甲基]，亦即(IV-A)或(IV-B)或其鹽，得到非對映異構上的純形式

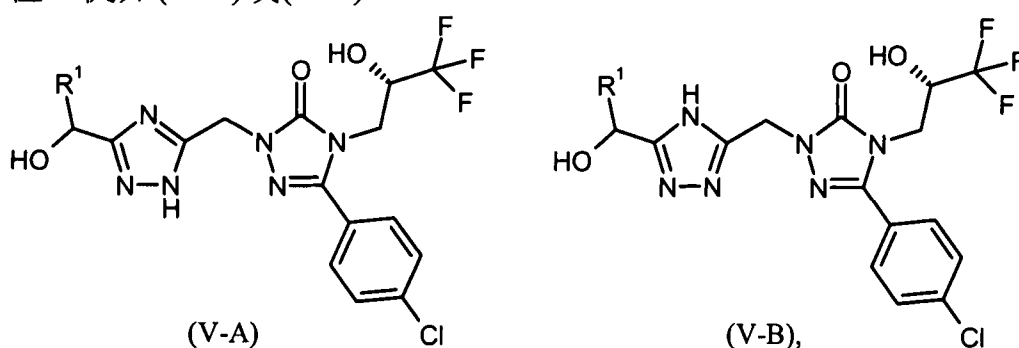


(II) → (III)轉化係以慣用方法，在醇溶劑，例如甲醇、乙醇、正丙醇或正丁醇中，在+20°C 至+100°C 範圍的溫度，藉由以脘或脘水合物處理甲酯(II)來進行。

縮合反應(III) + (IV) → (V)通常係在惰性偶極-非質子溶液，例如 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲基亞砜(DMSO)、*N*-

甲基吡咯酮(NMP)或 *N,N'*-二甲基伸丙基尿素(DMPU)中，在夠強的鹼，例如氫化鈉或醇鈉或醇鉀，例如甲醇鈉或甲醇鉀、乙醇鈉或乙醇鉀，或第三丁醇鈉或第三丁醇鉀之存在下進行。脘(IV)於此反應中可以其本身或以鹽形式，例如為鹽酸鹽來使用。就鹽形式的情況，係使用過量比例的鹼。此反應一般係在介於+80°C 至+150°C 間的溫度下進行。以微波反應器裝置加熱對於此縮合反應具有有利的效應。

由此反應所產生的式(V)之 1,2,4-三唑衍生物亦可以其他互變異構物形式存在，例如(V-A)或(V-B)，



或為互變異構物的混合物。

偶合反應(V) + (VI) → (I)典型地係在銅催化劑及胺鹼的幫助下來進行["Chan-Lam coupling" conditions；參見例如，D.M.T. Chan et al., *Tetrahedron Lett.* 44 (19), 3863-3865 (2003)；J.X. Qiao and P.Y.S. Lam, *Synthesis*, 829-856 (2011)；K.S. Rao and T.-S. Wu, *Tetrahedron* 68, 7735-7754 (2012)]。適用於此法之銅催化劑為特別是銅(II)鹽類，例如乙酸銅、三氟甲磺酸銅或溴化銅(II)。實用的胺鹼包括，例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙基胺、吡啶和 4-(*N,N*-二甲基胺基)吡啶。此反應係在一惰性的有機溶劑，例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、吡啶、乙酸乙酯、乙腈或 *N,N*-二甲基-甲醯胺，或這些溶劑的混合物中進行。較佳地，係使用吡啶作為溶劑和鹼。此偶合通常係在+20°C 至+120°C 範圍的溫度下進行，較佳地+20°C 至+70°C。伴隨微波照射在此反應中同樣可具有有利效應。

可由偶和反應產生，發生在其他三唑氮原子上的位置異構物苯基三唑

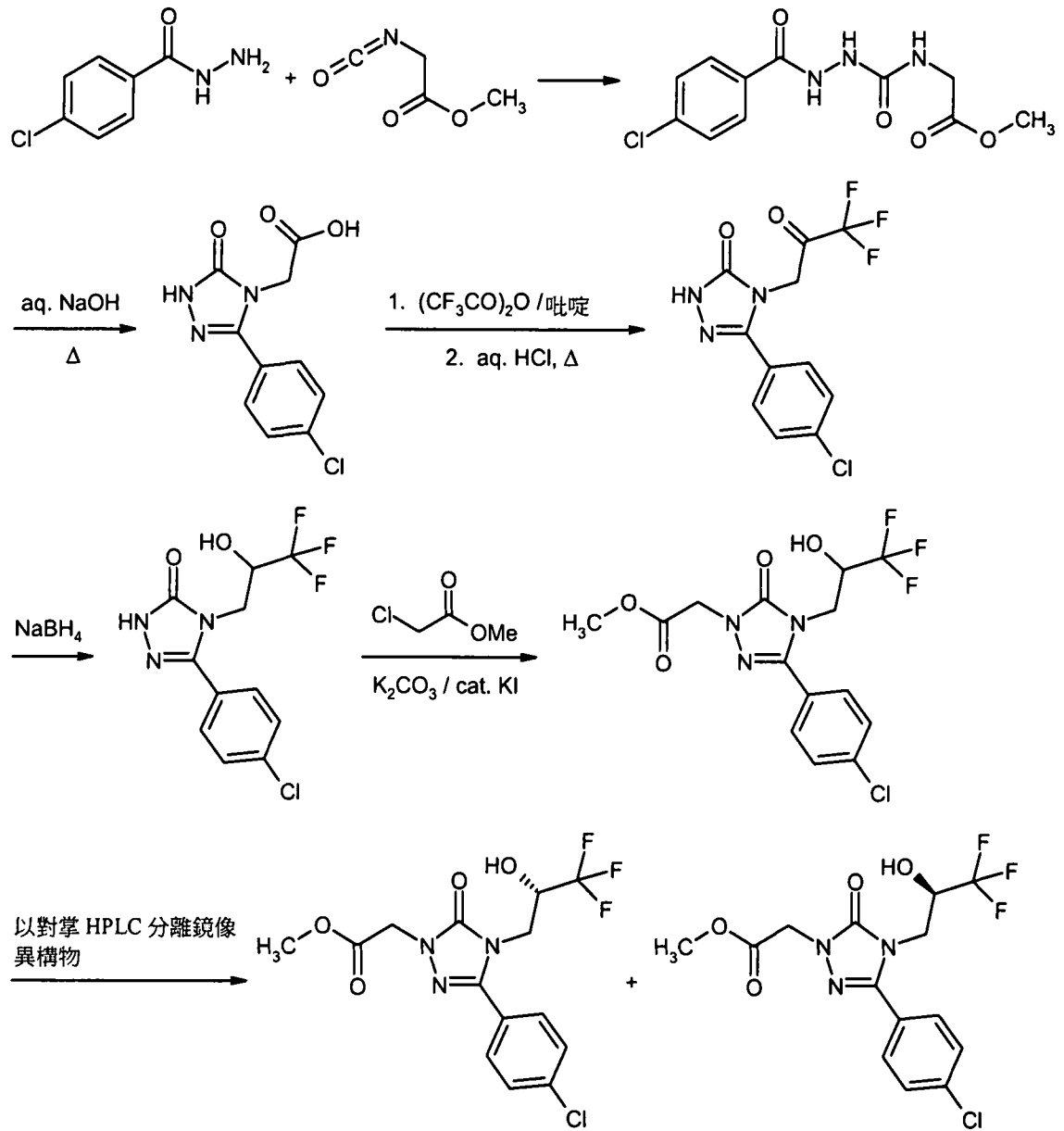
衍生物[參照互變異構物(V-A)、(V-B)]，如果發生，可藉由習用的 HPLC 層析容易地與目標產物(I)分離。

式(II)之化合物可藉由國際專利申請案 WO 2011/104322-A1 中所述之製程來合成(亦參見下文合成流程 1a 和 1b)。

式(IV)、(IV-A)、(IV-B)和(VI)之化合物可從市面上購得或從文獻上得知，或可容易地從可取得的起始物藉由調整文獻中所述的標準方法來製備。用於製備起始物的詳細製程和參考文獻亦可參見製備起始物和中間物章節中的實驗部份。

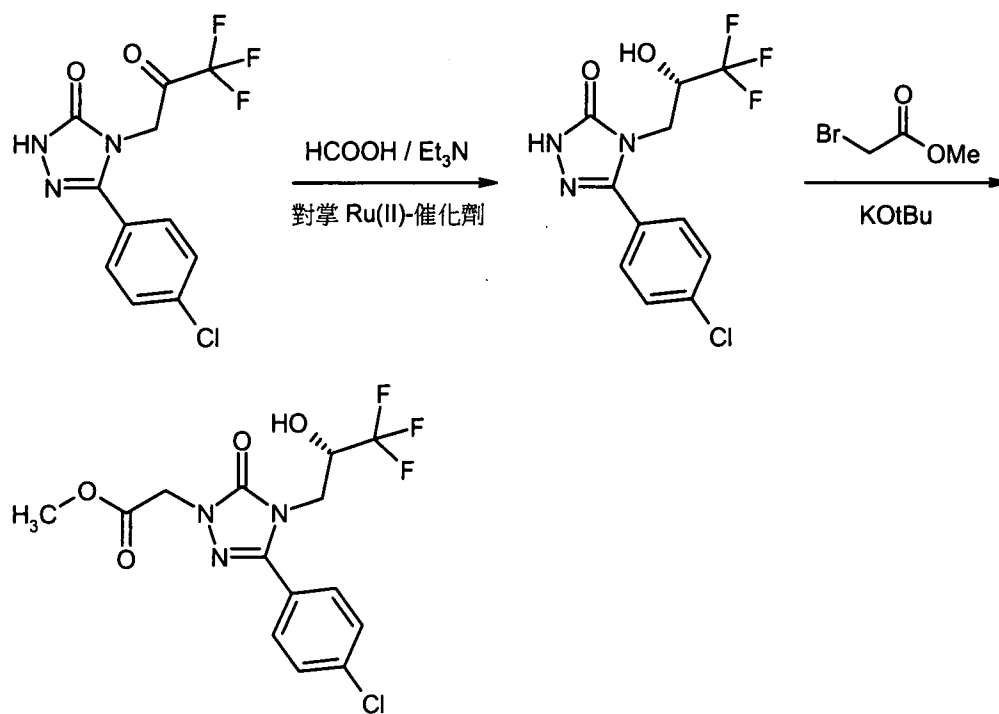
本發明化合物之製備可藉由下列合成流程來說明：

流程 1a



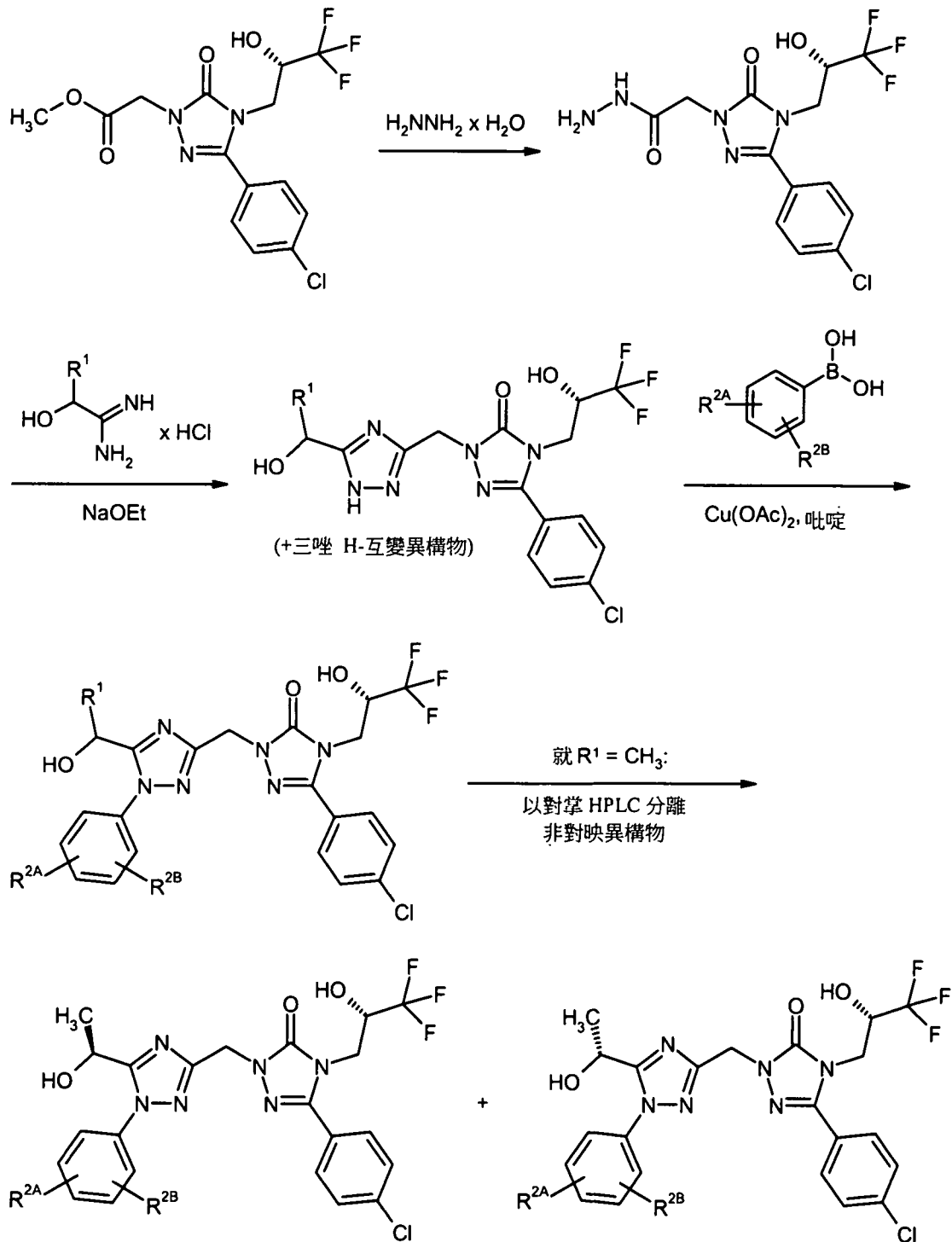
[參照國際專利申請案 WO 2011/104322-A1]。

流程 1b



[參照國際專利申請案 WO 2011/104322-A1]。

流程 2



本發明化合物具有珍貴的藥理學性質並可用於人類和其他哺乳動物中預防及/或治療各種疾病和疾病引發的狀態。

在本發明內文中，術語「治療(treatment 或 treating)」係包括抑制、延遲、緩解、減輕、阻止、降低或造成疾病、病症、症狀或狀態、其發展及/

或進程，及/或其癥候群之復原。術語「預防(prevention 或 preventing)」包括降低得到、感染或經驗疾病、病症、症狀或狀態、其發展及/或進程，及/或其癥候群之風險。術語預防包括預防(prophylaxis)。病症、疾病、症狀或狀態之治療或預防可為部份地或完全的。

整個文件中，就簡單起見，係使用單數語優先於多數語，但除非另有陳述，否則一般而言係指包括多數語。例如，「一種治療病患疾病之方法，係包括投予病患一有效量之式(I)化合物」係指包括同時治療一種以上的疾病以及投予一種以上的式(I)化合物。

本發明化合物為高效的加壓素 V1a 和 V2 受體之雙重拮抗劑。此外，本發明化合物於口服施用後在活體內具有良好的促排水性。本發明化合物因此預期具有作為治療劑供治療及/或預防疾病，特別是治療及/或預防心血管和腎臟疾病之高度價值。

在本內文中可以本發明化合物治療及/或預防之心血管疾病包括(但不限於)下列：急性和慢性心衰竭，包括惡化性慢性心衰竭(或因心衰竭住院)及鬱血性心衰竭、動脈高血壓、頑固性高血壓、肺動脈高血壓、冠心病、穩定型及非穩定型心絞痛、心房及心室節律不整、心房及心室節律紊亂和傳導障礙，例如 I-III 度房室傳導阻斷(AVB I-III)、上心室頻脈、心房纖維顫動、心房撲動、心室纖維顫動、心室撲動、心室頻脈、尖端扭轉性心動過速、心房和心室期外收縮、房室交接期前收縮、病竇症候群、暈厥、房室節折返性心動過速和沃爾夫-巴金森-懷特氏症候群、急性冠脈症候群(ACS)、自體免疫心臟疾病(心包炎、心內膜炎、心瓣膜炎、主動脈炎、心肌病變)、休克例如心因性休克、敗血性休克和過敏性休克、動脈瘤、拳師心肌炎(心室早期收縮)，再者血栓栓塞疾病和缺血例如週邊灌注障礙、再灌注損傷、動脈和靜脈血栓、心肌機能不全、內皮功能障礙、微血管和大血管損傷(血管炎)以及用於預防再狹窄例如血栓溶解治療、經皮血管腔內血管成形術(PTA)、經皮穿刺腔內冠狀動脈成形術(PTCA)、心臟移植和繞道手術後、動脈硬化、脂質代謝障礙、低脂蛋白血症、血脂異常、高三酸甘油酯血症、高脂血症和混合性高脂血症、高膽固醇血症、 β 脂蛋白血症、麥固醇血症

(sitosterolaemia)、黃瘤症(xanthomatosis)、丹吉爾病(Tangier disease)、脂肪過多、肥胖症、代謝症候群、短暫性缺血發作、中風、發炎性心血管疾病、週邊和心血管疾病、週邊循環病症、冠狀動脈和週邊動脈痙攣，以及水腫例如肺水腫、腦水腫、腎水腫和心衰竭有關的水腫。

就本發明之意義而言，術語心衰竭亦包括更特定或相關的疾病形式例如右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病變、擴張型心肌病變、先天性心臟病、心瓣膜缺損、心瓣膜缺損之心臟衰竭、二尖瓣狹窄、二尖瓣閉鎖不全、主動脈瓣狹窄、主動脈瓣閉鎖不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣閉鎖不全、肺動脈瓣狹窄、肺動脈瓣閉鎖不全、混合性心瓣閉鎖不全、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心衰竭、酒精中毒心肌病變、心儲積症、正常收縮分率心衰竭(HFpEF 或舒張性心衰竭)和低收縮分率心衰竭(HFrEF 或收縮性心衰竭)。

本發明化合物亦適用於治療及/或預防腎臟疾病，特別是急性和慢性腎功能不全，以及急性和慢性腎衰竭。就本發明之意義而言，術語腎功能不全係包括急性和慢性腎功能不全之表徵，以及潛在的或相關的腎臟疾病，例如腎低灌注、透析中低血壓、阻塞性尿路疾病、腎絲球病變、腎絲球腎炎、急性腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎小管間質性疾病、腎病變疾病例如原發性和先天性腎疾病、腎炎、免疫性腎疾病例如腎移植排斥、免疫複合物引起的腎疾病、由毒性物質引起的腎病變、顯影劑引起的腎病變、糖尿病和非糖尿病腎病變、腎盂腎炎、腎囊腫、腎硬化症、高血壓性腎硬化和腎病症候群，其診斷特徵可為，例如血清肌酸酐及/或水排出異常下降，血中尿素、氮、鉀及/或血清肌酸酐濃度異常增高，腎酵素，例如麩醯胺酸合成酶活性改變，尿滲透壓或尿量改變，微量白蛋白增加、巨量白蛋白增加、腎小球和小動脈病變、腎小管擴張、高磷血症及/或需要透析。本發明亦包括本發明化合物用於治療及/或預防腎功能不全之後遺症的用途，例如肺水腫、心衰竭、尿毒癥、貧血、電解質不平衡(例如高血鉀症、低血鈉症)以及骨和碳水化合物代謝之障礙。

本發明化合物特別可用於治療及/或預防心腎症候群(CRS)及其各種亞

型。此術語包含特定的心臟和腎臟病症，藉此在一器官中急性或慢性功能障礙可能引發其他的急性和慢性功能障礙。以開始損害的器官以及疾病的急性和慢性為基礎，CRS 係再細分成 5 種類型(第 1 型：因急性失代償心衰竭所造成的腎功能不全發生；第 2 型：慢性鬱血性心臟病造成進行性腎功能不全；第 3 型：因腎功能突然下降造成急性心功能障礙；第 4 型：慢性腎疾病導致心重塑；第 5 型：涉及心臟和腎臟之全身疾病)[參見，例如 M. R. Kahn et al., *Nature Rev. Cardiol.* 10, 261-273 (2013)]。

本發明化合物亦適用於治療及/或預防多囊性腎疾病(PCKD)及 ADH 不當分泌(SIADH)。再者，本發明化合物係適合作為利尿劑供治療水腫及電解質病症，特別是高容積和等容積低血鈉症。

另外，本發明化合物可用於治療及/或預防原發性和續發性雷諾氏現象、微循環障礙、跛行、週邊和自律神經病變、糖尿病微小血管病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病肢潰瘍、壞疽、CREST 症候群、紅斑性病變、灰指甲、風濕病及用於促進傷口癒合。

再者，本發明化合物係適用於治療泌尿系疾病及男性和女性泌尿系統之疾病，例如良性前列腺症候群(BPS)、良性前列腺增生症(BPH)、良性前列腺肥大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下泌尿道症候群(LUTS)、神經性膀胱過動(OAB)、間質性膀胱炎(IC)、尿失禁(UI)，例如混合型、急迫性、應力性或溢流型失禁(MUI、UII、SUI、OUI)、骨盆疼痛、勃起功能障礙和女性性功能障礙。

本發明化合物亦可用於治療及/或預防發炎性疾病、氣喘性疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纖維化、肺氣腫(例如抽菸引起的肺氣腫)和囊性纖維化(CF)。此外，本發明化合物可用於治療及/或預防肺動脈高血壓(PAH) 和其他形式的肺高血壓(PH)，包括與左心室疾病、HIV 感染、鐮刀型貧血、血栓栓塞(CTEPH)、類肉瘤病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)或肺纖維化有關的肺高血壓。

另外，本發明化合物可用於治療及/或預防肝硬化、腹水、糖尿病和糖

尿病併發症，例如神經病變和腎病變。另外，本發明化合物係適用於治療及/或預防中樞神經病症，例如焦慮症和憂鬱症、青光眼和癌症，特別是肺腫瘤，及用於管理晝夜節律失調，例如時差和輪班工作。

再者，本發明化合物可用於治療及/或預防疼痛症狀、腎上腺疾病，例如嗜鉻細胞瘤和腎上腺卒中、腸疾病例如克隆氏症和腹瀉、月經病症例如經痛或子宮內膜異位、早產及用於安胎。

由於其活性和選擇性特質，本發明化合物誠信特別適用於治療及/或預防急性和慢性心衰竭、心腎症候群(1-5 型)、高容積和等容積低血鈉症、肝硬化、腹水、水腫及 ADH 不當分泌症候群(SIADH)。

上述之疾病已於人類中明確定義，但在其他哺乳動物中亦存有相當的病因，並可以本發明化合物和方法來治療。

因此，本發明進一步係關於本發明化合物供治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之用途。

本發明進一步係關於本發明化合物用於製造醫藥組成物供治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之用途。

本發明進一步係關於本發明化合物用於治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之方法中的用途。

本發明進一步係關於使用一有效量之至少一種本發明化合物，供治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之方法。

本發明化合物可作為單獨的醫藥劑給藥或與一或多種另外的治療劑組合，只要此組合不會導致不欲的及/或不可接受的副作用。此等組合治療包括投予一含有如上定義之式(I)化合物的單一醫藥劑量調配物，以一或多種另外的治療劑，以及以各自分開的醫藥劑量調配物投予式(I)化合物和各另外的治療劑。例如，式(I)化合物及一治療劑可以單一(固定)口服劑量組成物，例如錠劑或膠囊，共同投予病患，或各藥劑可以分開的劑量調配物來給藥。

當使用分開的劑量調配物時，式(I)化合物和一或多種另外的治療劑可在基本上相同的時間給藥(亦即同時)或在個別錯開的時間給藥(亦即先後)。

特言之，本發明化合物可固定或分別與下列試劑組合：

- 有機硝酸鹽和 NO-供體，例如硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝酸甘油、單硝酸異山梨酯、二硝酸異山梨酯、脈導明(molsidomine)或 SIN-1，以及吸入的 NO；
- 抑制環單磷酸鳥苷(cGMP)降解之化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2 及/或 5 之抑制劑，特別是 PDE-5 抑制劑，例如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達拉非(tadalafil)、烏地那非(udenafil)、達生他非(dasantafil)、阿伐那非(avanafil)、米羅那非(miroadenafil)或洛地那非(lodenafil)；
- 增強收縮力藥劑，例如強心配糖體(cardiac glycosides)(地高辛(digoxin))及 β 腎上腺素和多巴胺促效劑，例如異丙基腎上腺素(isoproterenol)、腎上腺素(adrenalin)、去甲腎上腺素(noradrenalin)、多巴胺(dopamine)或多巴酚丁胺(dobutamine)；
- 利鈉肽(natriuretic peptide)，例如心房利鈉肽(ANP, 阿那立肽(anaritide))、B-型利鈉肽或腦利鈉肽(BNP, 奈西立肽(nesiritide))、C-型利鈉肽(CNP)或腎利尿素(urodilatin)；
- 鈣敏化劑，例如及較佳地左西孟旦(levosimendan)；
- 可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之 NO-和血基質-獨立的活化劑，例如特別是 cinaciguat 以及 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 和 WO 02/070510 中所述的化合物；
- 鳥苷酸環化酶(sGC)之 NO-獨立地但血基質-依賴的刺激劑，例如特別是利奧西呱(riociguat)、威利西呱(vericiguat)以及 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647 和 WO 2012/059549 中所述的化合物；
- 人類嗜中性彈性蛋白酶(HNE)之抑制劑，例如西維來斯他(sivelestat)或 DX-890 (reltran)；
- 抑制訊號傳導集聯的化合物，特別是酪胺酸及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如尼達尼布(nintedanib)、達沙替尼(dasatinib)、尼祿替尼(nilotinib)、博舒替尼(bosutinib)、瑞格非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替

尼(sunitinib)、西地尼布(cediranib)、阿西替尼(axitinib)、替拉替尼(telatinib)、伊馬替尼(imatinib)、布立尼布(brivanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、卡紐替尼(canertinib)、來妥替尼(lestaurtinib)、培利替尼(pelitinib)、司馬沙尼(semaxanib)或坦度替尼(tandutinib)；

- 影響心臟能量代謝的化合物，例如及較佳地英克舍(etomoxir)、二氯乙酸鹽、雷諾嗪(ranolazine)或三甲氧苄嗪(trimetazidine)或完全或部份的腺苷 A1 受體促效劑；
- 影響心率的化合物，例如及較佳地伊伐布雷定(ivabradine)；
- 心肌球蛋白活化劑，例如及較佳地 omecamtiv mecarbil (CK-1827452)；
- 抗血栓劑，例如及較佳地來自血小板聚集抑制劑、抗凝血劑或纖溶酶原物質之群；
- 降血壓劑，例如及較佳地來自鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、礦物皮質素受體拮抗劑和利尿劑之群；及/或
- 改變脂肪代謝之試劑，例如及較佳地來自甲狀腺受體促效劑之群，膽固醇合成抑制劑例如及較佳地 HMG-CoA-還原酶或角鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ 及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂解酶抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑和脂蛋白(a)拮抗劑。

抗血栓劑較佳地，應了解為來自血小板聚集抑制劑、抗凝血劑或纖溶酶原物質之群的化合物。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與血小板聚集抑制劑組合給藥，例如及較佳地阿斯匹靈(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、正噻氯匹定(ticlopidine)或二吡待摩(dipyridamole)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與血栓抑制劑組合給藥，例如及較佳地希美加群(ximelagatran)、達比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或依諾肝素(enoxaparin)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 GPIIb/IIIa 拮抗劑組合給藥，例如及較佳地替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 Xa 因子抑制劑組合給藥，例如及較佳地地利伐沙班(rivaroxaban)、阿呱沙班(apixaban)、奧米沙班(otamixaban)、非德沙班(fidexaban)、雷紮沙班(razaxaban)、磺達肝素(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物組合給藥。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與維生素 K 拮抗劑組合給藥，例如及較佳地香豆素。

降血壓劑應了解較佳地係來自鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、礦物皮質素受體拮抗劑和利尿劑之群的化合物。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與鈣拮抗劑組合給藥，例如及較佳地尼非地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或者地爾硫卓(diltiazem)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 α -1-受體阻斷劑組合給藥，例如及較佳地哌唑啉(prazosin)或坦洛新(tamsulosin)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 β -阻斷劑組合給藥，例如及較佳地萘氧丙醇胺(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、噁嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、布拉洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲哚洛爾(mepindolol)、卡拉洛爾(carazolol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、倍他索洛爾(betaxolol)、噁利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、

奈必洛爾(nebivolol)、依洋洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與血管收縮素 AII 受體拮抗劑組合給藥，例如及較佳地洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)或阿齊沙坦酯(azilsartan)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與血管肽酶抑制劑或中性肽鏈內切酶(NEP)組合給藥，例如及較佳地 sacubitril、奧馬曲拉(omapatrilat)或 AVE-7688。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與雙重血管收縮素 AII 受體拮抗劑/NEP 抑制劑(ARNI)組合給藥，例如及較佳地 LCZ696。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 ACE 抑制劑組合給藥，例如及較佳地依拉普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或群多普利(trandopril)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與內皮素拮抗劑組合給藥，例如及較佳地波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安貝生坦(ambrisentan)、替啞生坦(tezosentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與腎素抑制劑組合給藥，例如及較佳地阿利克侖(aliskiren)、SPP-600 或 SPP-800。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與礦物皮質素受體拮抗劑組合給藥，例如及較佳地 finerenone、螺旋內酯固酮、坎利酮(canrenone)、坎利酸鉀(potassium canrenoate)或依普利酮(eplerenone)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與利尿劑組合給藥，例如呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、利尿磺胺(furosemide)、丁苯氧酸(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torsemide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、希帕胺(xipamide)、吲達帕胺(indapamide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪

(polythiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、氯噻酮(chlorothalidone)、美托拉索(metolazone)、喹噻酮(quinethazone)、乙醯唑胺(acetazolamide)、二氯苯磺胺(dichlorophenamide)、甲醋唑胺(methazolamide)、甘油、異山梨酯、甘露醇(mannitol)、阿米洛利(amiloride)或三胺嘧呤(triamterene)。

改變脂肪代謝之試劑應了解較佳地係來自 CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑例如 HMG-CoA-還原酶或角鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ 及/或 PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑、脂解酶抑制劑和脂蛋白(a)拮抗劑之群。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 CETP 抑制劑組合給藥，例如及較佳地達塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib)、BAY 60-5521 或 CETP-疫苗(Avant)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與甲狀腺受體促效劑組合給藥，例如及較佳地 D-甲狀腺素、3,5,3'-三碘甲狀腺素(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與來自他汀類的 HMG-CoA-還原酶抑制劑組合給藥，例如及較佳地洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、羅伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與角鯊烯合成抑制劑組合給藥，例如及較佳地 BMS-188494 或 TAK-475。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 ACAT 抑制劑組合給藥，例如及較佳地阿伐麥布(avasimibe)、美利胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 MTP 抑制劑組合給藥，例如及較佳地英普他派(implitapide)、R-103757、BMS-201038 或 JTT-130。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 PPAR- γ 促效劑組合給藥，例如及較佳地吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 PPAR- δ 促效劑組合給藥，例如及較佳地 GW 501516 或 BAY 68-5042。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與膽固醇吸收抑制劑組合給藥，例如及較佳地依替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬昔(pamaqueside)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與脂解酶抑制劑組合給藥，例如及較佳地奧利司他(ormlistat)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與聚合物膽酸吸附劑組合給藥，例如及較佳地考來烯胺(cholestyramine)、來替泊(colestipol)、考來維侖(colesolvam)、考來膠(cholestaGel)或考來米得(colestimide)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與膽酸再吸收抑制劑組合給藥，例如及較佳地 ASBT(= IBAT)抑制劑，例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與脂蛋白(a)拮抗劑組合給藥，例如及較佳地蓋可濱鈣(gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸。

在一特佳的實施例中，本發明化合物係與一或多種由下列組成之群中選出的另外治療劑組合給藥：利尿劑、血管收縮素 AII 受體拮抗劑、ACE 抑制劑、 β -受體阻斷劑、礦物皮質素受體拮抗劑、有機硝酸鹽、NO 供體、可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)之活化劑、可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑和增強收縮力藥劑。

因此，在另外的實施例中，本發明係關於包括至少一種本發明化合物及一或多種另外的治療劑供治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之醫藥組成物。

再者，本發明化合物可就其本身或以組成物，使用於研究和診斷上，或作為分析參照標準等等，其已為本項技術所熟知。

當本發明化合物係作為醫藥投予人類和其他哺乳動物時，其可就其本身或為含有，例如 0.1%至 99.5% (更佳地，0.5%至 90%)的活性成份與一或多種醫藥上可接受賦形劑組合之醫藥組成物來給藥。

因此，在另一方面，本發明係關於包括至少一種本發明化合物，通常與一或多種惰性、無毒、醫藥上適合的賦形劑一起之醫藥組成物，以及其用於治療及/或預防疾病，特別是前述疾病之用途。

本發明化合物可具有全身性及/或局部作用。就此目的，其可以適合的方式來給藥，例如經由口服、非經腸、肺、鼻、舌、舌下、舌頭、頰內、直腸、皮膚、經皮、結膜、耳內或局部路徑，或為植入物或支架。

就這些施予路徑，本發明化合物可以適合施用之形式來給藥。

適合口服給藥的為根據先進技術運作和迅速地及/或以改良方式遞送本發明化合物的施用形式，且其係含有晶體、非晶及/或溶解形式的本發明化合物，例如，錠劑(未包衣或膜衣錠，例如具有控制本發明化合物釋放之腸衣或延遲溶解膜衣或不溶解膜衣)、在口腔中快速崩解的錠劑，或薄膜/薄片、薄膜/凍乾劑、膠囊(例如硬式或軟式膠囊)、糖衣錠、顆粒劑、片劑、散劑、乳劑、懸浮液、氣霧劑或溶液。

非經腸給藥可用避開吸收步驟(靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或包括吸收(肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)來進行。適合的非經腸施用形式包括溶液、懸浮液、乳液或凍乾物或無菌粉末形式之注射和輸注製配物。

適合其他給藥路徑之形式包括，例如，吸入式醫藥形式(例如散劑吸入器、噴霧器)、滴鼻劑、溶液或噴霧劑，或供舌、舌下或頰內給藥的錠劑或膠囊、栓劑、耳朵或眼睛製備物(例如滴劑、軟膏)、陰道膠囊、水性懸浮液(乳液、振盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、乳霜、乳液、糊劑、泡沫、散劑、經皮治療系統(例如貼片)、植入物和支架。

在一較佳的實施例中，包括如上定義之式(I)化合物的醫藥組成物係以適合靜脈給藥的形式來提供。在另外較佳的實施例中，包括如上定義之式(I)化合物的醫藥組成物係以適合口服給藥的形式來提供。

本發明化合物可以其本身已知的方式，藉由與惰性、無毒、藥學上適合的賦形劑混合，轉變為所述的施用形式。這些賦形劑包括，尤其是，載劑(例如微晶纖維素、纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇)、

乳化劑(例如十二烷基硫酸鈉)、界面活性劑(例如聚氧山梨醇油酸酯)、分散劑(例如聚乙基吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(例如白蛋白)、安定劑(例如抗氧化劑，如抗壞血酸)、色劑(例如無機色素，如氧化鐵)，和風味及/或氣味遮蔽劑。

本發明化合物的較佳劑量為病患可耐受且不會發生嚴重副作用的最大量。說明上，本發明化合物可以約 0.001 mg/kg 至約 10 mg/kg，較佳地約 0.01 mg/kg 至約 1 mg/kg 體重之劑量由非經腸給藥。在口服給藥中，一例示的劑量範圍為約 0.01 至 100 mg/kg，較佳地約 0.01 至 20 mg/kg，及更佳地約 0.1 至 10 mg/kg 體重。介於上述值之間的範圍亦希望為本發明之部份。

然而，在本發明醫藥組成物中活性成份之實際劑量和給藥時程可能不同，以便於在對病患無毒性下，就特定病患、組成物和給藥模式得到有效達到所欲治療反應之量。因此，若適當，其可能須偏離所述之量，特別是取決於病患的年齡、性別、體重、飲食和一般健康狀況、特定化合物的生物可利用性、藥物動力學特徵以及其給藥模式和路徑、給藥進行期間的時間或間隔、所選的劑量療法、個別病患對活性成份之反應、所涉及的特定疾病、同時治療的種類(亦即，本發明化合物與其他共投予治療劑的交互作用)，以及其他相關環境。

因此，在某些情況下以低於上述最小量即可令人滿意，而在其他的情況下則必須超過所述之上限量。治療可從低於化合物最佳劑量之較小劑量開始。之後，可小量增加劑量直到達到此情況下之最佳效用。就方便起見，每日總劑量可分成各別份量並分布於一天中給藥。

下列實例係說明本發明。本發明不限於此等實例。

除非另有說明，否則下列試驗和實例中的百分比為重量百分比；份數為重量份。就液體/液體溶液，溶劑比例、稀釋比例和濃度各自係以體積為基準。

【實施方式】

A. 實例

縮寫和首字母縮寫：

Ac	乙醯基
aq.	水(溶液)
br.	廣(¹ H NMR 訊號)
cat.	催化
conc.	濃
d	雙重峰(¹ H NMR 訊號)
DCI	直接化學游離(MS)
d.e.	非對映異構物超越值
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EI	電子撞擊離子化(MS)
eq.	當量
ESI	電噴灑游離(MS)
Et	乙基
h	小時
¹ H NMR	質子核磁共振光譜
HPLC	高效液相層析
LC/MS	液相層析-結合質譜
m	多重峰(¹ H NMR 訊號)
Me	甲基
min	分鐘
MS	質譜
MTBE	甲基第三丁基醚
m/z	質量-對-電荷比率(MS)
of th.	理論上(化學產率)
q	四重峰(¹ H NMR 訊號)
quant.	定量的(產率)
<i>rac</i>	外消旋

R _f	TLC 滯留因子
RP	逆相(HPLC)
rt	室溫
R _t	滯留時間(HPLC)
s	單峰(¹ H NMR 訊號)
sat.	飽和的(溶液)
SFC	超臨界液相層析
t	三重峰(¹ H NMR 訊號)
tBu	第三丁基
<i>tert</i>	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
UV	紫外線

LC/MS 和 HPLC 法：

方法 1 (LC/MS)：

儀器：Waters Acquity SQD UPLC 系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ, 50 mm x 1 mm；溶離劑 A：1 L 水 + 0.25 mL 99%甲酸，溶離劑 B：1 L 乙腈 + 0.25 mL 99%甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.40 mL/min；UV 偵測：208-400 nm。

方法 2 (LC/MS)：

儀器：Waters Acquity SQD UPLC 系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ, 50 mm x 1 mm；溶離劑 A：1 L 水 + 0.25 mL 99%甲酸，溶離劑 B：1 L 乙腈 + 0.25 mL 99%甲酸；梯度：0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A；烘箱：50°C；流速：0.35 mL/min；UV 偵測：210-400 nm。

方法 3 (LC/MS)：

MS 儀器：Agilent MS Quad 6150；儀器 HPLC：Agilent 1290；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ, 50 mm x 2.1 mm；溶離劑 A：1 L 水 +

0.25 mL 99%甲酸, 溶離劑 B : 1 L 乙腈 + 0.25 mL 99%甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A ; 烘箱 : 50°C ; 流速 : 1.20 mL/min ; UV 偵測 : 205-305 nm。

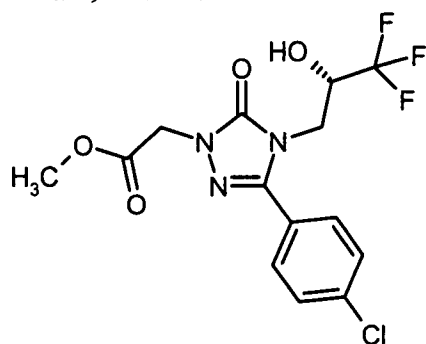
方法 4 (preparative HPLC) :

管柱 : Chromatorex C18 10 μ m, 125 mm x 30 mm ; 溶離劑 A : 水 + 0.05% TFA, 溶離劑 B : 乙腈 + 0.05% TFA ; 梯度 : 20% B → 45% B, 45% B 等強度, 45% B → 80% B ; 管柱溫度 : 室溫 ; 流速 : 50 mL/min ; UV 偵測 : 210 nm.

起始物和中間物 :

實例 1A

{3-(4-氯苯基)-5-側氧-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酸甲酯



於氫氣下, 將第三丁醇鉀(9.118 g, 81.26 mmol)逐滴於室溫加到 5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(WO 2011/104322-A1 中之實例 5A ; 20 g, 65.01 mmol)之 THF(40 ml)溶液中。於此溶液加入溴乙酸甲酯(10.939 g, 71.51 mmol), 並將混合物於室溫攪拌至隔夜。然後將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。得到 16.4 g(30.23 mmol)的所欲化合物(46.5% 產率, 70%純度)。

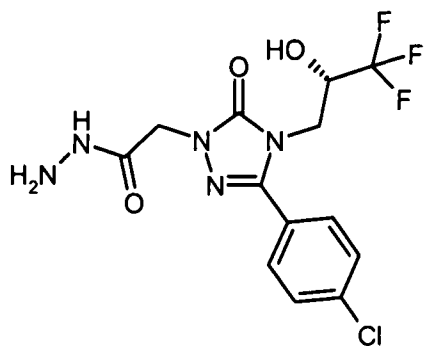
LC/MS [方法 1] : $R_t = 0.90$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 380(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.70(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.19-4.33(m, 1H), 4.72(s, 2H), 6.92(d, 1H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.73-7.81(m, 2H).

標題化合物亦可經由 WO 2011/104322-A1(實例 7A)中所述的製程來合成。

實例 2A

2-{3-(4-氯苯基)-5-側氧-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙醯肼



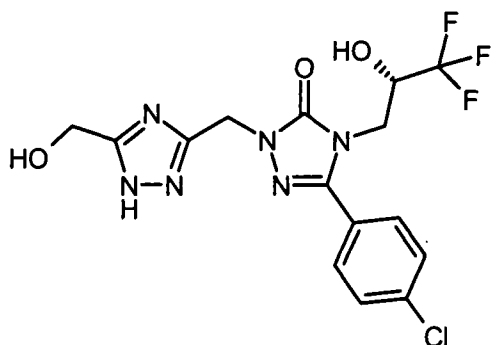
將 7.2 g(18.96 mmol)的{3-(4-氯苯基)-5-側氧-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酸甲酯溶於 60 ml 的無水乙醇。於此溶液加入 2.088 g(41.71 mmol)的肼水合物，並將混合物於回流下攪拌 5 h 及然後於室溫下攪拌至隔夜。將生成的混合物部份真空濃縮及然後以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷，及結晶後將白色固體濾出並於高真空下乾燥。得到 7.02 g(18.49 mmol)的所欲化合物(97.5%產率)。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 0.73$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 380(M+H)^+$

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.82(dd, 1H), 3.96(dd, 1H), 4.24-4.34(m, 3H), 4.38(d, 2H), 6.90(d, 1H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.73-7.78(m, 2H), 9.23(t, 1H).

實例 3A

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



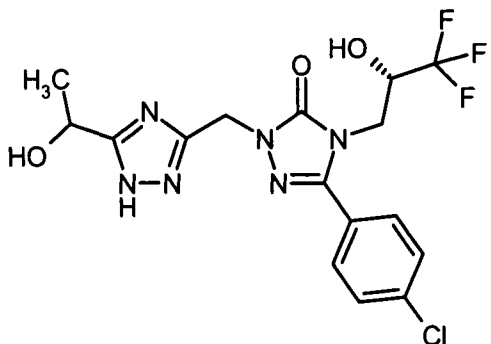
於氬氣下，將乙醇鈉(2.987 g, 42.14 mmol, 96%純度)逐滴於室溫加到 2-{3-(4-氯苯基)-5-側氧-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙醯肼(8.0 g, 21.07 mmol)和 2-羥乙醯胺鹽酸鹽(2.329 g, 21.07 mmol)之 DMF(200 ml)溶液中。將反應混合物於 100°C 攪拌至隔夜。冷卻後，將反應混合物部份真空濃縮及然後以乙酸乙酯稀釋。將生成的混合物以水清洗，及相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並於減壓下濃縮。將生成的固體於高真空下乾燥，得到 8.69 g(89% 純度, 18.47 mmol)的所欲化合物，其使用時無進一步純化(~88%產率)。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 0.74$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 419(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 3.83(dd, 1H), 3.98(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.53(br. s, 2H), 4.96(br. s, 2H), 5.64(br. s, 1H), 6.91(d, 1H), 7.58-7.67(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H), 13.75(br. s, 1H).

實例 4A

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於氬氣下，將乙醇鈉(1.531 g, 21.59 mmol, 96%純度)逐滴於室溫加到 2-{3-(4-氯苯基)-5-側氧-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑

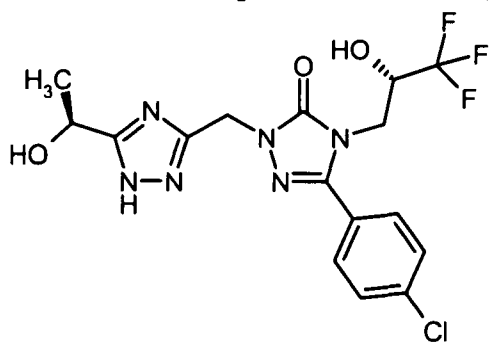
-1-基}乙醯脒(4.1 g, 10.80 mmol)和 2-羥丙脒鹽酸鹽(1.480 g, 11.88 mmol)之 DMF(110 ml)溶液中。將反應混合物於 120°C 攪拌 4.5 h。冷卻後，將反應混合物部份真空濃縮及然後以乙酸乙酯稀釋。將生成的混合物以水清洗，及相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並於減壓下濃縮。將生成的固體於高真空下乾燥，得到 4.90 g(92%純度, 10.42 mmol)的所欲化合物為非對映異構物之混合物，其使用時無進一步純化。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 0.82 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 433(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ [ppm] 1.39(d, 3H), 3.79-3.88(m, 1H), 3.93-4.02(m, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.80(quin, 1H), 4.89-5.00(m, 2H), 5.73(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.70-7.77(d, 2H), 13.68(s, 1H).

實例 5A

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



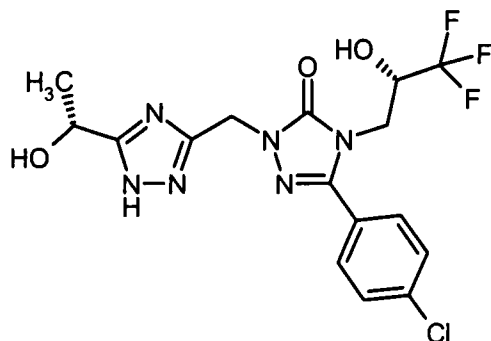
標題化合物係類似實例 4A，由(2*S*)-2-羥基丙脒鹽酸鹽(1.1 eq.)開始，僅使用 1.1 eq.的乙醇鈉作為鹼所合成(反應溫度：100°C)。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 0.81 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 433(M+H)^+$.

(2*S*)-2-羥基丙脒鹽酸鹽，其可從市面上購得，亦可從(2*S*)-2-羥丙醯胺 [L-(-)-乳醯胺]經由 WO 00/59510-A1(製備 11, 步驟 A)和 WO 2013/138860-A1(前驅物 82 之中間物, p.101-102)中所述的製程來合成。

實例 6A

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-

三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

標題化合物係類似實例 4A，由(2*R*)-2-羥基丙脒鹽酸鹽(1.1 eq.)開始，僅使用 1.1 eq.的乙醇鈉作為鹼所合成(反應溫度：100°C)。

LC/MS [方法 3]： $R_t = 1.00$ min；MS [ESIpos]： $m/z = 433(M+H)^+$ 。

(2*R*)-2-羥基丙脒鹽酸鹽，其可從市面上購得，亦可從(2*R*)-2-羥丙醯胺[R-(+)-乳醯胺]經由 WO 00/ 59510-A1(製備 11, 步驟 A)和 WO 2013/ 138860-A1(前驅物 82 之中間物, p.101-102)中所述的製程來合成。

製備實例：

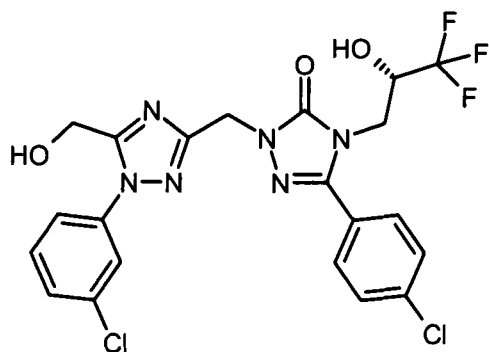
帶有 1-羥乙基取代基之實例化合物[R¹ 在式(I)中= CH₃]，其在以下係分別稱為「非對映異構物 1」和「非對映異構物 2」，代表成對的分離非對映異構物，其有關 1-羥乙基基團之絕對組態(1*R* 或 1*S*)尚未決定。

非對映異構物超越值係以慣用的方式，藉由 HPLC 波峰面積之分析，根據下列方程式所測定：

$$\text{d.e.} = \left| \frac{\text{非對映異構物 1(波峰面積\%)} - \text{非對映異構物 2(波峰面積\%)}}{\text{非對映異構物 1(波峰面積\%)} + \text{非對映異構物 2(波峰面積\%)}} \right| \times 100\%.$$

實例 1

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(3-氯苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



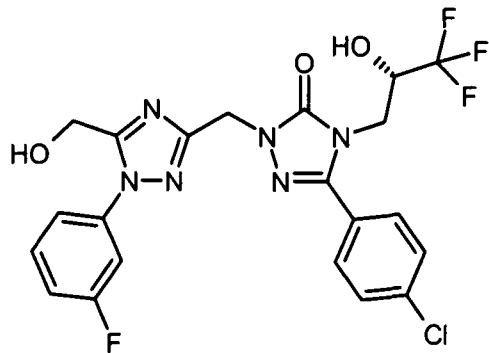
於 5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.96 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3-氯苯基)硼酸(298.74 mg, 1.91 mmol)和乙酸銅(II)(347 mg, 1.91 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(74.7 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(113 mg, 0.21 mmol)(產率 22.4%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.07$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 529(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.58(s, 2H), 5.08(s, 2H), 6.90(br. d, 1H), 7.55-7.64(m, 4H), 7.65-7.69(m, 1H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.78-7.81(m, 1H).

實例 2

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(3-氟苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



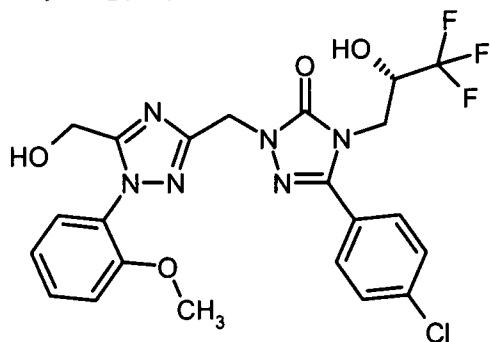
於 5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(100 mg, 0.24 mmol)之吡啶(3 ml)溶液中加入(3-氟苯基)硼酸(66.83 mg, 0.48 mmol)和乙酸銅(II)(86.75 mg, 0.48 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(16.72 mg, 0.12 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(25 mg, 0.05 mmol)(產率 20.2%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.87$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 513(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.59(s, 2H), 5.08(s, 2H), 6.90(br. d, 1H), 7.37(td, 1H), 7.51-7.66(m, 5H), 7.72-7.79(m, 2H).

實例 3

5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1-(2-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



於 5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(300 mg, 0.72 mmol)之吡啶(9 ml)溶液中加入(2-甲氧基苯基)硼酸(217.72 mg, 1.43 mmol)和乙酸銅(II)(260.25 mg, 1.43 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(54.4 mg, 0.36 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離

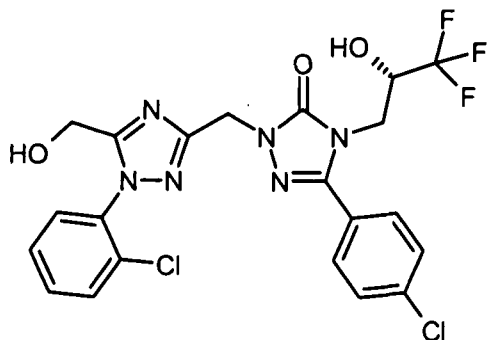
後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(73 mg, 0.14 mmol)(產率 22.4%, 98%純度)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.18 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 525(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.77(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.31(br. s, 1H), 4.35(s, 2H), 5.04(s, 2H), 6.91(br. s, 1H), 7.09(t, 1H), 7.25(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.52(td, 1H), 7.63(d, 2H), 7.76(d, 2H).

實例 4

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(2-氯苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



於 5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(3 g, 5.946 mmol, 83%純度)之吡啶(75 ml)溶液中加入(2-氯苯基)硼酸(930 mg, 5.946 mmol)和乙酸銅(II)(2.16 g, 11.89 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(500 mg, 3.20 mmol)。將反應混合物於室溫另再攪拌 9 天。在此期間，另再加入 3 份的硼酸(總計 1.5 g, 9.6 mmol)。之後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(1.44 g, 2.72 mmol)(產率 45.7%)。

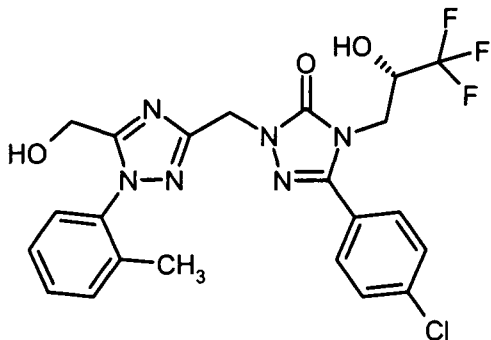
LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.79 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 529(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.31(br. s,

1H), 4.41(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.91(d, 1H), 7.49-7.67(m, 5H), 7.68-7.80(m, 3H).

實例 5

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



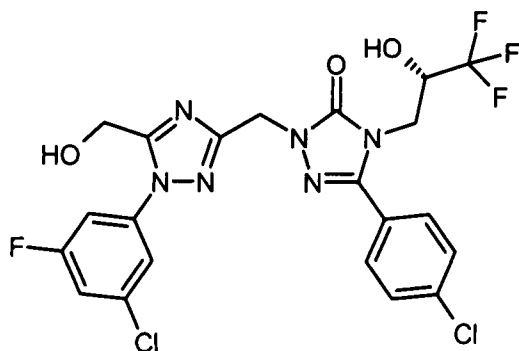
於 5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.96 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2-甲基苯基)硼酸(259.7 mg, 1.91 mmol)和乙酸銅(II)(347 mg, 1.91 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(64.9 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(58 mg, 0.11 mmol)(產率 11.9%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.85$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 509(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 2.01(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.34(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.32-7.50(m, 4H), 7.62(br. d, 2H), 7.75(br. d, 2H).

實例 6

2-{{1-(3-氯-5-氟苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



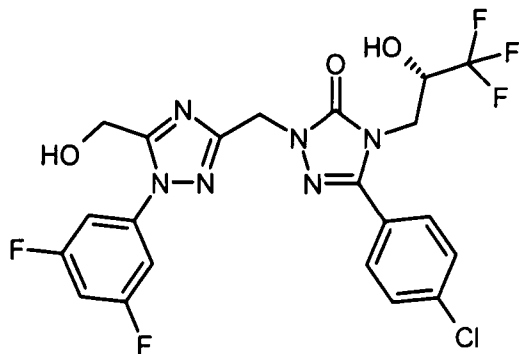
於 5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.96 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3-氯-5-氟苯基)硼酸(333.1 mg, 1.91 mmol)和乙酸銅(II)(347 mg, 1.91 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(83.2 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物以 MTBE 稀釋及然後以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(91 mg, 0.17 mmol)(產率 17.4%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.31$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 547(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.63(s, 2H), 5.08(s, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.59-7.66(m, 4H), 7.67-7.71(m, 1H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 7

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(3,5-二氟苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



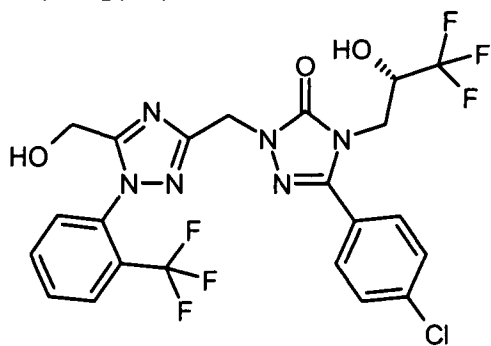
標題化合物係類似實例 1，由 360 mg(0.86 mmol)的 5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮開始所製備。得到 61 mg(0.11 mmol)的所欲化合物(13.4%產率)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.25$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 531(M+H)^+$

1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 3.86(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.25-4.38(m, 1H), 4.64(d, 2H), 5.08(s, 2H), 5.94(t, 1H), 6.92(d, 1H), 7.46(tt, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.62(br. d, 2H), 7.76(br. d, 2H).

實例 8

5-(4-氯苯基)-2-({5-(羥甲基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



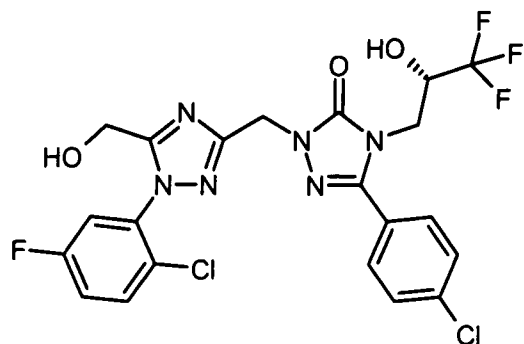
標題化合物係類似實例 1，由 500 mg(1.19 mmol)的 5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮開始所製備。得到 104 mg(0.18 mmol)的所欲化合物(15.5%產率)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.24$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 563(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.39(s, 2H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.53(br. s, 1H), 6.92(d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.78-7.91(m, 2H), 7.97(d, 1H).

實例 9

2-{{1-[2-氯-5-氟苯基]-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



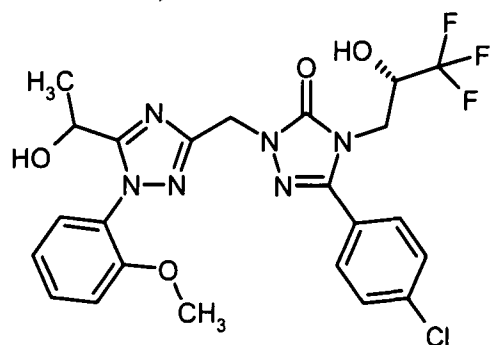
標題化合物係類似實例 1，由 500 mg(1.19 mmol)的 5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮開始所製備。得到 8.7 mg(0.02 mmol)的所欲化合物(1.3%產率, 95%純度)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.23$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 547(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 3.86(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.46(s, 2H), 5.03-5.11(m, 2H), 6.92(br. d, 1H), 7.53(td, 1H), 7.61-7.65(m, 2H), 7.68(dd, 1H), 7.73-7.80(m, 3H).

實例 10

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-(2-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(500 mg, 1.16 mmol)之吡啶(15 ml)溶液中加入(2-甲氧基苯基)硼酸(351.1 mg, 2.31 mmol)和乙酸銅(II)(419.7 mg, 2.31 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(87 mg, 0.58 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天

後，將反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(132 mg, 0.22 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 19.1%, 90%純度)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.87$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 539(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 3.76(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.47-4.61(m, 1H), 4.98-5.10(m, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.09(td, 1H), 7.24(dd, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.73-7.79(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：128 mg 溶於 10 ml 甲醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm；溶離劑：異己烷/甲醇 70：30；流速：80 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：210 nm]。分離後，將先溶離出 43.6 mg 的非對映異構物 1(實例 11)，及後溶離出 45.1 mg 的非對映異構物 2(實例 12)單離。

實例 11

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(1-羥乙基)-1-(2-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 3.08$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-3 250 x 4 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇(5% → 60%)；流速：3 ml/min；UV 偵測：220 nm].

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 3.76(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.52(quin, 1H), 4.96-5.11(m, 2H), 5.37(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.09(td, 1H), 7.24(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.52(td, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.73-7.79(m, 2H).

實例 12

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(1-羥乙基)-1-(2-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲

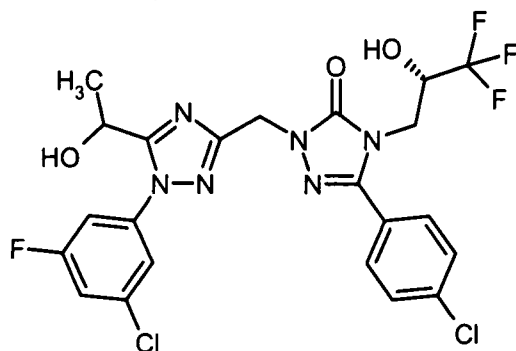
基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 3.38$ min, d.e. = 91.1% [管柱 : Daicel Chiralcel® OX-3 250 x 4 mm ; 溶離劑 : 二氧化碳/甲醇(5% → 60%) ; 流速 : 3 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 3.76(s, 3H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.31(br. s, 1H), 4.52(quin, 1H), 4.99-5.09(m, 2H), 5.37(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.09(td, 1H), 7.24(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.52(td, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.74-7.79(m, 2H).

實例 13

2-({1-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(430 mg, 0.99 mmol)之吡啶(12.5 ml)溶液中加入(3-氯-5-氟苯基)硼酸(346.49 mg, 1.99 mmol)和乙酸銅(II)(360.9 mg, 1.99 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(86.7 mg, 0.497 mmol, 0.5 eq.)。另再攪拌 2 天後，將反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(148 mg, 0.26 mmol)為非對映異構物之混合物(產率

26.5%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.28$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.29(br. s, 1H), 4.83-4.91(m, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.55-7.70(m, 5H), 7.72-7.78(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物(SFC)[樣本製備 : 143 mg 溶於 15 ml 甲醇 ; 注射體積 : 0.5 ml ; 管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm ; 溶離劑 : 二氧化碳/甲醇 80 : 20 ; 流速 : 80 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 210 nm]。分離後, 將先溶離出 70 mg 的非對映異構物 1(實例 14), 和後溶離出 60 mg 的非對映異構物 2(實例 15)單離。

實例 14

2- $\{[1-(3-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基\}$ -5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 4.45$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-3 250 x 4 mm ; 溶離劑 : 二氧化碳/甲醇(5% \rightarrow 60%) ; 流速 : 3 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.87(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.83(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.58-7.69(m, 5H), 7.71-7.79(m, 2H).

實例 15

2- $\{[1-(3-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基\}$ -5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 2)

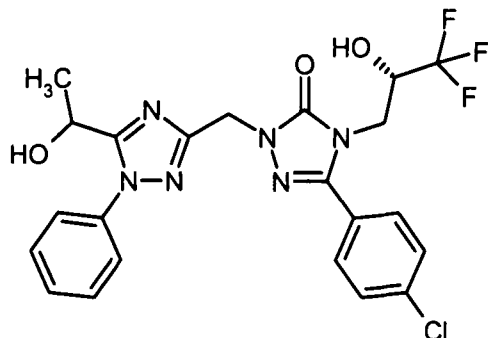
分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 4.80$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-3 250 x 4 mm ; 溶離劑 : 二氧化碳/甲醇(5% \rightarrow 60%) ; 流速 : 3 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd,

1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.87(quin, 1H), 5.02-5.12(m, 2H), 5.83(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.57-7.70(m, 5H), 7.71-7.79(m, 2H).

實例 16

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(250 mg, 0.462 mmol, 80%純度)之吡啶(6 ml)溶液中加入苯基硼酸(112.69 mg, 0.92 mmol)和乙酸銅(II)(167.9 mg, 0.92 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 4 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(28.2 mg, 0.23 mmol, 0.5 eq.)。於 60°C 另再攪拌 4 h，接著於室溫另再攪拌 2 天後，將反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(42.5 mg, 0.08 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 18.1%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.21$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 509(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.45(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.77(q, 1H), 4.99-5.13(m, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.47-7.66(m, 7H), 7.72-7.79(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備 : 38.9 mg 溶於 1 ml 乙醇/異己烷(1 : 1) ; 注射體積 : 1 ml ; 管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm ,

250 x 20 mm ; 溶離劑：異己烷/乙醇 75 : 25 ; 流速：15 ml/min ; 溫度：30°C ; UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 13 mg 的非對映異構物 1(實例 17)，和後溶離出 14 mg 的非對映異構物 2(實例 18)單離。

實例 17

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(1-羥乙基)-1-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 8.18$ min, d.e. = 100% [管柱：LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑：異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速：1 ml/min ; 溫度：40°C ; UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.45(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.77(quin, 1H), 4.98-5.14(m, 2H), 5.68(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.48-7.65(m, 7H), 7.72-7.80(m, 2H).

實例 18

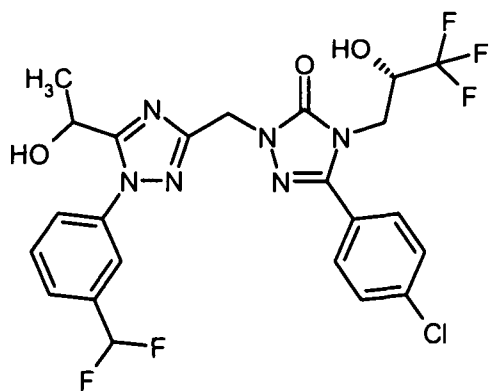
5-(4-氯苯基)-2-{{5-(1-羥乙基)-1-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 11.40$ min, d.e. = 100% [管柱：LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑：異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速：1 ml/min ; 溫度：40°C ; UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.45(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.77(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.68(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.47-7.65(m, 7H), 7.72-7.79(m, 2H).

實例 19

5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲基)苯基]-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.74 mmol, 80%純度)之吡啶(9.6 ml)溶液中加入[3-(二氟甲基)苯基]硼酸(254.26 mg, 1.48 mmol)和乙酸銅(II)(268.6 mg, 1.48 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後室溫攪拌 5 天。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(47 mg, 0.08 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 11.3%)。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 1.04$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 559(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.81(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 5.74(br. s, 1H), 6.89(br. s, 1H), 7.14(t, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.69-7.78(m, 4H), 7.81-7.87(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 45 mg 溶於 1 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 75:25; 流速: 15 ml/min; 溫度: 30°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 20 mg 的非對映異構物 1(實例 20)和後溶離出 20 mg 的非對映異構物 2(實例 21)單離。

實例 20

5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲基)苯基]-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.72$ min, d.e. = 99% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.81(quin, 1H), 5.02-5.14(m, 2H), 5.74(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.14(t, 1H), 7.59-7.64(m, 2H), 7.69-7.79(m, 4H), 7.80-7.87(m, 2H).

實例 21

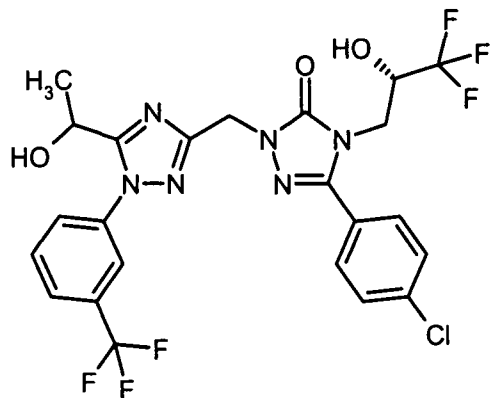
5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲基)苯基]-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 9.36$ min, d.e. = 100% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.37(m, 1H), 4.81(quin, 1H), 5.08(s, 2H), 5.74(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.13(t, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.69-7.79(m, 4H), 7.81-7.87(m, 2H).

實例 22

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.74

mmol, 80%純度)之吡啶(9.6 ml)溶液中加入[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(280.86 mg, 1.48 mmol)和乙酸銅(II)(268.6 mg, 1.48 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(70.2 mg, 0.37 mmol, 0.5 eq.)。於 60°C 攪拌 4 h 接著於室溫攪拌至隔夜後，將反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(58.2 mg, 0.10 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 13.6%)。

LC/MS [方法 1] : $R_t = 1.06$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.83(q, 1H), 5.02-5.15(m, 2H), 5.79(br. s, 1H), 6.85-6.94(m, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.71-7.85(m, 3H), 7.86-7.92(m, 1H), 7.94-8.01(m, 1H), 8.04(s, 1H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 58 mg 溶於 2 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 75:25; 流速: 15 ml/min; 溫度: 30°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 19.5 mg 的非對映異構物 1(實例 23)，和後溶離出 19.2 mg 的非對映異構物 2(實例 24)單離。

實例 23

5-(4-氯苯基)-2-({5-(1-羥乙基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 4.94$ min, d.e. = 100% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μm , 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.83(q, 1H), 5.03-5.13(m, 2H), 5.79(br. s, 1H), 6.88(d, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.85(m, 3H), 7.86-7.92(m, 1H), 7.95-8.01(m, 1H),

8.04(br. s, 1H).

實例 24

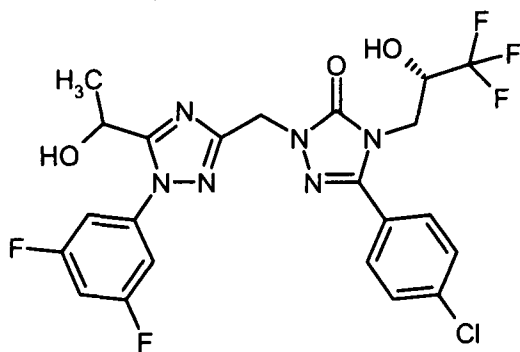
5-(4-氯苯基)-2-({5-(1-羥乙基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC: $R_t = 6.13$ min, d.e. = 98.6% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μm , 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.83(quin, 1H), 5.09(s, 2H), 5.78(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.71-7.77(m, 2H), 7.78-7.85(m, 1H), 7.86-7.92(m, 1H), 7.94-8.01(m, 1H), 8.04(br. s, 1H).

實例 25

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3,5-二氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3,5-二氟苯基)硼酸(291.9 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.7 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 4 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(72.98 mg, 0.46 mmol, 0.5 eq.)。於 60°C 攪拌 2 h 接著於室溫另再攪拌 3 天後，將反應混合

物真空濃縮，然後以乙酸乙稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(114.3 mg, 0.21 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 22.7%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.28$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 545(M+H)^+$

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.49(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.88(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.41-7.54(m, 3H), 7.62(d, 2H), 7.75(d, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：110 mg 溶於 7 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積：0.6 ml; 管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 70:30; 流速：20 ml/min; 溫度：40°C; UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 42 mg 的非對映異構物 1(實例 26)，和後溶離出 44 mg 的非對映異構物 2(實例 27)單離。

實例 26

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(3,5-二氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.10$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 545(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 1.09$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpack OX-3 3 μm , 50 x 4.6 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 70:30; 流速：1 ml/min; UV 偵測：220 nm].

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.49(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.88(quin, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 5.84(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.41-7.54(m, 3H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.73-7.76(m, 2H).

實例 27

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(3,5-二氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

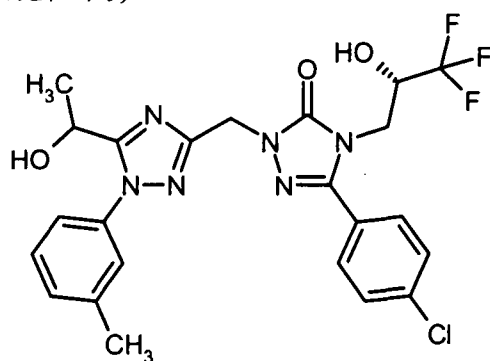
LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.09$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 545(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 1.28$ min, d.e. = 99% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3 3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速 : 1 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.88(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.83(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.42-7.54(m, 3H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.79(m, 2H).

實例 28

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-(3-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3-甲基苯基)硼酸(251.32 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.7 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 3 天。將生成的混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(59.6 mg, 0.11 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 12.3%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.44(d, 3H), 2.38(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.29(br. s, 1H), 4.76(q, 1H), 5.01-5.11(m, 2H), 5.66(br. s, 1H),

6.90(t, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.38-7.47(m, 3H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備:56 mg 溶於 2 ml 乙醇/異己烷(1 : 1); 注射體積: 0.5 ml; 管柱: Daicel Chiralcel® OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70 : 30; 流速: 15 ml/min; 溫度: 25°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後, 將先溶離出 22 mg 的非對映異構物 1(實例 29), 和後溶離出 24 mg 的非對映異構物 2(實例 30)單離。

實例 29

5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(1-羥乙基)-1-(3-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)}

分析式對掌 HPLC: $R_t = 7.97$ min, d.e. = 100% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70 : 30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.44(d, 3H), 2.38(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.76(quin, 1H), 5.00-5.11(m, 2H), 5.67(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.38-7.47(m, 3H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 30

5-(4-氯苯基)-2-{{[5-(1-羥乙基)-1-(3-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)}

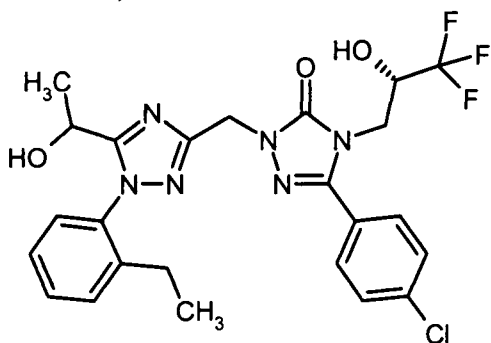
分析式對掌 HPLC: $R_t = 11.44$ min, d.e. = 99.1% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70 : 30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.44(d, 3H), 2.38(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.77(quin, 1H), 5.01-5.10(m, 2H), 5.67(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.38-7.47(m, 3H), 7.59-7.65(m, 2H),

7.73-7.78(m, 2H).

實例 31

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-乙基苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(600 mg, 1.39 mmol)之吡啶(18 ml)溶液中加入(2-乙基苯基)硼酸(415.87 mg, 2.77 mmol)和乙酸銅(II)(503.6 mg, 2.77 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 3 天。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(69.4 mg, 0.13 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 9.1%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.16$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 537(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 0.98(t, 3H), 1.37(d, 3H), 2.27(qd, 2H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.21-4.37(m, 1H), 4.52(q, 1H), 5.00-5.13(m, 2H), 5.48(br. s, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.41-7.54(m, 2H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.70-7.77(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 65 mg 溶於 4 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 0.5 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 50:50; 流速: 20 ml/min; 溫度: 40°C;

UV 偵測: 220 nm]。分離後, 將先溶離出 25 mg 的非對映異構物 1(實例 32), 和後溶離出 25 mg 的非對映異構物 2(實例 33)單離。

實例 32

5-(4-氯苯基)-2-{{1-(2-乙基苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2]: $R_t = 3.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 537(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC: $R_t = 0.96$ min, d.e. = 100% [管柱: Daicel Chiral-pack OX-3 3 μ m, 50 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 50:50; 流速: 1 ml/min; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 0.98(t, 3H), 1.37(d, 3H), 2.27(qd, 2H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.52(quin, 1H), 5.00-5.12(m, 2H), 5.48(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.42-7.53(m, 2H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.71-7.78(m, 2H).

實例 33

5-(4-氯苯基)-2-{{1-(2-乙基苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

LC/MS [方法 2]: $R_t = 3.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 537(M+H)^+$

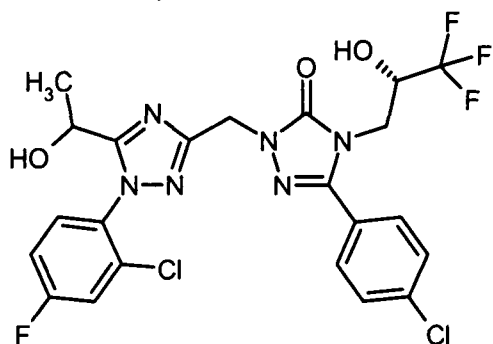
分析式對掌 HPLC: $R_t = 1.09$ min, d.e. = 100% [管柱: Daicel Chiral-pack OX-3 3 μ m, 50 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 50:50; 流速: 1 ml/min; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 0.98(t, 3H), 1.37(d, 3H), 2.27(qd, 2H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.52(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.48(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.42-7.54(m, 2H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.71-7.78(m, 2H).

實例 34

2-({1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯

苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*R*,*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(600 mg, 1.39 mmol)之吡啶(18 ml)溶液中加入(2-氯-4-氟苯基)硼酸(483 mg, 2.77 mmol)和乙酸銅(II)(503.6 mg, 2.77 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(242 mg, 1.39 mmol)。將反應混合物於室溫另再攪拌 4 天後。於此期間，另再加入 2 份硼酸(總計 483 mg, 2.77 mmol)。之後，將反應混合物濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(107 mg, 0.19 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 13.7%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.02$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.57-4.67(m, 1H), 5.00-5.12(m, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.42(td, 1H), 7.57-7.79(m, 6H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：104 mg 溶於 5 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積：0.5 ml; 管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 70:30; 流速：20 ml/min; 溫度：40°C; UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 56 mg 的非對映異構物 1(實例 35)，和後溶離出 29 mg 的非對映異構物 2(實例 36)單離。

實例 35

2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 1.36$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3 3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速 : 1 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.61(quin, 1H), 5.01-5.11(m, 2H), 5.51(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.42(td, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.66-7.72(m, 1H), 7.72-7.78(m, 3H).

實例 36

2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

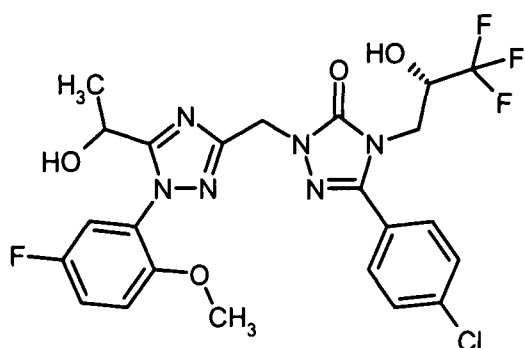
(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 1.72$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3 3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 ; 流速 : 1 ml/min ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.37(m, 1H), 4.61(quin, 1H), 5.06(s, 2H), 5.51(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.42(td, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.66-7.72(m, 1H), 7.72-7.78(m, 3H).

實例 37

5-(4-氯苯基)-2-({1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(600 mg, 1.39 mmol)之吡啶(18 ml)溶液中加入(5-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(471.22 mg, 2.77 mmol)和乙酸銅(II)(503.6 mg, 2.77 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 3 天。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(62.2 mg, 0.11 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 8.1%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.93$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 557(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.37(d, 3H), 3.75(s, 3H), 3.80-3.89(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.52-4.62(m, 1H), 4.99-5.04(m, 2H), 6.90(t, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.37-7.44(m, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.73-7.78(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：55.4 mg 溶於 6 ml 乙醇/異己烷(1 : 1)；注射體積：2 ml；管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm；溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20；流速：20 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 23 mg 的非對映異構物 1(實例 38)，和後溶離出 21 mg 的非對映異構物 2(實例 39)單離。

實例 38

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]-甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.91$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 557(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 2.13$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3
3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 :
30°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.37(d, 3H), 3.75(s, 3H), 3.81-3.89(m,
1H), 4.00(dd, 1H), 4.25-4.35(m, 1H), 4.53-4.62(m, 1H), 4.99-5.10(m, 2H),
5.40(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.41(td, 1H), 7.60-7.66(m,
2H), 7.73-7.79(m, 2H).

實例 39

5-(4-氯苯基)-2-{{1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 2)

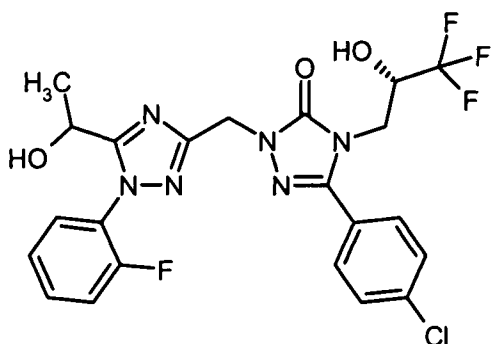
LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.90$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 557(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 2.75$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3
3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 :
30°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.37(d, 3H), 3.75(s, 3H), 3.85(dd, 1H),
4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.57(quin, 1H), 4.99-5.10(m, 2H), 5.40(d, 1H),
6.91(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.41(td, 1H), 7.60-7.65(m, 2H),
7.73-7.78(m, 2H).

實例 40

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲
基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物
混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(600 mg, 1.39 mmol)之吡啶(18 ml)溶液中加入(2-氟苯基)硼酸(387.96 mg, 2.77 mmol)和乙酸銅(II)(503.6 mg, 2.77 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 3 天。於此期間,另再加入 2 份硼酸(總計 387.96 mg, 2.77 mmol)。之後,將生成的混合物真空濃縮,然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後,以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4],並得到所欲的化合物(30.1 mg, 0.06 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 4.1%)。

LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.84$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 527(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.29(br. s, 1H), 4.69(q, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.48(t, 1H), 7.57-7.66(m, 4H), 7.71-7.80(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 26 mg 溶於 4 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 2 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 80:20; 流速: 25 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後,將先溶離出 11 mg 的非對映異構物 1(實例 41), 和後溶離出 9 mg 的非對映異構物 2(實例 42)單離。

實例 41

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(2-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構

物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.83$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 527(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 2.32$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3
3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 :
30°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd,
1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.69(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.53(d, 1H), 6.89(d,
1H), 7.38(t, 1H), 7.48(t, 1H), 7.57-7.66(m, 4H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 42

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(2-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲
基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構
物 2)}

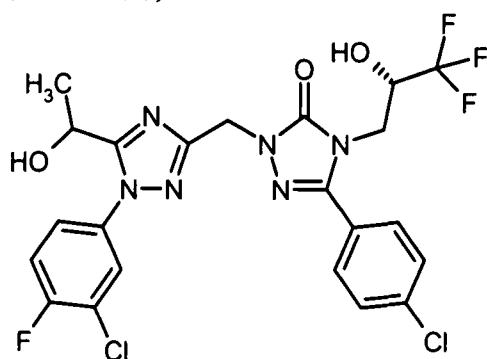
LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.82$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 527(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 3.23$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralpack OX-3
3 μ m, 50 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 :
30°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd,
1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.69(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.53(d, 1H), 6.90(d, 1H),
7.38(t, 1H), 7.48(t, 1H), 7.57-7.67(m, 4H), 7.72-7.79(m, 2H).

實例 43

2-({[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲
基)-5-(4-氯
苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構
物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3-氯-4-氟苯基)硼酸(322.6 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅-(II)(335.7 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 6 天。將生成的混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(99.1 mg, 0.18 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 19.1%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.31$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.46(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.80(q, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 6.90(br. s, 1H), 7.59-7.70(m, 4H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.93(dd, 1H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：97.1 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm；溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20；流速：15 ml/min；溫度：25°C；UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 40 mg 的非對映異構物 1(實例 44)，和後溶離出 42 mg 的非對映異構物 2(實例 45)單離。

實例 44

2-{{[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.22$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

製備式對掌 HPLC : $R_t = 9.97$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm；溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20；流速：15 ml/min；溫度：25°C；UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.46(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.22-4.36(m, 1H), 4.80(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.75(d, 1H), 6.89(d,

1H), 7.58-7.70(m, 4H), 7.71-7.78(m, 2H), 7.93(dd, 1H).

實例 45

2-{{1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 2)

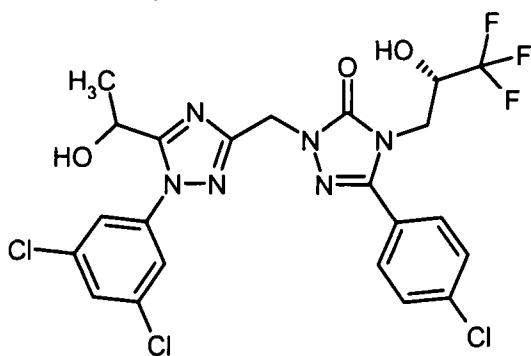
LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.22$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

製備式對掌 HPLC : $R_t = 11.35$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel® OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 15 ml/min ; 溫度 : 25°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.46(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.25-4.35(m, 1H), 4.81(quin, 1H), 5.06(s, 2H), 5.74(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.59-7.70(m, 4H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.93(dd, 1H).

實例 46

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3,5-二氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3,5-二氯苯基)硼酸(352.73 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.7 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 6 天。將生成的混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將

組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(105.5 mg, 0.18 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 19.8%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.39$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.82-4.90(m, 1H), 5.02-5.12(m, 2H), 6.84-6.94(m, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.82(m, 5H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備：103.5 mg 溶於 14 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積：2 ml; 管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20; 流速：20 ml/min; 溫度：30°C; UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 29.2 mg 的非對映異構物 1(實例 47)，和後溶離出 28.9 mg 的非對映異構物 2(實例 48)單離。

實例 47

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(3,5-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 1.49$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpack OX-3 3 μm , 50 x 4.6 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20; 流速：1 ml/min; 溫度：30°C; UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.86(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.82(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.72-7.82(m, 5H).

實例 48

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(3,5-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

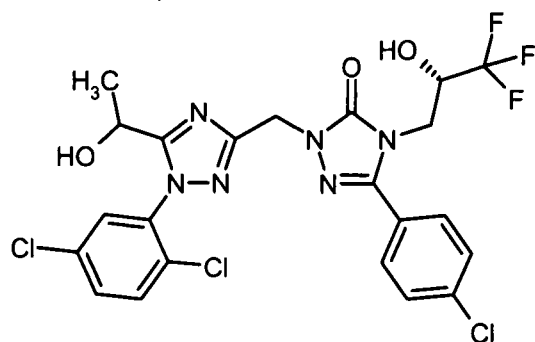
分析式對掌 HPLC : $R_t = 2.02$ min, d.e. = 99.8% [管柱：Daicel Chiralpack OX-3 3 μm , 50 x 4.6 mm; 溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20; 流速：1 ml/min; 溫度：

30°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.48(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.86(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.82(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.72-7.81(m, 5H).

實例 49

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2,5-二氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2,5-二氯苯基)硼酸(352.73 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 3 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(100 mg, 0.52 mmol)。將反應混合物於室溫再攪拌 6 天。於此期間，加入另一份硼酸(100 mg, 0.52 mmol)。之後，將生成的混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(52.8 mg, 0.09 mmol, 97%純度)為非對映異構物之混合物(產率 9.6%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.33$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.63-4.72(m, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 6.89(br. s, 1H),

7.60-7.65(m, 2H), 7.67-7.78(m, 4H), 7.81(br. d, 1H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物(SFC)[樣本製備：50 mg 溶於 10 ml 甲醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇 82：18；流速：80 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：210 nm]。分離後，將先溶離出 20.3 mg 的非對映異構物 1(實例 50)，和後溶離出 24.1 mg 的非對映異構物 2(實例 51)單離。

實例 50

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,5-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 3]： $R_t = 1.30$ min；MS [ESIpos]： $m/z = 577(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC(SFC)： $R_t = 2.87$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-3, 250 x 4 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇(5% \rightarrow 60%)；流速：3 ml/min；UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.67(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.53(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.67-7.78(m, 4H), 7.81(br. d, 1H).

實例 51

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,5-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

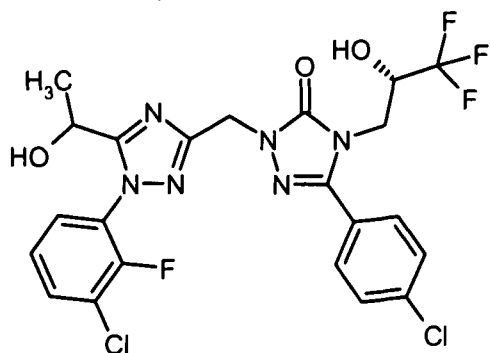
LC/MS [方法 3]： $R_t = 1.30$ min；MS [ESIpos]： $m/z = 577(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC(SFC)： $R_t = 3.11$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-3, 250 x 4 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇(5% \rightarrow 60%)；流速：3 ml/min；UV 偵測：220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.67(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.53(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.66-7.78(m, 4H), 7.81(br. d, 1H).

實例 52

2-({1-(3-氯-2-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(3-氯-2-氟苯基)硼酸(322.31 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 12 天。於此期間，以每日之方式分次加入另外的硼酸(總計 322.31 mg, 1.85 mmol)。之後，將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(15.9 mg, 0.03 mmol, 97%純度)為非對映異構物之混合物(產率 3%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.12$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.75(q, 1H), 5.02-5.12(m, 2H), 5.57(br. s, 1H), 6.89(br. d, 1H), 7.40(td, 1H), 7.60-7.65(m, 3H), 7.72-7.77(m, 2H), 7.81(ddd, 1H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 14 mg 溶於 1 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 80:20; 流速: 15 ml/min; 溫度: 25°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 6 mg 的非對映異構物 1(實例 53)，

和後溶離出 6 mg 的非對映異構物 2(實例 54)單離。

實例 53

2-{{1-(3-氯-2-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.14$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 5.49$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.34(m, 1H), 4.75(quin, 1H), 5.03-5.11(m, 2H), 5.57(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.40(td, 1H), 7.60-7.65(m, 3H), 7.73-7.77(m, 2H), 7.81(ddd, 1H).

實例 54

2-{{1-(3-氯-2-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 2)

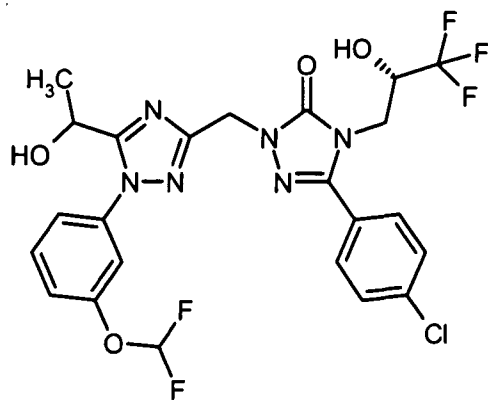
LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.13$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.16$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.25-4.34(m, 1H), 4.75(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.57(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.40(td, 1H), 7.60-7.65(m, 3H), 7.73-7.77(m, 2H), 7.81(ddd, 1H).

實例 55

5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入[3-(二氟甲氧基)苯基]硼酸(347.40 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 6 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(100 mg, 0.53 mmol)。將反應混合物於室溫再攪拌 2 天。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(60.3 mg, 0.10 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 11.4%)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.28$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 575(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.25-4.35(m, 1H), 4.78-4.85(m, 1H), 5.03-5.12(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.33(t, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.59-7.65(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 58 mg 溶於 2 ml 乙醇; 注射體積: 0.7 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 80 : 20; 流速: 15 ml/min; 溫度: 35°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 20.7 mg 的非對映異構物 1(實例 56)，和後溶離出 17.7 mg 的非對映異構物 2(實例 57)單離。

實例 56

5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-

甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC: $R_t = 5.57$ min, d.e. = 98.7% [管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水; 流速: 1 ml/min; 溫度: 35°C; UV 偵測: 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.81(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 6.88(br. s, 1H), 7.33(t, 1H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.59-7.65(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 57

5-(4-氯苯基)-2-({1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

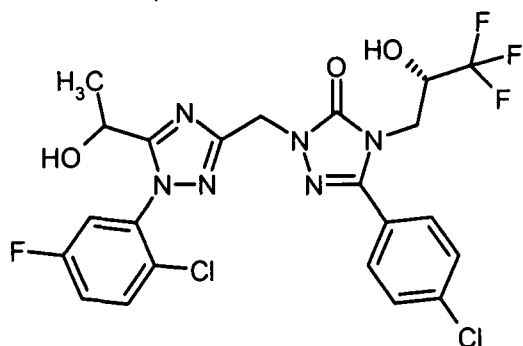
(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC: $R_t = 6.70$ min, d.e. = 100% [管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水; 流速: 1 ml/min; 溫度: 35°C; UV 偵測: 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.82(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.75(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.33(t, 1H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.59-7.65(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 58

2-({1-(2-氯-5-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2-氯-5-氟苯基)硼酸(322.31 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 10 天。於此期間，以每日之方式分次加入另外的硼酸(總計 322.31 mg, 1.85 mmol)。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以乙酸乙酯稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(61 mg, 0.11 mmol, 98%純度)為非對映異構物之混合物(產率 11.5%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.02$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.63-4.72(m, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.52(br. s, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.52(td, 1H), 7.60-7.69(m, 3H), 7.73-7.79(m, 3H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 58 mg 溶於 3 ml 乙醇/異己烷(2:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 80:20; 流速: 15 ml/min; 溫度: 25°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 25 mg 的非對映異構物 1(實例 59)，和後溶離出 25 mg 的非對映異構物 2(實例 60)單離。

實例 59

2-{{[1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.02$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 5.43$ min, d.e. = 100% [管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30 + 0.2% TFA 和 1%水; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd,

1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.67(quin, 1H), 5.01-5.12(m, 2H), 5.53(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.52(td, 1H), 7.60-7.68(m, 3H), 7.72-7.79(m, 3H).

實例 60

2-{{[1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 2)

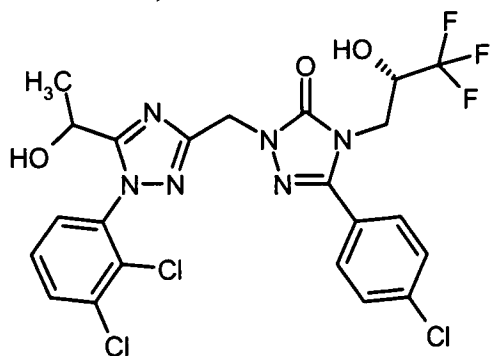
LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.02$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.11$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel® OX-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.67(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.53(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.52(td, 1H), 7.60-7.68(m, 3H), 7.73-7.79(m, 3H).

實例 61

5-(4-氯苯基)-2-({[1-(2,3-二氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({[5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(500 mg, 0.92 mmol, 80%純度)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2,3-二氯苯基)硼酸(176.36 mg, 0.92 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 1 h 及然後於室溫攪拌 24 h，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(80

mg, 0.42 mmol)。將反應混合物於室溫再攪拌 5 天。於此期間，另再加入二份的硼酸(總計 160 mg, 0.84 mmol)。之後，將生成的反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(148 mg, 0.25 mmol, 97.3%純度)為非對映異構物之混合物(產率 27%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.19$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.60-4.71(m, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 5.52(br. s, 1H), 6.89(dd, 1H), 7.55(t, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.87(dd, 1H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物(SFC)[樣本製備：141 mg 溶於 18 ml 甲醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇 70：30；流速：80 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：210 nm]。分離後，將先溶離出 58.5 mg 的非對映異構物 1(實例 62)，和後溶離出 53 mg 的非對映異構物 2(實例 63)單離。

實例 62

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(2,3-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.21$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$; 95%純度
分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 3.09$ min, d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel[®] OX-3 250 x 4 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇(5% → 60%)；流速：3 ml/min；UV 偵測：220 nm].

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.65(br. s, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.52(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.87(dd, 1H).

實例 63

5-(4-氯苯基)-2-[[1-(2,3-二氯苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲

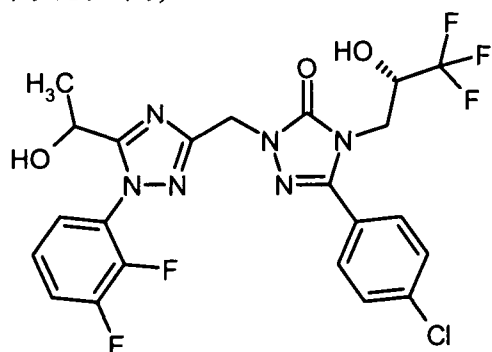
基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物2)

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.20$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$; 95%純度
分析式對掌 HPLC(SFC) : $R_t = 3.38$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel®
OX-3 250 x 4 mm ; 溶離劑 : 二氧化碳/甲醇(5% → 60%) ; 流速 : 3 ml/min ;
UV 偵測 : 220 nm].

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.65(br. s, 1H), 5.07(s, 2H), 5.52(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.72-7.79(m, 2H), 7.87(dd, 1H).

實例 64

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2,3-二氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構
物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲
基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(430 mg, 0.99
mmol)之吡啶(12.5 ml)溶液中加入(2,3-二氟苯基)硼酸(156.89 mg, 0.99 mmol)
和乙酸銅(II)(360.94 mg, 1.99 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及
然後於室溫攪拌 24 h，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(80 mg, 0.51
mmol)。將反應混合物於室溫再攪拌 5 天。於此期間，另加入 5 份硼酸(總
計 400 mg, 2.54 mmol)。之後，將生成的反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE
稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。
將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC

純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(44 mg, 0.08 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 8.1%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.97$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 545(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.76(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.59-7.71(m, 3H), 7.72-7.79(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備:40 mg 溶於 1 ml 乙醇;注射體積:0.5 ml;管柱:Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm;溶離劑:異己烷/乙醇 80:20;流速:15 ml/min;溫度:35°C;UV 偵測:220 nm]。分離後，將先溶離出 18 mg 的非對映異構物 1(實例 65)，和後溶離出 16 mg 的非對映異構物 2(實例 66)單離。

實例 65

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,3-二氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 5.74$ min, d.e. = 100% [管柱:Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 4.6 mm;溶離劑:異己烷/乙醇 70:30 + 0.2% TFA 和 1%水;流速:1 ml/min;溫度:35°C;UV 偵測:220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.76(quin, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 5.58(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.59-7.72(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 66

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,3-二氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

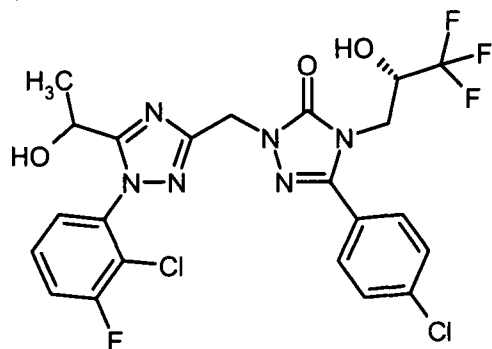
分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.59$ min, d.e. = 99.2% [管柱:Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 4.6 mm;溶離劑:異己烷/乙醇 70:30 + 0.2% TFA 和 1%水;流速:1 ml/min;溫度:35°C;UV 偵測:220 nm].

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.42(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.76(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.58(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.44-7.51(m, 1H), 7.59-7.72(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 67

2-{[1-(2-氯-3-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 1)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(500 mg, 0.92 mmol, 80%純度)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2-氯-3-氟苯基)硼酸(161.15 mg, 0.92 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 1 h 及然後於室溫攪拌 24 h，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(75 mg, 0.43 mmol)。將反應混合物於室溫再攪拌 6 天。於此期間，另加入 5 份硼酸(總計 375 mg, 2.15 mmol)。之後，將生成的反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，及分離出 91 mg 的所欲化合物為仍含有某些雜質之非對映異構物混合物。

以製備式對掌 HPLC 進一步純化，得到二種純的、分離的非對映異構物[樣本製備：90 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm , 250 x 20 mm；溶離劑：異己烷/乙醇 80 : 20；流速：15 ml/min；溫度：35°C；UV 偵測：220 nm]。分離後，將先溶離出 20 mg 的非對映異

構物 1(實例 67)，和後溶離出 21 mg 的非對映異構物 2(實例 68)單離。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.01$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.22$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 35°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.66(quin, 1H), 5.01-5.14(m, 2H), 5.53(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.48-7.70(m, 5H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 68

2-{{1-(2-氯-3-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮
(非對映異構物 2)

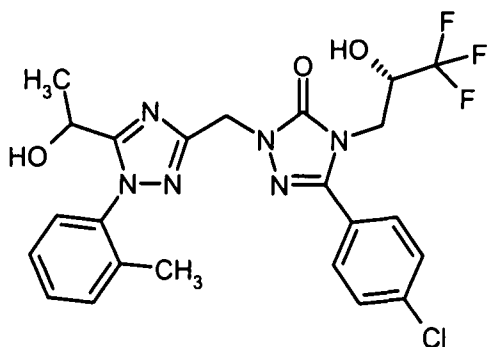
LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.01$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 561(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 7.94$ min, d.e. = 100% [管柱 : Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 70 : 30 + 0.2% TFA 和 1%水 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 35°C ; UV 偵測 : 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.40(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.66(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.53(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.49-7.70(m, 5H), 7.72-7.78(m, 2H).

實例 69

5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(400 mg, 0.92 mmol)之吡啶(12 ml)溶液中加入(2-甲基苯基)硼酸(251.32 mg, 1.85 mmol)和乙酸銅(II)(335.75 mg, 1.85 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(62.8 mg, 0.46 mmol, 0.5 eq.)。再攪拌 2 天後，將反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(100 mg, 0.17 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 17.2%, 90%純度)。

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.24$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 523(M+H)^+$

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 98 mg 溶於 2 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 75:25; 流速: 15 ml/min; 溫度: 30°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後，將先溶離出 37 mg 的非對映異構物 1(實例 70)，和後溶離出 39 mg 的非對映異構物 2(實例 71)單離。

實例 70

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(1-羥乙基)-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)

LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.24$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 523(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 7.65$ min, d.e. = 100% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 1.98(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.54(quin, 1H), 5.00-5.12(m, 2H), 5.48(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.31-7.49(m, 4H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.71-7.77(m, 2H).

實例 71

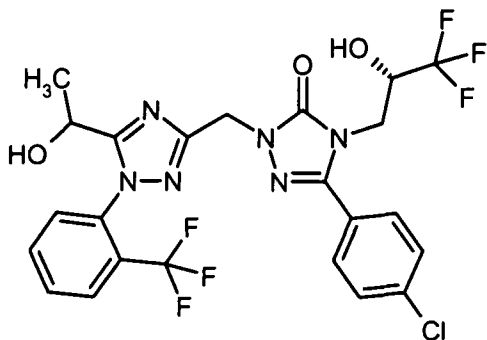
5-(4-氯苯基)-2-([5-(1-羥乙基)-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC: $R_t = 10.27$ min, d.e. = 100% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] 1.37(d, 3H), 1.98(s, 3H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.54(quin, 1H), 5.06(s, 2H), 5.48(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.31-7.49(m, 4H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.71-7.78(m, 2H).

實例 72

5-(4-氯苯基)-2-([5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-([5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(600 mg, 1.11 mmol, 80%純度)之吡啶(14.5 ml)溶液中加入[2-(三氟甲基)苯基]硼酸(421.30 mg, 2.22 mmol)和乙酸銅(II)(402.9 mg, 2.22 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(105 mg, 0.55 mmol, 0.5 eq.)。將反應混合物於室溫另再攪拌至隔夜後，將生成的反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所

欲的化合物(80 mg)為非對映異構物之混合物(產率 12.4%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.19$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 577(M+H)^+$

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備:78 mg 溶於 2 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積:1 ml; 管柱:Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm; 溶離劑:異己烷/乙醇 75:25; 流速:15 ml/min; 溫度:30°C; UV 偵測:220 nm]。分離後,將先溶離出 34 mg 的非對映異構物 1(實例 73), 和後溶離出 30 mg 的非對映異構物 2(實例 74)單離。

實例 73

5-(4-氯苯基)-2-({5-(1-羥乙基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

(非對映異構物 1)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 6.16$ min, d.e. = 100% [管柱:LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑:異己烷/乙醇 70:30; 流速:1 ml/min; 溫度:40°C; UV 偵測:220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 3.84(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.57(quin, 1H), 4.99-5.12(m, 2H), 5.50(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.72-7.76(m, 2H), 7.77-7.90(m, 2H), 7.93-7.99(m, 1H).

實例 74

5-(4-氯苯基)-2-({5-(1-羥乙基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

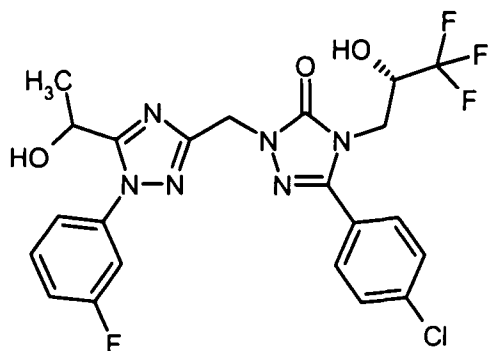
(非對映異構物 2)

分析式對掌 HPLC : $R_t = 8.67$ min, d.e. = 100% [管柱:LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑:異己烷/乙醇 70:30; 流速:1 ml/min; 溫度:40°C; UV 偵測:220 nm].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ [ppm] 1.36(d, 3H), 3.84(dd, 1H), 3.99(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.54-4.62(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.50(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.67-7.71(m, 1H), 7.72-7.90(m, 4H), 7.93-7.98(m, 1H).

實例 75

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(430 mg, 0.795 mmol, 80%純度)之吡啶(10 ml)溶液中加入(3-氟苯基)硼酸(222.432 mg, 1.59 mmol)和乙酸銅(II)(288.75 mg, 1.59 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 5 天，之後由於轉化不完全，加入另外的硼酸(55.6 mg, 0.40 mmol)。將反應混合物再次加熱至 60°C 歷時 2 h，接著於室溫攪拌至隔夜。將生成的反應混合物真空濃縮，然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後，以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4]，並得到所欲的化合物(100 mg, 0.19 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 23.9%)。

LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.99$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 527(M+H)^+$

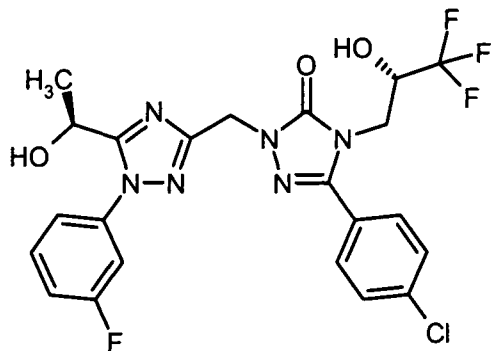
1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.83(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.38(td, 1H), 7.48-7.66(m, 5H), 7.72-7.78(m, 2H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備:97 mg 溶於 4 ml 乙醇/異己烷(1:1);注射體積:1 ml;管柱:Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm;溶離劑:異己烷/乙醇 80:20;流速:15 ml/min;溫度:30°C;UV 偵測:220 nm]。分離後，將先溶離出 36 mg 的(1*S*)-非對映異構物(實例

76), 和後溶離出 40 mg 的(1*R*)-非對映異構物(實例 77)單離。

實例 76

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



LC/MS [方法 3] : $R_t = 1.24$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 527(M+H)^+$

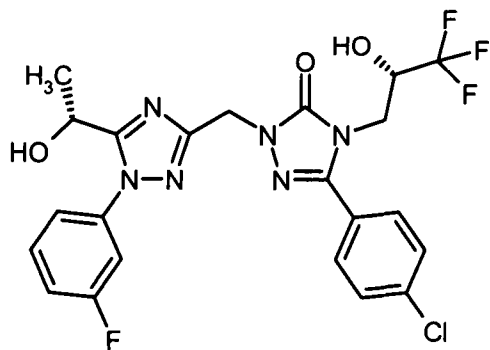
分析式對掌 HPLC : $R_t = 9.71$ min, d.e. = 100% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.23-4.37(m, 1H), 4.82(quin, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.76(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.38(td, 1H), 7.48-7.66(m, 5H), 7.72-7.79(m, 2H).

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(實例 5A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

實例 77

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.93$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 527(M+H)^+$

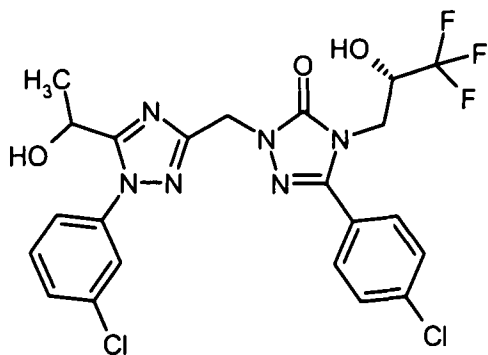
分析式對掌 HPLC : $R_t = 13.60$ min, d.e. = 100% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 40°C ; UV 偵測 : 220 nm].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.83(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.76(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.38(td, 1H), 7.48-7.65(m, 5H), 7.72-7.78(m, 2H).

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(實例 6A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

實例 78

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲

基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(430 mg, 0.795 mmol, 80%純度)之吡啶(10 ml)溶液中加入(3-氯苯基)硼酸(248.59 mg, 1.59 mmol)和乙酸銅(II)(288.75 mg, 1.59 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 2 h 及然後於室溫攪拌 5 天,之後由於轉化不完全,加入另外的硼酸(62.1 mg, 0.40 mmol)。將反應混合物再次加熱至 60°C 歷時 2 h,接著於室溫攪拌至隔夜。將生成的反應混合物真空濃縮,然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後,以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4],並得到所欲的化合物(130 mg, 0.24 mmol)為非對映異構物之混合物(產率 30.1%)。

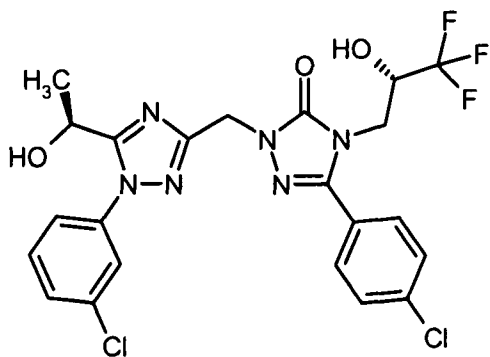
LC/MS [方法 2]: $R_t = 3.19$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 543(M+H)^+$

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.81(q, 1H), 5.02-5.13(m, 2H), 6.89(br. s, 1H), 7.56-7.67(m, 5H), 7.72-7.79(m, 3H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物[樣本製備: 128 mg 溶於 4 ml 乙醇/異己烷(1:1); 注射體積: 1 ml; 管柱: Daicel Chiralcel[®] OX-H 5 μm , 250 x 20 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 80:20; 流速: 15 ml/min; 溫度: 30°C; UV 偵測: 220 nm]。分離後,將先溶離出 52 mg 的(1*S*)-非對映異構物(實例 79),和後溶離出 49 mg 的(1*R*)-非對映異構物(實例 80)單離。

實例 79

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



LC/MS [方法 2]: $R_t = 3.14$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 543(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 9.96$ min, d.e. = 100% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 35°C ; UV 偵測 : 220 nm].

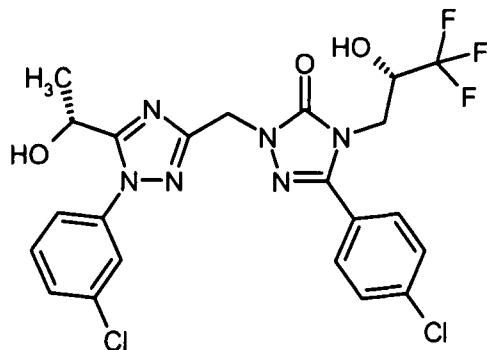
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 4.81(quin, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.76(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.56-7.66(m, 5H), 7.71-7.79(m, 3H).

^{13}C NMR(125 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 21.3, 42.1, 42.2, 59.6, 65.5, 123.0, 124.5, 124.6, 125.3, 128.5, 128.9(2x), 130.0(2x), 130.7, 133.0, 135.2, 138.2, 144.8, 153.1, 157.8, 158.6.

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1S)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(實例 5A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

實例 80

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1R)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



LC/MS [方法 2] : $R_t = 3.15$ min ; MS [ESIpos] : $m/z = 543(\text{M}+\text{H})^+$

分析式對掌 HPLC : $R_t = 14.41$ min, d.e. = 100% [管柱 : LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm ; 溶離劑 : 異己烷/乙醇 80 : 20 ; 流速 : 1 ml/min ; 溫度 : 35°C ; UV 偵測 : 220 nm].

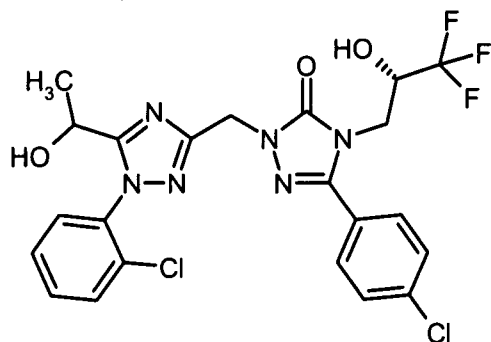
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] 1.47(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.24-4.37(m, 1H), 4.81(quin, 1H), 5.07(s, 2H), 5.76(d, 1H), 6.90(d, 1H),

7.56-7.66(m, 5H), 7.71-7.79(m, 3H).

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(實例 6A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

實例 81

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物混合物)



於 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(2.10 g, 3.88 mmol, 80%純度)之吡啶(50 ml)溶液中加入(2-氯苯基)硼酸(1.214 g, 7.76 mmol)和乙酸銅(II)(1.410 g, 7.76 mmol)。將反應混合物加熱至 60°C 歷時 1 h 及然後於室溫攪拌 5 天,之後由於轉化不完全,加入另外的硼酸(303 mg, 1.94 mmol)。於室溫另再攪拌 2 天後,將生成的反應混合物真空濃縮,然後以 MTBE 稀釋及以鹽酸水溶液(0.5 M)中止反應。相分離後,以 MTBE 萃取水層二次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥、過濾並真空濃縮。將粗產物以製備式 HPLC 純化[方法 4],並得到所欲的化合物(580 mg, 1.01 mmol, 95%純度)為非對映異構物之混合物(產率 26.1%)。

LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 543(M+H)^+$

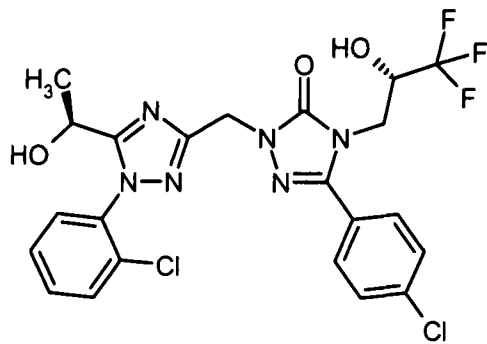
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.9 [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.55-4.64(m, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 6.85-6.94(m, 1H),

7.50-7.65(m, 5H), 7.67-7.78(m, 3H).

以製備式對掌 HPLC 分離二種非對映異構物(SFC)[樣本製備：575 mg 溶於 35 ml 甲醇；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 μ m, 250 x 20 mm；溶離劑：二氧化碳/甲醇 70：30；流速：80 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：210 nm]。分離後，將先溶離出 206 mg 的(1*S*)-非對映異構物(實例 82)，和後溶離出 189 mg 的(1*R*)-非對映異構物(實例 83)單離。

實例 82

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



LC/MS [方法 3]： $R_t = 1.24$ min；MS [ESIpos]： $m/z = 543(M+H)^+$

分析式對掌 HPLC： $R_t = 8.34$ min, d.e. = 100% [管柱：LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm；溶離劑：異己烷/乙醇 70：30；流速：1 ml/min；溫度：40°C；UV 偵測：220 nm].

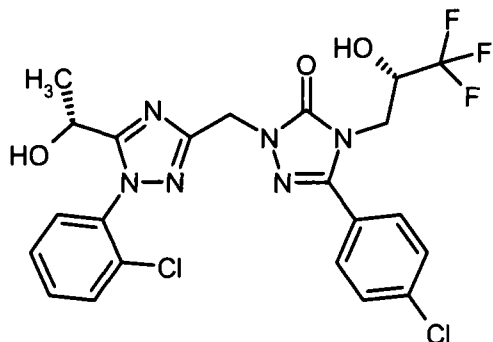
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)： δ [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br. s, 1H), 4.59(q, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.50(br. s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.50-7.65(m, 5H), 7.67-7.78(m, 3H).

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(實例 5A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

實例 83

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲

基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



分析式對掌 HPLC: $R_t = 11.88$ min, d.e. = 98.1% [管柱: LUX Cellulose-4, 5 μ m, 250 x 4.6 mm; 溶離劑: 異己烷/乙醇 70:30; 流速: 1 ml/min; 溫度: 40°C; UV 偵測: 220 nm].

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.54-4.65(m, 1H), 5.07(s, 2H), 5.51(br. s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.50-7.65(m, 5H), 7.68-7.79(m, 3H).

藉由以對映純的非對映異構物 5-(4-氯苯基)-2-({5-[(1R)-1-羥乙基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(實例 6A)作為起始物另外進行相同反應並以分析式對掌 HPLC 比較二種個別產物來決定化合物的絕對立體化學。

B. 生物活性之評估

縮寫和首字母縮寫:

Acc. No.	登錄號
AVP	精胺酸加壓素
B_{\max}	最大配體結合力
BSA	牛血清白蛋白
cAMP	環腺苷單磷酸
Cat. No.	型號
cDNA	互補去氧核糖核酸
CHO	中國倉鼠卵巢
CRE	cAMP 反應元件

Ct	循環閥值
DMEM/F12	杜氏改良伊格爾培養基/漢氏 F12 培養基(1 : 1)
DNA	去氧核糖核酸
DTT	二硫蘇糖醇
EC ₅₀	半致效應濃度
EDTA	乙二胺四乙酸
FAM	羧基螢光素琥珀醯亞胺酯
f.c.	最終濃度
FCS	胎牛血清
HEPES	4-(2-羥乙基)哌啶-1-乙磺酸
IC ₅₀	半-最大抑制濃度
K _d	解離常數
K _i	抑制劑之解離常數
mRNA	信使核糖核酸
PBS	磷酸緩衝食鹽水
p.o.	口服，經口
RNA	核糖核酸
RTPCR	即時聚合酶鏈鎖反應
SPA	閃爍親近分析
TAMRA	羧基四甲基羅丹明
TRIS	2-胺基-2-羥甲基丙-1,3-二醇

本發明化合物活性之驗證可經由本項技術熟知的活體外及活體內分析來進行。例如，可使用下列分析來驗證本發明化合物之活性。

B-1. 測定加壓素受體活性之活體外細胞分析

從人類、大鼠和狗鑑別 V1a 和 V2 加壓素受體之促效劑和拮抗劑以及本發明化合物活性之定量係使用重組細胞株來進行。這些細胞株係源自倉鼠卵巢上皮細胞(中國倉鼠卵巢, CHO K1, ATCC : American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA)。試驗細胞株係組成上表現人類、大

鼠或狗 V1a 或 V2 受體。就 $G_{\alpha q}$ -結合 V1a 受體之情況，亦以修飾形式的鈣-敏感光蛋白水母素(aequorin)(人類和大鼠 V1a)或澳貝林(obelin)(狗 V1a)，穩定轉染細胞，其在以共因子腔腸素(coelenterazine)重建後，當游離的鈣濃度增加時發射光線[Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327(1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, *Gene* 153(2), 273-274(1995)]。所生成的加壓素受體細胞，藉由胞內釋放鈣離子來回應重組表現的 V1a 受體刺激，其可藉由所產生的光蛋白冷光來定量。於 CRE-反應性啟動子的控制下，將 G_s -結合的 V2 受體穩定地轉染至表現螢火蟲螢光酶基因之細胞株中。V2 受體活化，經由 cAMP 增加，引發 CRE-反應性啟動子活化，藉此引發螢火蟲螢光酶表現。由 V1a 細胞株光蛋白所發射的光以及由 V2 細胞株之螢火蟲螢光酶所發射的光，係對應個別加壓素受體之活化或抑制。使用適合的照度計偵測細胞株之生物發光[Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237(1996)]。

試驗過程：

加壓素 V1a 受體細胞株：

在分析前一天，將細胞鋪在 384-孔微量滴定盤之培養基上(DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM 麩醯胺酸, 10 mM HEPES, 5 $\mu\text{g/ml}$ 腔腸素)並於細胞培養器中培養(96%濕度, 5% v/v CO_2 , 37°C)。在分析當天，將各種濃度的試驗化合物放置在微量滴定盤的孔槽中 10 分鐘，之後加入 EC_{50} 濃度的促效劑[Arg⁸]-加壓素。以照度計立即測量所產生的光訊號。

加壓素 V2 受體細胞株：

在分析前一天，將細胞鋪在 384-孔微量滴定盤之培養基上(DMEM/F12, 2% FCS, 2 mM glutamine, 10 mM HEPES)並於細胞培養器中培養(96%濕度, 5% v/v CO_2 , 37°C)。在分析當天，各種濃度的試驗化合物和 EC_{50} 濃度的促效劑[Arg⁸]-加壓素一起加入孔槽中，並將滴定盤於細胞培養器中培養 3 小時。在加入細胞解離劑 Triton™ 和螢光素基質後，以照度計測量螢火蟲螢光酶之發光。

下表 1A 係列出以人類 V1a 或 V2 受體轉染細胞株所得來的本發明化合物之個別 IC₅₀ 值(包括非對映異構物混合物以及分離的、對映純的非對映異構物)：

表 1A

實例 編號	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]
1	0.0060	0.0025
2	0.0050	0.0087
3	0.0010	0.0056
4	0.0004	0.0053
5	0.0004	0.0018
6	0.0106	0.0017
7	0.0076	0.0026
8	0.0012	0.0107
9	0.0004	0.0023
10	0.0014	0.0014
11	0.0004	0.0003
12	0.0013	0.0011
13	0.0062	0.0014
14	0.0013	0.0004
15	0.0384	0.0041
16	0.0031	0.0060
17	0.0027	0.0034
18	0.0141	0.0086
19	0.0124	0.0014
20	0.0038	0.0008
21	0.0578	0.0022
22	0.0244	0.0023

實例 編號	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]
23	0.0122	0.0009
24	0.1200	0.0020
25	0.0072	0.0036
26	0.0031	0.0030
27	0.0437	0.0077
28	0.0013	0.0002
29	0.0029	0.0002
30	0.0716	0.0004
31	0.0016	0.0009
32	0.0009	0.0010
33	0.0016	0.0023
34	0.0004	0.0012
35	0.0005	0.0016
36	0.0008	0.0028
37	0.0005	0.0007
38	0.0006	0.0009
39	0.0015	0.0035
40	0.0015	0.0072
41	0.0018	0.0079
42	0.0051	0.0127
43	0.0062	0.0012
44	0.0061	0.0012

實例 編號	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]
45	0.0921	0.0033
46	0.0063	0.0021
47	0.0189	0.0037
48	0.0032	0.0024
49	0.0018	0.0126
50	0.0013	0.0100
51	0.0030	0.0223
52	0.0039	0.0004
53	0.0079	0.0018
54	0.0397	0.0016
55	0.0148	0.0042
56	0.0024	0.0014
57	0.0382	0.0082
58	0.0002	0.0015
59	0.0005	0.0024
60	0.0005	0.0052
61	0.0032	0.0002
62	0.0078	0.0009
63	0.0516	0.0019
64	0.0081	0.0051
65	0.0025	0.0033
66	0.0040	0.0019
67	0.0021	0.0027
68	0.0033	0.0013
70	0.0005	0.0011
71	0.0006	0.0021

實例 編號	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]
73	0.0011	0.0070
74	0.0022	0.0247
75	0.0029	0.0066
76	0.0025	0.0051
77	0.0125	0.0135
78	0.0104	0.0031
79	0.0036	0.0017
80	0.0463	0.0051
82	0.0007	0.0023
83	0.0010	0.0067

表 1A 所列的 IC_{50} 數據係驗證本發明化合物為高效的加壓素 V1a 和 V2 受體之雙重拮抗劑。

就比較目的，被認為最接近先前技術代表(參照國際專利申請案 WO 2011/104322-A1 及其中所述的實例化合物)之所選的苯基-三唑和咪唑衍生物亦以上述的細胞 V1a 和 V2 分析進行試驗。這些由人類 V1a 或 V2 受體轉染之細胞株所得來的化合物 IC_{50} 值係列於下表 1B：

表 1B

實例編號	IC_{50} [μ M]	hV1a	IC_{50} hV2 [μ M]
WO 2011/104322			
54	0.0166		0.0564
56	0.0013		0.0067
60	0.0542		0.0326
68	0.0060		0.0083
101	0.0422		0.0238
110	0.0152		0.0043

B-2.放射性結合分析

以一放射性結合競爭 SPA 分析，使用表現個別的人類、大鼠和狗加壓素 V1a 和 V2 受體之重組 CHO 細胞株的膜部份，測定 IC_{50} 和 K_i 值。這些細胞係衍生自倉鼠卵巢上皮細胞(中國倉鼠卵巢, CHO K1, ATCC：American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA)。此外，將細胞以人類、大鼠或狗加壓素 V1a 和 V2 受體穩定轉染。將膜製備物進行如下所述之放射性受體結合競爭分析。

將個別的加壓素受體-轉染之 CHO 細胞以適當的數量於含有 DMEM/F12, 10% FCS, 15 mM HEPES, 1 mg/ml G418 之 T-175 燒瓶中生長並置於細胞培養器中培養(96%濕度, 5% v/v CO_2 , 37°C)。在達到適當的滿度後，收集細胞供膜製備之用。將細胞括到 PBS 中並藉由於室溫以 200 x g 緩和離心 5 min 形成小團塊。將團塊再懸浮於 PBS 中並再次離心。再次重複此步驟後，將生成的團塊於 -80°C 急速冷凍 30 min。將冷凍的團塊再

懸浮於冰冷的製備緩衝液中(50 mM TRIS, 2 mM EDTA, 2 mM DTT, cOmplete 蛋白酶抑制劑混合液)並以 2000 rpm 均質 35 秒(Polytron PT3000, Kinematica)。將均質液於冰上冷卻 2 min，並再均質二次。將生成的均質液於 4°C 以 500 x g 離心 10 min。於 4°C 以 4500 x g 離心 20 min 讓膜形成團塊，再懸浮於儲存緩衝液中(7.5 mM TRIS, 12.5 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 250 mM 蔗糖, cOmplete 蛋白酶抑制劑混合液)並以 2000 rpm 均質 2 秒(Polytron PT3000, Kinematica)。使用 BCA 蛋白分析(Thermo Scientific Pierce)測定蛋白濃度，並將膜製備物儲存於-80°C。在使用當天，將各等份溶解並簡短渦旋攪拌。

就測定試驗化合物之受體結合親合力，係如下設定 SPA 分析。測定各膜製備物之 K_d 和 B_{max} 值。從這些數據，SPA 微珠之數目(WGA PVT 微珠, PerkinElmer, 200 μg/孔)、放射性配體之濃度(³H-AVP, PerkinElmer, 2.431 TBq/mmol, f.c. 1-2 x K_d)和個別膜製備物的量(10 μg 蛋白/孔)係符合 96-孔盤中結合緩衝液(50 mM TRIS, 0.2% BSA)的分析體積(100 μl)。以結合緩衝液稀釋試驗化合物(f.c. 10⁻⁴ M 至 10⁻¹² M)並進行分析。將測定盤於室溫緩和震盪 1-3 小時並另外培養 1-2 小時。使用β-計數器(1450 Microbeta Trilux)測量結合的³H-AVP 所產生的訊號。從這些結果，使用 GraphPad Prism 計算試驗化合物之 IC₅₀ 和 K_i 。

B-3. 偵測加壓素 V1a 受體拮抗劑對調節促纖維化基因之作用的細胞活體外分析

細胞株 H9C2(American Type Culture Collection No. CRL-1446)，為分離自心臟組織之心肌細胞類型，係以高複製數內源性表現加壓素 V1A 受體 AVPR1A，然而未偵測到 AVPR2 表現。就受體拮抗劑抑制 AVPR1A 受體-依賴的基因表現調節作用之細胞分析，過程係如下：

將 H9C2 細胞植入 6-孔微量滴定盤中，以 2.0 ml 的 Opti-MEM 培養基(Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA, Cat. No. 11058-021)進行 50 000 個細胞/孔之細胞密度的細胞培養並置於細胞培養器中(96%濕度, 8% v/v CO₂, 37°C)。24 小時後，將三個孔槽之套組(三重覆)裝入媒劑溶液(負性對照)

及加壓素溶液([Arg⁸]-加壓素乙酸鹽, Sigma, 型號 V9879), 或試驗化合物(溶於媒劑: 含有 20% v/v 乙醇的水)及加壓素溶液。在此細胞培養中, 最終的加壓素濃度為 1 nM。將小量的試驗化合物溶液加到細胞培養中, 使得細胞分析中乙醇不超過 0.03%的最終濃度。培養 5 小時後, 將培養上清液於抽氣下抽出, 將吸附的細胞以 350 μ l 的 RLT 緩衝液(Qiagen, Cat. No. 79216)解離, 並使用 RNeasy 套組(Qiagen, 型號 74104)從解離液中分離 RNA。接著 DNase 消化(Invitrogen, Cat. No. 18068-015), cDNA 分析(Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3800)及 RTPCR(pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Belgium)。所有的程序係根據試劑製造商的操作方法來進行。RTPCR 之引子組係以 mRNA 基因序列(NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base)為基礎使用帶有 6-FAM TAMRA-標定探針之 Primer3Plus 程式來選擇。用於測定各分析批件之細胞中相對 mRNA 表現的 RTPCR 係使用 Applied Biosystems ABI Prism 7700 Sequence Detector 以 384-孔微量滴定盤模式, 根據儀器操作說明來進行。相對基因表現係參照核糖體蛋白 L-32 基因(GenBank Acc. No. NM_013226)之表現量, 以 δ - δ Ct 值代表[Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS, December 11, 1997(updated 10/2001)], 且 Ct 之閾值 Ct = 35。

B-4.偵測心血管效應之活體內分析: 麻醉大鼠中之血壓測量(加壓素挑戰模型)

於 K 他命(ketamine)/甲苯噻(xylazine)/戊巴比妥(pentobarbital)注射麻醉下的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(250-350 g 體重)中, 將預先填入含肝素(500 IU/ml)等張氯化鈉溶液之聚乙烯管(PE-50, Intramedic[®])導入頸靜脈和股靜脈然後紮緊。經由一靜脈入口, 在注射器的幫助下, 注射加壓素; 經由第二靜脈入口投予試驗物質。就測定血壓收縮壓, 係將一壓力導管(Millar SPR-320 2F)紮入頸動脈中。動脈導管係與一壓力傳導器相連接, 該壓力傳導器係將其訊號傳給配置有適合記錄軟體之記錄電腦。在一典型的實驗中, 實驗動物係以 10-15 min 的時間間隔以定義量的 Arg-加壓素

(30 ng/kg)之等張氯化鈉溶液投予 3-4 劑連續團注。當血壓再次達到起初的程度時，以後續連續輸注，大量投予溶於適當溶劑的試驗物質。之後，在定義的時間間隔(10-15 min)，再次投予與開始時相同量的 Arg-加壓素。以血壓值為基礎，測定試驗物質對抗 Arg-加壓素之高血壓效應的程度。對照組動物僅接受溶劑而非試驗物質。

在靜脈內給藥後，本發明化合物，相較於溶劑對照組，抑制了由 Arg-加壓素所造成的血壓增加。

B-5.偵測心血管效應之活體內分析：豢養於代謝籠中之意識清醒大鼠的利尿研究

以自由進食(Altromin)和飲水飼養偉司特大鼠(220-450 g 體重)。在實驗期間，個別於適合此重量類型之大鼠的代謝籠中(Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg)讓動物自由飲水 4 至 8 小時或至高 48 小時。在實驗開始時，將試驗物質以 1 至 3 ml/kg 體重之適合媒劑之量藉由管餵投予至胃中。對照組動物僅接受媒劑。對照組和物質試驗係平行在相同天進行。對照組和物質-劑量組係由 4 至 8 隻動物所組成。在實驗期間，將動物排出的尿液持續收集於位於籠子底部的接受器中。個別測定各動物之每時間單位的尿液體積，並以標準的火焰光度法測量尿液電解質的濃度。在實驗開始之前，先測量個別動物的體重。

在口服給藥後，相較於媒劑對照組的施用，本發明化合物造成尿液排泄增加，其基本上係以水排出增加(利尿作用)為基礎。

下表 2A 係顯示相對於對照組(= 100%)，就二種不同劑量的本發明例示化合物所觀察到的尿液排泄：

表 2A

實例 編號	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]
1	0.3	194	3.0	588
2	0.3	194	3.0	588

實例 編號	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]
3	0.3	89	3.0	450
4	0.3	91	1.0	190
5	0.3	166	1.0	438
6	0.3	132	1.0	439
11	0.3	159	3.0	443
12	0.3	96	3.0	323
14	-	-	1.0	753
15	0.3	412	3.0	1085
17	0.3	404	1.0	819
29	0.3	404	1.0	983
70	0.3	139	3.0	595
76	0.3	350	3.0	1257
79	0.3	612	3.0	1312
82	0.3	220	3.0	828
83	0.3	279	3.0	1094

就比較性目的，被認為最接近先前技術代表(參照國際專利申請案 WO 2011/104322-A1 和文中所述的實例化合物)之所選的苯基-三唑和咪唑衍生物亦以此分析來試驗利尿效用。相對於溶劑對照組(= 100%)，就二種不同劑量所觀察到的尿液排泄變化係如下表 2B 所示：

表 2B

實例編號 WO 2011/104322	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs. 對照組 = 100%]
54	0.3	85	3.0	188
56	0.3	128	3.0	85

實例編號 WO 2011/104322	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs.對照組= 100%]	p.o.劑量 [mg/kg]	尿液量 [% vs.對照組 = 100%]
60	0.3	96	3.0	84
68	0.3	87	3.0	121
101	0.3	111	3.0	255
110	0.3	114	3.0	274

表 2A 和 2B 所顯示的結果驗證了本發明化合物在活體內明顯更有效：3 mg/kg p.o.劑量的本發明之試驗實例，相對於媒劑對照組，造成大於三倍，在某些案例中大於十倍的尿液量增加，且大部分的實例在 0.3 mg/kg 或 1 mg/kg 口服劑量時，已具有實質的促排水活性。此項與被認為最接近先前技術代表之苯基-三唑和咪唑衍生物(其在低於 3 mg/k 口服劑量時並無效而在 3 mg/kg 時具些微效用)相反。

B-6.偵測心血管效應之活體內分析：麻醉狗中之血液動力學分析

將重量介於 10 至 15 kg 的雄性米格魯犬(Beagle, Marshall BioResources)以戊巴比妥麻醉(30 mg/kg i.v., Narcoren[®], Merial, Germany)進行外科手術和血液動力學及功能檢測。泮庫溴銨(Pancuronium bromide)(2 mg/動物 i.v., Ratiopharm, Germany)另外作為肌肉鬆弛劑。將狗插管並送入氧/週圍空氣混合物(40/60%，約 3-4 L/min)。送氣係使用來自 GE Healthcare(Avance)的呼吸器來進行並使用一分析器(Datex-Ohmeda, GE)監測。以戊巴比妥連續輸液(50 µg/kg/min)持續麻醉；使用吩坦尼(fentanyl)作為止痛劑(10-40 µg/kg/h)。戊巴比妥的替代物係使用異氟烷(isoflurane)(1-2%體積比)。

在準備介入中，狗係安裝一心臟起搏器。在第一次藥物試驗(亦即實驗開始)的前 21 天，將一來自 Biotronik(Logos[®])之心臟起搏器植入皮下皮膚袋並經由起搏器電極與心臟接觸，此電極係經由外頸靜脈，以穿透照射推進，進入右心室。之後移除所有的裝置，並讓狗從麻醉中自發清醒。另

再 7 天後(亦即第一次藥物試驗的前 14 天)，啟動上述起搏器，並以每分鐘 220 下的頻率刺激心臟。

實際的物質試驗實驗係在起搏器刺激開始後，使用下列儀器進行 14 和 28 天：

- 導入一導尿管供導尿及測量尿液流量；
- 連接 ECG 至四肢供 ECG 測量；
- 將一填充氯化鈉溶液之 Fluidmedic[®] PE 300 管導入股動脈；此管係與一血壓感測器(Braun Melsungen, Germany)相連接，供測量全身血壓；
- 經由左心房或經由牢固在頸動脈之接口導入一 Millar Tip 導管(350 PC 型, Millar Instruments, Houston, USA)，供測量心臟血液動力學；
- 經由頸靜脈將一 Swan-Ganz 導管(CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, USA) 導入肺動脈，供測量心輸出量、氧氣飽和度、肺動脈壓和中樞靜脈壓；
- 將一靜脈導管置入頭靜脈，供輸注戊巴比妥、液體置換及血液採樣(測定試驗物質的血漿量或其他臨床血液值)；
- 將一靜脈導管置入隱靜脈，供輸注吩坦尼及投予試驗物質；
- 連續輸注加壓素(Sigma, 4 mU/kg/min)；然後於加壓素輸注下投予並評估二種劑量的試驗化合物。

若需要，增幅主要訊號(ACQ 7700 增幅器, DataSciences Inc., Minnea-polis, USA, 或 Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA)及隨後送入 Ponemah 系統(DataSciences Inc., Minneapolis, USA)進行評估。訊號在整個實驗期間係持續記錄，且進一步以軟體數字化處理並在 30 秒內平均。

雖然本發明已參照特定實施例加以揭示，但顯而易見的，在不悖離本發明的真實精神和範圍下，其他熟習本項技術者可設計出本發明之其他實施例和變化。申請專利範圍希望係視為包括此等實施例和等同的變化。

C.有關醫藥組成物之實例

本發明之醫藥組成物可如下說明：

無菌靜脈內(i.v.)溶液：

5 mg/mL 所欲的本發明化合物之溶液可使用無菌、注射用水來製造，且若需要調整 pH。將此溶液以無菌的 5%右旋糖稀釋供投予 1-2 mg/mL 及作為於約 60 分鐘內靜脈輸注給藥。

供靜脈內(i.v.)給藥之凍乾粉末：

無菌製備物可以(i)100–1000 mg 的所欲本發明化合物，(ii)32–327 mg/mL 檸檬酸鈉，及(iii)300–3000 mg Dextran 40，製備成凍乾粉末。以無菌、可注射食鹽水或 5%右旋糖重建成 10 至 20 mg/mL 的濃度，將其進一步以食鹽水或 5%右旋糖稀釋到 0.2 至 0.4 mg/mL，並經由靜脈內團注或 1-60 分鐘內的靜脈輸注來給藥。

肌肉內懸浮液：

可製備下列溶液或懸浮液供肌肉內注射：

50 mg/mL 的所欲、不溶於水的本發明化合物；5 mg/mL 羧甲基纖維素鈉；4 mg/mL Tween 80；9 mg/mL 氯化鈉；9 mg/mL 苯甲醇。

硬殼膠囊：

藉由將 100 mg 的所欲、粉狀本發明化合物、150 mg 的乳糖、50 mg 的纖維素和 6 mg 的硬脂酸鎂填入標準的二件式硬式明膠膠囊，製備大量的單位膠囊。

軟式明膠膠囊：

製備所欲的本發明化合物溶於食用油，例如大豆油、棉籽油或橄欖油之混合物並藉由正排氣式幫浦注射至融鑄的明膠中，形成含有 100 mg 活性成份的軟式膠囊。清洗膠囊並乾燥。所欲的本發明化合物可溶於聚丙二醇、甘油和山梨醇之混合物，用以製備水溶性的醫藥混合物。

錠劑：

以習用的製程製備大量的錠劑，使得單位劑量為 100 mg 的所欲本發明化合物、0.2 mg 的膠體二氧化矽、5 mg 的硬脂酸鎂、275 mg 的微晶纖維素、11 mg 的澱粉和 98.8 mg 的乳糖。可塗覆水溶性或非水溶性膜衣以增加適口性，提升外觀和穩定性，或延遲吸收。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

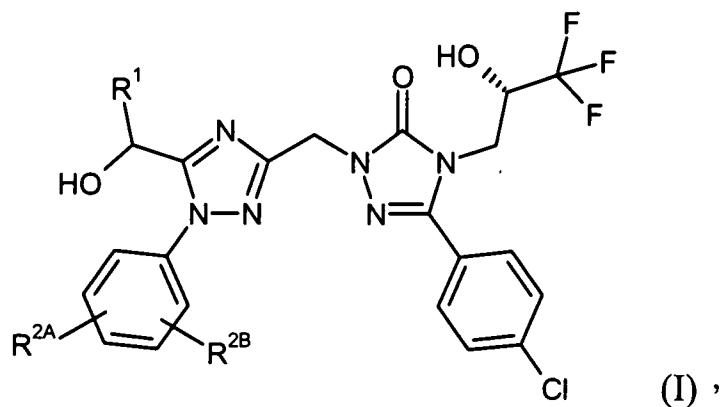
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



其中

R^1 為氫或甲基，

及

R^{2A} 和 R^{2B} 係獨立地由下列組成之群中選出：氫、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

或其醫藥上可接受鹽、水合物及/或溶劑化物。

2. 根據請求項 1 之式(I)化合物，其中

R^1 為氫或甲基，

及

R^{2A} 和 R^{2B} 係獨立地由下列組成之群中選出：氫、氟、氯、甲基和甲氧基，其中 R^{2A} 和 R^{2B} 至少一個不為氫，

或其醫藥上可接受鹽、水合物及/或溶劑化物。

3. 根據請求項 1 或 2 之式(I)化合物，其中該化合物係由下列組成之群中選出：

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(3-氯苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-{{[1-(3-氟苯基)-5-(羥甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(羥甲基)-1-(2-甲基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

2-({1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)；

2-{{1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)；

2-({1-(2-氯-5-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

2-{{1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 1)；

2-{{1-(2-氯-5-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(非對映異構物 2)；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲
基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*R*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

及

5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲
基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

或其醫藥上可接受鹽、水合物及/或溶劑化物。

4. 根據請求項 1、2 或 3 之式(I)化合物，其中該化合物係由下列組成之群
中選出：

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氟苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

5-(4-氯苯基)-2-({1-(3-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

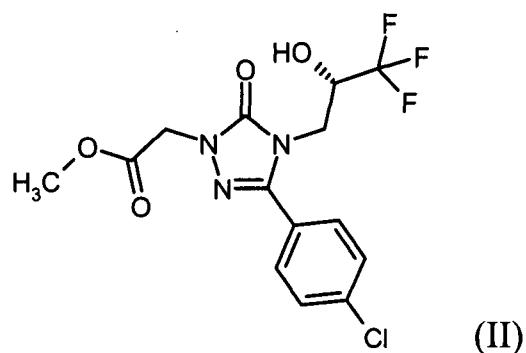
5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*RS*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

及

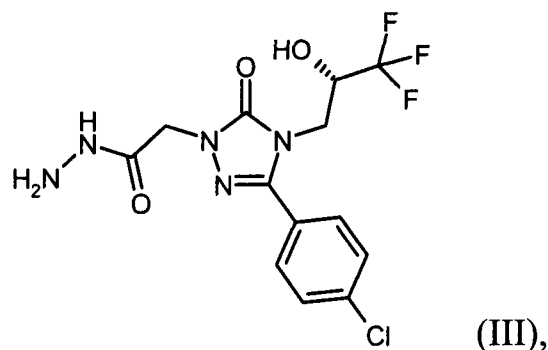
5-(4-氯苯基)-2-({1-(2-氯苯基)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}-
甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮；

或其醫藥上可接受鹽、水合物及/或溶劑化物。

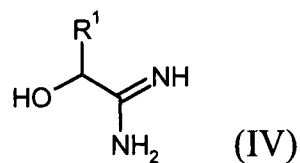
5. 一種製備如請求項 1 至 4 中所定義的式(I)化合物之方法，其特徵為將式(II)化合物



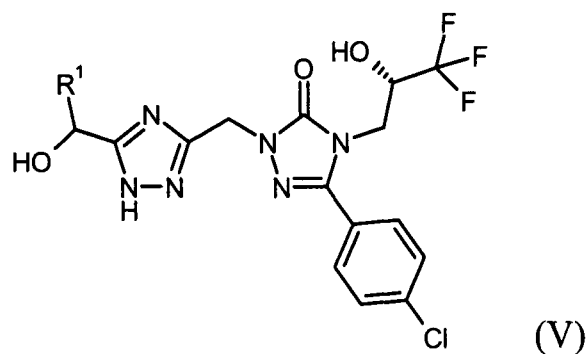
先與肼反應，得到式(III)之醯肼



然後在鹼的存在下，與式(IV)之脘或其鹽縮合，



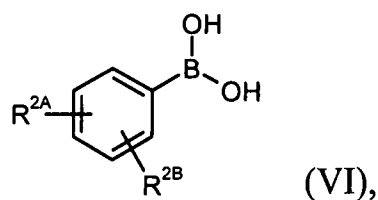
其中 R¹ 具有請求項 1 至 4 中所指之意義，
得到式(V)之 1,2,4-三唑衍生物



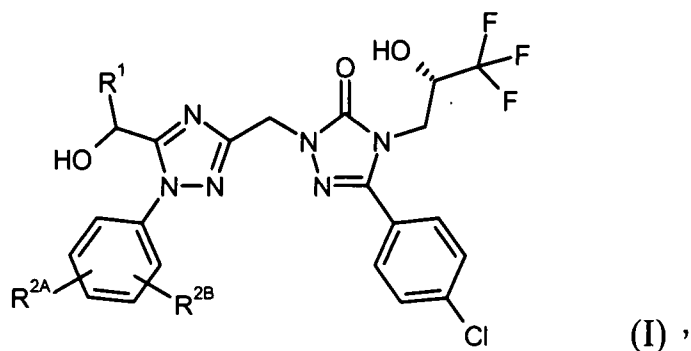
及/或其互變異構物，

其中 R¹ 具有請求項 1 至 4 中所指之意義，

及隨後在銅催化劑和胺鹼的存在下與式(VI)之苯基硼酸偶合



其中 R^{2A} 和 R^{2B} 具有請求項 1 至 4 中所指之意義，
得到式(I)之目標化合物



其中 R^1 、 R^{2A} 和 R^{2B} 具有請求項 1 至 4 中所指之意義，
視需要，若適當，接著(i)將由此得到的式(I)化合物分離成其個別的非對映異構物，及/或(ii)將式(I)化合物，藉由以對應的溶劑及/或酸或鹼處理，轉變成其個別的水合物、溶劑化物、鹽類及/或鹽類的水合物或溶劑化物。

6. 如請求項 1 至 4 中任一項所定義之化合物，係用於治療及/或預防疾病。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項所定義之化合物，係用於治療及/或預防急性和慢性心衰竭、心腎症候群、高容量和等容量低血鈉症、肝硬化、腹水、水腫及 ADH 不當分泌症候群(SIADH)之方法中。
8. 一種如請求項 1 至 4 中任一項所定義之化合物之用途，係用於製造醫藥組成物供治療及/或預防急性和慢性心衰竭、心腎症候群、高容量和等容量低血鈉症、肝硬化、腹水、水腫及 ADH 不當分泌症候群(SIADH)。
9. 一種醫藥組成物，係包括如請求項 1 至 4 中任一項所定義之化合物以及一或多種醫藥上可接受賦形劑。

10. 如請求項 9 之醫藥組成物，其進一步包括一或多種由下列組成之群中選出的另外治療劑：利尿劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、 β -受體阻斷劑、礦物皮質素受體拮抗劑、有機硝酸鹽、NO 供體、可溶性鳥苷酸環化酶之活化劑、可溶性鳥苷酸環化酶之刺激劑和增強收縮力藥劑。
11. 如請求項 9 或 10 中所定義之醫藥組成物，係用於治療及/或預防急性和慢性心衰竭、心腎症候群、高容量和等容量低血鈉症、肝硬化、腹水、水腫及 ADH 不當分泌症候群(SIADH)。
12. 一種於人類或其他哺乳動物中治療及/或預防急性和慢性心衰竭、心腎症候群、高容量和等容量低血鈉症、肝硬化、腹水、水腫及 ADH 不當分泌症候群(SIADH)之方法，其係包括將一治療上有效量之一或多種如請求項 1 至 4 中任一項所定義的化合物，或如請求項 9 至 11 中任一項所定義的醫藥組成物，投予有此需要的人類或其他哺乳動物。